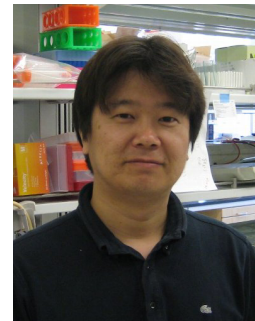


NCGG SEMINAR

内分泌攪乱物質ダイオキシン受容体AhR による骨代謝調節機構の解明

井澤 俊 先生

徳島大学大学院医歯薬学研究部
口腔顎顔面矯正学分野 助教



令和元年6月28日(金) 16:00~17:00
第1研究棟2階 小会議室

ダイオキシン受容体として知られる転写因子AhR(aryl hydrocarbon receptor)は、様々な組織に発現がみられ、最近になって一部の免疫細胞にも高発現していることが明らかになってきている。これまでAhRがRANKLシグナルを介した破骨細胞形成においても重要であることが報告されているものの、破骨細胞におけるAhRの発現調節やAhRによる破骨細胞形成の詳細なメカニズムについては未だ不明な点が多い。老化に伴う骨粗鬆症により骨折し、寝たきりになることでさらに骨量が減少し、骨折治癒までもが遅延してしまう負のスパイラルを断ち切ることで骨折のリスクを減らし、骨量を回復し骨質を改善することで患者のQOLを回復することが期待される。本研究では、AhRの発現はマクロファージから破骨細胞分化における転写因子c-Fosの発現上昇と同じ比較的早い分化ステージで上昇し、骨恒常性を制御する因子となることが明らかとなった。さらに、AhRによる破骨細胞分化にはRANKLシグナルを介したc-Fosの転写活性、ミトコンドリア生合成にはPPAR- γ のコアクチベーターであるPGC-1 β を介した2つの独立した下流のシグナル伝達経路が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。また、近年の疫学的研究により、タバコ煙中にはAhRを活性化しうる有害物質BaP (benzo[a]pyrene) が極めて高レベル含まれており、喫煙によって生体内のAhRは活性化され、炎症関連の病態である骨粗鬆症や関節リウマチとの関係が示唆される。そこでin vitroにおいてマウス骨髄より培養した前破骨細胞にBaPによる刺激を行ったところAhR/c-Fosシグナル伝達経路が破骨細胞分化調節に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。さらに、AhR欠損マウスでは、骨折の病的状況下において仮骨部への破骨細胞の集積が少なく、その結果、仮骨部のリモデリング不全により骨折治癒が遅延することを見出した。以上のことから、RANKL/AhR/c-Fosシグナル経路が破骨細胞分化において重要な役割を果たし、老化に伴う骨代謝疾患における治療標的となることが示唆された。

連絡先：運動器疾患研究部 竹下 (5047)