

206 骨粗鬆症克服を目指した骨芽細胞ネットワークの解明	松本 佳則
------------------------------	-------

**【目的】**健康で豊かな長寿社会を実現させる為には、骨粗鬆症の予防、改善が急務である。50 歳以上の日本人女性の 3 割が骨折や寝たきりの原因となる骨粗鬆症を発症する為、骨形成、骨吸収を担う骨芽細胞及び破骨細胞を制御する機序の解明は骨粗鬆症の克服に必須の研究テーマであるが、未だその詳細は不明である。我々はチロシンキナーゼ ABL が骨芽細胞内で YAP (yes-associated protein) に結合することを見出した。YAP は Hippo 経路の下流で細胞増殖を促進する transcription co-activator であり、細胞同士が接触すると Hippo 経路が活性化して YAP が抑制され、細胞増殖能が低下する。ところが、近年 YAP が骨芽細胞分化を促進し、脂肪細胞分化を抑制することが報告され、YAP は骨芽細胞や脂肪細胞の起源となる間葉系幹細胞の運命決定因子であることが明らかとなった。我々は、ABL が YAP との相互作用を介してこの働きを制御しているのではないかと考えた。本研究では、細胞増殖に関する転写共役因子 YAP に着目し、ABL が YAP を介して骨芽細胞分化を促進する機序を明らかにした。

**【方法】**1. RUNX2/YAP/ABL の関係について：293T 細胞を使用した強制発現モデルを用いて、RUNX2/YAP の結合における ABL の役割を明らかにする。2. RUNX2 の骨芽細胞における転写活性の検討：RUNX2 は転写因子であり、ターゲット遺伝子のオステオカルシンのプロモーター領域に結合し、遺伝子発現促進を介して、骨芽細胞分化及び石灰化を増強させる。RUNX2 の転写活性における YAP、ABP の役割を検討するため、ルシフェラーゼベクターを用いて、プロモーターアッセイを行う。3. RUNX2 の転写活性におけるチロシンリン酸化の意義：ABL による YAP と RUNX2 の結合制御メカニズム解明の為、活性型 ABL、RUNX2 を共発現させた細胞を用いて、RUNX2 のチロシンリン酸化部位を詳細に検討する。

**【結果】**ABL は骨芽細胞必須転写因子 RUNX2 と YAP との結合を促進し、RUNX2 の転写活性を高め、骨芽細胞分化を促進する可能性が示された。この作用は ABL キナーゼ活性依存的であった。また ABL は YAP、RUNX2 に結合し、ABL が RUNX2 と YAP の結合を仲介する蛋白である可能性が示された。また本研究で我々は、活性型 ABL が YAP の細胞内発現量を増加させる可能性があることに気がついた。これは posttranscriptional modification であった。更にその機序として、ABL が YAP のセリン残基の脱リン酸化を促進していることを見出した。

RUNX2 と YAP の結合は活性型 ABL によりコントロールされる

