

論文の内容の要旨

論文題目 TGF- β による破骨細胞分化に関わる遺伝子 Nedd9 の同定

氏名 小山 卓摩

TGF- β は、細胞の増殖、分化、機能に關与する多機能サイトカインである。我々の研究室では、以前、RANKL による破骨細胞形成に TGF- β -Smad2/3 経路が必須の役割を果たしていることを報告した。

また、遺伝子の発現は、エピジェネティックな翻訳後修飾によっても制御されていることが知られている。最近の研究では、ヒストン H3 のリジン 4 のトリメチル化 (H3K4me3) やリジン 27 のトリメチル化 (H3K27me3) などのヒストン修飾が、発生の重要なステップを制御していることが明らかになった。

H3K4me3 は遺伝子発現を活性化させ、H3K27me3 はそれを抑制することが知られており、多くの細胞で遺伝子発現が活性化されるときに、ヒストン修飾のパターンが H3K4me3(+)/H3K27me3(+) ビバレントから H3K4me3(+)/H3K27me3(-)モノバレントに変化することが知られている。

本研究では、クロマチン免疫沈降シーケンス法を用いて、破骨細胞形成の前段階である骨髄マクロファージにおける Smad2/3 標的遺伝子を包括的に同定した。これらの遺伝子群は、TGF- β によって活性化し、RANKL によって抑制される遺伝子群に集積していた。TGF- β によってヒストン修飾パターンが

H3K4me3(+)/H3K4me27(+)ビバレントから H3K4me3(+)/H3K4me27(-)モノバレントに変化する Smad2/3 標的遺伝子から Nedd9 を同定した。

Nedd9 の発現は、TGF- β によって増加し、RANKL によって抑制された。Nedd9 の過剰発現は、TGF- β 阻害剤による抑制効果を部分的に回復させ、Nedd9 の遺伝子サイレンシングは RANKL による破骨細胞形成を抑制した。Nedd9 ノックアウトマウスの細胞では、RANKL による破骨細胞形成が抑制され、TGF- β による破骨細胞形成の促進効果も一部失われた。ノックアウトマウスの骨格の表現型は骨量の増加傾向は示したが、有意差は認めなかった。

これらの結果から、Nedd9 は RANKL による破骨細胞形成に関与する Smad2/3 標的遺伝子であることが示唆された。