

## 多分化能

国際的指導力のある多彩な人材育成:海外連携機関等を訪問し、ラボワークに参加・共同研究を遂行する  
(積極的に新規研究領域を開拓できる)  
(より質の高い研究を遂行できる)



### 入江奈緒子

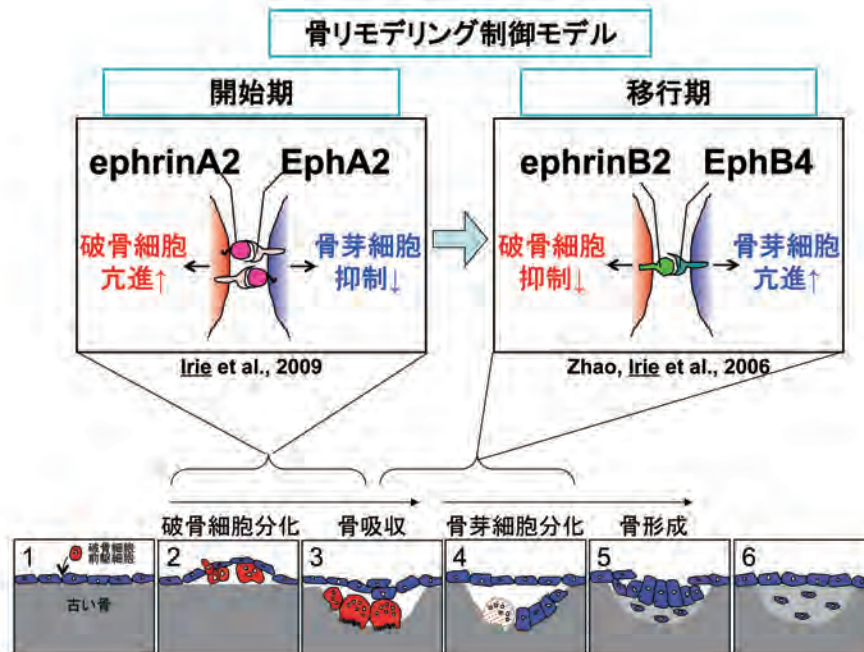
21世紀COEプログラムRA →  
GCOE RA →  
JSPS DC →  
JSPS PD →  
GCOE PD →  
ケンブリッジ大学  
Wellcome Trust/Cancer Research UK Gurdon Institute・訪問研究員 →  
ケンブリッジ大学Cancer Research UK Gurdon Institute

### 細胞膜表面分子Eph-ephrinによる骨リモデリング制御

骨は絶えずリモデリングを行っており、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成の一連のプロセスにより骨量や血中Ca濃度などを調節する。骨吸収と骨形成のバランスが破綻すると骨粗鬆症などを引き起こす。細胞膜表面分子の受容体型チロシンキナーゼEphとリガンドephrinはサブクラスAとBに分けられる。ephrinAはGPI結合型、ephrinBは膜貫通型で、原則としてそれぞれEphA、EphBと相互作用し、受容体側だけでなくリガンド側にもシグナル伝達する特徴を持つ。ephrin、Ephは個体発生や神経、血管、がん細胞などで機能が注目されてきたが、我々は破骨細胞や骨芽細胞にAクラスのephrinA2、EphA2やBクラスのephrinB2、EphB4が発現することを見出した。興味深い事に、破骨細胞分化過程において、AクラスのephrinA2は分化初期に、BクラスのephrinB2は後期に、転写因子c-FosやNFATc1により段階的に発現誘導されていた。

そこでまず、破骨細胞上ephrinB2と骨芽細胞上EphB4の機能解析を行った。破骨細胞上ephrinB2シグナルは、c-FosとNFATc1の発現を抑制し、破骨細胞分化を抑制した。一方、骨芽細胞上のEphB4はephrinB2刺激により分化を亢進した。作製した骨芽細胞特異的EphB4トランスジェニックマウスでは、骨形成が亢進すると同時に骨吸収が抑制された。以上より、ephrinB2-EphB4相互作用は破骨細胞分化を抑制し、骨芽細胞分化を亢進すると考えられた(Zhao, Irie et al., 2006)。次にephrinA2-EphA2相互作用の解析を行った。破骨細胞分化培養系においてephrinA2、EphA2両シグナルとも分化、骨吸収を亢進した。一方、EphA2欠損骨芽細胞は野生型に比して分化亢進し、Ca沈着量が増加した。以上より、EphA2-ephrinA2相互作用は破骨細胞分化を亢進し骨芽細胞分化を抑制することが細胞培養実験系にて示された(Irie et al., 2009)。また、EphA2遺伝子欠損マウスでは石灰化骨量増加が認められた。骨芽細胞培養系や独自に樹立した長管骨培養系にEphA2阻害剤を加えると、わずか3日で骨石灰化が亢進した。電子顕微鏡観察より、EphA2欠損またはEphA2阻害剤存在下の骨芽細胞ではPやCaを取り込みハイドロキシアパタイト結晶生成を担うマトリックスベジクルが巨大化していた(Irie et al., 投稿準備中)。以上、サブクラスAとBのephrin-Ephが発現調節を受けながら破骨細胞、骨芽細胞間コミュニケーションを担い、骨リモデリングプロセスを調節するモデルが考えられた(図)。2010, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 1:247-54, 2011)。

以上、間葉系幹細胞の分離技術を開発することで、その起源や局在の解析、腫瘍や老化現象との関係性を解明することが可能となった。



[図] サブクラスAとBのephrin-Ephによる骨リモデリング制御モデル

### 代表論文

1. Naoko Irie, Yasunari Takada<sup>1</sup>, Yoshihiko Watanabe, Yumi Matsuzaki, Chie Naruse, Masahide Asano, Yoichiro Iwakura, Toshio Suda and Koichi Matsuo  
 "Bidirectional Signaling through ephrinA2-EphA2 Enhances Osteoclastogenesis and Suppresses Osteoblastogenesis"  
 J Biol Chem. •284•14637-14644•2009年  
 Koichi Matsuo and Naoko Irie  
 "Osteoclast-osteoblast communication" (review)  
 Arch Biochem Biophys. •473•201-209•2008年
- Chen Zhao\*, Naoko Irie\*, Yasunari Takada, Kouji Shimoda, Takeshi Miyamoto, Toru Nishiwaki, Toshio Suda and Koichi Matsuo (\*equal contribution)  
 "Bidirectional ephrinB2-EphB4 signaling controls bone homeostasis"  
 Cell Metabolism •4•111-121•2006年

## 21世紀COE/グローバルCOEに参加して

COE RA/PDとして、1か月豪・St. Vincent研究所、2か月スペイン国立がん研究所にて研究遂行し、世界の研究者と科学的議論をする素晴らしさを垣間見ました。現在、多くの先生方、関係者皆様の温かいご指導、ご支援のもと、英国ケンブリッジ大学Gurdon研究所にて研究に励んでおります。そんな中、2012年10月、所属研究所のJohn Gurdon博士と日本の山中伸弥先生がノーベル医学生理学賞を受賞されました。Gurdon博士の祝福の場に参加できました事、研究所からの大好物のビスケットの贈り物を嬉しそうに受け取るGurdon先生の笑顔に、ますます科学への意欲を奮起させられる貴重な歴史的一幕でした。