

論 文 要 旨

氏 名	Thira Rojasawasthien
タイトル (日英併記)	Nobiletin, a NF-κB signaling antagonist, promotes BMP-induced bone formation. (NF- κ B signaling のアンタゴニストであるノビレチンは BMP 誘導性の骨形成を促進させる.)
論文の要旨	
<p>NF-κB シグナルは、骨格形成や骨のホメオスタシスに重要な役割を担っています。NF-κB シグナルは骨形成をつかさどる骨芽細胞の生存や増殖、分化を抑制することが知られています。さらに、NF-κB シグナル を薬理的に抑制することにより、骨芽細胞の分化や骨形成が促進されます。このように、NF-κB 拮抗薬は骨量増加のための手段として有望視されています。</p> <p>そこで本研究では、NF-κB 活性阻害剤であるノビレチンが骨芽細胞の分化と石灰化を制御するメカニズムの解明を試みました。まず、MC3T3-E1 骨芽細胞を用いて実験を行いました。ノビレチンは TNF-α 刺激で誘導された NF-κB ルシフェラーゼレポーター活性を阻害し、TNF-α による NF-κB 標的遺伝子の発現誘導を抑制しました。また、ウェスタンブロッティングおよび SMAD 応答性ルシフェラーゼアッセイにより、NF-κB シグナルによる BMP シグナルの抑制がノビレチンにより阻害されることが示された。さらにノビレチンは TNF-α による骨形成の抑制を解除し、MC3T3-E1 細胞の分化と石灰化を強力に促進することがわかりました。初代培養マウス頭蓋骨由来骨芽細胞を用いた実験においても MC3T3-E1 細胞とほぼ同様の結果が得られました。</p> <p>In vivo における BMP2 誘発異所性骨形成アッセイでは、ノビレチンは骨量を顕著に増加させました。</p> <p>以上より、申請者らはノビレチンが TNF-α による内因性の BMP シグナルの抑制を制御することで骨芽細胞の分化能を高めることを示すことができました。さらに、ノビレチンは骨代謝領域における新規の NF-κB アンタゴニストであり、ノビレチンの適応は骨形成のための有用な手段となる可能性があります。</p>	