

平成21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 14603      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 21791394

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
30294284	フリガナ キタガワノリヒロ 北川 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
	フリガナ		
	フリガナ		
	フリガナ		
	フリガナ		
	フリガナ		

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の発現を制御すると考えられた。そこで NFAT2 の制御下で発現する増殖因子 HB-EGF および I 型膜タンパク質 RADIO に着目し、機能解析を行った。

HB-EGF 遺伝子欠損マウスが骨吸収・骨形成ともに低下していることを踏まえ、本年度は骨芽細胞分化における HB-EGF の働きを検討した。in vitro 骨芽細胞分化誘導系を用いた解析から、HB-EGF が 1) 骨芽細胞分化を抑制すること、2) MEK を介した経路および転写因子 Twist2 の発現を介してアルカリフォスファターゼの発現を抑制すること、が明らかとなった。RADIO の破骨細胞骨格制御機構の解明と骨代謝における意義を明らかにすることを目的とし、本年度は 3) RADIO 細胞外領域とマウス IgG2aFc 領域の融合タンパク質(RADIO-Fc)を作成し、これを抗原として抗体を作成した。作成した抗体をもちいてウェスタンブロッティングを行い、破骨細胞分化に伴い内在性 RADIO タンパク質発現が上昇すること、シクロスポリン A 処理によりその発現誘導が抑制されること、を確認した。また本抗体を用いた免疫染色実験から RADIO タンパク質が単核および多核破骨細胞形質膜上に発現することが示唆された。4) RADIO 遺伝子の転写開始点を 5'-RACE 法により決定し、プロモーター領域を推定するとともに、RADIO 遺伝子のエクソン・イントロン構造を決定した。この情報に基づき、RADIO 遺伝子欠損マウスの作製を目指してターゲティングベクターを構築した。

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) ectodomain shedding

(裏面に続く)

11. 研究発表（平成21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			
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	In press	2 0 1 0	

著者名	論文標題			
Anton Bahtiar	Identification of a novel L-Serine analog that suppresses osteoclastogenesis in vitro and bone turnover in vivo.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
Journal of Biological chemistry	有	284	2 0 0 9	34157-34166

著者名	論文標題			
小川拓哉	細胞外L-セリンは破骨細胞分化におけるRANKL-RANKシグナル伝達系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	3	2 0 0 9	63-65

〔学会発表〕 計（1）件    うち招待講演 計（0）件

発表者名	発表標題		
田中国太郎	Screening of Membrane Proteins Expressed in Osteoclasts and Identification of a Novel Regulator of the Actin-ring Formation.		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第32回日本分子生物学会年会	2009年12月11日	横浜	

〔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webページがある場合は、URLを記載すること。

--