

学位論文抄録

クラスAスカベンジャー受容体によるRANK発現増強を介した破骨細胞分化
制御

(Macrophage scavenger receptor type-A (SR-A) promotes osteoclast

differentiation via enhanced expression of receptor activator of NF- κ B (RANK))

竹村 健一

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科学専攻運動骨格病態学

指導教員

水田 博志 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻運動骨格病態学

竹屋 元裕 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻細胞病理学

学位論文抄録

【目的】マクロファージは骨芽細胞に由来する分化因子である receptor activator nuclear factor kappa B ligand (RANKL) の誘導を受け破骨細胞に分化し、骨代謝を制御している。クラス A スカベンジャー受容体 (SR-A) はマクロファージの細胞機能を制御する重要な機能分子の一つであり、破骨細胞分化にも何らかの関与をしているものと想定されるが、その詳細は未解明である。そこでわれわれは、SR-A 欠損マウス骨髄細胞及び大腿骨を用いて、破骨細胞分化過程における SR-A の役割を検討した。

【方法】 Balb/c マウス由来骨髄細胞を M-CSF、RANKL 存在下に培養し、破骨細胞へと分化させ、その分化サイクル中の SR-A の経時的発現について検討した。次に SR-A 欠損マウス (SR-A^{-/-}) とコントロールマウス (SR-A^{+/+}) の骨髄由来培養破骨細胞を TRAP 染色し、その成熟度について比較した。更に両者の RANK、MITF、NFATc の発現について検討し、また SR-A ligand である AcLDL の分化因子発現に与える影響について検討した。大腿骨の TRAP 染色を行い、マウス生体にて両者の比較検討を行い、また CT を用いて大腿骨骨密度の測定を行った。

【結果】培養破骨細胞における SR-A の発現は、分化が進行するに従い減少し、成熟した多核破骨細胞ではほとんど発現が見られなかった。核が 3 核以上の成熟破骨細胞の数は、SR-A^{-/-} が SR-A^{+/+} に比べ有意に少なく、分化・多核化の抑制が見られた。分化因子 RANK とその下流の転写因子 MITF の発現は、いずれも SR-A^{+/+} において SR-A^{-/-} よりも発現が高かった。CT 由来培養破骨細胞に AcLDL を加えると、その発現は更に増強した。大腿骨の TRAP 染色による破骨細胞の比較でも同様に、単位面積辺り 3 核以上成熟破骨細胞の数は、SR-A^{-/-} が SR-A^{+/+} に比し有意に低下していた。60 週齢の高齢マウスにおける大腿骨骨密度は SR-A^{-/-} が SR-A^{+/+} に比し有意に高値であった。

【考察】 SR-A による RANK 発現増強機序は明らかではないが、SR-A 存在による前駆破骨細胞の基質への接着増強、及びリガンド作用による細胞内シグナル伝達経路の存在が可能性として考えられた。

【結論】 SR-A 欠損マウスにおいて、破骨細胞の分化低下が認められた。SR-A は RANK 発現とその下流に存在する分化制御因子の発現を活性化することにより破骨細胞の分化・成熟に促進的に作用していることが示唆された。