

論 文 要 旨

氏 名	梶田倫功
タイトル (日英併記)	Mechanisms Involved in Enhancement of Osteoclast Formation by Activin-A (activin-A における破骨細胞分化誘導の解明)
論文の要旨 (日本語で記載) 骨組織において、様々な増殖因子やホルモンが骨代謝制御と関連していることが報告されている。その一つに TGF- β ファミリーに属するサイトカインである activin-A が挙げられる。activin-A は、赤芽球分化誘導因子として、また下垂体の FSH 分泌を促進するタンパク質として発見され、主に SMAD を介したシグナル伝達によって様々な細胞分化や機能を制御する重要な調節因子としての生物学的活性を有することが知られている。これまでの研究で activin-A が骨基質中にも豊富に存在しており、骨組織を構成する細胞を制御することが示されているが、その詳細な分子メカニズムは解明されていない。本研究では、 <i>in vitro</i> 培養系における破骨細胞形成に対する activin-A の効果およびその分子メカニズムに着目した。その結果、activin-A は、receptor activator for nuclear factor- κ B ligand (RANKL) および macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) によって誘導されるマウス骨髄細胞、マウスマクロファージ由来の破骨細胞前駆細胞株である RAW264.7 cell の破骨細胞分化を促進することを見出した。また、マウス骨髄細胞において、activin-A が RANKL によって誘導されるアクチンリング形成および骨吸収活性も増強することも見出した。さらに、破骨細胞分化亢進に関わるメカニズムを解析したところ、activin-A は、破骨細胞形成のマスター転写因子である NFATc1 の RANKL による発現誘導、およびその下流の破骨細胞形成関連遺伝子である TRAP, OC-STAMP, Cathepsin K の発現も亢進させた。また、activin-A のアンタゴニストである分泌タンパク質の follistatin による前処理を行い、activin-A と受容体との結合を阻害したところ、NFATc1 の発現誘導に対する activin-A の作用は抑制された。このことから、受容体直下の SMAD を介したシグナル伝達経路によって、activin-A が破骨細胞形成を促進していることが推察された。また、activin-A は、RANKL により活性化される NF- κ B および MAPK シグナル経路に有意な影響を及ぼすことなく、c-fos の発現を増加させたことから、そこで SMAD シグナルと NFATc1 の発現との関連性の同定のため RAW264.7 cell に対する SMAD2/3 の特異的阻害剤による前処理を行ったところ、activin-A による NFATc1 の発現は減弱した。さらに p-c-fos による共免疫沈降法の結果から、activin-A 刺激によって破骨細胞前駆細胞内の p-c-fos と p-SMAD2 タンパク質間の相互作用が亢進することが明らかになった。これらの結果から、activin-A が NF- κ B および MAPK シグナル経路非依存的に、c-fos と SMAD2/3 の相互作用の活性化を介して、NFATc1 の発現が上昇することで RANKL 誘導による破骨細胞形成を増強することが示唆された。	