

[最近のトピックス]

多様な顔をもつタンパク—Osteoprotegerin

小林美智代

北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系保健衛生学分野

1997年にTNF (tumor necrosis factor) receptor super-familyのひとつでその過剰発現が大理石病を示すタンパクが見つかり、これを“骨を減るのを妨げるもの”と言う意味のosteoprotegerin (OPG) と名付けた。さらにOPGのノックアウトマウスは顕著な骨粗鬆症を示すことが報告され、そのことからOPGは骨吸収抑制活性を持つ因子として同定された。それ以後、OPGは破骨細胞に対する作用を中心に研究が進められてきた [1,2]。しかし、OPGは多種多様な生物活性をもつことが判ってきている。OPGノックアウトマウスで血管の石灰化が著明に亢進していたため、OPGと血管の関係が注目されている。さらに最近、OPGがTRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) の活性を押さえることにより癌細胞の生存を促すことが報告され、癌の転移との関係の研究や、骨髄腫、乳癌または前立腺癌などの予後のマーカーとしての研究も行われている。このようにOPGの作用はいくつもの顔を持っているが、骨代謝以外はまだその作用機序すらもよくわかっていない。

今まで報告されているOPGの作用をいくつか紹介する。

1) 骨のリモデリングにおけるOPG

もっとも最初に研究されたOPGの作用である。骨芽細胞のRANKL (receptor activator of nuclear factor κ B ligand) が破骨前駆細胞のRANKに結合することにより、破骨細胞は成熟するが、OPGはRANKLに結合し破骨細胞の成熟を阻害する。OPG/RANK/RANKLシステムの発見は骨代謝の飛躍的な理解をもたらした (図1)。

OPG/RANK/RANKLシステムは骨代謝障害における治療のターゲットの一つとなっている。また、動物実験においてOPGが乳癌、前立腺癌の転移を抑制することに成功している [3,4]。

2) OPGの癌細胞の抗アポトーシス作用

OPGはTRAILの可溶性のレセプターでもある。TRAILは単球からインターフェロン γ や α に反応して放出さ

れ、癌細胞のdeath receptor (DR) 4, DR 5に結合しアポトーシスを誘導する。正常細胞はTRAILに対して非感受性であり、そのことからTRAILが抗がん剤として研究されている。OPGはTRAILの囿りセプターとして作用するため、結果として癌細胞のアポトーシスを妨げる (図2)。さらにOPGは癌細胞の活性化や増殖を促すことも報告されている [5]。

3) OPGの血管系に対する作用

OPGは炎症刺激により血管内皮細胞のWeibel-Palade小体から速やかに放出されるが、このことはOPG/RANKLシステムが血管系の炎症や治癒に関与していることを示唆している [6]。さらにApoE $^{-/-}$ マウスのアテローム性動脈硬化モデルにおいて、OPGは動脈硬化性プラークの形成を抑制する。またOPGは同モデルにおいて、動脈硬化性プラークの石灰化も阻害することが報告されている [7]。このことは、OPGが血管の恒常性の維持に重要な役割を果たしていることを示している。

4) その他のOPGの作用

骨代謝、血管系および癌に対する作用に加えて、子宮内膜症、歯周病、糖尿病などとの関わりが報告されている。そのほとんどにおいてOPGの作用機序は不明である。

OPGの歯肉溝浸出液の濃度 (50–700pg/ μ l) が比較的濃度が高いとされる血中 (0.1–3.6ng/ml)、人乳 (162 \pm 58ng/ml) などより遥かに高く、歯周病や歯牙の移動などによりその濃度に変化する。このことから我々の研究室では、歯周組織、特に血管内皮細胞の恒常性とOPGの作用について注目し研究を行っている [8–10]。

1. W. S. Simonet *et al.*, *Cell* **89**, 309 (Apr 18, 1997).
2. H. Yasuda *et al.*, *Endocrinology* **139**, 1329(Mar, 1998).
3. H. Yonou *et al.*, *Cancer Res* **63**, 2096 (May 1, 2003).
4. J. Zhang *et al.*, *J Clin Invest* **107**, 1235 (May, 2001).

