

論 文 要 旨

氏 名	川上 紘佳
タイトル (日英併記)	PI15, a Novel Secreted WNT-signaling Antagonist, Regulates Chondrocyte Differentiation (新規の WNT シグナル拮抗剤である PI15 は軟骨分化を制御する)
論文の要旨	
脊椎動物の骨格形成において、間葉系前駆細胞からの軟骨細胞への分化と成熟は、複数の分泌因子とシグナル伝達経路によって厳密に調整されている。WNT シグナル伝達経路は軟骨形成において主要な役割を果たしていることが証明されている。しかし、WNT の活性を微調整する分泌因子については未だ明らかになっていない点が多くある。 本研究では、軟骨細胞の分化過程でダイナミックに発現が上昇する新規分泌型 WNT アンタゴニストとして、CAP (cysteine rich secretory proteins, antigen 5, and pathogenesis related 1 proteins) タンパク質スーパーファミリーのメンバーである PI15 (Peptidase Inhibitor 15, Protease Inhibitor 15, SugarCrisp) を同定した。ATDC5 細胞、C3H10T1/2 細胞、初代軟骨細胞における shRNA を介した PI15 のノックダウンは軟骨形成を阻害したが、PI15 の過剰発現は軟骨形成能を強く増強した。機構的には、PI15 は WNT 共受容体である LRP6 に結合し、WNT 誘導性の LRP6 のリン酸化を阻害した。その結果、WNT 誘導性の転写活性が抑制され、軟骨形成に対する WNT シグナルの阻害作用が緩和された。さらに、β-カテニンの強制発現や塩化リチウム処理により、LRP6 の下流で WNT シグナルを刺激すると、PI15 の軟骨形成促進作用が阻害された。 以上の結果から、PI15 は軟骨形成の重要な制御因子として働くことが示唆され、軟骨細胞由来分子が軟骨形成を促進するメカニズムが明らかになった。	