

# 26PA-am004

O-GlcNAcase 特異的阻害剤 Thiamet G が RAW264 細胞の破骨細胞への分化を抑制する

○高橋 果歩<sup>1</sup>, 坂本 遙菜<sup>1</sup>, 柳平 真菜<sup>1</sup>, 笠原 静夏<sup>1</sup>, 武内 智春<sup>1</sup>, 田村 真由美<sup>1</sup>, 荒田 洋一郎<sup>1</sup>, 畑中 朋美<sup>1</sup> ( <sup>1</sup>城西大薬)

【目的】 O-GlcNAc 化は細胞内のタンパク質のセリンまたはスレオニン残基への GlcNAc 付加による翻訳後修飾であり、O-GlcNAc 転移酵素 (OGT) と O-GlcNAcase により制御されている。これまでにシグナル伝達、転写、輸送などに関わる様々なタンパク質が O-GlcNAc 化されること、O-GlcNAc 化が骨芽細胞分化制御などに関わることが報告されている。我々はこれまでに O-GlcNAcase 阻害剤である PUGNAc 処理により、マウスマクロファージ様細胞株 RAW264 細胞の RANKL 依存的な破骨細胞への分化が抑制されることを報告している。しかし PUGNAc は O-GlcNAcase 以外に  $\beta$ -ヘキソサミニダーゼに対しても阻害作用を持つ。そこで、本研究では O-GlcNAcase 特異的阻害剤である Thiamet G を用いて、O-GlcNAc 化と破骨細胞分化との関係について調べた。

【方法】 RAW264 細胞を播種し、Thiamet G の存在下、RANKL 刺激することで分化誘導した。O-GlcNAc 化の促進はウエスタンブロッティングにより、破骨細胞分化に与える影響は、TRAP 陽性多核細胞数、分化マーカー遺伝子の発現などを指標に評価した。

【結果・考察】 RAW264 細胞を Thiamet G で処理することで、分化誘導に伴う TRAP 陽性多核細胞の形成とカテプシン K などの分化マーカー遺伝子の発現誘導が抑制された。そのため、O-GlcNAc 化の促進は、破骨細胞分化に対して抑制的に作用すると推察される。今後、O-GlcNAcase のノックダウンが分化に与える影響や、より生理的な条件における破骨細胞分化に対して Thiamet G が与える影響についても検証する予定である。