

氏名	梶谷 尚世
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第532号
学位授与年月日	令和元年9月30日
審査委員	主査 教授 内尾 祐司
	副査 教授 大谷 浩
	副査 教授 松崎 有未

論文審査の結果の要旨

テネインX(TNX)は、古典型様エーラス・ダンロス症候群(cIEDS)の原因遺伝子として知られているが、骨代謝に関しては、未だ報告がない。申請者は、TNXの骨代謝への関与を明らかにするために、cIEDSの病態モデル動物であるTNX欠損マウスを用いて、同マウスにおける骨の表現型と骨芽細胞および破骨細胞の分化能について検証した。まず、同マウス大腿骨の非脱灰凍結切片における組織学的解析を行うとともに、マイクロCTを用いて、海綿骨および皮質骨の骨形態解析を行った。結果、組織学的には骨梁および皮質骨厚が減少した。また、骨形態解析では、4週、10週、8ヵ月齢の海綿骨では骨密度が低下し、骨量および骨梁数が減少した。一方、皮質骨は8ヵ月齢で骨量と皮質骨厚が減少した。次に、同マウスの骨髄細胞から分化誘導した骨芽細胞の石灰化量は、野生型細胞とは差がなかったものの、破骨細胞への分化では、TRAP陽性多核化破骨細胞数が野生型細胞に比べ、約6.5倍と著しく増加した。さらに、破骨細胞マーカーである*Nfatc1*, *Destamp*, *Ctsk*, *Mmp9*の発現は、TNX欠損細胞においてそれぞれ1.2倍～1.5倍に上昇した。さらに、Osteo Assay Plateを用いた骨吸収活性では、TNX欠損細胞の骨吸収面は、野生型細胞の約2.5倍に増加した。しかし、マウス大腿骨における破骨細胞マーカー遺伝子の発現は、野生型マウスとTNX欠損マウス間では、有意な差はなかった。以上の結果から、TNX欠損マウスにおける大腿骨骨量減少が、多核化した破骨細胞の増加および骨吸収活性の上昇により生じている可能性が示され、TNXが成体内において破骨細胞の分化もしくは多核化の抑制に寄与していることが明らかとなった。本研究は、TNXを介した新たな骨代謝の一端を明らかにするとともに、cIEDSの病態解明に資するもので、臨床的にも意義のある研究であり、学位授与に値すると判断した。