

## [最近のトピックス]

## 骨系細胞における伸展刺激とMAPKシグナルのCYP24発現への関与

豊下 祥史, 越野 寿, 平井 敏博

北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系咬合再建補綴学分野

Department of Oral Rehabilitation Division of Occlusion and Removable Prosthodontics, Health Sciences University of Hokkaido School of Dentistry

有床義歯やインプラントを用いる補綴歯科治療においては、顎堤形態や骨の性状が治療の予後に大きく影響を及ぼす。このことから、骨増生や骨再生、さらには骨質の改善などのニーズはますます増加すると予想され、骨代謝に関する分子生物学的研究は極めて重要であると考えられる。

CYP24は骨代謝に関与するビタミンDを不活性化する酵素であり、ビタミンDの濃度に依存して発現量が増加し、ビタミンDの調節に関わっている。さらにCYP24はMitogen-activated protein kinase (MAPK) により、その発現が調節されることが知られている。MAPKは細胞外の様々な刺激により活性化する細胞内タンパク質リン酸化酵素で、種々の遺伝子発現に関与しており、機械的な刺激もMAPKを活性化させる因子の一つであることが知られている。しかしながら、機械的刺激が加わった骨系細胞内におけるCYP24の発現の詳細なメカニズムは明らかとされていない。そこで本研究では、機械的刺激を加えられた骨系細胞内でのCYP24のpromoter活性について、またMAPK経路がCYP24の発現に関与する可能性について検討した。

骨肉腫由来MG63細胞をビタミンDとともに培養後、CYP24プロモーター領域を含むレポーター遺伝子のCYP24-Lucを遺伝子導入した。細胞に伸展刺激を加えた後、Luciferase assayによりCYP24のpromoter活性を測定した。さらに、MAPKファミリーであるERK 1/2, p38の阻害剤U0126およびSB203580を添加した後、同様に伸展刺激を加え、Luciferase assayによってCYP24のpromoter活性を測定した。

これまでの報告どおり、ビタミンDを添加すると、MG63細胞内ではCYP24のプロモーター活性が認められた。さらに、伸展刺激を加えると、CYP24promoter活性は減少が認められた (Fig 1)。ERK 1/2 およびp38の阻害剤の添加もCYP24のpromoter活性は減少した。しかしながらCYP24promoter活性はERK 1/2 阻害剤を加えた

後に伸展刺激を加えた場合は減少しなかったのに対し、p38の場合は減少がみとめられた (Fig2,3)。

これらの結果から、機械的刺激が加えられた骨系細胞内ではCYP24の転写が抑制されることが明らかとなった。その際、ERK 1/2 は単独で、p38は機械的刺激と相互作用してCYP24の発現に関与する可能性が示唆された。

## 参考文献

Toyoshita Y, Iida S, Koshino H, Hirai T, Yokoyama A. : CYP24 promoter activity is affected by mechanical stress and mitogen activated protein kinase in MG63 osteoblast-like cells. 日本補綴歯科学会雑誌 52, 171-174, 2008

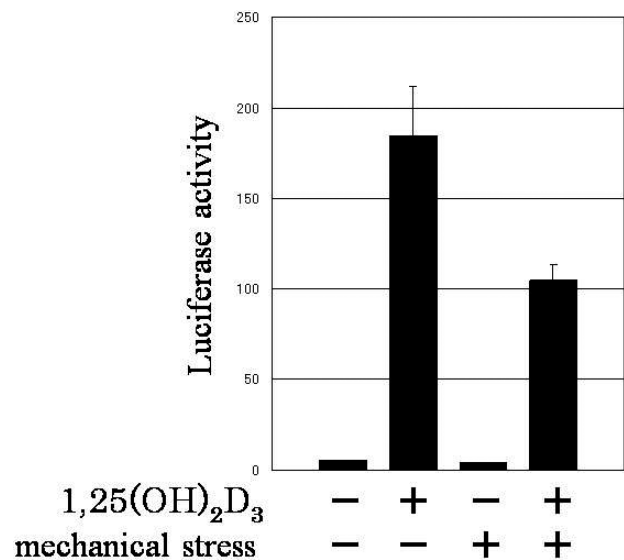


Fig 1 : CYP24 promoter activity in stretched and nonstretched MG63 cells.

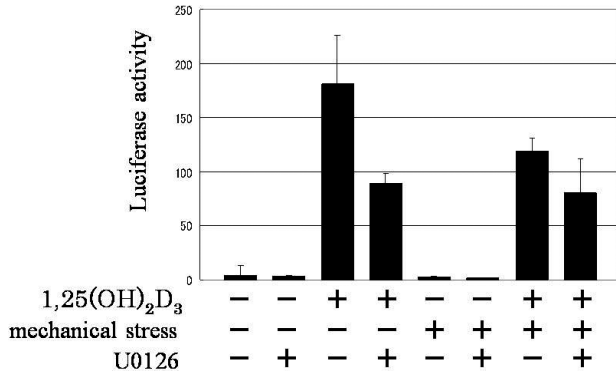


Fig 2 : Suppression of CYP24 promoter activity induced by ERK1/2 inhibitor U0126.

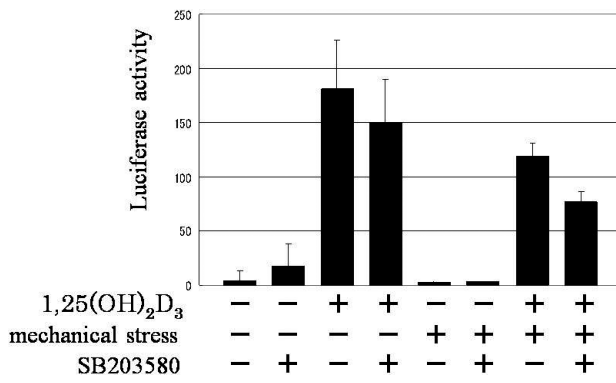


Fig 3 : Suppression of CYP24 promoter activity induced by p38 inhibitor SB203580.