

論文内容要旨

論文題名

Monocarboxylate transporter-1 promotes osteoblast differentiation via suppression of p53, a negative regulator of osteoblast differentiation

モノカルボン酸トランスポーター1は骨芽細胞分化抑制因子である p53 の抑制を介して骨芽細胞分化を促進する

掲載雑誌名 Scientific Reports (投稿中)

口腔生化学 笹 清人

内容要旨

モノカルボン酸トランスポーター1 (MCT1)は、細胞膜およびミトコンドリア内膜に存在し、乳酸やピルビン酸、ケトン体などのモノカルボン酸の輸送担体として機能している。また、MCT1 はユビキタスに発現しているため、現在までに多様な研究が行われてきた。吉村らは以前、MCT1 が IL-1 β の刺激による軟骨細胞の炎症性細胞死に必須であることを報告した(J Biol Chem. 2011 Apr 29;286(17):14744-52)。しかしながら、骨構成細胞における MCT1 についての役割は未だ不明なままである。そこで今回、骨芽細胞において *Mct1* 遺伝子の強い発現を見出したことから、骨芽細胞分化における MCT1 の役割を解析することとした。標的遺伝子の knockdown を行うために、small interfering RNA (siRNA)を導入したマウス筋芽細胞株 C2C12 細胞と初代培養骨芽細胞を骨形成因子(BMP)2 で刺激し、解析を行った。*Mct1* siRNA は C2C12 細胞と初代培養骨芽細胞における BMP2 誘導性の ALP 活性上昇を抑制した。また、*Mct1* siRNA は骨芽細胞分化マーカー遺伝子の *Tnap* を C2C12 細胞と初代培養骨芽細胞で発現抑制を認めたが、一方で *Runx2*、*OSX* の抑制は C2C12 細胞のみに認められた。このことから *Mct1* siRNA は骨芽細胞分化を抑制することが示された。しかしながら、BMP2 で誘導される Smad 経路および MAPK 経路のリン酸化には *Mct1* siRNA による有意な変化は認められなかった。そのため、骨芽細胞分化を抑制することで知られる癌抑制因子である p53 について検討した。その結果、C2C12 細胞で *Mct1* siRNA は *p53* 遺伝子発現量、p53 タンパク発現量および核移行を上昇させた。C2C12 細胞において *Mct1* siRNA で低下した ALP

活性および *Tnap*、*Osx* の発現は *Mct1* siRNA と *p53* siRNA を同時導入することで回復した。このことから、*Mct1* siRNA による骨芽細胞分化の抑制は *p53* の発現および活性の上昇によるものであると考えられた。このことから MCT1 が *p53* の発現を低下させることで、骨芽細胞分化を促進する可能性が示唆された。今回新たに MCT1 が *p53* を介して骨芽細胞分化を制御することが明らかとなり、今後骨代謝疾患の新規標的分子として MCT1 が応用される可能性が期待できる。