

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 26 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24659822

研究課題名(和文)骨破壊制御法の確立を目指した炎症性破骨細胞における特異的活性化システムの解明

研究課題名(英文) Signaling dynamics of inflammatory cellular responses in the activation of pathogenic bone destruction program

研究代表者

朝霧 成拳 (ASAGIRI, MASATAKA)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：20372435

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：骨や関節の健全な維持には、骨形成と吸収のバランスが重要であるが、炎症性骨病態では、破骨細胞による骨吸収が過剰となり異常な骨量減少をきたす。このため、炎症性骨疾患の病態理解と新規治療剤の創出のためには、破骨細胞の分化活性化機序や、これらに与える炎症環境の影響を解明することが重要である。本研究では、破骨細胞における炎症反応を惹起すると推測されるマスト細胞の炎症性変化についてその詳細を解析し、炎症性サイトカイン産生にかかわる上流経路や、マスト細胞の浸潤に関わる Matrix metalloproteinase-2 の発現誘導メカニズムについて明らかとし国際誌に報告を行った。

研究成果の概要(英文)：Cells regulate activation programs through an complex network of molecular interactions. Genome-wide analyses and gene-targeting studies unveiled evidence that inflammatory cytokines influence bone cells via inflammatory transcription factors e.g., nuclear factor (NF)- κ B. Stimulation with antigen and IgE activates NF- κ B in mast cells. In the present research, we studied the role of NF- κ B on cellular migration using the NF- κ B inhibitor (SB216176)-DHMEQ. SB216176-DHMEQ inhibited antigen/IgE-induced expressions of IL-6 and TNF- α and lowered the expression of matrix metalloproteinase (MMP-2) resulting in the inhibition of invasion toward the antigen. Successful results of the dynamic analyses may reveal a mechanism that underlies the role of inflammation in bone metabolism and have promise as a strategy for exploring drug targets of a variety of bone diseases.

研究分野：免疫病理学

キーワード：関節リウマチ 免疫学 病理学 自己免疫 炎症 転写因子 組織破壊 骨代謝

科学研究費助成事業 研究成果報告書

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24659822

研究課題名：

(和文) 骨破壊制御法の確立を目指した炎症性破骨細胞における
特異的活性化システムの解明

(英文) Signaling dynamics of inflammatory cellular responses in the activation of
pathogenic bone destruction program

研究代表者氏名：

朝霧 成拳 (アサギリ マサタカ)

所属研究機関：京都大学

部局番号：886 医学(系)研究科(研究院)

職：准教授

研究者番号：20372435

交付決定額(研究期間全体) (直接経費) 2,800,000 円

【研究成果】

骨や関節の健全な維持には、骨形成と吸収のバランスが重要であるが、歯周病における歯槽骨の喪失や関節リウマチにおける骨破壊などの炎症性骨病態では、破骨細胞による骨吸収が過剰となり異常な骨量減少をきたす。このため、炎症性骨疾患の病態理解と新規治療剤の創出のためには、破骨細胞の分化・活性化機序や、これらに与える炎症環境の影響を解明することが重要である。本研究では、昨年度までに、(1) 破骨細胞分化因子 Receptor Activator of Nuclear Factor κ B ligand (RANKL) の刺激によって発現変化のある分子群を同定するとともに、(2) RANKL 受容体である Receptor Activator of Nuclear Factor κ B (RANK) 結合タンパク質群のプロテオミクス手法による解析、(3) 上記で同定された因子に関する、gain-of-function 実験や、loss-of-function 実験を行うことにより、破骨細胞前駆細胞内でそれらの因子がいかに機能しているのかについての詳細な検討を行い、一部の破骨細胞内の骨吸収関連マシナリーについては、その機能の一端を示すことができた

ため、本年度は、上記の解析を継続するとともに、解明されてきた分子群の機能について、システム生物学的アプローチを用いてさらに詳細な解析を加えた。また新たな試みとして、破骨細胞における炎症反応を惹起すると推測されるマスト細胞の炎症性変化についても、PCR アレイ法と新規 NF- κ B 阻害剤を組合せて用いることで、炎症性サイトカイン産生にかかわる上流経路や、マスト細胞の浸潤に関わる Matrix metalloproteinase-2 の発現誘導メカニズムについて明らかとし国際誌に報告を行った。

【備考】

特許の出願中により、後日再提出の予定です。