

ITAM を介した共刺激シグナルと RANKL による骨代謝の維持機構

川谷 誠

従来、破骨細胞の分化には、RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand) と M-CSF (macrophage colony-stimulating factor) という 2 つのサイトカインで必要十分と考えられてきたが、ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motif) を介した免疫グロブリン様受容体による「共刺激」シグナルという第 3 の経路が必須であることが解明された。破骨細胞にも免疫細胞と同様の精妙な制御系が存在したのである。

紹介論文

Costimulatory signals mediated by the ITAM motif cooperate with RANKL for bone homeostasis.

Koga T. et al. & Takai T. (University of Tokyo & Tohoku University)
Nature, 428, 758-763 (2004)

要旨

共刺激シグナルは免疫細胞の活性化に必要であるが、他の生体システムに寄与しているかどうかについては知られていない。骨格系の発達とホメオスタシスは、骨形成と骨吸収のバランスに依存している。RANKL は、M-CSF 存在下において、骨吸収細胞である破骨細胞の分化を制御する。しかし、どのように RANKL が破骨細胞形成にとって重要な転写因子である NFATc1 (nuclear factor of activated T cells c1) の誘導をもたらすカルシウムシグナルを活性化するかについては明らかになっていない。今回我々は、ITAM を有するアダプター分子である Fc 受容体共通 γ サブユニット (FcR γ) および DAP12 (DNAX-activating protein 12) を二重に欠損するマウスが、破骨細胞分化の障害のために重篤な大理石骨病を呈することを示す。破骨細胞前駆細胞では、FcR γ と DAP12 は多数の免疫受容体と会合し、PLC γ を介したカルシウムシグナル伝達系を活性化する。従って、多数の免疫受容体によって活性化される ITAM 依存性共刺激シグナルは、骨のホメオスタシスの維持に不可欠である。これらの結果は、RANKL と M-CSF だけでは破骨細胞形成に必要なシグナルを活性化するのに十分ではないことを示している。

参考論文

Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts.

Takayanagi H. et al. & Taniguchi T. (University of Tokyo)
Dev. Cell, 3, 889-901 (2002)