

2024年12月25日(水)

Long noncoding RNA Malat1 protects against osteoporosis and bone metastasis

Yang Zhao, Jingyuan Ning, Hongqi Teng, Yalan Deng, Marisela Sheldon, Lei Shi, Consuelo Martinez, Jie Zhang, Annie Tian, Yutong Sun, Shinichi Nakagawa, Fan Yao, Hai Wang & Li Ma

Nat Commun. 2024 Mar 16;15(1):2384. doi: 10.1038/s41467-024-46602-3.

LncRNA Malat1が骨粗鬆症と骨転移を防ぐ

MALAT1は、高度に保存された数少ないlong noncoding RNA (lncRNA) の1つであり、以前の研究でMALAT1不活化および遺伝子回復実験で、MALAT1が乳がんにおける肺転移の抑制因子であることが同定された。一方、Malat1ノックアウトマウスは胎生致死などの異常はなく、正常に発育することが知られており機能は不明な点が多い。そこで本研究では骨形成の生理的観点と病理的観点においてMALAT1の役割を検討した。lncRNA, Malat1の発現はヒトおよびマウス破骨細胞形成で生理的条件下および病的条件下で減少することが分かった。この際、Malat1ノックアウトマウスおよびMalat1ノックアウト骨髄由来マクロファージでは破骨細胞形成が促進した。またマウスにおけるMalat1欠損は骨粗鬆症、黒色腫および乳癌細胞の骨転移を促進し、Malat1欠損マウスでのMalat1遺伝子回復実験では野生型と比較し促進した癌細胞の骨転移が減弱することが分かった。以上のことよりMalat1は破骨細胞形成に関与していることが示唆された。Malat1がどのように破骨細胞形成を制御しているのか検討したところMalat1は破骨細胞に特異的なTea3ファミリーメンバーであるTea3タンパク質に結合することが分かった。Tea3とMalat1の結合は、破骨細胞形成のマスター調節因子であるNfatc1とTea3との結合を抑制し、Nfatc1を抑制していることが示唆された。また骨粗鬆症患者および転移性骨病変患者由来骨を用いた単一細胞トランスクリプトーム解析では、前破骨細胞、破骨細胞におけるMALAT1発現の低下が骨粗鬆症、転移性骨病変に関連していることを明らかにした。以上より、Malat1が骨粗鬆症と骨転移を防ぐlncRNAであることが推定される。

論文紹介者: 東京歯科大学 生化学講座・准教授・小野寺 晶子