

Notch シグナルが骨系細胞の Fibroblast Growth Hormone 23(Fgf23)の発現を制御する新たなメカニズムを明らかにしました。

【ポイント】

- ・ Notch シグナルは骨細胞が産生するリン代謝調節ホルモンである Fgf23 の産生を制御する。
- ・ Notch は低酸素および副甲状腺ホルモン（PTH）経路とのクロストークを介して Fgf23 発現を調節する。
- ・ 本研究の成果は、Notch が Fgf23 関連の骨・ミネラル代謝異常に対する治療標的になることを示唆する。

【概要】

東京歯科大学・口腔科学研究センターの山口朗客員教授らの研究グループは、徳島大学医学部顕微解剖学分野の玉村禎宏助教（本学口腔科学研究センター・非常勤講師）との共同研究により、Notch シグナルが低酸素状態と副甲状腺ホルモン（PTH）とのクロストークを介して、骨芽細胞/骨細胞様細胞における Fibroblast Growth Hormone 23 (Fgf23)の発現を制御する新たな分子機構を明らかにしました。

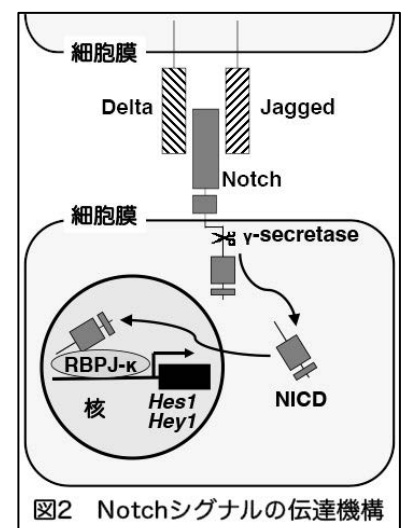
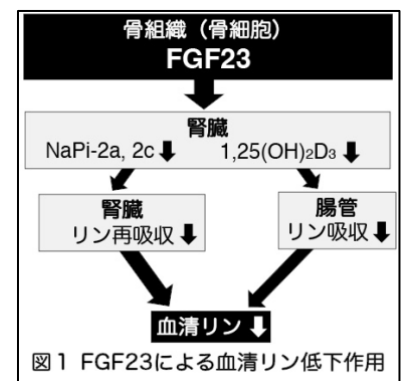
本成果は、9 月 23 日付で、国際科学誌『Molecular and Cellular Endocrinology』にオンライン掲載されました。 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030372072500214X>

【研究の背景と経緯】

Fgf23は主に骨細胞で産生されるリン代謝調節ホルモンで、腎臓におけるリン再吸収と活性型ビタミンD合成抑制による腸管からのリン吸収を減少させ、血清リン濃度を調節します（図1）。Fgf23の発現は、活性型ビタミンDやPTHといった全身性因子に加え、低酸素環境などの局所因子によっても制御されています。特に慢性腎臓病（CKD）では、二次性副甲状腺機能亢進症（PTHの過剰分泌状態）や腎臓における低酸素状態に伴うHIF経路の活性化によってFgf23発現が亢進し、その過剰産生が骨ミネラル代謝異常（CKD-MBD）の進展に関与すると考えられています。

一方、Notchは膜貫通型受容体であり、隣接細胞のリガンド（Delta, Jaggedなど）との結合により活性化され、 γ -secretaseによる切断で細胞内ドメイン（Notch intracellular domain; NICD）が核内に移行します。NICDはDNA結合タンパク質RBPJ- κ と複合体を形成し、標的遺伝子の転写を促進します（図2）。

私たちは2019年に、独自に作製した骨芽細胞系細胞でNICDを過剰発現させたトランスジェニックマウス（NICD-Tgマウス）を用いてNotchがin vivoでFgf23発現を上昇させることを世界で初めて報告しました（Biochem. Biophys. Res. Commun. 518;233–238,2019）。本研究では、この知見を基に、骨芽細胞/骨細胞系培養細胞を用いて、NotchシグナルによるFgf23制御の分子機構をin vitroで詳細に解析することを目的としました。



【研究成果】

本研究では、骨芽細胞様細胞株 (UMR-106) および骨細胞様細胞 (IDG-SW3) に種々の Notch シグナル構成因子をレトロウイルスで導入して FGF23 の制御機構を解析しました。その結果、以下の知見を得ました。

1) Notch-RBPJ- κ 経路による Fgf23 発現制御機構

NICD の過剰発現は標的遺伝子 *Hes1*, *Hey1* とともに *Fgf23* mRNA および培養上清中 Fgf23 タンパク質発現を上昇させました。RBPJ- κ 遺伝子導入や Jag1 コートディッシュ培養により *Fgf23* および *Hes1* 発現が上昇し、これらの誘導はドミナントネガティブ型 RBPJ- κ 遺伝子 (dnRBPJ- κ) の導入で抑制されました。さらに、恒常的活性型 RBPJ- κ 遺伝子導入では *Fgf23*, *Hes1* の発現が上昇しました。

2) 低酸素環境とのクロストーク

鉄キレート剤デフェリオキサミン (DFO) 処理は、濃度依存的に FGF23 の発現を上昇させました。この効果は Notch 細胞外ドメイン (Notch extracellular domain: NECD) の過剰発現で抑制され、dnRBPJ- κ の導入および γ -secretase 阻害剤 (GSI-XXI) の添加でも抑制されました。DFO 処理による *Fgf23* 発現上昇は *HIF-2 α* siRNA の導入で抑制されました。

3) PTH 経路とのクロストーク

PTH 処理により *Fgf23* 発現が上昇し、この誘導は NECD の過剰発現および GSI-XXI 処理で抑制されました。また、Jag1 コートディッシュ培養で上昇した細胞の *Fgf23* 発現は、PTH または forskolin 添加で相加的に上昇し、PKA 阻害剤 (H-89) で抑制されました。さらに、共免疫沈降解析で NICD と CREB の物理的相互作用が確認されました。

以上より、Notch シグナルは低酸素および PTH 経路とのクロストークを介して Fgf23 発現を調節することが明らかになりました。本成果は、Fgf23 発現制御に関する新たな知見を提供するとともに、Notch シグナルが Fgf23 関連疾患 (CKD-MDB、線維性異形成症、異所性 Fgf23 産生腫瘍など) の新たな治療標的となる可能性を示しました。

【論文情報】

論文タイトル : Notch signaling modulates Fgf23 expression through crosstalk with hypoxia and PTH pathways in osteogenic cells

著者 : Yoshihiro Tamamura, Kenta Terai, Akira Yamaguchi

雑誌名 : Molecular and Cellular Endocrinology

【研究者プロフィール】

氏 名 : 山口 朗 (やまぐち あきら) Akira Yamaguchi

所属・職名 : 東京歯科大学口腔科学研究センター・客員教授

氏 名 : 玉村 禎宏 (たまむら よしひろ) Yoshihiro Tamamura

所属・職名 : 徳島大学医学部顕微解剖学分野・助教

東京歯科大学口腔科学研究センター・非常勤講師

【お問い合わせ先】

所 属 : 東京歯科大学口腔科学研究センター

職名・氏名 : 客員教授・山口 朗

電 話 : 03-6380-9293

E-mail : akira@tdc.ac.jp