

平成22年度科学研究費補助金実績報告書（研究実績報告書）

1. 機関番号 1 4 6 0 3 2. 研究機関名 奈良先端科学技術大学院大学
3. 研究種目名 若手研究 (B) 4. 研究期間 平成21年度～平成22年度

5. 課題番号 2 1 7 9 1 3 9 4

6. 研究課題名 NFAT2/NFATc1に制御される破骨細胞骨吸収機構およびその調節機構の解析

7. 研究代表者

研究者番号	研究代表者名	所属部局名	職名
3 0 2 9 4 2 8 4	<small>キタガワ</small> 北川 <small>ノリヒロ</small> 教弘	バイオサイエンス研究科	助教

8. 研究分担者(所属研究機関名については、研究代表者の所属研究機関と異なる場合のみ記入すること。)

研究者番号	研究分担者名	所属研究機関名・部局名	職名

9. 研究実績の概要

下欄には、当該年度に実施した研究の成果について、その具体的内容、意義、重要性等を、交付申請書に記載した「研究の目的」、「研究実施計画」に照らし、600字～800字で、できるだけ分かりやすく記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。

転写因子NFATc1/NFAT2が細胞融合以降の分化過程に必須な鍵因子であることから、NFAT2が細胞融合や骨吸収活性に関連する膜タンパク質や脂質制御因子の発現を調節すると考えられた。そこでNFAT2の制御下で発現し、DAP12との会合が報告されているタンパク質RADIO（仮称）に着目した。RNA干渉法によりRADIOの発現を抑制するとDAP12遺伝子ノックアウトマウス由来の破骨細胞で観察される破骨細胞と類似した形態異常および骨吸収活性の低下が観察されたことから、RADIOが破骨細胞のアクチン細胞骨格制御および骨吸収活性に必要なことを見出している。

本年度は、1) RADIOノックダウン細胞におけるアクチンリング形成異常および骨吸収活性の低下は、サイレンシング変異を導入した野生型RADIOの導入により回復するのに対し、DAP12との会合能を欠質した変異体や細胞外領域の欠質変異体では回復しえないこと、2) 単核破骨細胞をビトロネクチンで刺激した際に、DAP12 ITAM内リン酸化チロシン残基に結合するSykとRADIOの会合が亢進すること、を見出した。DAP12遺伝子欠損マウス由来破骨細胞がアクチン細胞骨格異常を呈することが報告されていることと考え合わせ、以上の結果はRADIOが破骨細胞における重要なDAP12 associated receptorとして機能し、DAP12とともにアクチンリング形成を介して破骨細胞の骨吸収活性獲得に関わることを強く示唆する。さらにRADIO遺伝子の骨代謝における役割を検証するため、3) RADIO遺伝子欠損マウス作成を行い、ヘテロマウス個体の作成に成功した。

10. キーワード

- | | | |
|--------------------|-----------|------------|
| (1) 破骨細胞 | (2) 骨代謝 | (3) NFAT2 |
| (4) 膜タンパク質 | (5) アクチン | (6) HB-EGF |
| (7) シグナルシーケンスストラップ | (8) _____ | (裏面に続く) |

11.研究発表（平成22年度の研究成果）

〔雑誌論文〕 計（ 3 ）件 うち査読付論文 計（ 2 ）件

著者名	論文標 題				
Bao, Xilinqiige	Acid sphingomyelinase regulates osteoclastogenesis by modulating sphingosine kinases downstream of RANKL signaling.				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	
Biochemical and biophysical research communications	有	405	2011	533-7	

著者名	論文標 題				
Takashi Nakamura	Potential involvement of Twist2 and Erk in the regulation of osteoblastogenesis by HB-EGF-EGFR signaling.				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	
Cell structure and function	有	35	2010	53-61	

著者名	論文標 題				
小川拓哉	細胞外L-セリンは破骨細胞前駆細胞のアミノ酸栄養シグナル活性化に必須である				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	
アミノ酸研究	無	4	2010	53-61	

〔学会発表〕 計（ 4 ）件 うち招待講演 計（ 0 ）件

発表者名	発表標 題		
Norihiro Ishida-Kitagawa	Identification and Functional Analysis of a Novel Regulator of Actin-ring Formation in Osteoclast.		
学会等名	発表年月日	発表場所	
32nd Annual Meeting of The American Society for Bone and Mineral Research	2010年10月18日	Toronto, Canada	

発表者名	発表標 題		
北川（石田）教弘	破骨細胞における膜タンパク質の網羅的解析と新規アクチン細胞骨格制御因子の同定		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第28回日本骨代謝学会学術集会	2010年7月21日	東京都新宿区	

発表者名	発表標 題		
木村貴徳	破骨細胞における新規アクチン細胞骨格制御因子RADIOの同定と機能解析		
学会等名	発表年月日	発表場所	
BMB2010	2010年12月9日	兵庫県神戸市	

発表者名	発表標 題		
桂準平	骨吸収の異常亢進による骨代謝疾患に対するセリンアナログ#290 の投与効果の検討		
学会等名	発表年月日	発表場所	
BMB2010	2010年12月10日	兵庫県神戸市	

〔図 書〕 計 (0) 件

著 者 名	出 版 社		
書 名	発 行 年	総ページ数	
	! ! !		

12. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

〔出 願〕 計 (0) 件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	出願年月日	国内・外国の別

〔取 得〕 計 (0) 件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	取得年月日	国内・外国の別

13. 備考

※ 研究者又は所属研究機関が作成した研究内容又は研究成果に関するw e b ページがある場合は、U R Lを記載すること。

該当無
