

研究成果報告書

(国立情報学研究所民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB	骨における低酸素応答マスター因子 Hif の制御機構と標的遺伝子の探索				
研究テーマ (欧文) AZ	Discovery of mechanism and targeted genes by hypoxia responsive factor in bone.				
研究氏 代 表 者	カタカナ CC	姓)ナカシマ	名)トモキ	研究期間 B	2007 ~ 2009 年
	漢字 CB	中島	友紀	報告年度 Y	2009
	ローマ字 CZ	Nakashima	Tomoki	研究機関名	東京医科歯科大学
研究代表者 CD 所属機関・職名	大学院医歯学総合研究科 分子情報伝達学 助教				
概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。ワープロ作成原稿の切り貼りで結構です。)	<p>生活の質に直結する運動機能の保持は、人間らしい生活を営むために重要な要素である。急速に進行しつつある高齢化社会においては、骨粗鬆症や関節症などの運動器疾患に対する治療法確立が急務であるにもかかわらず、運動器という個別生命機能の形成・維持・老化を制御する遺伝子ネットワークの複雑性がその解明を妨げている。骨格系の基軸となる骨組織の恒常性は、骨形成細胞である骨芽細胞および骨吸収細胞である破骨細胞による絶妙なバランスによって得られている。このバランスの不調和が骨粗鬆症や関節リウマチにおける骨量減少、癌の骨転移に伴う骨破壊の病態基盤となる。</p> <p>破骨細胞は生体において極めて稀な性格を有する細胞であり、前駆細胞から単核破骨細胞へ、更には多核細胞に融合していく。この分化・成熟および機能発現機構は極めて複雑である。近年、破骨細胞分化因子 RANKL によって特異的に誘導される遺伝子 NFATc1 がマスター転写因子として同定された。NFATc1 が標的とする遺伝子は実に多彩なことが予測され、その活性化・不活性化標的遺伝子の同定および解析が、この細胞を理解し制御していく上で重要な役割を果たすと考えられている。骨組織は生涯を通じて生まれ変わっており、この再構築は「骨リモデリング」と呼ばれ、健全な骨構造の維持のみならず、生命活動に必須なカルシウムなどミネラルを巧妙に制御している。骨リモデリングでは破骨細胞が骨を吸収した後、骨芽細胞が骨新生を開始する。骨組織は流入する血流量が他臓器に比べ乏しく、類洞血管から離れている骨表面のリモデリング領域は常に低酸素状態である。</p> <p>当該研究において破骨細胞マスター転写因子 NFATc1 が制御している標的遺伝子の全貌と低酸素応答マスター因子 HIF による破骨細胞の制御機構を明らかにするため、NFATc1 欠損細胞を用いてゲノムワイドにスクリーニングを展開し NFATc1 制御遺伝子を同定、さらに HIF 遺伝子欠損による骨組織への影響を明らかにすることで、破骨細胞の生理的機能の解明のみならず、異常活性および機能不全で誘発される代謝性、自己免疫性骨疾患のメカニズム解明を目的とした。</p>				
キーワード FA	破骨細胞	RANKL	NFATc1	HIF	

(以下は記入しないでください)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入して下さい）									
雑誌	論文標題 GB								
	著者名GA		雑誌名GC						
	ページGF	~	発行年GE					巻号 GD	
雑誌	論文標題 GB								
	著者名GA		雑誌名GC						
	ページGF	~	発行年GE					巻号 GD	
雑誌	論文標題 GB								
	著者名GA		雑誌名GC						
	ページGF	~	発行年GE					巻号 GD	
図書	著者名HA								
	書名HC								
	出版者HB		発行年HD					総ページ HE	
図書	著者名HA								
	書名HC								
	出版者HB		発行年HD					総ページ HE	

欧文概要EZ（ワープロ作成原稿の切り貼りで結構です。）

Receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand (RANKL), a TNF family molecule, and its receptor RANK are key regulators of osteoclastogenesis. Aberrant expression of RANKL explains why autoimmune diseases, cancers, leukemia and periodontal disease result in systemic and local bone loss. In particular, RANKL is the pathogenic factor that cause bone and cartilage destruction in arthritis. Inhibition of RANKL function by the natural decoy receptor osteoprotegerin or RANKL antibody prevents bone loss in postmenopausal osteoporosis, cancer metastases and arthritis. Bone homeostasis depends on the coordination of osteoclastic bone resorption and osteoblastic bone formation in hypoxia condition. Hypoxia inducible factor (HIF)-1 is as a key transcriptional mediator of the hypoxic response in eukaryotic cells. Osteoclasts also are ideally situated in bone to sense oxygen tension and respond to hypoxia by activating the hypoxia inducible factor pathway. RANKL induces osteoclast differentiation through activating a transcriptional programme mediated by the master transcription factor nuclear factor of activated T cells (NFAT) c1. Although it is well accepted that NFATc1 is important for osteoclasts, little is known about the molecules directly regulated by NFATc1 during osteoclastogenesis. To provide evidence that HIF regulates osteoclastogenesis, we constructed mice lacking HIF-1 $\alpha$  in osteoclasts and analyzed bone structure. Moreover, to gain insight into the transcriptional profiling of NFATc1-regulated gene expression, we compared the transcriptome of NFATc1-deficient osteoclast progenitors to that of wild-type cells upon RANKL stimulation. Genome-wide Affymetrix GeneChip analysis revealed that NFATc1 regulate the expression of a wide range of genes that are associated with osteoclast fusion and bone resorption. Collectively, these studies suggest that a transcriptional programme implemented by NFATc1 and HIF-1 establish osteoclast lineage during differentiation and its functional competence.