

骨粗鬆症克服を目指した新たな骨芽細胞シグナルネットワークの解明

目的：

健康で豊かな長寿社会を実現する為には、骨粗鬆症の予防、改善が急務である。50歳以上の日本人女性では3人に1人が骨粗鬆症を発症するといわれ、骨粗鬆症による骨折が寝たきりや要介護となる大きな要因になっている。骨代謝を制御するメカニズムの解明は骨粗鬆症に関わる諸問題を解決する為に必須の研究テーマである。骨量は骨形成を担う骨芽細胞と、骨吸収を担う破骨細胞のバランスにより維持されているが、それらを制御するメカニズムは明らかになっていない。

我々は最近の研究から、チロシンキナーゼ ABL が骨芽細胞内で蛋白 A に結合する事を見出した。我々は、ABL が蛋白 A との相互作用を介してこの働きを制御しているのではないかと考えた。本研究の目的として、細胞増殖に関与する蛋白 A に着目し、ABL が蛋白 A を介して骨芽細胞分化を促進する機序を明らかにする。

結果：

我々は本研究から下記を明らかにした。

- A. ABLは骨芽細胞必須転写因子 RUNX2 のチロシンリン酸化を通して蛋白 A との結合を促進し、RUNX2 の転写活性を高め、骨芽細胞分化を促進する。ABL はキナーゼ活性依存的にこの作用を高め、骨芽細胞分化促進に寄与する。
- B. ABL は蛋白 A、RUNX2 にキナーゼ依存的に結合する。ABL が RUNX2 と蛋白 A の結合を仲介する蛋白である可能性が示された。
- C. ABL は蛋白 A を安定化する。本研究の中で我々は、活性型 ABL が蛋白 A の細胞内発現量を増加させる可能性があることに気がついた。これは posttranscriptional modification であった。更にその機序として我々は、ABL が蛋白 A のセリン残基の脱リン酸化を促進していることを見出しており、なぜチロシンキナーゼ ABL がセリン残基の脱リン酸化を促進するのか更に解明を進めている。
- D. ABL は骨芽細胞分化を促進する。我々はレトロウイルスベクターを作製し、パッケージング細胞から産生されたレトロウイルスを用いて Saos-2 細胞(ヒト骨肉腫細胞株)に、ウイルスを介して ABL 遺伝子を導入した。その結果、ABL 導入の骨芽細胞は分化が促進し、石灰化能が亢進することが明らかとなった。今後この細胞を用いて、蛋白 A、RUNX2 ノックダウンにおける、骨芽細胞分化・石灰化能及び増殖能について検討する。

今後の課題：本研究は、前述の検討が終わった段階で学術論文としてまとめ、国際雑誌に投稿予定である。またその成果を日本リウマチ学会、日本骨代謝学会、アメリカリウマチ学会などに発表する予定である。本研究の成果をより広く広報できるよう全力を尽くす。本研究をご支援頂きました神澤医学研究振興財団の皆様方に感謝申し上げます。