

有馬嵩博氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Cartilage tissues regulate systemic aging via ectonucleotide
pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 in mice

(軟骨組織はマウスにおいて ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 を介して全身の老化を制御する)

老化がどのように制御されているのか、そのメカニズムは完全には解明されていない。Ectonucleotide pyrophosphatase/ phosphodiesterase 1 (Enpp1) の機能欠損マウスである tiptoe walking (ttw) マウスは短寿命・骨粗鬆症・異所性石灰化などのヒトの老化所見に似た表現型を呈することが知られているが、Enpp1 がどの組織を介して全身の骨代謝・リン代謝を制御しているのかどうかは明らかとなっていない。本研究は、マウスにおいて軟骨が Enpp1 を介してリン代謝を制御していることにより老化を制御していることを明らかにした。

申請者は Enpp1 遺伝子の開始コドンに EGFP-luciferase 配列をノックインした Enpp1 レポーターマウスを新規に樹立し、in vivo imaging 解析、免疫染色を行い、軟骨細胞にて Enpp1 が強く発現していることを明らかにした。そして、Enpp1 flox マウスを新規に樹立し、Col2a1 Cre マウスと交配させて、軟骨細胞特異的に Enpp1 をノックアウトしたマウス (Enpp1 cKO マウス) を作製した。Enpp1 cKO マウスは短寿命、異所性石灰化といったヒトの老化に類似した表現型を示し、血漿中の無機ピロリン酸濃度も低下を示した。また、高リン負荷により ttw マウスと同様に低体重、異所性石灰化の増悪、骨密度低下を示し、その表現型は低ビタミンD食によって救済された。

以上の結果よりマウスにおいて軟骨組織が Enpp1 を介して全身の老化制御に重要な役割を果たしていることが示唆された。

審査の過程において、Enpp1 に着目した理由、Enpp1 の機能について既知の部分と未知の部分、軟骨組織以外における Enpp1 の作用、老化の表現型、Enpp1 と骨粗鬆症の関連、Enpp1 cKO マウスにおける Enpp1 欠損の程度、Enpp1 の軟骨細胞における生理的役割、Enpp1 の軟骨以外における役割、Enpp1 の臨床的意義、Enpp1 が Klotho 発現を下げる分子メカニズム、Enpp1 の発現低下と PPI 低下のどちらが表現型に効いているのか、老化すると Enpp1 発現や PPI レベルが低下するのか、全身 KO マウスや cKO マウスの生殖能力、雌雄における表現型の差異、コントロールマウス、本研究結果の臨床的応用などについて質疑応答がなされ、申請者からはおおむね適切な回答や考察がなされた。

本研究は軟骨組織が Enpp1 を介して骨代謝・リン代謝を制御し、老化を制御していることを示した。Enpp1 の骨代謝・リン代謝の制御部位やメカニズムはこれまで不明であり、今後の異所性石灰化や Enpp1 欠損により生じる乳児全身性動脈石灰化・常染色体劣性低リン血症性くる病治療に関して、新たな知見を与える内容であるものとして評価された。

審査委員長 代謝内科学担当教授

窪田直人