ว ทันต จุฬาฯ 2556;36:207-20
CU Dent J. 2013;36:207-20

บทความปริทัศน์
Review Article

บทบาทของยีนพีพีเออาร์-แกมมาในการควบคุมการเกิดเซลล์สลายกระดูก

วรรณธิดา ศรีอาจ ท.บ. (เกียรตินิยม), ป. บัณฑิตชั้นสูง (ทันตกรรมสำหรับเด็ก), Ph.D.

ภาควิชาทันตกรรมสำหรับเด็ก คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

เซลล์สลายกระดูกเป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่สำคัญในการปรับรูปของกระดูก เซลล์เหล่านี้มีกำเนิดจากเซลล์สร้างเม็ดเลือดในกลุ่มโมโนไซต์-แมคโครแฟจในไขกระดูก โดยปฏิสัมพันธ์ระหว่างแรงค์-แรงค์ไลแกน จะเป็นกลไกสำคัญในการกระตุ้นพัฒนาการของเซลล์สลายกระดูก อย่างไรก็ตามจากรายงานการศึกษาได้นำเสนอหน้าที่ใหม่ของยีนเพอร์รอกซิโซม โพรลิเฟอเรเตอร์-แอคทิเวเท็ด รีเซ็บเตอร์ แกมมา หรือพีพีเออาร์-แกมมาในการควบคุมการเกิดเซลล์สลายกระดูก บทความฉบับนี้จึงมีจุดประสงค์ในการนำเสนอและอภิปรายบทบาทของยีนพีพีเออาร์-แกมมาในการเกิดเซลล์สลายกระดูก โดยทั่วไปหน้าที่ของยีนพีพีเออาร์-แกมมานั้น จะเกี่ยวข้องกับเมแทบอลิซึมของน้ำตาลและไขมัน รวมทั้งทำหน้าที่ในการเหนี่ยวนำการเกิดเซลล์ไขมัน และยับยั้งการแปรสภาพของเซลล์สร้างกระดูก แต่หลักฐานจากงานวิจัยเมื่อเร็วๆ นี้ แสดงให้เห็นว่า พีพีเออาร์-แกมมา ยังทำหน้าที่ร่วมกับปฏิสัมพันธ์ระหว่างแรงค์-แรงค์ไลแกนในการควบคุมเกิดเซลล์สลายกระดูกด้วย หน้าที่ใหม่ของของพีพีเออาร์-แกมมานี้ นอกจากจะเพิ่มความชัดเจนในกระบวนการสร้างเซลล์สลายกระดูกแล้ว ยังแสดงถึงความเกี่ยวเนื่องระหว่างเมแทบอลิซึมของกลูโคสกับการเกิดเซลล์สลายกระดูกด้วย

(ว ทันต จุฬาฯ 2556;36:207-20)

คำสำคัญ: *การเกิดเซลล์สลายกระดูก; เซลล์สลายกระดูก; พีพีเออาร์-แกมมา*

ผู้รับผิดชอบบทความ วรรณธิดา ศรีอาจ wantida_s@yahoo.com

บทนำ

เซลล์สลายกระดูก (osteoclast) เป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่ในการสูญสลายของกระดูก (bone resorption) โดยการทำหน้าที่นี้จะเกิดขึ้นทั้งในภาวะปกติและในพยาธิสภาพ (physiological and pathological conditions) บทบาทของเซลล์ชนิดนี้ ในการสูญสลายของกระดูกที่พบในรอยโรคต่าง ๆ เช่น โรคกระดูกพรุน (osteoporosis) หรือโรคปริทันต์ (periodontal disease) นั้น เป็นบทบาทที่มีการศึกษาและรายงานกันไว้แล้วอย่างกว้างขวาง[1,2] เซลล์สลายกระดูกจึงถูกมองว่าเป็นเซลล์ที่ไม่พึงประสงค์ อย่างไรก็ดี เซลล์ชนิดนี้ยังทำหน้าที่สำคัญในภาวะปกติด้วย[3] โดยเซลล์สลายกระดูกจะทำหน้าที่สำคัญในกระบวนการปรับรูปของกระดูก (bone remodeling) ซึ่งเป็นขั้นตอนสำคัญในการปรับโครงสร้างภายในกระดูกให้เหมาะสมกับการทำหน้าที่ รวมทั้งยังเป็นขั้นตอนสำคัญในการซ่อมแซมส่วนของเนื้อเยื่อกระดูกที่มีความเสียหายจากการใช้งาน ดังนั้นความเข้าใจในพัฒนาการและการทำหน้าที่ของเซลล์ชนิดนี้ให้ดีขึ้นจึงเป็นสิ่งที่จำเป็นและมีความสำคัญ

