

## 博士論文要旨

### 新規骨代謝・骨格形成制御因子としての 転写因子・キナーゼの探索に関する研究

深澤 和也

骨リモデリングは、骨形成を担う骨芽細胞と骨吸収を担う破骨細胞の2種類の細胞によって制御されていることが知られている。骨芽細胞と破骨細胞の機能における絶妙な制御バランスの破綻は大理石骨病や骨粗鬆症といった骨代謝疾患の発症メカニズムに寄与する。これまでに、骨格形成や骨リモデリングにおける骨芽細胞と破骨細胞の細胞分化において重要な役割を担う複数の転写因子が同定されている。

Runt family of transcription factorの1種であるRunx2は骨芽細胞分化のマスターレギュレーターであることが知られている。Osterixは、Zinc finger-containing transcription factorの1種であり、骨芽細胞分化を促進する働きがある。また、Nuclear factor of activated T cells cytoplasmic 1 (NFATc1)は、Receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B (RANK) ligand (RANKL)によって、発現制御される。NFATc1は破骨細胞分化のマスターレギュレーターであることが知られている。

また、骨格形成は、胎生期および生後において、膜性骨化と内軟骨性骨化の2つの異なるプロセスによって制御される。頭蓋骨、鎖骨、顎骨などを含む扁平骨は、間葉系幹細胞が直接骨芽細胞に分化することで促進される膜性骨化によって形成される。前肢 (上腕骨、橈骨、尺骨)、後肢 (大腿骨、脛骨、腓骨)、手足 (中足骨、中手骨、基節骨)は内軟骨性骨化によって制御される。内軟骨性骨化においては、間葉系幹細胞は軟骨細胞へと分化する。軟骨細胞は静止期、増殖期、肥大化、石灰化といった複数のステージを経由して、成熟化していく。肥大化軟骨細胞で形成される軟

骨原基周囲において細胞外マトリックスの石灰化が起こると、ほとんどの肥大化軟骨細胞はアポトーシスを起こす。その後、血管、骨髄細胞、破骨細胞、骨芽細胞が侵入してくるようになり、骨格形成を促進していく。

本研究では、骨リモデリングおよび骨格形成における分子メカニズムの包括的な理解を目的とし、これらの現象に関与する新規転写因子およびキナーゼの同定を試みた。

本研究において、転写因子ATF3は破骨前駆細胞において発現し、病態時における骨吸収や骨リモデリングに重要な細胞増殖を制御することが示唆された。新規骨リモデリング・骨吸収制御因子としてのATF3およびRANK-ATF3-Cyclin D1経路の発見は、破骨前駆細胞の増殖異常に基づく様々な骨代謝疾患に対する新規治療薬の開発基盤の確立に寄与することが期待される。

また、間葉系幹細胞におけるMek5-Erk5経路がSmurf2を介して、Smadsタンパクの安定性を制御することで適切な骨格形成を促すのに必須であることが示された。この知見は、骨格形成に関する分子メカニズムの理解を深めるとともに、軟骨細胞分化の異常を伴う骨格形成異常に関する疾患に対する新規創薬開発の基盤確立に寄与することが期待される。実際、Smurfs-Smads経路はヒトにおいて、がんや加齢性疾患を含む様々な疾患に関与することが報告されている。したがって、Mek5-Erk5-Smurfs-Smads-Sox9経路の構成要素も様々な疾患の新規創薬標的となり得ることが想定される。

## 論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	深澤 和也 ( 新潟県 )
学位の種類	博士（薬科学）
学位記番号	甲 第 2 9 号
学位授与年月日	令和 3 年 3 月 1 0 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学位論文の題名	新規骨代謝・骨格形成制御因子としての転写因子・キナーゼの探索に関する研究
論文審査委員	(主査) 中西 剛
	(副査) 嶋澤 雅光
	(副査) 原 宏和

本論文では、骨リモデリングおよび骨格形成における分子メカニズムの包括的な理解を目的とし、これらの現象に關与する新規転写因子およびキナーゼの同定を試みた。細胞特異的遺伝子改変マウスを用いた解析から、転写制御因子 ATF3 が骨吸収を制御することが明らかとなった。さらに ATF3 は AP-1 依存的な Cyclin D1 の発現調節を介して破骨細胞分化を制御することが認められた。また、MAP キナーゼ Erk5 が適切な骨格形成に必須であることが明らかとなった。Erk5 はユビキチンリガーゼ Smurf2 の活性化に寄与し、Smad タンパク質の分解を促進する働きがあることが示された。さらに、Smad が軟骨細胞分化のマスターレギュレーター Sox9 の転写を活性化することが明らかになった。

以上の結果は、ATF3 や Erk5 がそれぞれ、新規の骨リモデリング制御因子、骨格形成制御因子であることを示す。加えて、ATF3-Cyclin D1 経路が破骨前駆細胞の増殖異常に基づく骨代謝疾患に対する新規治療標的となること、また、Erk5-Smurf2-Smad-Sox9 経路が骨格形成異常を伴う疾患に対する新規治療標的となることが示唆される。本論文は骨系統疾患治療における有望な分子標的を明らかにした点で、博士（薬科学）論文として価値のあるものとして認められる。