

京都大学	博士（医学）	氏 名	松村 拓郎
論文題目	Quantitative Trait Locus That Determines the Cross-Sectional Shape of the Femur in SAMP6 and SAMP2 Mice (マウスの大腿骨の横断面形状を決定する遺伝子座)		
(論文内容の要旨)			
【要旨】			
老化促進モデルマウス（SAM）の1系統である SAMP6 を親系統としたコンジェニック、サブコンジェニックマウスを作成することにより、大腿骨の横断面の形状に影響を与える第 11 染色体上の QTL を 10.0-Mbp の領域まで狭めた。			
【はじめに】			
遺伝的な背景が骨の特徴に影響を与えていることが知られているが、どのように多型遺伝子が骨の形状を調節しているかはほとんど知られていない。以前 SAMP2 と SAMP6 を使った連鎖解析の研究にて、cortical thickness index (CTI) を指標とした相対的最大骨量に大きな関連をもつ第 11 染色体上の QTL (<i>Pbd1</i>) を報告した。			
今回の目的は、 <i>Pbd1</i> の骨の表現型に与える影響をさらに明らかにすることと、QTL の領域を狭めることである。			
【材料と方法】			
SAMP2 由来の第 11 染色体の 39-cM 領域をもっていて他は SAMP6 の遺伝的背景であるコンジェニックマウス P6.P2- <i>Pbd1^b</i> を作成した。更に領域を狭めるため、P6.P2- <i>Pbd1^b</i> のより小さな領域を SAMP6 の遺伝的背景に移行したサブコンジェニックマウスを 16 系統作成した。			
作成されたマウスから <i>Pbd1</i> の骨の特性へ与える影響を調べた。real time RT-PCR を用いて、 <i>Pbd1</i> 領域内のすべての候補遺伝子の遺伝子の発現を調べた。			
【結果】			
16 週での P6.P2- <i>Pbd1^b</i> の CTI は、SAMP6 より高かった。これは皮質の厚さではなく、横断面の形状によるものであった。マイクロ CT による形態学的な分析では、CTI や横断面での骨皮質の割合が高かった他のサブコンジェニックの系統と同様に、P6.P2- <i>Pbd1^b</i> の大腿骨の横断面は SAMP6 より前後に扁平化しており、それによって強度がより劣った特性を獲得していた。この特徴は 16 週までの骨の形成の間に獲得されていた。8 週では、CTI が高かったサブコンジェニックの系統では SAMP6 と比べると、石灰沈着率が内骨膜性に顕著に増加し、外骨膜性には顕著に減少していた。			
Pbd1 遺伝子座は 10.0-Mbp の領域に狭められ、遺伝子発現検索では <i>Cacng4</i> が候補遺伝子として示唆された。			
【結語】			
発育段階で内骨膜と外骨膜における骨の形成速度を調節することによって <i>Pbd1</i> はマウス大腿骨の横断面の形状を調節している。			

（論文審査の結果の要旨） 老化促進マウス (SAM) のSAMP2とSAMP6を使って、大腿骨の cortical thickness index (CTI) を指標とした相対的最大骨量に関連をもつ第11染色体上のQTL (<i>Pbd1</i>) が報告されている。本研究では、SAMP2の第11染色体の39-cMの領域をもち他はSAMP6の遺伝的背景であるコンジェニックマウス P6. P2-<i>Pbd1^b</i>を作成した。更にP6. P2-<i>Pbd1^b</i>のより狭い領域をSAMP6の遺伝的背景に移行したサブコンジェニックマウスを16系統作成した。16週でのP6. P2-<i>Pbd1^b</i>のCTIはSAMP6より高く、これは皮質の厚さではなく横断面の形状によるものであった。マイクロCTでは、P6. P2-<i>Pbd1^b</i>はSAMP6より前後に扁平化しており、そのため強度がより劣っていた。CTIが高かったサブコンジェニックの系統は8週で石灰沈着率がSAMP6より内骨膜性に増加・外骨膜性に減少し、形状変化の原因と思われた。<i>Pbd1</i>遺伝子座は10. 0-Mbpの領域に狭められ、遺伝子発現検索では <i>Cacng4</i>が候補遺伝子として示唆された。以上の研究はマウス大腿骨の横断面の形状を調節する遺伝子の働きの解明に寄与するところが多い。 従って、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21年3月25日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、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			