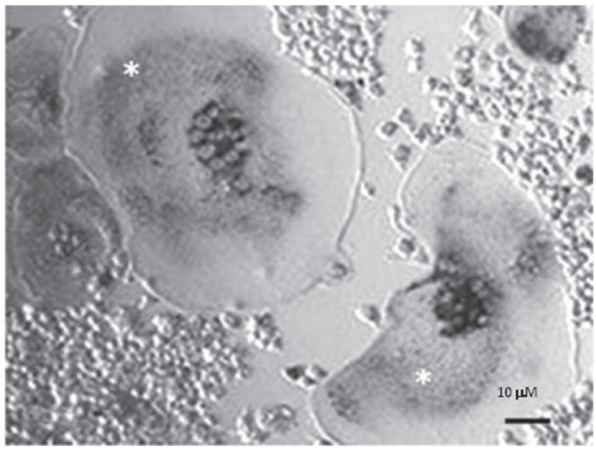
การเกิดเซลล์สลายกระดูกนั้นพบว่าเซลล์เหล่านี้พัฒนามาจากเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สร้างเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell) กลุ่มของเซลล์โมโนไซต์-แมคโครแฟจในไขกระดูก (bone marrow) กลไกสำคัญในการเหนี่ยวนำการเกิดเซลล์สลายกระดูกนั้นมาจากปฏิสัมพันธ์ระหว่าง รีเซบเตอร์ แอคทิเวเทอร์ ของ นิวเคลียร์แฟคเตอร์ แคบปา บี ไลแกน (receptor activator of nuclear factor kappaB ligands; RANKL) หรือ แรงค์ไลแกน บนเซลล์สร้างกระดูก (osteoblast) หรือบนเซลล์สโตรมาของไขกระดูก (bone marrow stromal cell) กับตัวรับ ที่มีชื่อว่า รีเซบเตอร์ แอคทิเวเทอร์ ของ นิวเคลียร์แฟคเตอร์ แคบปา บี (receptor activator of nuclear factor kappaB; RANK) หรือแรงค์ บนผิวเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สลายกระดูกเป็นหนึ่งในปัจจัยสำคัญที่เหนี่ยวนำกระบวนการแปรสภาพ (differentiation) ให้เกิดเป็นเซลล์สลายกระดูก

มีรายงานที่แสดงถึงความสำคัญของ เพอร์รอกซิโซม โพรลิเฟอเรเตอร์-แอคทิเวเท็ด รีเซ็บเตอร์ แกมมา (peroxisome proliferator-activated receptor gamma; PPAR-γ) หรือ พีพีเออาร์-แกมมา ในพัฒนาการของเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สลายกระดูก[4] พีพีเออาร์-แกมมาเป็นตัวรับในนิวเคลียส (nuclear receptor) ที่ทำหน้าที่สำคัญในเมแทบอลิซึม (metabolism) ของไขมันและน้ำตาลในร่างกาย[5] รวมทั้งยังทำหน้าที่เป็นยีนหลักในการควบคุมการแปรสภาพของเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์ให้แปรสภาพเป็นเซลล์ไขมัน[6-8] ในรายงานดังกล่าวแสดงถึงหน้าที่ของพีพีเออาร์-แกมมาในเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สลายกระดูกที่ทำงานร่วมกับสัญญาณของแรงค์-แรงค์ไลแกน ในการควบคุมพัฒนาการของเซลล์สลายกระดูก ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงความเกี่ยวเนื่องระหว่างเมแทบอลิซึมของไขมันและน้ำตาลกับพัฒนาการของเซลล์สลายกระดูก[4] ซึ่งจะนำไปสู่การเพิ่มความเข้าใจ ในกระบวนการปรับเปลี่ยนของเนื้อเยื่อกระดูกและพยาธิสภาพของกระดูกที่สัมพันธ์กับระบบเมแทบอลิซึมพื้นฐานของร่างกาย เพื่อเพิ่มความเข้าใจในการควบคุมการทำงานของเซลล์ชนิดนี้และการนำไปประยุกต์ใช้ทางคลินิกต่อไป

