

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	弘 實 透
論文審査担当者	主 査	整形外科	中 村 雅 也	
	解剖学	松 尾 光 一	機能形態学	久保田 義 顕
	先端医科学	佐 谷 秀 行		
学力確認担当者：			審査委員長：松尾 光一	
			試問日：平成29年 1月18日	
(論文審査の要旨)				
論文題名：Conditional abrogation of <i>Atm</i> in osteoclasts extends osteoclast lifespan and results in reduced bone mass (破骨細胞特異的にATMを欠失した遺伝子改変マウスは破骨細胞の延命により骨量の減少を来す)				
<p>加齢に伴う骨粗鬆症では破骨細胞による骨吸収が亢進しており、その結果、骨量低下が生じると考えられている。本研究では、DNAの修復機構・生体の老化に関わるAtaxia telangiectasia mutated (ATM) に注目し、その破骨細胞における機能解明がなされた。本研究の結果から、破骨細胞特異的にATMを欠失させた遺伝子改変マウス（以下、<i>Atm</i><sup>Ctsk</sup>マウス）では骨量の低下を来しており、その原因として、破骨細胞の延命による骨吸収促進が示唆された。また、ATMは破骨細胞においてNF-<math>\kappa</math>Bシグナルを抑制し、破骨細胞のアポトーシスを誘導する因子であることが明らかにされた。</p> <p>審査では、まず本研究において認められた破骨細胞分化に伴うATMの活性化に、DNA修復機構の変化が関与しているかどうか質問がなされた。破骨細胞分化過程においてDNA損傷の指標である<math>\gamma</math>H2AXの上昇は認められなかったことから、DNA修復機構が関与している可能性は低いと回答された。次にATMの欠失によって、NF-<math>\kappa</math>Bが活性化されるメカニズムについて質問がなされた。詳細は不明であるが、タンパク質ホスファターゼPP2Aを介した調節やATM欠損による活性酸素の上昇が関与している可能性がある、と回答された。さらに本研究からどのような臨床への応用が考慮されるか問われ、ATM活性を調節することで加齢に伴う骨粗鬆症などの骨代謝疾患への介入が期待されると回答された。つづいて、CathepsinK-Creが破骨細胞以外の細胞・組織に発現しているか、また破骨細胞分化の初期段階に相当する単球系細胞において発現しているかが問われた。カテプシンKは骨吸収に必須であり、甲状腺や精子・卵子など一部の細胞で発現が報告されているものの、単球系細胞を含め、破骨細胞以外ではほとんどCathepsinK-Creの発現は認められないと回答された。また、<i>Atm</i><sup>Ctsk</sup>マウスの骨幹端部において観察された破骨細胞数の増加と、破骨細胞の延命との関係について質問がなされた。対照群と比較して<i>Atm</i><sup>Ctsk</sup>マウスの脛骨骨幹端部では、TUNEL染色陽性の破骨細胞数の割合が減少しており、破骨細胞が延命した結果、その細胞数が相対的に増加したと推測されると回答された。さらに<i>Atm</i><sup>Ctsk</sup>マウスで認められた下肢骨長の短縮の原因について質問がなされた。<i>Atm</i><sup>Ctsk</sup>マウスでは骨形成、軟骨形成とも対照群と有意な差はなく、詳細なメカニズムは不明であるが、組織形態計測解析では破骨細胞の分布異常が観察されており、これが間接的に寄与した可能性があるとして回答された。最後に、本研究において雄マウスのみを使用した経緯について質問がなされた。これに対し、ATM欠失マウスでは閉経後骨粗鬆症に類似した病態を呈することが過去の報告から明らかであり、今回の研究では、退行期骨粗鬆症のうち老人性骨粗鬆症の病態解明を主眼と置いたことから、性ステロイドホルモンの影響がより少ない雄マウスを使用したと回答された。</p> <p>以上のように、ATMによるNF-<math>\kappa</math>Bの抑制メカニズムなど、検討すべき課題を残すものの、ATMが破骨細胞のアポトーシスを介して、骨吸収能を間接的に制御していること示した点は新規性が高く、有意義な研究であると評価された。</p>				