

骨芽細胞における FGF シグナルと NF- κ B シグナル の相互作用に関わるPP2A 調節サブユニットについて の研究

鈴木, あずさ

<https://doi.org/10.15017/4060088>

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (歯学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

氏 名	鈴木 あずさ			
論 文 名	骨芽細胞における FGF シグナルと NF- κ B シグナルの相互作用に関わる PP2A 調節サブユニットについての研究			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	久木田 敏夫
	副 査	九州大学	教授	中村 誠司
	副 査	九州大学	教授	柏崎 晴彦

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

骨芽細胞で活性化される線維芽細胞増殖因子 (FGF) シグナルは、細胞増殖と骨形成に関わる重要なシグナル伝達経路である。また、FGF シグナルは様々なタンパク質キナーゼにより活性化されるが、タンパク質ホスファターゼによる制御機構も存在する。タンパク質脱リン酸化酵素 2A (PP2A) は FGF シグナルとの関連性が示唆される主要なホスファターゼであり、骨芽細胞においても重要な役割を担うと考えられる。PP2A は足場サブユニット、触媒サブユニット、及び調節サブユニットにより構成され、調節サブユニットの役割が特に重要である。

本研究ではマウス骨芽細胞様細胞 MC3T3-E1 (E1) 細胞を用いて FGF2 刺激で活性化した FGF シグナルにおける PP2A 調節サブユニットの発現動態について検討を行った。骨芽細胞の分化マーカーであるアルカリホスファターゼ (ALP) 活性に関しては、高濃度の FGF2 は酵素活性を抑制し、低濃度の FGF2 は逆に酵素活性を促進したが、同じ濃度範囲で細胞増殖活性をみたところ、同程度の促進効果がみられた。一方、細胞形態は低濃度 FGF2 刺激により策状の変化が認められた。定量的リアルタイム PCR 法により、FGF2 刺激は *Ppp2r2b* 遺伝子の発現を顕著に誘導することが判った。ウエスタンブロッティング法による蛋白質発現解析により、*Ppp2r2b* 遺伝子がコードするタンパク質脱リン酸化酵素 2A 調節サブユニット 55 β (PR55 β) の発現が増加することを確認した。次に、骨芽細胞における FGF シグナルは炎症反応時にも治癒促進系として機能するため、PR55 β を介した FGF シグナルと炎症に関連する NF- κ B シグナルとの相互作用について検討した。NF- κ B サブファミリーの RelA は TNF- α 刺激によってリン酸化されるが、FGF2 刺激によってその効果が減弱した。*Ppp2r2b* 遺伝子特異的 siRNA (si*Ppp2r2b*) を用いてノックダウンすると FGF2 による減弱作用が解除された。FGF2 刺激により TNF- α 誘導性の核移行が阻害されたが si*Ppp2r2b* の添加により阻害が解除された。NF- κ B 転写活性測定においても FGF2 刺激は転写活性を抑制したが si*Ppp2r2b* の添加によりこの抑制効果が減弱された。さらに、リコンビナントタンパク質を用いた免疫沈降実験により、RelA のトランスアクチベーション 2 (TA2) ドメインを介して PR55 β が直接的に結合することが判った。以上のことにより、骨芽細胞においては、FGF2 刺激により発現誘導された PR55 β は、NF- κ B の RelA サブファミリーと相互作用することで NF- κ B シグナルを負に制御する介在分子である可能性が示唆された。

本研究により、PR55 β が FGF シグナルと NF- κ B シグナルを結ぶ機能調節分子としての役割を担うことが示唆された。本論文は新知見を含んでおり、博士(歯学)の学位授与に値する。