

氏 名 (本 籍)	あかぎ たかひこ 赤木 貴彦 (岡山県)
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 授 与 番 号	甲 第 699 号
学 位 授 与 日 付	令和 4 年 3 月 10 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Effect of Angiotensin II on Bone Erosion and Systemic Bone Loss in Mice with Tumor Necrosis Factor-Mediated Arthritis
審 査 委 員	教授 石原 克彦 教授 宗 友厚 教授 伊藤 達男

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

血圧調節に関わるレニン・アンジオテンシン系の中心的役割を担うアンジオテンシン II(AngII)の受容体 type1(AT1R)が骨組織に発現されること、関節リウマチの滑膜で *AT1R* 遺伝子の発現が増加することから、*TNF* 過剰発現による関節リウマチマウスモデル(TNFtg)の骨破壊における AngII の役割を検討した。

体内埋め込みポンプを用いた野生型及び TNFtg への AngII の持続投与、*At1r* を欠損させた野生型及び TNFtg など論理的に構築された実験群により、骨破壊における AngII の作用を遺伝子発現、ウェスタンブロット、免疫染色、破骨細胞・軟骨の特殊染色などの手法を用いて多面的に検証した。骨形態計測と CT 画像評価等、時間のかかる多くの解析で期待された有意差が必ずしも得られなかったものの、2 年間で研究を完遂して論文公表し得たことは努力の証である。野生型と TNFtg に同程度の収縮期血圧上昇を惹起した 4 週間の AngII 持続投与は、野生型の関節にびらんを生じないのに対し、TNFtg では骨びらんを増強した。一方、AT1R を欠損させた TNFtg の骨びらんは軽減されなかった。AngII の持続投与による骨量低下と骨びらん増加の機序に関して、骨髓非付着細胞の M-CSF と RANKL の刺激による破骨細胞の誘導に AngII の添加は影響しないのに対して、骨髓非付着細胞と胎仔頭蓋骨由来骨芽細胞との共培養では AngII の添加は破骨細胞の誘導を増強した。この結果より、AngII は骨芽細胞に作用してその破骨細胞誘導支持能を高めていることを確認した。レニン・アンジオテンシン系の活性亢進状態にある疾患(高血圧等)を合併する関節リウマチにおいて AngII が骨芽細胞に作用して破骨細胞の誘導を促進することにより骨破壊を増強する可能性を示した論文であり、その作用点を標的とした治療法開発の可能性を示唆したことに意義がある。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位論文の研究課題の背景と目的、実験方法とその結果及び考察について、丁寧に作成されたスライドによりわかりやすい発表が行われた。質疑応答で、骨代謝を方向づける骨溶解と骨形成の両者の解析が必要との指摘に対し、骨芽細胞の骨形成における **AngII** の直接効果の解析はないものの、**AngII** の **TNFtg** における骨びらん促進効果は骨芽細胞の破骨細胞分化支持能亢進によることを確認したと説明し、既報の **AngII** の **RANKL** 発現増強作用との関連性に言及した。**AngII** 持続投与実験による血圧上昇効果に関する質問には実験結果を説明し、**AngII** 投与によるビタミン **D** 活性化抑制に起因したカルシウム供給不足による骨形成不全への考察を求めた質問に関しては、尿中カルシウム計測を試みたが、技術上の問題があり将来への課題であると回答した。レニン・アンジオテンシンと連関するアルドステロン系について、その亢進が示唆される関節リウマチにおける **AngII** ブロックの有用性や性差への影響に言及した。軟骨への効果に関する質問には、関節の組織評価で比較に値する同一部位の切片を得ることの困難さによりばらつきが大きく有意差が得られなかったと技術面から考察し、試料調製での本人の直接的関与が窺えた。**TNF α** と **AngII** の信号伝達経路が干渉する可能性についての質問には、共用される信号伝達分子として **MAP** キナーゼがあると回答した。

上記学位論文の完成後、新たに、リウマチ・膠原病科で発見された **TRAPS** 症例の変異をゲノム編集によりマウスで再現し生体レベルで病態形成機構を検証するという重要かつ挑戦的な研究課題に取り組んでおり、**TNFR1** の細胞表面発現障害の知見を報告した。2年間で学位論文を完成させたのみならず、その後、遺伝子疾患の病態解明に取り組んでいることは赤木大学院生の医学研究への強い情熱を示しており、特例での学位授与に値すると結論した。