

[課程一2]

審査の結果の要旨

氏名 中村伸哉

本研究では破骨細胞分化において、マスター転写因子として重要性が知られている *Nfatc1* による **genetic** な制御、かつ、ヒストン修飾変化による **epigenetic** な制御を受ける遺伝子を ChIP-seq の手法を用いて同定した。そして、その遺伝子候補群から細胞接着に関与し、免疫グロブリン様構造を持つ *Cadm1* 遺伝子に着目し、その破骨細胞分化・機能に対する役割の解析を行い、下記の結果を得ている。

1. マウスの正常破骨細胞分化系実験により、*Cadm1* が破骨細胞分化において *Nfatc1* 誘導性に発現上昇をきたすことが示された。
2. *Cadm1* 遺伝子欠損マウスの解析により、野生型マウスと比較して大腿骨骨密度の低下が示された。
3. *Cadm1* 遺伝子欠損破骨細胞分化系実験により、正常破骨細胞分化と比較して破骨細胞分化マーカーの軽度の上昇、破骨細胞生存能の軽度の上昇、骨吸収能の上昇がみられた。
4. *Cadm1* 遺伝子欠損破骨細胞の骨吸収能上昇の原因は、破骨細胞が骨吸収する際に骨表面との間に形成するアクチンリングの形成に関与する FAK, Pyk2 というタンパクの発現上昇に起因する可能性が示唆された。

以上、本論文はマウス破骨細胞分化において、**genetic**、**epigenetic** な制御を受ける遺伝子を同定し、その遺伝子群の中の *Cadm1* の解析を行い、*Nfatc1* に制御される負の破骨細胞機能制御遺伝子を新規に発見した。本研究はこれまで未知の、破骨細胞マスター転写因子 *Nfatc1* の新たな負の制御メカニズムの解明につながりうる研究であり、学位の授与に値するものと考えられる。