

論 文 要 旨

氏 名	原 詩 歌
タイトル (日英併記)	Dectin-1-mediated suppression of RANKL-induced osteoclastogenesis by glucan from baker's yeast (パン酵母β-グルカンによる dectin-1 を介した RANKL 誘導破骨細胞形成の抑制作用)
<p>論文の要旨 (日本語で記載)</p> <p>破骨細胞は骨吸収に特化した多核巨細胞であり、骨芽細胞や間質細胞と相互作用することにより成熟破骨細胞に分化する。破骨細胞の分化を調節するメカニズムは非常に複雑であるが、主要なシグナル伝達として RANK-RANKL 間の相互作用による NFATc1 の活性化を介した、破骨細胞関連遺伝子の発現の誘導が報告されている。一方で、免疫受容体によって媒介されるさまざまなシグナル伝達が破骨細胞の分化を調節することも報告されている。C-type レクチンに属する免疫受容体の dectin-1 はβ-グルカンの受容体であり、破骨細胞前駆細胞で特異的に発現する。以前に、β-グルカンの一種である curdlan は、Syk キナーゼを介して NFATc1 の発現を負に制御することにより破骨細胞の形成を抑制することを報告した。しかし、破骨細胞形成に対する他のβ-グルカンの影響は解明されていない。本研究では、RANKL 誘導性破骨細胞形成に対するパン酵母β-グルカンの影響を調査した。その結果、パン酵母β-グルカンはマウス骨髄細胞および破骨細胞前駆細胞株 RAW264.7 細胞の破骨細胞分化を抑制した。また、RAW264.7 細胞の dectin-1 過剰発現株 (d-RAW 細胞) において、パン酵母β-グルカンの破骨細胞分化抑制能はコントロール細胞と比較して顕著に観察され、この抑制作用が dectin-1 を介して誘導されていることが示唆された。また、パン酵母β-グルカンによる破骨細胞分化抑制の分子メカニズムとして、RANKL が誘導する NFATc1 の発現抑制が示された。この NFATc1 の負の制御に、c-fos の発現抑制、NF-κB p65 の活性化抑制、破骨細胞分化抑制因子 Irf-8 の発現回復とその上流因子 Blimp1 の発現抑制の関与が見出された。さらに、パン酵母β-グルカンは、破骨細胞形成に不可欠な因子である Syk タンパク質の分解を誘発した。このタンパク質分解は、オートファジーシステムおよびユビキチンプロテアソームシステムが関与していることが阻害実験の結果から確認された。これらの結果から、パン酵母β-グルカンの破骨細胞分化抑制効果が明らかとなり、さらなる研究が、骨粗鬆症などの代謝性骨疾患の治療の一助となる可能性が示唆された。</p>	