

[ 別紙 2 ]

## 論文審査の結果の要旨

申請者氏名 延珉榮

---

破骨細胞、骨吸収を行う多核のマクロファージ様巨大細胞である。そのため破骨細胞の分化・成熟には、複数の段階で制御され、実際多くの制御因子が見出されている。しかしながら、クロマチンレベルでの遺伝子発現制御については未だ不明である。

クロマチン構造調節は、ヒストンの翻訳後修飾と、ヌクレオソームの再構築とに大別され、それぞれ特異的な転写共役因子群によって担われている。転写共役因子群は、核内で複合体を形成することで協調的に機能し、選択的なクロマチン構造調節を行うと考えられている。即ち、転写共役因子は、複合体を形成することで基質特異性や酵素活性、さらには複合体安定化等の多様な制御機構を獲得しているといえる。そこで本研究では、破骨細胞の分化・成熟に伴うクロマチン構造調節の分子機構解明を目的に、破骨細胞分化制御を担う転写共役因子複合体を生化学的手法で単離・同定しその機能解析を試みている。

第一章の序論に引き続き、第二章では破骨細胞株を用いて、エストロゲンの分化初期段階への影響を解析した。具体的には、破骨細胞分化系にエストロゲンを添加し、分化への影響を調べたところ、骨吸収を担う遺伝子発現がエストロゲンによって抑制されるが分化への直接的な影響はないことを明らかにした。

第三章では、多核化破骨細胞の各々の核について転写活性の違いを検討した。細胞生物学的な解析の結果、多核化破骨細胞では転写活性化の指標であるセリンリン酸化 RNA ポリメラーゼ II や Nfatc1 の局在が均一ではなく、一部の核に限局していることを明らかにした。

第四章では、ヒストン脱メチル化酵素である Jmjd5 ファミリーに着目し、中でも Jmjd5

が破骨細胞分化を抑制していることを見出し、さらに **Jmjd5** が **Nfatc1** と相互作用し **Nfatc1** の安定化を制御していることを明らかにした。

また、本章では **Nfatc1** の転写共役因子として **Kiaa1903** を生化学的なアプローチで同定し、この因子が破骨細胞分化を促進する新規のクロマチン再構築因子複合体の構成因子であることを示唆した。

本論文は、これまで不明であった多核化破骨細胞の多核化の生理学的な意味についての新たな知見を得、さらに破骨細胞分化を制御する新たな因子群の同定を行い、クロマチン構造調節の分子機構の一端を明らかにすることができた。本研究は、破骨細胞を材料とした細胞生物学的、および生化学的解析の新たな試みであり、生体内における時期・組織特異的な転写制御におけるエピゲノム調節の理解に繋がるものであると期待される。以上より、審査委員一同は本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。