ลักษณะเฉพาะของเซลล์สลายกระดูก

เซลล์สลายกระดูกเป็นเซลล์ที่มีขนาดใหญ่ โดยสามารถพบได้ตั้งแต่ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 50 ไมครอน (μm) ไปจนถึง 100 ไมครอน[9] ประกอบด้วยหลายนิวเคลียส (รูปที่ 1) โดยความแตกต่างในขนาดของเซลล์สลายกระดูกนี้ขึ้นกับสภาวะการแปรสภาพของเซลล์สลายกระดูกในขณะนั้น โดยในสภาวะที่ไม่ได้รับการกระตุ้นหรือในสภาวะพัก เซลล์จะมีขนาดเล็ก และขนาดของเซลล์จะใหญ่ขึ้นเมื่อเซลล์ถูกกระตุ้น (activated หรือ active osteoclast) ซึ่งการเพิ่มขนาดและจำนวนของนิวเคลียสเกิดจากการที่เซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สลายกระดูกมารวมตัวกัน (fusion) เกิดเป็นเซลล์ที่มีขนาดใหญ่ (giant cell) ในส่วนไซโทพลาซึมของเซลล์สลายกระดูกจะพบถุงเล็ก ๆ (vesicle) และช่องว่าง (vacuole) จำนวนมากซึ่งเป็นที่เก็บของเอนไซม์ นอกจากขนาด รูปร่าง และจำนวนนิวเคลียสแล้ว เซลล์สลายกระดูกจะมีการแสดงออกที่เป็นลักษณะเฉพาะ ได้แก่ เอนไซม์ทาร์เทรท รีซิสแทนต์ แอซิด ฟอสฟาเทส (tartrate resistant acid phosphatase; TRAP) หรือแทรป เอนไซม์คาร์บอนิก แอนไฮเดรส II (carbonic anhydrase II; CA II) ตัวรับแคลซิโตนิน (calcitonin receptor) เอนไซม์คาเทปซินเค (cathepsin K) และเอนไซม์เมทริกซ์เมทัลโลโปรติเนส-9 หรือเอ็มเอ็มพี-9 (matrix metalloproteinase-9; MMP-9)

แทรปเป็นเอนไซม์ฟอสฟาเทสที่ทำงานในสภาวะที่เป็นกรด การแสดงออกของแทรปจัดเป็นดรรชนีตัวหนึ่งที่ใช้บ่งชี้ความเป็นเซลล์สลายกระดูก[10,11] และระดับของแทรปก็สามารถใช้เป็นดรรชนีบ่งชี้อัตราการสลายของกระดูกได้[12]



รูปที่ 1 ลักษณะเฉพาะของเซลล์สลายกระดูก
เซลล์สลายกระดูกเป็นเซลล์ขนาดใหญ่มีหลายนิวเคลียส และมีการแสดงออกของเอนไซม์ ทาร์เทรท รีซิสแทนต์ แอซิด ฟอสฟาเทส หรือแทรป (*) เส้นที่มุมขวา = 10 ไมโครเมตร

Fig. 1 Characteristics of osteoclasts
Osteoclasts showed the appearance of giant multinucleated cells with positive for tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) staining (*). Bar = 10 µM.

ในขณะที่เอนไซม์คาร์บอนิก แอนไฮเดรส II เป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ในปฏิกิริยาการเปลี่ยนก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์และน้ำภายในเซลล์ให้เป็นโปรตอน (H^+) และไบคาร์บอเนต (HCO_3^-) ที่พบในเซลล์สลายกระดูก[13] โดยทำงานร่วมกับปั๊มโปรตอน (H^+ pump) ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการสร้างสภาวะความเป็นกรดเพื่อการสลายของกระดูก[14] นอกจากนี้เซลล์สลายกระดูกยังมีการแสดงออกของตัวรับแคลซิโตนินซึ่งเป็นตัวรับบนผิวเซลล์ที่ตอบรับต่อฮอร์โมนแคลซิโตนิน (calcitonin) ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการลดระดับของแคลเซียมในกระแสเลือด ซึ่งจะยับยั้งการทำงานของเซลล์สลายกระดูกโดยการรบกวนโครงสร้างของวงแหวนแอคติน (actin ring) ทำให้เซลล์สลายกระดูกไม่สามารถเกาะกับผิวกระดูกได้[15]

