

2019 年 1 月 9 日(水)

Coupling of bone resorption and formation by RANKL reverse signalling.

Ikebuchi Y, Aoki S, Honma M, Hayashi M, Sugamori Y, Khan M, Kariya Y, Kato G, Tabata Y, Penninger JM, Udagawa N, Aoki K, Suzuki H.

Nature 561:195-200, 2018

RANKL 逆シグナルによる骨の吸収と形成のカップリング

Receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK) ligand (RANKL)は、破骨細胞前駆細胞の表面上のRANKに結合して破骨細胞の分化を誘導する。最近の研究は、骨のリモデリングにおける破骨細胞形成には、骨細胞が発現するRANKLが重要な役割を果たすことを示している。しかしながら、骨芽細胞が発現するRANKLの役割については未だ不明である。今回我々は、成熟破骨細胞から分泌される膜小胞に含まれるRANK(RANK小胞)が骨芽細胞のRANKLに結合し、Runt-related transcription factor 2 (Runx2)を活性化するRANKL逆シグナルを誘導することにより、骨形成を促進することを示す。RANKLの細胞内領域のプロリンリッチモチーフは、RANKL逆シグナルに必要であり、RANKL(Pro29Ala)点変異は、逆シグナルの活性化を低下させる。骨の吸収と形成のカップリングはRANKL(Pro29Ala)変異マウスでは破綻しており、これは骨芽細胞のRANKLが、RANK小胞を認識するカップリングシグナルのアクセプターとして機能することを示している。したがって、RANKL逆シグナルは、破骨細胞の低下に付随する骨形成抑制を回避することを可能にするための、薬理的標的になり得る。