

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		骨破壊における破骨細胞分化・機能を司る時空間制御遺伝子の探索と機能解析			
研究テーマ (欧文) AZ		Identification of regulation genes for osteoclast differentiation and function in bone destruction			
研究氏 代表名 者	カタカナ CC	姓)ナカシマ	名)トモキ	研究期間 B	2015～ 2016年
	漢字 CB	中島	友紀	報告年度 YR	2016年
	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	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 分子情報伝達学 教授				
概要 EA (600字～800字程度にまとめてください。)					
<p>生体の基軸である骨の恒常性は、破骨細胞による骨吸収(破壊)と骨芽細胞による骨形成(骨新生)の動的なバランスによって巧妙に制御されている。破骨細胞の分化・機能発現の過程は、実に複雑でマクロファージ系前駆細胞から単核破骨細胞へ、さらには細胞融合によって多核巨細胞へ成長し、酸とプロテアーゼを分泌し骨を破壊する。破骨細胞の異常な活性化は、骨粗鬆症や関節リウマチ(RA)など重篤な骨破壊を誘発する。一方、破骨細胞の分化・機能不全により発症する大理石骨病は、代表的な骨系統疾患であり致死性の合併症を呈する。</p> <p>破骨細胞分化・成熟、機能発現の過程において、マスター転写因子 NFATc1 が標的とする遺伝子を解明することは、骨破壊を理解する上で重要な研究テーマであるにもかかわらず、いまだ未開拓の研究分野である。当領域研究が立ち遅れている理由として、NFATc1 欠損マウスが胎生致死であること、破骨細胞の分化過程が複雑で、機能発現細胞へと成熟していくことが挙げられる。従って、破骨細胞の分化ステージ別に NFATc1 を時空間的に欠損させ、生体における標的遺伝子とその機能を理解することが、本研究を進展させるブレイクスルー・ポイントとなる。</p> <p>本研究は世界に先駆け、破骨細胞特異的なコンディショナル NFATc1 欠損マウスの細胞を用いた分化ステージ別のトランスクリプトームやプロテオーム解析から、遺伝子・分子プロファイリングを実施し、NFATc1 が制御する標的遺伝子を同定しデータベースを構築した。次に、これら同定された NFATc1 の新規標的遺伝子の機能は、shRNA ノックダウンや強制発現により細胞分化や骨吸収能を大規模なスクリーニングで検証した。さらに、NFATc1 標的遺伝子の遺伝子改変マウスの作製から、生体レベルでの標的遺伝子の機能の統合的な理解とその制御機構の全容を解き明かす足掛かりに繋がった。</p>					
キーワード FA	破骨細胞	NFATc1	トランスクリプトーム	遺伝子改変マウス	

(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}	論文 投稿準備中							
	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 is constantly renewed by the balanced action of osteoblastic bone formation and osteoclastic bone resorption. This restructuring process called "bone remodeling" is important not only for maintaining bone mass and strength, but also for mineral homeostasis. Excessive osteoclast activity leads to pathological bone resorption, as seen in a variety of local or generalized osteopenic conditions such as rheumatoid arthritis, cancer bone metastasis and osteoporosis.

Mononuclear myeloid lineage cells, which are attracted to bone surfaces by chemokines and other factors, differentiate into multinucleated bone resorbing osteoclasts by cell fusion. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL), which is expressed in mesenchymal cells, including osteocytes and hypertrophic chondrocytes, is essential for osteoclast differentiation and function. RANKL both specifically and potently induces nuclear factor of activated T-cells cytoplasmic 1 (NFATc1), the master regulator of osteoclast differentiation.

Here, we investigate the regulation molecules of NFATc1 in osteoclastogenesis using comprehensive transcriptome analysis and osteoclast specific conditional knock out mice. These findings indicate that understanding of regulation mechanisms of NFATc1 in osteoclastogenesis is important to develop novel therapeutic approaches to prevent bone diseases.