

〈2〉骨組織に発現するシスチン・グルタミン酸交換輸送体による骨代謝調節機構の 解明研究

金沢大学医薬保健研究域薬学系薬物学研究室 檜井 栄一

骨組織は骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収を繰り返し、骨リモデリングを営むことでその構造と強度を保持している。通常の骨リモデリングでは骨吸収量と骨形成量はほぼ等しいが、この平衡状態が一度崩壊すると、様々な骨代謝性疾患が引き起こされる。一方、近年脳内興奮性伝達物質として知られるグルタミン酸(L-glutamate; Glu)のシグナル伝達機構に関する研究が進み、骨芽細胞や破骨細胞の分化・増殖・成熟プロセスにおいて重要な役割を果たす可能性が示唆されている。そこで、本研究では Glu が骨芽細胞において情報伝達因子として働く可能性についてさらなる追求を行った。骨芽細胞株 MC3T3-E1 細胞には、Cystine/Glu antiporter の発現が認められた。Glu は MC3T3-E1 細胞の細胞生存率を濃度依存的に減少させたが、GSH 存在下ではこの作用は著明に抑制された。xCT を強制発現させた骨芽細胞においては細胞内 GSH 量、[14C]cystine 輸送活性等の著明な上昇が確認され、Glu による酸化ストレスに抵抗性を示すことが明らかになった。一方、xCT 強制発現細胞において、骨芽細胞分化過程の指標である alkaline phosphatase 活性、Ca²⁺蓄積能、Runx2 蛋白発現および Runx2 転写活性の著明な減少が確認された。以上の結果より、骨芽細胞の細胞生存に対して Glu は抑制的に働く可能性が示唆された。この Glu による細胞生存率低下の作用メカニズムとして Cystine/Glu antiporter を介した細胞内 cystine 量減少による GSH 量低下が推察される。また、xCT 強制発現骨芽細胞を用いた解析により、骨芽細胞における分化過程には Cystine/Glu antiporter を介して誘発される Runx2 の転写活性の抑制が関与する可能性が示唆された。