

論文要旨

氏名	井上桃子
タイトル (日英併記)	Mechanisms involved in suppression of osteoclast supportive activity by TGF-β 1 via the ubiquitin-proteasome system (ユビキチンプロテアソームシステムを介したTGF- β 1による破骨細胞分化支持能の負の制御機構の解明)

論文の要旨 (日本語で記載)

歯科矯正治療時の歯の移動において、圧迫側および牽引側における骨リモデリングの調節は非常に重要である。Transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) は、骨リモデリングに不可欠なカップリング因子として知られており、矯正学的な歯の移動時に高発現することから、歯の移動に伴う骨組織の改造への関与が示唆されている。しかしながら、骨芽細胞/間質細胞の破骨細胞分化支持能に対する作用やそれに関する分子機構は明らかとなっていない。本研究では、間質細胞への $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 刺激により誘導される破骨細胞形成支持能に対するTGF- β 1の影響について明らかにすることを目的とした。

マウスの間質細胞株ST2に対して、 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ とデキサメタゾンおよびTGF- β 1を添加し、RANKLの発現をreal-time RT-qPCRおよびウエスタンブロットティング法を用いて調べた。また、TGF- β type I /activin 受容体の選択的阻害剤(A83-01)で前処理した際のRANKL発現修飾能およびレチノイド受容体(RXR)- α に及ぼす影響を調べた。さらに、プロテアソーム阻害剤(MG132)での前処理および共免疫沈降法を用いてRXR- α のユビキチンプロテアソームシステムへの関与を調べた。

TGF- β 1の添加により、 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ およびデキサメタゾンにより誘導されるRANKL発現が有意に抑制された。このRANKL発現抑制作用は、A83-01の前処理およびsmad2/3のノックダウン実験により回復した。一方、RXR- α の発現レベルは、TGF- β 1の添加により、mRNAの発現抑制を介することなく、タンパクレベルで抑制された。この抑制は、MG132の前処理により回復した。さらに、TGF- β 1の添加により、RXR- α タンパクのユビキチン化が観察されたことから、RANKL発現抑制作用はsmad2/3の活性化を介したRXR- α タンパクの分解に起因する可能性が示唆された。

本研究は、TGF- β 1が、ユビキチン-プロテアソームシステムの活性化によるRXR- α タンパク質の分解を介して $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ およびデキサメタゾンによって誘導される骨芽細胞/間質細胞のRANKL発現および破骨細胞支持能を負に制御することを明らかにした。将来的に、動物モデルを含めた幅広い研究の遂行により、骨リモデリングプロセスにおけるTGF- β 1の生物学的効果の解明に寄与する可能性が示唆される。