



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Osteoclast differentiation and RNA binding protein HuR [an abstract of entire text]
Author(s)	養田, 稔
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第13880号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78660
Type	doctoral thesis
File Information	Minoru_Yohda_summary.pdf



学位論文内容の要約

学位論文題目

Osteoclast differentiation and RNA binding protein HuR

(破骨細胞の分化と RNA 結合タンパク HuR との関連)

博士の専攻分野名称 博士（歯学） 氏名 養田 稔

破骨細胞は骨吸収を行う唯一の多核巨細胞であり、その分化メカニズムを解明することは、破骨細胞に関わる様々な疾患の治療につながる。破骨細胞は骨髄由来の単球・マクロファージ系の前駆細胞に由来し、外部から種々の刺激により、破骨細胞に分化する。破骨細胞前駆細胞は表面に RANK を発現し、骨芽細胞表面に発現する RANKL と結合することで分化シグナルが伝達される。分化の過程では、様々な転写因子が重要な役割を果たし、分化後骨表面に接着し、融合しながら成熟破骨細胞へと成長する。転写因子や様々な分化関連因子のタンパクをコードする mRNA には AU-Rich Element (ARE) と呼ばれる RNA エLEMENTをもつものが多い。

ARE-mRNA は、通常転写後すぐに分解されるが、RNA 結合タンパク HuR が結合すると、核外輸送・安定化される。細胞にストレス刺激などが加わると、ARE-mRNA は一時的に核外輸送・安定化されるが、HuR により恒常的に安定化されると細胞のがん化や様々な疾患に関与することが知られている。また、ARE-mRNA は細胞の分化にも関与することが報告されており、分化中の骨格筋細胞では HuR が細胞質に局在し、ARE-mRNA が安定化されている。本研究では、破骨細胞の分化に HuR がどのように関わるかを明らかにすることを目的とした。

ラット脛骨組織中の免疫染色によって、破骨細胞の多くで HuR の細胞質局在を認め、RAW264.7 細胞を RANKL により分化した破骨細胞でも HuR の細胞質局在が認められた。破骨細胞の分化に対する HuR の役割を検討するために、熱ショックで HuR の分解を促進した結果、破骨細胞への分化が抑制され、CMLD-2 で HuR の機能を阻害しても、濃度依存的に破骨細胞への分化が抑制された。また、分化した成熟破骨細胞では Actin ring を認めたが、CMLD-2 処理した細胞では Actin ring は認められなかった。破骨細胞の骨吸収能と HuR との関連を調べるために Pit formation assay を行なった結果、CMLD-2 で HuR 阻害した系では Pit (吸収窩) の数が減少し、HuR を阻害することにより、破骨細胞の骨吸収能が低下した。さらに、破骨細胞の分化の最終段階でのアポトーシスと HuR との関係を調べた結果、アポトーシス中の破骨細胞では、核に局在する HuR が減少していた。

破骨細胞で HuR の細胞質局在を認めたことは、破骨細胞の分化には HuR による ARE-mRNA の核外輸送・安定化が関与することを示している。また、HuR 阻害すると Actin ring の形成や骨吸収能が抑制され、HuR が破骨細胞の分化だけではなく、細胞骨格形成や細胞接着にも関連することが考えられる。また、アポトーシス中の破骨細胞で核に局在する HuR の低下を認めたことから、分化からアポトーシスまでの破骨細胞の一生に HuR が寄与していることが示された。これらの結果より、HuR を破骨細胞分化のマーカーとして利用できる可能性が示された。