

京都大学	博士 (医学)	氏名	奥平修三
論文題目	Quantitative trait locus on chromosome X affects bone loss after maturation in mice (マウスの成熟期以後の骨量減少に影響を及ぼす X 染色体上の遺伝子座)		
(論文内容の要旨)			
<p>【要旨】老化促進モデルマウス(SAM)を用いてコンジェニックマウスを作成し、X 染色体上の遺伝子座 (QTL) が成熟期以後の骨量減少速度に性差をもって関連することを示した。【はじめに】成熟期以後の骨量減少には環境、遺伝、年齢、性別など様々な要因が関係する。遺伝子により骨密度 (BMD) の 50～90% が決定されることが示されているが、X 染色体上の遺伝子と成熟期以後の骨量減少および骨リモデリングとの関係はあまり知られていない。SAM マウス (SAMP2 マウスおよび SAMP6 マウスのオス) を用いた連鎖解析研究から、cortical thickness index (CTI) を指標とした場合、第 11、第 13 および X 染色体が骨量に関係することが示唆されている。先行研究で、第 11 染色体上の QTL は大腿骨の形状に、第 13 染色体の QTL は成長期の骨形成に影響を及ぼすことが明らかとなったが、X 染色体上の QTL の骨量への関与形態については不明である。今回、X 染色体上の QTL (<i>Pbd3</i>) の骨表現型への影響を、SAM マウスを用いて明らかにすることを目的とした。【方法】SAMP6 マウス由来の X 染色体上 QTL (45.6cM) をもち、その他は SAMP2 マウスの遺伝的背景をもつコンジェニックマウス P2.P6-X を作成し、その 4、8 ヶ月令の骨表現型を <math>\mu</math>CT、dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)、骨代謝マーカーおよび動的骨形態計測で解析した。【結果】X 染色体に対するマイクロサテライトマーカーのうち両系統間の多型を示した 18 種を用いてコンジェニックマウス P2.P6-X を作成した。DXA による縦断的な骨密度解析から、その減少度は P2.P6-X メスで 2.67%、SAMP2 メスで 7.34% と、前者の骨密度減少度は後者より有意に少なかった。<math>\mu</math>CT による横断的骨構造解析では bone area fraction (BA/TA, %) および、海綿骨 3 次元骨構造解析である bone volume fraction (BV/TV, %) の経時変化も同様の結果であった。これらの減少度の差異は、いずれも P2.P6-X と SAMP2 メスの間のみに認められオスの間には認められなかった。また、骨代謝マーカー (骨形成マーカー OC (オステオカルシン)、骨吸収マーカー CTx) も性差を示し、4 ヶ月令のメスでは SAMP2 が P2.P6-X より大きな値を示した。メスの動的骨形態計測で、外骨膜性骨形成速度 (bone formation rate) は 4 ヶ月令で P2.P6-X は SAMP2 よりも小さいが、内骨膜性骨形成速度の経時変化は SAMP2 より P2.P6-X の減少度が小さかった。【結論】X 染色体上の 45.6cM の QTL が成熟期以後の骨量減少と骨量減少の性差に関係することを示した。この QTL を持つコンジェニックマウスは、X 染色体上の骨量減少に関係する遺伝子単離のための材料となると考えられる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

老化促進モデルマウス (SAM) の SAMP2 と SAMP6 を用いた実験系で、大腿骨の cortical thickness index (CTI) を指標とした相対的骨量に関連する遺伝子座 (QTL) が第 11、13 および X 染色体上に存在することが報告されている。X 染色体上に SAMP6 の 45.6cM の遺伝領域をもち、他は SAMP2 の遺伝的背景をもつコンジェニックマウス P2.P6-X を作成し、X 染色体上の QTL の骨量に及ぼす影響を調べた。DXA 法を用いた縦断的骨密度解析およびマイクロ CT による横断的骨構造解析 (皮質骨 (2 次元) ・海綿骨 (3 次元)) では、いずれも P2.P6-X の 4 ヶ月令と 8 ヶ月令との間の骨量減少度が SAMP2 より低下していることを認めた。骨代謝マーカー (Osteocalcin, CTx) では、4 ヶ月令で P2.P6-X の骨代謝回転が SAMP2 より減少していたが 8 ヶ月令での差は認めなかった。また、動的骨形態計測では、P2.P6-X の内骨膜性骨形成速度の減少度が SAMP2 より低下していることを認めた。これらの変化がメスのみに認められたことから、X 染色体上の 45.6cM の領域が成熟期以後の骨量減少と骨量減少の性差に関係すると考えられる。

以上の研究は成熟期以後の骨量減少の解明に貢献し、作成されたコンジェニックマウスは X 染色体の骨量減少に関係する遺伝子単離のための材料として寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成 22 年 8 月 24 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降