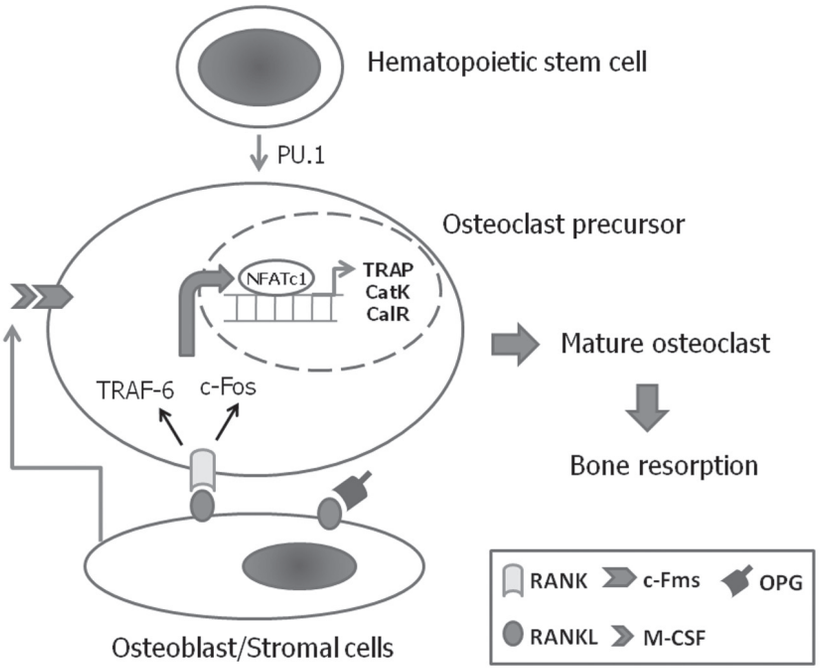
ในขั้นตอนการละลายกระดูก หลังจากที่กระดูกถูกละลายในส่วนของแร่ธาตุแล้ว ส่วนของสารอินทรีย์หรือโปรตีนของกระดูกที่หลงเหลืออยู่จะถูกย่อยสลายโดยเอนไซม์ 2 กลุ่ม คือ ซีสเทอีน โปรตีเอส (cysteine protease) และเมทริกซ์เมทัลโลโปรติเนส หรือเอ็มเอ็มพี เอนไซม์ในกลุ่มของซีสเทอีน โปรตีเอสที่พบมากที่สุดในเซลล์สลายกระดูกคือ เอนไซม์คาเทปซินเค ส่วนเอนไซม์เอ็มเอ็มพีที่สร้างโดยเซลล์สลายกระดูก คือ เอ็มเอ็มพี-9 ความสำคัญของเอนไซม์เหล่านี้จะเห็นได้จากรายงานการศึกษาโดยใช้ตัวยับยั้งเอนไซม์หรือความบกพร่องของการทำงานของเอนไซม์ทั้งซีสเทอีนโปรตีเอส หรือเอ็มเอ็มพี สามารถยับยั้งการทำงานของเซลล์สลายกระดูกได้[16-19]

การพัฒนาเป็นเซลล์สลายกระดูก

เซลล์สลายกระดูกมีกำเนิดจากเซลล์สร้างเม็ดเลือดในกลุ่มเซลล์ต้นกำเนิดไมอีลอยด์ (myeloid stem cell) ซึ่งเป็นกลุ่มเดียวกับที่สร้างเม็ดเลือดชนิดโมโนไซต์-แมคโครแฟจ โดยแตกต่างจากเซลล์สร้างกระดูกที่พัฒนามาจากเซลล์มีเซนไคม์ (mesenchymal cell) โดยมีปัจจัยสำคัญอย่างน้อยสามประการที่จำเป็นสำหรับการเกิดเซลล์สลายกระดูกดังนี้

1. การแสดงออกของ ทรานสคริปชั่น แฟคเตอร์ (transcription factor) พียู1 (PU.1)

พียู1 เป็นทรานสคริปชั่น แฟคเตอร์ที่พบในเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สร้างเม็ดเลือด โดยทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการแปรสภาพของเซลล์ดังกล่าว หน้าที่อีกประการของ พียู1 คือ การกระตุ้นการแสดงออกของตัวรับที่ผิวเซลล์ (cell surface receptor) ที่ตอบรับต่อโกรท แฟคเตอร์ (growth factor) ในการกระตุ้นการแปรสภาพของเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สร้างเม็ดเลือด เช่น ตัวรับของเอ็ม-ซีเอสเอฟ (M-CSF)



