

2021 年 9 月 8 日(水)

Major vault protein (MVP) negatively regulates osteoclastogenesis via calcineurin-NFATc1 pathway inhibition

Yuan L, Zhao N, Wang J, Liu Y, Meng L, Guo S, Wiemer E, Chen Q, Mao Y, Ben J, Ma J.

Theranostics 11(15):7247-7261, 2021

MVP はカルシニューリン-NFATc1 経路を介して破骨細胞形成を負に調節する。

破骨細胞は単球/マクロファージ系統に由来する。マクロファージのMVPは、アポトーシスを促進し、代謝性疾患を予防するとの報告がある。しかし、MVPが破骨細胞の形成にどのように関与しているかは不明である。そこで、本論文では全身性にMVPを欠損するMVPノックアウトマウス ($Mvp^{-/-}$ マウス) および破骨細胞前駆細胞のみでMVPがノックアウトされるコンディショナルノックアウトマウス ($Mvp^{f/f}Lyz2-Cre$ マウス) を作製し、破骨細胞におけるMVPの機能やその分子的メカニズムを明らかにすることとした。 $Mvp^{-/-}$ マウスおよび $Mvp^{f/f}Lyz2-Cre$ マウスの双方に、破骨細胞の分化促進が確認され、骨粗鬆症様症状が認められた。そのメカニズムを調べた結果、MVP欠損は、ホスファターゼであるカルシニューリンの活性化を起こし、活性型NFATc1の核移行が生じ、破骨細胞の形成促進がおこることが分かった。さらに、MVPを発現するよう構築したアデノ随伴ウイルスベクター (AAV-MVP) を骨粗鬆症モデルマウスであるOVXマウスに投与した結果、病的な骨量減少を回復できることが判明した。以上の結果より、MVPがカルシニューリン-NFATc1シグナル伝達を阻害することで、破骨細胞の形成および分化を負に調節することが示唆された。この現象を応用することで、骨粗鬆症などの破骨細胞関連骨疾患に対する新たな治療戦略となる可能性がある。