



TITLE:

LSD1 metabolically integrates osteoclast differentiation and inflammatory bone resorption through HIF-1 α and E2F1(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Doi, Kohei

CITATION:

Doi, Kohei. LSD1 metabolically integrates osteoclast differentiation and inflammatory bone resorption through HIF-1 α and E2F1. 京都大学, 2022, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2022-09-26

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k24190>

RIGHT:

許諾条件により本文は2023-01-25に公開

京都大学	博士（医学）	氏 名	土 井 浩 平
論文題目	LSD1 metabolically integrates osteoclast differentiation and inflammatory bone resorption through HIF-1 α and E2F1 (LSD1 は破骨細胞分化と炎症性骨破壊を HIF1A と E2F1 を通じて細胞代謝調整により制御する)		
(論文内容の要旨)			
<p>関節リウマチを始めとする炎症性関節炎では破骨細胞が活性化して骨破壊が生じる。これにより患者の QOL を低下させ、機能障害や死亡のリスクを高める。デノスマブなど、破骨細胞の機能を抑制する治療薬は炎症性関節炎における骨破壊進行を抑制する。しかし、長期投与には顎骨壊死・非定型骨折など副作用の問題がある。炎症環境下での破骨細胞活性化の機序を解明することにより、炎症性関節炎特異的な新規の治療薬の発見につながる可能性がある。LSD1 はヒストンの脱メチル化により遺伝子の発現を調整する。ヒストンだけでなく、タンパクも脱メチル化することにより、細胞の分化・増殖を制御する。炎症環境下における破骨細胞分化や骨吸収において、多機能分子である LSD1 の役割について検討した。</p> <p>LSD1 特異的阻害剤や RNAi による silencing を使用し、ヒト単球での破骨細胞分化への影響を解析した。LSD1 を抑制することで破骨細胞分化は抑制された。また、破骨細胞分化関連遺伝子の発現も抑制された。破骨細胞分化において、LSD1 は促進因子であった。つぎに、RANKL や炎症性サイトカインによる LSD1 の発現制御を解析した。関節リウマチ患者の滑膜において、LSD1 陽性細胞の割合は増加していた。RANKL や TNF-α 刺激により LSD1 タンパクの発現は亢進した。RANKL による LSD1 タンパクの発現亢進は m-TOR 依存性であった。</p> <p>RNA Sequence により破骨細胞分化における LSD1 の役割について検討した。破骨細胞分化において LSD1 を抑制することで、低酸素および細胞周期パスウェイが抑制されることが示唆された。実際、細胞周期に関わる Myc の発現や E2F1 の標的遺伝子の発現も抑制されていた。HIF-1α は通常低酸素環境下のみで検出されるが、正常酸素下においても RANKL 刺激で発現を認めた。LSD1 を抑制することで HIF-1α と E2F1 の発現はともに抑制され、その標的遺伝子も抑制された。また、HIF-1α と E2F1 はともに糖代謝を調整すると報告されており、解糖系について評価を行った。破骨細胞分化において解糖系が亢進するが、LSD1 阻害剤を投与することで解糖系は抑制された。</p> <p>HIF-1α の cis-eQTL 解析および関節リウマチ患者の HIF-1α の発現と骨破壊の関係について検討した。RA 患者において HIF-1α の発現の多寡と骨破壊に相関を認めた。低 Ca 食による骨粗鬆症促進マウスモデルや SKG マウスによる関節炎モデル・TNF-Calvaia モデルにおいて、骨吸収における LSD1 の役割について検討を行った。マウスへの低 Ca 食投与により、破骨細胞分化の亢進や海綿骨の骨量減少を認めた。LSD1 阻害剤を投与することでこれらを抑制した。SKG マウスによる関節炎惹起により、炎症環境下において破骨細胞分化の亢進や骨びらの悪化、海綿骨の骨量減少を認めた。LSD1 阻害剤を投与することでこれらを抑制した。TNF-Calvaia モデルにてにおいても、TNF-α 投与により破骨細胞が活性化し、LSD1 阻害剤により抑制した。</p> <p>本研究により、1. LSD1 は破骨細胞分化において RANKL および TNF-α により誘導される。2. LSD1 は HIF-1α・E2F1 を制御して解糖系を調整することで破骨細胞分化を促進する。。3. マウスの骨粗鬆症促進モデル・関節炎モデルにおいて、LSD1 阻害剤は骨量減少を抑制する、ことが示された。これらの結果から、LSD1 を標的とした治療は、炎症環境下における骨破壊の新たな治療法となりうることを示唆された。</p>			

（論文審査の結果の要旨）			
<p>関節リウマチなど、炎症環境下では破骨細胞が活性化して骨破壊が進行する。LSD1 はヒストン修飾により遺伝子の発現を調整し、タンパクの修飾を介して細胞増殖や分化、癌化に寄与する。本研究では炎症環境下での LSD1 の破骨細胞分化への役割について検討した。</p> <p>破骨細胞分化において、LSD1 阻害剤や siRNA を用いた LSD1 の Knockdown では破骨細胞分化を抑制した。また、破骨細胞関連遺伝子の発現も抑制された。LSD1 は破骨細胞分化において促進因子であった。RANKL や TNF-α 刺激により LSD1 のタンパク発現は亢進し、m-TOR 依存性であった。関節リウマチ患者の滑膜において、LSD1 を発現している細胞の割合は変形性関節症の患者と比較して増加していた。</p> <p>RNA Sequence により、破骨細胞分化において LSD1 は低酸素や細胞周期のパスウェイを制御していることが示唆された。破骨前駆細胞において RANKL 刺激により正常酸素下でも HIF-1α のタンパク発現の亢進および安定化を認めた。LSD1 を抑制することで HIF-1α と E2F1 の発現はともに抑制され、その標的遺伝子も抑制された。また、破骨細胞分化において、LSD1 阻害剤を投与することで解糖系は抑制された。マウスへの低 Ca 食投与や SKG マウスによる関節炎惹起において、LSD1 阻害剤を投与することで病的骨吸収を抑制した。</p> <p>以上の研究は、炎症環境下での破骨細胞活性化の機序解明に貢献した。今後、LSD1 を標的とした新規治療薬への応用が期待される。</p> <p>したがって、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。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和4年8月24日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			