

論文要旨

氏名	チャウワンアコーン ウィチダー
タイトル (日英併記)	Ameloblastin attenuates RANKL-mediated osteoclastogenesis by suppressing activation of nuclear factor of activated T cells cytoplasmic1 (NFATc1) アメロブラスチンは nuclear factor of activated T、cells、cytoplasmic 1 (NFATc1)の活性抑制を介して RANKL による破骨細胞分化を抑制する。
<p>論文の要旨 (日本語で記載)</p> <p>Ameloblastin (Ambn) は、歯の形成、特にエナメル形成に重要な役割を担っていることが報告されている。また近年の研究の結果、Ambn は骨組織にも発現しており、骨組織を構成する細胞の分化や機能にも及ぼす影響が注目されるようになった。</p> <p>骨のリモデリングにおいて、骨形成を担う骨芽細胞、骨吸収を担う破骨細胞、およびメカノセンシング機能を担う骨細胞が重要な役割を果たしている。しかしながら Ambn の骨系細胞におよぼす生物学的機能に関する詳細なメカニズムについては不明な点が数多く残されている。そこで、破骨細胞分化に対する Ambn の役割を明らかにすることを目的に本研究を行った。</p> <p>マウス大腿骨および脛骨より採取した骨髄細胞、破骨細胞前駆細胞株である RAW264.7 細胞に対して、リコンビナントヒト Ambn による前処理後、破骨細胞分化因子 (receptor activator of NF-κB ligand: RANKL) 存在下に培養を行い、破骨細胞の形成を酒石酸耐性酸フォスファターゼ (tartrate resistant acid phosphatase: TRAP) 染色によって評価した。その結果、Ambn の添加により、RANKL 誘導下の破骨細胞形成は有意に減少した。また real-time RT-PCR 法による解析結果から、RANKL により誘導される破骨細胞分化マーカーである Cathepsin K、Osteoclast stimulatory transmembrane protein (OC-STAMP)、TRAP、Matrix metalloproteinase-9 (MMP9) の遺伝子発現も Ambn の添加により、抑制されることが確認された。さらに、Ambn による破骨細胞分化の抑制に伴い、破骨細胞成熟化の指標であるアクチンリングの形成、およびリン酸カルシウム被覆プレート上での骨吸収窩の形成も抑制されていることを証明した。</p> <p>以上の Ambn による破骨細胞分化抑制に関連する細胞内シグナルに着目した結果、この抑制には、破骨細胞分化のマスター因子である nuclear factor of activated T、cells、cytoplasmic 1 (NFATc1) の発現抑制が強く関わっていることが明らかとなった。さらに、詳細な分子生物学的な解析を追加したところ、Ambn による NFATc1 の負の制御には、1) 転写抑制因子である B lymphocyte-induced maturation protein 1 (Blimp1) の発現抑制を介した NFATc1 の negative regulator である interferon regulatory factor 8 (Irf8)、B-cell lymphoma 6 (Bcl6)、V-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog B (MafB) の発現亢進、2) mitogen-activated protein kinase (MAPK) の活性化を介したシグナリング経路の阻害、3) 破骨細胞分化を制御するカルシウム oscillation の抑制の3つの経路が関わっていることが明らかとなった。</p> <p>過去に我々は、Ambn が破骨細胞支持細胞の RANKL 発現抑制を介して、破骨細胞分化を負に制御することを報告している (Chaweewannakorn et al., Biochemical and Biophysical Research Communications, 2017)、以上の結果から、Ambn が、直接および間接的に破骨細胞分化を抑制するという知見が得られ、Ambn が骨代謝疾患の新たな治療法として応用される可能性が示唆された。</p>	