

研究成果報告書

(国立情報学研究所の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		骨の石灰化・カルシウムの取り込み速度調節機構の解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Regulation of mineralization and calcium deposition in bone			
研究氏 代表名 者	カナ CC	姓) イリエ	名) ナオコ	研究期間 B	2010 ~ 2012 年
	漢字 CB	入江	奈緒子	報告年度 YR	2012 年
	ローマ字 CZ	Irie	Naoko	研究機関名	慶應義塾大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		慶應義塾大学 総合医科学研究センター・特別研究助教			
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)					
<p>受容体型チロシンキナーゼ EphA2 による骨石灰化制御機構解明を目指した。実験系には EphA2 欠損マウスや EphA2 阻害剤、compound1 (com1) と 2 (com2) を用いた。EphA2 欠損マウスは対照群に比べ骨量が増加していた。また、未石灰化骨である類骨量が有意に減少し、EphA2 欠損による骨石灰化亢進が考えられた。そこで成体長管骨培養系を樹立し、EphA2 阻害剤を加えたところわずか 24 時間後に com2 存在下において、72 時間後には com1 と com2 の両者において、2 次海綿骨密度が増加した。骨密度増加にともない培養液中の Ca 濃度が減少した。また Ca 指示薬カルセインの骨基質への取り込みが対照群に比べ増加した。カルセインラベル表面には活性型骨芽細胞が観察された。以上より、EphA2 シグナル抑制により急速な骨石灰化が起こると考えられた。そこで、マウス頭蓋骨由来骨芽細胞を invitro で分化誘導した成熟骨芽細胞に 3 日間 EphA2/4 阻害剤を加えたところ、濃度依存的にカルシウム沈着の亢進が認められた。EphA2 欠損または EphA2 阻害剤添加後の骨芽細胞では、Ca やリンを取り込み、ハイドロキシアパタイト結晶生成の場である基質小胞が対照群より大きい事を電子顕微鏡により観察した。大きな基質小胞では ALP の活性が増加した。膜タンパク caveolin-1 は、骨芽細胞にて EphA2/4 阻害剤存在下で EphA2 と相互作用し、基質小胞上に発現していた。さらに、caveolin-1 の過剰発現により、基質小胞の巨大化と石灰化の亢進、EphA2 阻害剤との付加的石灰化亢進を認めた。以上より、EphA2 は骨芽細胞の基質小胞の大きさを制御して骨石灰化を調節し、骨やミネラルの代謝を制御すると考えられた。現在、これらの研究成果をまとめた論文を国際科学雑誌に投稿している。</p>					
キーワード FA	骨代謝	骨石灰化	骨芽細胞	Eph	

(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ください。）									
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}

Bone matrix consists of mineral and organic components. The receptor tyrosine kinase EphA2 signaling mainly modifies cytoskeletal organization and cell adhesion. In this study, we assessed the effect of EphA2 on bone homeostasis, especially on bone mineralization. In cell culture, loss or inhibition of EphA2 enhanced osteoblast differentiation and also calcium deposition by mature osteoblasts. In bone organ culture, treatment with EphA2 inhibitors increased calcium uptake from culture medium into bone and bone mineral density in trabecular bones. Mice lacking EphA2 showed increased bone mass and hypermineralization. Scanning electron microscopy revealed that either osteoblasts lacking EphA2 or wild-type osteoblasts treated with EphA2 inhibitors produced larger matrix vesicles than did controls. Caveolin-1, which binds to EphA2, induced large matrix vesicles and enhanced bone mineralization when overexpressed in osteoblasts. These data suggest that EphA2 signaling in osteoblasts acts against mineralization involving the regulation of matrix vesicles.