

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	FLCN によるプリン代謝制御機構の解明から細胞の分化・増殖を理解する				
研究テーマ (欧文) AZ	Clarification of the purine metabolism regulation by FLCN ~ a novel molecular mechanism for cell differentiation and proliferation~				
研究氏 代表名 者	カタカナ CC	姓) ババ	名) マサヤ	研究期間 B	2016 ~ 2017 年
	漢字 CB	馬場	理也	報告年度 YR	2017 年
	ローマ字 CZ	BABA	MASAYA	研究機関名	熊本大学
研究代表者 CD 所属機関・職名	熊本大学国際先端医学研究機構・准教授				
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)	<p>Flcn 分子は細胞の代謝・分化・増殖制御を介して、極めて多様な生命現象において重要な役割を果たす。本研究では、Flcn がミトコンドリア生合成とプリン代謝を厳密に制御し、さらにプリン作動性シグナルを介して破骨細胞の分化制御に根本的な役割を果たす事を解明した。Flcn ノックアウトマウス並びに破骨前駆細胞細胞株である RAW264.7 細胞を用いて実験を行い、以下の事項を明らかにした。</p> <p>1: Flcn 欠損破骨前駆細胞において、破骨細胞分化促進サイトカインである RANKL に対する感受性が亢進し、破骨細胞への分化が亢進する。その結果 FLCN 欠損破骨前駆細胞は生体において極めて重篤な骨粗鬆症を引き起こす。</p> <p>2: Flcn は転写因子 TFE3 の核内局在制御を介して、破骨前駆細胞の分化を厳密に制御する。</p> <p>3: 転写因子 Tfe3 は Flcn の制御を受け、ミトコンドリア生合成のマスター転写因子である Pgc1α及び Pgc1βの転写促進を介して発現を増加させ、ミトコンドリア活性を亢進させる。</p> <p>4: Tfe3 は Pgc1α/βを介して酸化的リン酸化を活性化するとともに、プリン代謝経路を活性化する。</p> <p>5: Flcn-Tfe3-Pgc1 α/β経路の活性化による細胞代謝の変化の結果、プリン作動性代謝物が増加し、プリン作動性シグナルの活性化が引き起こされる。</p> <p>6: Flcn-Tfe3-Pgc1 α/β経路の活性化によりプリン作動性シグナルが活性化し、cAMP の上昇を伴って破骨細胞の分化が促進される。</p> <p>以上の研究成果を論文にまとめピアレビュー学術誌(Journal of Bone and Mineral Research)に投稿した。査読者からおおむね好意的な評価を受け、査読者の助言に従い追加実験(Flcn 欠損破骨前駆細胞の培養上清による破骨細胞分化促進作用の検討等)を行い、改訂版を投稿した。</p> <p>上記の研究成果に加え、Flcn-Tfe3 軸がプリン代謝を制御する分子機構に関しても新たな知見を得て、現在更に詳細な分子機構を解析中である。</p>				
キーワード FA	FLCN	破骨細胞	細胞分化	代謝	

(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}	Flcn regulates osteoclastogenesis through metabolic regulation							
	著者名 ^{GA}	Masaya Baba et al.	雑誌名 ^{GC}	Journal of Bone and Mineral Research					
	ページ ^{GF}	revision submitted	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

FLCN protein has essential roles in a variety of biological phenomena through the regulation of cellular metabolism, proliferation and differentiation. By analyzing *Flcn* knockout mice and an osteoclast precursor cell line RAW264.7, we have clarified that Flcn strictly regulates mitochondrial biogenesis and purine metabolism. Furthermore, we have demonstrated that Flcn has a fundamental role in the regulation of osteoclastogenesis through the modification of purinergic signaling. The specific findings are listed below.

- 1: *Flcn* deficient osteoclast precursor cells display higher sensitivity to RANKL, a cytokine which stimulates osteoclastogenesis. As a result, *Flcn* deficient knockout mice demonstrate severe osteoporosis.
- 2: Flcn strictly regulates osteoclastogenesis by regulating nuclear translocation of the transcription factor Tfe3.
- 3: Activation of Tfe3, caused by loss of *Flcn*, upregulates mitochondrial biogenesis by transcribing the mitochondrial master transcription factors Pgc1 α and Pgc1 β .
- 4: Tfe3 regulates purinergic metabolism as well as oxidative phosphorylation.
- 5: Alteration of cell metabolism by Flcn-Tfe3-Pgc1 α/β axis causes elevation of cellular purine metabolites and activates the purinergic signaling pathway.
- 6: Activated purinergic signaling caused by the alteration of Flcn-Tfe3-Pgc1 α/β axis increase cellular cAMP and accelerates osteoclastogenesis.

These findings are reported in a manuscript, submitted to the “Journal of Bone and Mineral Research”, and reviewed with favorable comments. The revised manuscript with several new additional data has just been submitted.