

## 論文要旨

氏名	チャウワンナコーン ウィチダー
タイトル (日英併記)	Ameloblastin and enamelin prevent osteoclast formation by suppressing RANKL expression via MAPK signaling pathway アメロブラスチンとエナメルインは MAPK シグナル通路を通して RANKL 発現を抑制することにより破骨細胞分化を抑制する。
論文の要旨 (日本語で記載)	
<p>Ameloblastin (Ambn) および Enamelin (Enam) は、enamel-related gene products (ERPs) に属し、エナメル形成に重要な役割を担っていることが報告されている。また、最近の研究によれば、ERPs は、骨リモデリングに影響を与えることが明らかとされている。しかしながら、ERPs の骨系細胞に対する生物学的機能に関する詳細なメカニズムについては、不明な点が数多く残されている。そこで、破骨細胞支持能に対する Ambn と Enam の役割を明らかにすることを目的に本研究を行った。</p> <p>破骨細胞支持能を有するマウス骨髄間質細胞株 ST2 細胞に対して、リコンビナントヒト Ambn、およびリコンビナントヒト Enam による前処理を行った後、1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> と dexamethasone 存在下に培養を行い、破骨細胞分化因子 (receptor activator of NF-κ B ligand; RANKL) の mRNA 発現、及びタンパク発現を real-time RT-PCR 法と Western blotting 法を用いて検討した。その結果、Ambn と Enam が 1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> と dexamethasone に誘導される RANKL の発現を有意に抑制することが見出された。一方、1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> と dexamethasone による破骨細胞分化抑制因子 (osteoprotegerin; OPG) の発現抑制は、Ambn と Enm の前処理によって、さらに低下した。</p> <p>以上の ERPs による破骨細胞支持能の修飾に関連する細胞内シグナルについて、mitogen-activated protein kinase (MAPK) family タンパクに着目し、さらに検討を行った。その結果、Ambn と Enam は、1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> と dexamethasone により誘導される extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2)、p38 MAPK、c-jun N-terminal kinase (JNK) のリン酸化を抑制した。一方、MAPK family の選択的阻害剤を用いた実験では、1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> と dexamethasone に誘導される RANKL の発現は、ERK1/2 と p38 MAPK 阻害剤の前処理群では抑制されたが、JNK 阻害剤の前処理では変化が観察されなかった。</p> <p>さらに ST2 細胞とマウス骨髄細胞 (BMCs) を 1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> と dexamethasone 存在下に共培養し、破骨細胞の形成を酒石酸耐性酸フォスファターゼ (tartrate resistant acid phosphatase; TRAP) 染色によって評価した。その結果、Ambn と Enam の前処理群では、ST2 細胞により支持される BMCs の TRAP 陽性多核細胞への分化が抑制された。</p> <p>以上の結果から、Ambn と Enam は、ERK1/2 と p38 MAPK の活性化阻害を介して、1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> と dexamethasone に誘導される RANKL の発現を抑制し、破骨細胞分化を間接的に抑制することが明らかとなった。骨代謝に対する ERPs の詳細な研究が、将来的には、骨代謝系疾患の治療戦略構築の一助になる可能性が示唆された。</p>	