

第 300 回松本歯科大学大学院セミナー

日 時: 2014 年 10 月 21 日(火) 17 時 30 分~19 時 00 分

場 所: 実習館 2 階 総合歯科医学研究所セミナールーム

演 者: 自見 英治郎 氏 (九州歯科大学歯学部分子情報生化学分野

・教授)

タイトル: 転写因子 NF- κ B による骨代謝調節機構

転写因子 NF- κ B は、5つのサブユニット[NF- κ B1(p105/p50), p65(RelA), c-Rel, NF- κ B2(p100/p52)および RelB]のホモまたはヘテロダイマーで、炎症の発症や維持、免疫応答などの様々な生命現象を調節する。NF- κ B の活性化には、IL-1 や TNF α などの炎症性サイトカインによる I κ B の分解を伴う p50/p65 を介した古典的経路と、CD40 やリンホトキシン β などのリンパ器官の形成に関わるサイトカインによる NIK (NF- κ B-inducing kinase) 依存的な p100 のプロセッシングによる p52/RelB を介した非古典的経路が存在する。

1997 年に2つの研究グループが NF- κ B1 と NF- κ B2 の2重欠損マウスが破骨細胞の存在しない大理石骨病を呈することを報告し、NF- κ B が破骨細胞形成に必須であることが明らかとなった。我々は、これまでに NF- κ B の選択的阻害剤が破骨細胞形成を抑制し、さらにコラーゲン関節炎モデルで骨破壊を抑制することを報告した。

一方、非古典的経路の NIK に機能喪失型変異を有する *aly/aly* マウスでは、NF- κ B2(p100)の分解が起こらず、破骨細胞数の減少による骨吸収の低下と、骨形成の亢進による骨量増加が認められた。これらの結果は、NF- κ B の活性化経路が破骨細胞形成だけでなく、骨芽細胞分化や骨形成も調節している可能性を示唆する。

そこで我々は、*aly/aly* マウスを解析することで非古典的経路の p100 と p52 の量的変化が破骨細胞形成を調節していること、p100 および p52 が骨誘導因子(Bone morphogenetic protein :BMP)受容体と会合することで、BMP 受容体の発現量を調節し、骨芽細胞分化を制御していることを明らかにした。さらに、古典的経路で重要な p65 が C 末端側で BMP シグナル伝達分子 Smad4 の MH1 領域と会合することで、Smad1-Smad4 複合体の DNA 結合を抑制し、BMP2 による骨芽細胞分化と骨形成を抑制することを明らかにした。

この様に NF- κ B 経路の抑制は、骨吸収の抑制効果と骨再生の促進効果を同時に発揮できる画期的な創薬につながる可能性が考えられる。