



Title	The pivotal role of the Hes1/Piezo1 pathway in the pathophysiology of glucocorticoid-induced osteoporosis
Author(s)	落合, 祥啓
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105264
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	落合 祥啓
論文題名 Title	The pivotal role of the Hes1/Piezo1 pathway in the pathophysiology of glucocorticoid-induced osteoporosis (グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症においてHes1/Piezo1経路の抑制によるメカニカルストレスへの応答低下は病態の中心的役割を担う)
論文内容の要旨 〔目 的(Objective)〕 我々はグルココルチコイド誘発性骨粗鬆症 (GIOP) 患者やGIOPモデルマウスの骨組織で力学的負荷感受性受容体であるPiezo1の発現が低下していることを見出した。本研究の目的はGIOPの病態におけるPiezo1の作用とその機序を明らかにし、Piezo1経路の活性化がGIOPの病態発症を予防改善し得るかを検証することである。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 [方法] GIOP患者と非GIOP患者の大腿骨頸部皮質骨の組織学的解析、デキサメタゾン (DEX) 皮下注(1 mg/kg 皮下注週5回)によるGIOPモデルマウス作製と脛骨への力学負荷モデルの構築、ならびにそれに対するYoda1 (Piezo1活性化物質: 5 μmol/kg腹腔内注週5回)の投与効果検証、ヒトならびにマウスのGIOP・非GIOP皮質骨のRNAシーケンス解析、GIOP・非GIOP患者大腿骨のexplant culture、骨細胞 (ML0-Y4細胞) を用いてのin vitroでの検証を行った。 〔結果〕 GIOP患者では非GIOP患者骨組織に比べて有意に骨細胞のPiezo1や骨細管ネットワーク(LCN)の発現が低下し、アポトーシス細胞数が増加していた。GIOPモデルマウスではDEX投与による骨量や力学強度、ならびに骨形態計測による形態学的な各種病態変化はYoda1投与によりほぼ完全に予防された。またマウス脛骨に力学的負荷 (-13N, 0.1s, 40 set) を週2回かけた際のメカニカルストレスによる骨量や骨形成の増加は、DEX投与によりほぼ完全に抑制された。ヒト皮質骨のexplant cultureでDEXを加えた際の遺伝子発現はPiezo1で低下し、骨形成抑制因子スクレロスチン・骨吸収促進因子RANKL/OPG比で上昇するが、これらの遺伝子変動はYoda1投与により予防された。ML0-Y4細胞ではDEX投与により低下したPiezo1の蛋白発現や細胞内へのCa²⁺流入、ならびにその下流のCaMk II・Akt・ERKのリン酸化はYoda1投与により回復した。GIOPモデルマウスの脛骨に力学的負荷をかけた際の骨組織のRNAシーケンス解析結果に、公共データベース(ChIP Atlas)を組み合わせて解析した結果、Hes1(hairy and enhancer of split 1)をPiezo1の新規転写因子候補として同定した。ML0-Y4細胞でHes1をノックダウンした際にPiezo1の発現は有意に低下し、CUT&RUN assayによってHes1はPiezo1のプロモーター領域に結合することを、またHes1はPiezo1の転写を促進することをluciferase assayで確認した。さらにML0-Y4細胞でのHes1の発現とリン酸化はDEXにより抑制され、Yoda1により改善した。 〔総 括(Conclusion)〕 GIOP患者およびGIOPモデルマウスでは骨細胞でのPiezo1発現の低下を認め、DEXは転写因子Hes1の発現やリン酸化を抑制することでPiezo1の発現を抑制し、その下流のスクレロスチン・RANKL/OPG発現を上昇させた。Yoda1はHes1の発現やリン酸化を亢進することでPiezo1の転写活性や発現を促進し、GIOPによる骨量や骨強度の低下を予防した。Piezo1やその転写因子Hes1はGIOPの病態を改善する新規治療のターゲットとなる可能性が示された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		落合 祥啓	
	(職)	氏	名
論文審査担当者	主 査	大阪大学教授	中田 研
	副 査	大阪大学教授	柳 澤 琢史
	副 査	大阪大学教授	下村 伸一郎

論文審査の結果の要旨

本研究は、グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症 (GIOP) 患者の骨細胞において力学的負荷感受性受容体のPiezo1が発現低下し、骨細胞の力学的負荷応答低下を介した骨代謝の破綻が病態進行の要因であることを見出した。In vivo実験ではデキサメタゾン (DEX) を投与してGIOPモデルマウスを作製しPiezo1の特異的な作動薬であるYoda1を併用投与しておくことで、Piezo1の発現低下や骨量減少がほぼ完全に抑制できた。In vitroでは骨組織RNAシークエンス解析からHes1をPiezo1に対する新規転写因子として明らかにした。Hes1/Piezo1経路を介した一連のメカニズムについてはこれまでのGIOP病態理解を進めるものであり、本研究に基づいたGIOP創薬について国際特許を出願中である。米国リウマチ学会においても本研究が口頭発表に採択されるなど国際的な評価を受けており、学位論文に値する。