

審査の結果の要旨

北浦義昭

本研究は胎生期の細胞の運命決定や器官形成に不可欠な因子として知られるヘッジホッグ (Hh) シグナルと、その転写因子 Gli1 の成体での作用を明らかにするため、Gli1 ヘテロマウスを作製し、その骨の生理的状態及び脛骨骨折モデルを用いた病態時の表現型を解析することによって、Gli1 欠損の影響を評価した。さらに、Gli1 強制発現用アデノウイルスを作製し、Gli1 ヘテロマウスの骨折モデルの患部に投与することによって、回復効果についても検討した。以上の検討により、以下の結果を得た。

1. 成体マウスの生理的条件下で、Gli1 ヘテロマウスは WT マウスと比較して、体長、体重には差がないにも関わらず、明確な骨量低下を生じた。
2. Gli1 ヘテロマウスの骨量低下においては、骨形成能の低下と骨吸収能の亢進がみとめられ、アンカップリングな骨のターンオーバーを呈していた。
3. Gli1 ヘテロマウスは骨折の回復過程に於ける軟骨内骨化、及び膜性骨化双方の形成能が低下し、仮骨の形成量が障害された。
4. Gli1 を欠損したマウス頭蓋冠細胞 (OP)、マウス骨髄間質系細胞 (BMSC) に於いては、細胞自律的に骨芽細胞の分化と成熟が障害された。
5. Gli1 欠損により、骨芽細胞から骨細胞様細胞への分化が進行し、この結果、破骨細胞支持能が亢進することによって、破骨細胞分化を促進することが示唆された。
6. Hh-Gli1 は、細胞自律的に、破骨細胞分化に関与しないことが分かった。
7. Gli1 ヘテロマウスを用いた骨折モデルに Gli1 を発現するアデノウイルスベクターを投与することによって、骨折の回復過程で低下していた軟骨内骨化、及び膜性骨化双方の形成能が回復することを *in vivo* レベルで確認した。

以上、本論文は、Hh-Gli1 シグナルが、胎生期だけでなく、成体の骨の恒常性維持に重要な役割を担っていることを明らかにした。さらに、骨芽細胞と破骨細胞のカップリング反応に作用し、リモデリングのバランスを大きく左右する因子であることも示唆された。一方で、Gli2 や Gli3 という他の Gli ファミリーとの関係や、標的遺伝子と作用時期による影響など、解決すべき課題は多い。また、Gli1 完全欠損マウスは全身的影響が大きかった為、本研究は全て Gli1 ヘテロマウスを使用して検討を行ったが、あくまで外見的特徴から全身的影響が少ないと判断しただけである。従って、Gli1 ヘテロマウスに於いて、全身的影響が完全に除外されている保証はない。全身的影響の完全除外には Gli1 flox マウスを作製し、骨芽細胞特異的に Gli1 を欠損させる必要がある。しかしながら、そのような変異マウスに関する報告は、渉猟しえた範囲では現状存在せず、今後の検討課題の一つである。

しかし、本研究によって、Gli1 による成体の骨恒常性維持機構の一端が明らかになったことに加えて、今まで相反すると見られた表現型を論理的に理解するための糸口になると考えられる。これらの理解と、その理解に基づく Hh シグナルの作用時期も含めた精密制御が骨関連疾患の治療や予防戦略の分子的基盤になると期待され、本論文は、学位の授与に値するものと考えられる。