

II. 骨代謝制御因子と骨免疫学

1. Wntシグナルと骨代謝・骨疾患

Roles of Wnt signaling in bone metabolism and diseases

小林 泰浩・山下 照仁

Yasubiro Kobayashi(教授), Teruhito Yamashita(准教授) / 松本歯科大学総合歯科医学研究所硬組織機能解析学

2001年にLRP5 (low-density lipoprotein receptor-related protein 5)が骨粗鬆症を伴う偽神経膠腫症の原因遺伝子であることと、骨硬化症の原因がSOST (sclerostin)であることが報告された。当時は、これらの分子がお互いに結合しWntシグナルの中心として骨代謝を調節することを想像ができなかった。しかし、これらの発見が発端となり、骨代謝や骨疾患におけるWntの役割が解明されてきた。近年、さらに多くのWntシグナルに関与する分子の役割が明らかにされている。本稿では、骨形成と骨吸収を調節するWntシグナルを中心に、骨疾患におけるWntシグナルの役割を概説したい。

はじめに

Wntは β -cateninを介する古典経路とそれを介さない非古典経路を活性化させる。

・ Wnt古典経路

Wntリガンドがない状態では、 β -cateninはAxin, Apc, GSK-3 β , CK1から構成される分解複合体によってリン酸化を受ける。リン酸化された β -cateninはユビキチン-プロテアソームによって分解される。このため、細胞内の β -cateninレベルは低く保たれている。Wntリガンドが、frizzled受容体とLRP (low-density lipoprotein receptor-related protein) 5/6からなる受容体複合体に結合すると、分解複合体の活性が抑制

され、 β -cateninは細胞内に蓄積する。蓄積した β -cateninは細胞核の中に入り、転写因子であるTCF (T-cell factors)とLEF (lymphoid enhancer factor)とともに標的遺伝子の転写を誘導する。骨芽細胞において、古典経路が活性化されると、OPG (osteoprotegerin)の発現が誘導され骨吸収が抑制される¹⁾ (図1)。

・ Wnt非古典経路

Wnt5aなどのリガンドは、 β -cateninを介さないシグナルを活性化する。

・ Wnt/Ca²⁺経路

細胞内Caの上昇を誘導し、calmodulin-dependent protein kinase II や protein kinase Cを活性化する。

・ Wnt/平板内極性経路

低分子量Gタンパク質であるRacや

Rhoが活性化され、細胞運動や繊毛の方向や局在などに関与する。Ror (Receptor tyrosin kinase-like orphan receptor) 1/2はWnt5aの受容体として機能する。本稿ではWntシグナルが、どのように骨代謝や骨疾患に影響を与えるかを概説したい。

key words

Wnt
骨代謝
骨疾患
骨芽細胞
破骨細胞

LRP5とSOST

ヒトLRP5の機能喪失変異が常染色体劣勢遺伝の骨粗鬆症を伴う偽神経膠腫症 (osteoporosis pseudoglioma syndrome: OPPG)の原因である²⁾。OPPGは眼の硝子体、網膜における異常な血管増殖による失明と骨量減少、骨変形や若年性骨折を特徴とする疾患である。一方、ヒトLRP5の機能獲得変異