

ID No.	2061
研究課題名	RANK-TRAF6 signal を標的とした新規破骨細胞分化制御法の確率
研究代表者	西川 喜代孝 (同志社大学・教授)
研究組織 受入教員	井上 純一郎 (東京大学医科学研究所・教授)
研究報告書	
<p>これまでに、TRAF-CドメインのRANK結合領域に強く結合するペプチドモチーフを4価で有するペプチド性化合物 (WHD-tet) が、TRAF-Cドメイン-RANK間の多価型相互作用を効率よく阻害しうること、さらに、細胞膜透過性を付与するため各ペプチドにポリArgを導入した化合物 (R4-WHD-tet) が、破骨細胞分化を強力に抑制することを見出している。本研究では、R4-WHD-tetの細胞内作用機構の解明、並びに個体での効果の検討を行い、以下のことを見出した。</p> <p>1) 破骨細胞前駆細胞を完全に分化させるにはRANK刺激を24時間毎に3回行うことが必要であるが、R4-WHD-tetは3回目のRANK刺激時に投与した場合でも十分な分化抑制能を示すこと、すなわちR4-WHD-tetの作用点は分化後半の細胞内イベントにあることを見出した。3回目のRANK刺激時には、破骨細胞分化のマスター転写因子であるNFATcが十分に誘導されていることから、R4-WHD-tet はNFATcに依存しない、新たな破骨細胞分化に必須のシグナルを阻害している可能性が示された。</p> <p>2) RANKLをマウス腹腔内投与することにより骨破壊を誘導するモデルを確立し、R4-WHD-tet同時投与による骨破壊阻害効果を検討した。その結果、R4-WHD-tetは RANKL投与による大腿骨骨密度減少を有意に回復することを見出した。</p> <p>以上のことから、R4-WHD-tetはこれまでに報告例のない新たな作用機構を有する骨破壊抑制分子として期待できる。</p>	