

論 文 要 旨

氏 名	小早川美輝
タイトル (日英併記)	Kif1c regulates osteoclastic bone resorption as a downstream molecule of p130Cas (Kif1c は p130Cas の下流分子として破骨細胞による骨吸収を制御する)
<p>論文の要旨 (日本語で記載)</p> <p>破骨細胞は、骨吸収を制御することによって骨量および骨の恒常性を調節する多核細胞である。破骨細胞は、M-CSF および RANKL 刺激により血球系幹細胞から単核破骨細胞に分化した後、多核破骨細胞に融合する。多核化した破骨細胞内では中間径フィラメント、微小管、およびアクチンマイクロフィラメントなどの細胞骨格の動的変化が認められる。すなわち、破骨細胞内でドット状に凝集した F アクチンが細胞周囲にリング状に分布し、アクチンリングと呼ばれる破骨細胞に特徴的な細胞骨格構造を形成することにより、破骨細胞は骨基質に強固に接着し、波状縁を形成する。破骨細胞は、波状縁から吸収窩に酸と、カテプシン K やマトリックスメタロプロテアーゼ9などのタンパク質分解酵素を分泌し、ミネラルを脱灰しコラーゲンを分解する。</p> <p>c-Src 遺伝子欠損(c-Src^{-/-})マウスは、破骨細胞は存在するもののアクチンリングを形成できないため、骨吸収ができず、大理石骨病を呈する。さらに、p130Cas (Crk-associated substrate, Cas)は c-Src の下流分子として同定され、破骨細胞特異的 p130Cas 遺伝子欠損(p130Cas^{ΔOCL^{-/-}})マウスがc-Src^{-/-}マウスと同様に大理石骨病を呈すること、c-Src/p130Cas axis が破骨細胞のアクチン細胞骨格制御を通じた骨吸収において重要であることが示されている。これらの結果は、破骨細胞の骨吸収に c-Src/p130Cas axis が重要な役割を担うことを意味する。</p> <p>そこで、c-Src^{-/-}、p130Cas^{ΔOCL^{-/-}}および野生型(WT)の脾臓より分化誘導した破骨細胞の全 RNA を調製し、cDNA マイクロアレイを行い、野生型と比較して c-Src^{-/-}および p130Cas^{ΔOCL^{-/-}}マウス由来の破骨細胞で共通に発現量が低下している分子を網羅的に解析した。WT と比較して c-Src^{-/-}および p130Cas^{ΔOCL^{-/-}}マウスの両方で発現が減少した遺伝子の中で、文献的に未知であり、アクチン細胞骨格制御に関与する可能性のある、微小管ベースの分子モーターであるキネシンスーパーファミリータンパク質 1c (Kif1c)に着目した。</p> <p>まず、Kif1c の発現量を検索したところ、破骨細胞を含む広範囲の組織に発現していたが、WT と比べc-Src^{-/-}および p130Cas^{ΔOCL^{-/-}}両方の破骨細胞で Kif1c 発現量は減少していた。次に、破骨細胞における Kif1c の機能を明らかにするために、shRNA を用いて Kif1c をノックダウンするとアクチンリングの形成は抑制された。c-Src^{-/-}および p130Cas^{ΔOCL^{-/-}}マウス由来の破骨細胞に Kif1c を過剰発現すると、c-Src^{-/-}マウス由来の破骨細胞ではアクチンリングの形成は回復しなかったが、p130Cas^{ΔOCL^{-/-}}マウス由来の破骨細胞ではアクチンリング形成が回復し、吸収窩が形成された。</p> <p>以上の結果より、Kif1c は p130Cas の下流分子として破骨細胞の骨吸収を制御する分子であることが示唆された。</p>	