

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第 号	氏名	丹 藤 世 身
論文審査担当者	主 査 整形外科学 中 村 雅 也		
解剖学	松 尾 光 一	病理学	坂 元 亨 宇
歯科・口腔外科学	中 川 種 昭		
学力確認担当者：		審査委員長：松尾 光一	
		試問日：平成 28 年 2 月 8 日	

### (論文審査の要旨)

論文題名 : Hif1 $\alpha$  is required for osteoclast activation and bone loss in male osteoporosis  
(男性骨粗鬆症における破骨細胞活性化と骨量減少にHif1 $\alpha$ は必須である)

本論文では近年増加傾向である男性骨粗鬆症に対し、テストステロン減少性の骨粗鬆症では低酸素誘導因子であるHIF1 $\alpha$ が破骨細胞を活性化すること、さらにその活性化を抑制することにより骨粗鬆症を予防できる可能性があることを明らかにした。

審査では、HIF1 $\alpha$ の阻害剤を投与することによる全身的な有害事象の有無について問われた。今回の実験ではHIF1 $\alpha$ 阻害剤である2ME2の投与により死亡や異常行動などの明らかな有害事象は見られなかったこと、HIF1 $\alpha$ 阻害作用をもつエルデカルシトールは臨床で投与されていることから、HIF1 $\alpha$ 阻害剤による有害事象は重大なものはないと考えると回答された。次にHIF1 $\alpha$ が骨芽細胞に与える影響について問われた。骨芽細胞に関してはHIF1 $\alpha$ の発現を増強させることにより骨形成が亢進するという報告があり、その機序はVEGFの発現亢進と血管形成促進によるとされている。しかし今回、2ME2の投与によって骨密度の低下はみられず、精巣摘除群では骨密度の上昇がみられているため、HIF1 $\alpha$ 抑制による骨芽細胞への影響は少ないと考えられると回答された。また、テストステロンがHIF1 $\alpha$ を不安定化している機序について問われた。HIF1 $\alpha$  mRNAはテストステロン投与により変化せず、エストラジオールの場合でも、タンパク分解酵素阻害剤やプロテアソーム阻害剤の投与によるHIF1 $\alpha$ タンパクの変化がみられないという先行論文の結果から、翻訳の段階でHIF1 $\alpha$ が制御されている可能性が高いと回答された。さらに、エストロゲンとテストステロンは骨粗鬆症に対して、どちらがよりインパクトがあるのか問われた。マウスではエストロゲンとテストステロンが骨量低下に対して同程度の作用を示すという報告があるが、ヒトではアロマターゼ活性がマウスよりも高いと言われており、エストロゲンの方が骨量に対する影響が大きいという報告もあることから、ヒトではエストロゲンが寄与するところが大きいと思われると回答された。最後に、HIF1 $\alpha$ 阻害剤として2ME2を選択した理由を問われたが、先行論文において2ME2の経口投与により効果が得られていたため選択したと回答された。2ME2はエストラジオールの誘導体であるが、エストロゲン作用については考えなかったかと問われ、2ME2はエストロゲン活性をほとんど示さないことからその作用は無いものと考えていると回答された。

以上のように、本研究は今後さらに検討すべき課題が残されているものの、加齢やテストステロン減少に伴う骨粗鬆症に対し、ホルモン補充の影響を与えること無く骨粗鬆症の予防・治療ができる可能性を示した点において非常に有意義な研究であると評価された。