

論文要旨

氏名	山崎 徹
<p data-bbox="272 510 453 548">論文の要旨</p> <p data-bbox="237 580 1370 788">細胞表層に存在するパターン認識受容体の中には、免疫応答を介して破骨細胞形成に関連するものがある。dectin-1はβグルカンを認識するレクチン受容体で、主に骨髄系細胞に発現する。今回の研究で、我々はdectin-1のアゴニストであるcurdlanの破骨細胞形成に対する作用を調べた。</p> <p data-bbox="237 813 1370 1601">マウス骨髄細胞とdectin-1過剰発現RAW264.7細胞(d-RAW)において、curdlanは濃度依存的に破骨細胞分化因子(RANKL)誘導下での破骨細胞分化、骨吸収、アクチンリング形成を抑制した。この抑制能は細胞増殖能に影響を与えず、また分化の初期段階で観察された。一方、curdlanはマクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)誘導下での分化には影響しなかった。curdlanはRANKL誘導下において、破骨細胞分化のマスター遺伝子であるnuclear factor of activated T-cells cytoplasmic 1 (NFATc1)発現を抑制し、それに伴い、NFATc1に制御される破骨細胞形成関連マーカー遺伝子の発現も抑制した。このメカニズムとして、curdlanはRANKL誘導下におけるnuclear factor-κB (NF-κB)シグナル経路の活性化に対する修飾能は有せず、c-fos発現の抑制を介してNFATc1の自己増幅を負に制御することを見出した。また、d-RAWにおいてcurdlan添加はdectin-1直下のシグナル分子であるSykタンパクの発現を減少し、Syk siRNAを用いたノックダウン実験においても同様の結果が得られ、Sykの活性化阻害がcurdlanによる破骨細胞分化抑制に強く関与していることが示唆された。そこで、選択的阻害剤によりdectin-1-Sykキナーゼ経路を阻害した結果、RANKL刺激下での破骨細胞形成、NFATc1発現は減少した。</p> <p data-bbox="237 1626 1370 1776">今回の結果から、curdlanは破骨細胞分化、特にNFATc1発現を抑制し、この抑制にSykキナーゼが重要な役割を果たすことが明らかとなった。このことから、dectin-1-Sykキナーゼの相互作用が破骨細胞形成に不可欠な遺伝子を制御していることが強く示唆された。</p>	

