

論文要旨

氏名	安田 和真
タイトル (日英併記)	Protein phosphatase 1 regulatory subunit 18 suppresses the transcriptional activity of NFATc1 via regulation of c-fos (プロテインホスファターゼ 1 制御サブユニット 18 は c-fos の制御を介して NFATc1 の転写活性を抑制する)
論文の要旨 (日本語で記載)	
<p>破骨細胞分化に必須の転写因子 NFATc1 は RANKL 刺激を受けた後、脱リン酸化されることによって核移行する。核移行した NFATc1 は転写因子 c-fos と複合体を形成することで転写活性を発揮し、NFATc1 自身を含め、TRAP, Cathepsin K などの破骨細胞分化や骨吸収に必要な分子の発現を誘導する。我々はこれまでホスファターゼ結合分子 PPP1r18 が破骨細胞の細胞骨格を制御して骨吸収機能を抑制し、さらに NFATc1 の発現を抑制する可能性を示してきた。そこで、本研究では破骨細胞分化における PPP1r18 の NFATc1 制御機構を検討した。</p> <p>破骨細胞前駆細胞株 RAW264.7 細胞に PPP1r18 を過剰発現したところ RANKL に誘導される TRAP 陽性多核細胞数が減少した。PPP1r18 と NFATc1 とを共発現すると NFATc1 標的遺伝子の mRNA 量が減少した。NFAT 応答エレメントを用いたレポーターアッセイでは、PPP1r18 は NFATc1 に誘導されるルシフェラーゼ活性を抑制した。ホスファターゼ結合部位を変異させた PPP1r18 は NFATc1 の機能を抑制しなかったため、この抑制効果にはホスファターゼ活性を必要とすることが分かった。次に PPP1r18 のターゲット因子を検討した。PPP1r18 の過剰発現はリン酸化の影響を受けない変異体 NFATc1 も抑制したのに対し、PPP1r18 は RANKL 刺激によって誘導されたリン酸化 c-fos の発現量とそれともなう核内の c-fos 量を減少させた。さらに c-fos の過剰発現は、PPP1r18 による NFATc1 の転写活性と破骨細胞分化の抑制効果を解除した。</p> <p>ホスファターゼ結合分子 PPP1r18 は c-fos を脱リン酸化することで NFATc1・c-fos 複合体の転写活性を制御し、破骨細胞分化を抑制することが示唆された。</p>	