5. P. Reid, I. Holen, *Eur J Cell Biol* **88**, 1 (Jan, 2009).
6. A. C. Zannettino *et al.*, *J Cell Physiol* **204**, 714 (Aug, 2005).
7. B. J. Bennett *et al.*, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **26**, 2117 (Sep, 2006).
8. M. Kobayashi-Sakamoto, K. Hirose, E. Isogai, I. Chiba, *Biochem Biophys Res Commun* **315**, 107 (Feb 27, 2004).
9. M. Kobayashi-Sakamoto, K. Hirose, M. Nishikata, E. Isogai, I. Chiba, *FEMS Microbiol Lett* **264**, 238 (Nov, 2006).
10. M. Kobayashi-Sakamoto, E. Isogai, K. Hirose, I. Chiba, *Microvasc Res* **76**, 139 (Nov, 2008).
11. I. Holen, C. M. Shipman, *Clin Sci (Lond)* **110**, 279 (Mar, 2006).

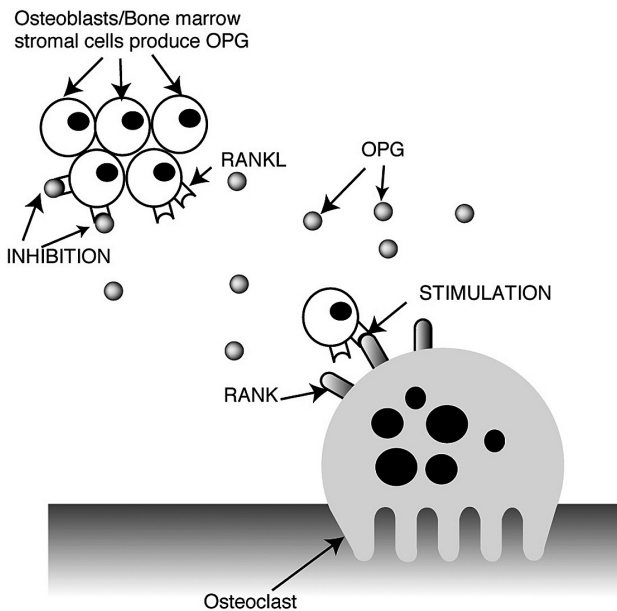


図1 ([11] より改変)
骨代謝におけるOPGの役割
骨芽細胞や骨髄間質細胞により産生されたOPGはRANKLに接着し、RANK-RANKLの結合を阻害する。そのことによりOPGは破骨細胞の成熟や活性化を抑制する。

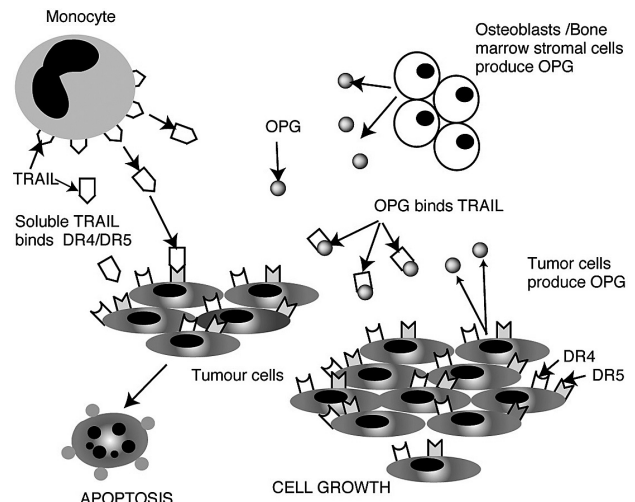


図2 ([11] より改変)

OPGのがん細胞における抗アポトーシス作用
単球はTRAILを産生し、それが癌細胞のRD4/RD5に結合することにより癌細胞にアポトーシスを起こさせる。しかし、骨芽細胞、骨髄間質細胞や癌細胞から産生されたOPGはTRAILに結合することにより、TRAILがRD4/RD5に結合することを阻害し、結局は癌細胞のアポトーシスを抑制する。