

Osteoprotegerin (OPG) の結合タンパク (リガンド) のcDNAクローニング及び閉経後骨粗鬆モデルマウスにおけるその発現調節と役割の解明

井上 大輔

徳島大学医学部第一内科

最近同定された osteoprotegerin (OPG) /osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) は破骨細胞分化に対する強力かつ特異的な抑制因子である。OPGはTNF受容体ファミリーに属し、骨以外の組織においても広範に発現されている分泌蛋白であるが、その生理的・病理的意義には未だ不明な点が多い。OPGの受容体はreceptor activator of NF κ B ligand (RANKL) と呼ばれるTNFファミリーの膜蛋白で、ストローマ系細胞に発現される破骨細胞分化誘導因子であることが近年明らかにされた。そこで本研究では、閉経後骨粗鬆症の病態においてOPGの果たす役割を解明するため、マウス骨髄間質系細胞株ST-2を用いてエストロゲンによるOPGの発現調節およびその機構についてRT-PCR及びRNase protection assayにより検討を行なった。

その結果、17 β -estradiol (E_2) は濃度および時間依存的にOPG mRNAの発現を促進する事が明らかとなった。この作用は17 α -estradiolおよびtestosteroneには認められなかったことから E_2 に特異的と考えられた。また、 E_2 によるOPG mRNAの発現促進作用の少なくとも一部は、転写レベルで起こり、新たな蛋白合成に依存しないものと考えられた。したがって、この作用は主にER依存性の転写促進を介しており、OPG/OCIFの転写活性調節領域にestrogen response element (ERE) が存在する可能性が示唆される。

以上の結果より E_2 はOPG mRNAの発現を促進することから、エストロゲン作用の低下はOPGの発現を低下させて間接的に破骨細胞形成を促進することにより、閉経後の高代謝回転型骨粗鬆症の病態形成に寄与している可能性がある。

参考文献

1. 齊賀美恵子, 井上大輔他, エストロゲンによる OPG/OCIFの発現調節およびその機序
日本骨代謝学会雑誌 (投稿中)