

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1575</b> 号	氏名	花井 綾子
審査委員	主査 常山 幸一 副査 竹谷 豊 副査 瀬川 博子		

題目 Single-cell RNA sequencing identifies *Fgf23*-expressing osteocytes in response to 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> treatment

(シングルセル RNA シーケンシングによる 1,25-ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> 反応性 *Fgf23* 発現骨細胞の同定)

著者 Ayako Hanai, Ayako Kawabata, Kenta Nakajima, Kazuhiro Masuda, Itaru Urakawa, Masahiro Abe, Yuji Yamazaki, Seiji Fukumoto

2023 年 1 月 27 日発行

Frontiers in Physiology 第 14 巻に発表済

Article number: 1102751

DOI: 10.3389/fphys.2023.1102751

(主任教授 安倍 正博)

要旨 Fibroblast growth factor 23 (FGF23) は、主に骨細胞で産生されリン代謝を制御している。骨細胞はその分布や機能から、遺伝子発現における多様性を持つ細胞群であることが想定されるが、FGF23 産生骨細胞の遺伝子発現における特徴はこれまでに解析されていない。また、骨細胞は骨基質に埋没した状態で存在するため、生細胞を単離することは技術的に難しく、これまで *Fgf23* 発現骨細胞を同定したシングルセル RNA シーケンシング (scRNA-seq) の報告はない。本研究では、マウス大腿骨からの骨構成細胞の単離方法を検討し、カルシトリオール (1,25-ジヒド

ロキシビタミン D<sub>3</sub>) に反応して *Fgf23* を発現する骨細胞の遺伝子発現の特徴を scRNA-seq により解析した。

得られた結果は以下の通りである。

- 1) マウス大腿骨からの骨細胞単離方法を破碎、脱灰処理の改善により確立した。
- 2) マウス大腿骨からの単離細胞群は 18 クラスターに分類され、マーカー遺伝子の発現から骨細胞のクラスターが分離検出された。
- 3) 1, 25-ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> 投与により骨細胞クラスター中の *Fgf23* 発現陽性細胞が増加した。
- 4) 1, 25-ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> 投与により、骨芽細胞クラスター中の vitamin D receptor (*Vdr*) 発現細胞が減少したが、骨細胞クラスター中の *Fgf23* 陽性骨細胞では *Vdr* が高発現であった。
- 5) *Fgf23* 発現骨細胞は *Bglap*、*Alpl* などの骨芽細胞マーカー遺伝子の発現が低かった。
- 6) 1, 25-ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> 投与により、*Fgf23* 発現骨細胞では *Vdr* 下流遺伝子の発現が変動したが、*Fgf23* 非発現骨細胞では変動しなかった。

以上より、*Vdr* 発現に依存した 1, 25-ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> に対する反応性が骨細胞の多様性を生じ、1, 25-ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> に応答し骨芽細胞から分化した骨細胞が *Fgf23* 発現能を有していることが示唆された。本研究はこれまで解析が困難であった骨細胞の遺伝子解析を可能とした点において新規性があり、骨細胞の分子生物学的研究における寄与が大きく学位授与に値すると判断した。