

論文要旨

氏名	谷口 礼
<p>論文の要旨</p> <p>破骨細胞分化には、骨芽細胞が産生する receptor activator of nuclear factor-κB ligand (RANKL) による破骨細胞前駆細胞 (Osteoclast precursors: OCP) の nuclear factor-κB (NF-κB) の活性化が必須である。NF-κB の活性化機構は主にインターロイキン 1 や Tumor necrosis factor α などの炎症性サイトカインにより活性化される古典的経路と、CD40 リガンドやリンホトキシンβ などのリンパ節形成に関わる因子によって活性化される非古典的経路に分けられる。NF-κB 非古典的経路に重要な NIK 遺伝子の機能欠失型変異を有するリンパ節形成不全 (<i>aly/aly</i>) マウスは IKKα の活性化が起きないことから、NF-κB2 の p100 から p52 へのプロセシングが阻害され、更に破骨細胞形成が抑制される。一方、NF-κB2 の前駆体 p100 と NF-κB2 の活性化型 p52 の存在しない NF-κB2 遺伝子欠損 (NF-κB2-/-) マウスでは野生型 (WT) マウスと同程度の破骨細胞が存在することから p100 が破骨細胞形成を阻害していることが考えられる。そこで本研究では NF-κB2 とヘテロダイマーを形成し転写活性を調節する RelB の破骨細胞分化における役割について検討した。</p> <p><i>aly/aly</i> マウス由来の OCP を RANKL で刺激すると RelB の核移行が阻害されることから、<i>aly/aly</i> マウス由来 OCP に RelB を過剰発現させ、RANKL で刺激すると破骨細胞形成の抑制が解除され、p100 から p52 へのプロセシングが誘導された。NF-κB2-/- マウス由来の OCP に p100 から p52 へのプロセシングをおこさない p100ΔGRR を過剰発現させると破骨細胞形成が抑制され、更に RelB を共発現しても破骨細胞形成の抑制は解除されなかったことから、破骨細胞分化には NF-κB2 のプロセシングが重要であることが明らかとなった。また、WT マウス由来の OCP に NIK による IKKα のリン酸化部位 176、180 番目のセリンをアラニンに置換した不活性化型 IKKα (IKKαAA) を過剰発現させると破骨細胞形成が抑制され、RelB を共発現させると破骨細胞形成の抑制が解除されたことから、RelB の発現による破骨細胞形成の抑制の解除は NIK による IKKα の活性化とは異なる活性化機構で起こることが考えられた。</p> <p>次に RelB 依存的に発現が誘導される遺伝子をマイクロアレイで網羅的に検討したところ、MAP3K ファミリー分子である <i>Cot</i> 遺伝子の発現上昇が認められた。WT マウス由来の OCP を RANKL で刺激すると <i>Cot</i> の発現が上昇したが、RelB-/- マウス由来の OCP を RANKL で刺激しても <i>Cot</i> の発現は誘導されなかった。さらに <i>aly/aly</i> マウス由来 OCP に shRNA を用いて <i>Cot</i> の発現を抑制すると RelB を過剰発現させても破骨細胞形成の回復はみられず、RelB-/- マウス由来の OCP に <i>Cot</i> を過剰発現させると RelB 非依存下でも破骨細胞形成の抑制が解除された。</p> <p>また WT マウス由来の OCP に IKKαAA と <i>Cot</i> を共発現すると破骨細胞形成の抑制が解除されたが、IKKαAA の 23 番目のスレオニンをアラニンに置換し <i>Cot</i> からの活性化を受けない IKKαAAT23A と <i>Cot</i> を共発現すると破骨細胞形成の抑制が解除されなかった。</p> <p>さらに WT マウス、および <i>aly/aly</i> マウス由来の OCP に Akt の恒常的活性化型である AktCA と RelB を共発現すると破骨細胞形成は促進されたが、同時に shRNA を用いて <i>Cot</i> の発現を抑制すると破骨細胞形成は抑制された。WT マウス、および <i>aly/aly</i> マウス由来の OCP に <i>Cot</i> を過剰発現させると破骨細胞形成は促進されたが更に Akt の機能欠失型である AktDN を共発現すると破骨細胞形成は抑制された。</p> <p>以上より RelB は <i>Cot</i> の発現を誘導し、<i>Cot</i> は Akt と協調することで、NIK とは異なるメカニズムで IKKα を活性化することで破骨細胞の分化を誘導することが明らかとなった。</p>	

