

【基盤研究 (S)】

生物系 (医歯薬学)



研究課題名 骨代謝を制御する Wnt シグナルネットワークの解明

松本歯科大学・総合歯科医学研究所・教授

たかはし なおゆき
高橋 直之

研究分野： 機能系基礎歯科学、生化学、骨代謝学

キーワード： 骨代謝共役、破骨細胞、骨芽細胞、骨細胞、Wnt シグナル、スクレロスチン

【研究の背景・目的】

骨は生涯作りかえられる。破骨細胞が骨を吸収し、骨芽細胞が骨を作る。破骨細胞により吸収された部位に、骨芽細胞は同じ量の骨を作る。そのため、破骨細胞は骨芽細胞を活性化する共役因子を産生すると考えられているが、実体は不明である(図1)。

Wnt は古典経路と非古典経路を活性化する。Wnt は骨芽細胞の古典経路を活性化し骨形成を促進する。骨組織の中には骨芽細胞から分化した骨細胞が存在する。骨細胞は Wnt 古典経路を抑制するスクレロスチンを分泌する。すなわち骨細胞は骨芽細胞の機能を調節する細胞である。Wnt は破骨細胞の非古典経路を活性化してその分化を促進する。我々は、破骨細胞が、①骨芽細胞の分化を誘導する Wnt を発現すること、②骨細胞のスクレロスチン産生を抑制する因子を分泌する可能性を見出した。本研究では骨代謝を調節する Wnt ネットワークの全容解明を目指す。

【研究の方法】

Ryk シグナルと Ror2 シグナル解析：RykはWnt 受容体であるがその作用は不明であった。Ryk-KOマウスの解析より、Rykシグナルは骨形成を促進すること、破骨細胞はRykに結合するWntを分泌することが示された。破骨細胞が分泌するWntの同定と骨形成におけるRykシグナルを明らかにする。骨芽細胞が産生するWnt5aはRor2受容体を介して破骨細胞を活性化する。破骨細胞活性化機構を明らかにする(図2)。

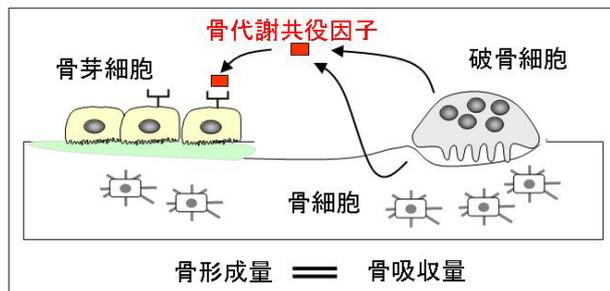


図1 骨代謝共役

骨代謝共役機構の解明：破骨細胞は骨細胞のスクレロスチン産生を抑制する因子Xを産生する。因子Xを同定し、作用機構を解明する。オステオプロテジェリン (OPG) は、破骨細胞分化因子のデコイ受容体である。OPG-KOマウスでは、骨吸収の亢進に伴い骨形成も亢進する。卵巣摘出マウス (OVX-マウス)

は、閉経後骨粗鬆症のモデルで、骨吸収と骨形成が共に亢進する。OPG-KOマウスとOVX-マウスを用いて、骨代謝共役機構を解明する(図2)。

Wntを標的とした治療：骨粗鬆症治療薬の大部分は骨吸収を抑制する薬剤であるため、骨形成を促進する治療の開発が望まれている。Wntシグナル分子を標的とした骨形成促進薬の開発を目指す(図2)。

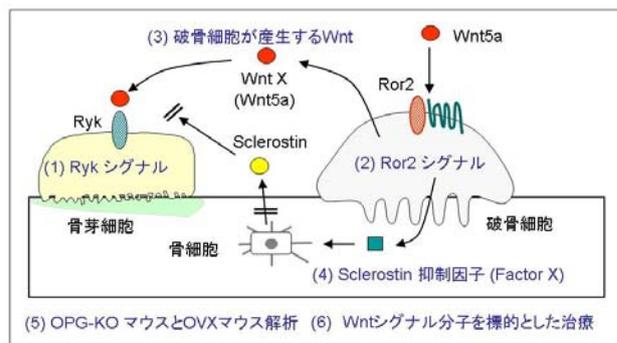


図2 本研究で行なう6つの実験

【期待される成果と意義】

Wnt シグナルネットワークを解明し、長年の課題である骨代謝共役機構の解明に決着をつける。Wnt シグナルを標的とした骨量増加を目指した治療法の確立と治療薬の開発は、歯科と医科の患者にとって、大いなる福音をもたらすと期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Takahashi N, Kobayashi Y et al.: Regulatory mechanism of osteoclastogenesis by RANKL and Wnt signals. *Front Biosci* 16:21-30, 2011.
- Maeda K, Kobayashi Y, Takahashi N et al.: Wnt5a-Ror2 signaling between osteoblast-lineage cells and osteoclast precursors enhances osteoclastogenesis. *Nature Med* 18:405-412, 2012.

【研究期間と研究経費】

平成 25 年度 - 27 年度
101,400 千円

【ホームページ等】

<http://www.mdu.ac.jp/graduate/index.html>
takahashinao@po.mdu.ac.jp