

論文審査の要旨

報告番号	総研第 370 号		学位申請者	今村 勝行
審査委員	主査	原 博 満	学位	博士 (医学・歯学・学術)
	副査	古川 龍彦	副査	堀内 正久
	副査	武田 泰生	副査	橋口 照人

Human Immunodeficiency Virus Type 1 Enhancer-binding Protein 3 Is Essential for the Expression of Asparagine-linked Glycosylation 2 in the Regulation of Osteoblast and Chondrocyte Differentiation

〔 Human Immunodeficiency Virus Type 1 Enhancer-binding Protein 3
の骨軟骨細胞分化調節には糖転移酵素
Asparagine-linked Glycosylation 2 の発現が必須である 〕

転写因子 Human Immunodeficiency Virus Type 1 Enhancer binding Protein (Hivep3) はそのノックアウトマウスの解析により E3 ubiquitin ligase Wwp1 をリクルートし、骨芽細胞分化マスター因子 Runx2 を分解誘導 (ユビキチン化) し骨形成を抑制することが明らかとなっているが、骨芽細胞におけるその他の作用点や、Hivep1 や Hivep2 にも同様の機能や相補的な役割があるか不明である。そこで学位申請者らは Hivep family のマイクロアレイ解析を行い下流の標的遺伝子検索を行い Hivep3 の下流に Asparagine-linked Glycosylation 2 (Alg2) を同定した。Hivep family の骨軟骨細胞分化における機能と Hivep 3 が下流遺伝子として同定された Alg2 を介して骨芽細胞分化を制御するメカニズムを明らかにすることを目的に機能解析を行った。

その結果、以下の知見が明らかとなった。

- Hivep1, 2, 3 はユビキタスに骨軟骨に発現しているが、共通の標的遺伝子または下流遺伝子はない。
- 骨芽細胞分化において Hivep3 は抑制的に、Hivep1, 2 は促進的に機能する。
- 軟骨細胞分化において Hivep family 分子のすべてが促進的に機能する。
- Hivep3 は Alg2 を誘導し Runx2 の蛋白量ではなく核移行を制御し骨芽細胞分化を抑制する。
- 軟骨細胞においても Alg2 は Hivep3 の下流分子であり、Hivep3, Alg2 共に軟骨細胞分化過程の生理的 ER ストレスに必要である。

本研究によって骨軟骨細胞分化における Hivep family の新たな機能が明らかとなり、糖化酵素である Alg2 が骨形成に関与することを世界で初めて言及した論文であり非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。