

論文内容要旨

論文題名 Formation of 8-nitro-cGMP in osteocytic cells
(骨細胞様細胞における 8-nitro-cGMP の生成)

掲載雑誌名 Bone Reports (投稿中)

歯科矯正学 長山 和弘

内容要旨

骨細胞は、特に骨へのメカニカルストレスに応答して、骨リモデリングを調節する。一酸化窒素 (Nitric Oxide: NO) は、その過程において重要な役割を果たすことが報告されている。

NO の下流のシグナルは大きく分けて二つの経路で伝達されることがわかってきた。一つは、NO が可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化し、cGMP 依存的なシグナルを伝える経路、もう一つは、NO が酸素や活性酸素種と反応して生じる活性窒素種がタンパク質や核酸、脂質などの生体分子をニトロ化、ニトロソ化、あるいは酸化することで、その機能を変化させるという経路である。

これらのシグナル経路は、全く別のものと考えられていたが、近年、活性窒素種が細胞内の GTP をニトロ化し、8-ニトログアノシン 5'-三リン酸を生じ、これが可溶性グアニル酸シクラーゼによって代謝されることで、8-ニトログアノシン 3', 5'-環状一リン酸 (8-nitro-cGMP) という NO の新しい下流シグナル分子が作られることが発見された。8-nitro-cGMP は、様々なタイプの細胞において NO のセカンドメッセンジャーとして働くが、骨細胞に関する報告はない。

そこで、本研究では、8-nitro-cGMP が骨細胞で生成されるか、またどの様に機能しているかを調べることを目的とした。

8-nitro-cGMP が骨および骨細胞様細胞株である Ocy454 細胞の骨細胞中で産生されることを見出した。骨細胞における RANKL の mRNA 発現を上方制御することが知られている副甲状腺ホルモン (PTH) またはプロスタグランジン E₂ (PGE₂) の刺激で、Ocy454 細胞中の 8-nitro-cGMP の量が増加した。しかしながら、外因性の 8-nitro-cGMP 刺激は、これらの生物活性物質の非存在下または存在下でそれに影響を与えなかった。cGMP の細胞透

過性類似体である、8-ブロモ-グアンシン 3', 5'-環状一リン酸および NO 合成酵素阻害剤は、スクレロスチン (sclerostin) や RANKL の mRNA 発現に顕著な効果を示さなかった。したがって、8-nitro-cGMP を含む NO およびその下流の化合物自体は、骨細胞の機能的変化の誘導に十分ではないことが示唆される。

骨細胞は、骨代謝の調節において重要な役割を果たすと推定される Gap 結合によって、骨芽細胞および破骨細胞ならびに骨細胞自身と結合することが知られている。一方我々は、8-nitro-cGMP が破骨細胞分化を増強することを最近報告したことから、これらの生物活性化合物に応答して骨細胞中に産生された 8-nitro-cGMP が骨細胞以外の細胞の機能を調節する可能性は否定できない。