

# (王 宇英) 論文内容の要旨

## 主 論 文

Pyruvate dehydrogenase kinase 4 induces bone loss at unloading by promoting osteoclastogenesis

(PDK4 (Pyruvate Dehydrogenase Kinase 4) は破骨細胞の形成を促進することによって非荷重での骨量減少を誘導する)

Yuying Wang<sup>1</sup>, Wenguang Liu<sup>1,2</sup>, Ritsuko Masuyama<sup>1</sup>, Ryo Fukuyama<sup>3</sup>, Masako Ito<sup>4</sup>, Quan Zhang<sup>1,8</sup>, Hisato Komori<sup>1</sup>, Tomohiko Murakami<sup>5</sup>, Takeshi Moriishi<sup>1</sup>, Toshihiro Miyazaki<sup>1</sup>, Riko Kitazawa<sup>6</sup>, Carolina A Yoshida<sup>1</sup>, Yosuke Kawai<sup>1,7</sup>, Shinichi Izumi<sup>1</sup>, and Toshihisa Komori<sup>1\*</sup>

(Bone, in press )

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学 専攻  
(主任指導教員：小守壽文 教授)

## 緒 言

長期の寝たきり状態あるいは運動不足によって起こる廃用性骨粗鬆症は、現代社会において重要な問題となっている。しかしながら、非荷重によって引き起こされる骨量減少の分子メカニズムは十分には解明されていない。我々は、骨細胞ネットワークが破綻している Bcl-2 トランスジェニックマウスを用いて、骨細胞ネットワークがメカニカルストレスを感受し、それが骨芽細胞に伝達され、骨量調節が起こることを明らかにした。このマウスを用いて、非荷重時の骨量調節に関わる分子メカニズムを明らかにすることにした。

## 対象と方法

我々は骨細胞ネットワークが破綻している Bcl-2 トランスジェニックマウスを用いて廃用性骨粗鬆症に応答する分子を探索した。尾部懸垂（非荷重状態）により野生型マウスでは PDC (Pyruvate dehydrogenase complex) をリン酸化により不活性化する PDK4 の発現上昇を認めたが、Bcl-2 トランスジェニックマウスでは認められなかった。そこで PDK4 ノックアウトマウス（以後 PDK4 KO）を作製し、骨の形態学的、分子生物学的解析を行った。

## 結 果

PDK4 KO の骨は、生理的条件下（荷重状態）では正常に発達し、骨量も正常に維持された。しかし、非荷重状態において、野生型マウスでは破骨細胞の形成が促進され骨量が減少するのに対して、PDK4 KO では、骨量の減少がみられなかった。M-CSF、RANKL 存在下で、PDK4 KO の骨髄由来単核球/マクロファージ系細胞（以後 BMMs）を培養すると、破骨細胞分化の抑制が観察された。また、PDK4 KO の骨芽細胞は、RANKL の発現が低下しており、RANKL プロモーター活性の減少も認められた。そして、PDK4 KO の骨芽細胞と野生型マウスの BMMs の共培養で破骨細胞分化抑制が観察された。一方、PDK4 KO の BMMs、骨芽細胞に PDK4 を遺伝子導入すると、破骨細胞分化は促進され、骨芽細胞では RANKL 発現、RANKL プロモーター活性の上昇が認められた。

## 考 察

PDK4 は非荷重時に骨芽細胞と破骨細胞前駆細胞に発現上昇し、破骨細胞形成を促進することで骨量減少に重要な役割を果たすことが明らかとなった。