รูปที่ 2 การแปรสภาพและการส่งสัญญาณภายในเซลล์ของเซลล์สลายกระดูก

การแปรสภาพของเซลล์สลายกระดูกต้องการสัญญาณจาก พียู1 เอ็ม-ซีเอสเอฟ และแรงค์ไลแกน โดยเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สร้างเม็ดเลือดที่มีการแสดงออกของ พียู1 จะสามารถตอบรับต่อสัญญาณจาก เอ็ม-ซีเอสเอฟ และแรงค์ไลแกนเพื่อเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์สลายกระดูก โดยแรงค์ไลแกนจะส่งสัญญาณผ่านแรงค์บนเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สลายกระดูกปฏิสัมพันธ์ระหว่างแรงค์และแรงค์ไลแกนจะกระตุ้นการทำงานของซี-ฟอส และทราฟ6 จากนั้นโปรตีนทั้งสองจะเหนี่ยวนำการแสดงออกของ เอ็นแฟทซี1 โดย เอ็นแฟทซี1 จะควบคุมการแสดงออกยีนที่แสดงความเป็นเซลล์สลายกระดูก เช่น แทรป คาเทปซิน เค และตัวรับแคลซิโตนิน เป็นต้น ในขณะเดียวกัน โอพีจี ซึ่งหลั่งมาจากเซลล์สร้างกระดูก และ/หรือ เซลล์สโตรมาของไขกระดูกจะแย่งจับกับแรงค์ไลแกนและยับยั้งการเกิดเซลล์สลายกระดูก

Fig. 2 Osteoclast differentiation and its signaling

Osteoclast differentiation requires the signal from PU.1, M-CSF and RANKL. PU.1 positive hematopoietic stem cells can be activated by M-CSF and RANKL to become osteoclast. RANKL will send signal through RANK on the osteoclast precursor. Interaction between RANK-RANKL will activate c-Fos and also TRAF6. Signal generated from c-Fos and TRAF6 will induce the expression of NFATc-1, a key molecule that regulates osteoclast related genes, such as TRAP, cathepsin K (CatK) and calcitonin receptor (CalR). OPG is also secreted from osteoblasts/stromal cells and function as a decoy receptor and inhibit osteoclastogenesis by preventing the interaction between RANKL and RANK.

เป็นต้น จากรายงานโดย Kwon และคณะ พบว่า พียู1 เกี่ยวข้องกับการแสดงออกของแรงค์ในเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สลายกระดูก โดยจะไม่พบแรงค์ในเซลล์ต้นกำเนิดที่ไม่มีการแสดงออกของ พียู1[20] และหนูที่ไม่มีการแสดงออกของพียู1 จะไม่พบแมคโครแฟจและเซลล์สลายกระดูก[21] ซึ่งแสดงให้เห็นถึงความสำคัญของ พียู1 ต่อการเกิดเซลล์สลายกระดูก

2. การกระตุ้นด้วยแมคโครแฟจ-โคโลนี สตีมูเลทติ้ง แฟคเตอร์ หรือเอ็ม-ซีเอสเอฟ (macrophage-colony stimulating factor; M-CSF)

เอ็ม-ซีเอสเอฟ หรือ ซีเอสเอฟ-1 (CSF-1) เป็นโกรทแฟคเตอร์สำคัญในกระบวนการสร้างเซลล์สลายกระดูก โดยหลั่งมาจากเซลล์สร้างกระดูก และ/หรือ เซลล์สโตรมาของไขกระดูก โดยทำหน้าที่ในการกระตุ้นการแบ่งตัว (proliferation) การคงชีพ (survival)[22] และการแปรสภาพ[23] โดยการส่งสัญญาณผ่านตัวรับบนผิวเซลล์ที่มีชื่อว่า ซี-เอฟเอ็มเอส หรือ ซีเอสเอฟ-1อาร์ (c-Fms หรือ CSF-1R) (รูปที่ 2)

ในหนูที่ไม่สามารถสร้างเอ็ม-ซีเอสเอฟได้ จะพบความผิดปกติของกระดูกที่เรียกว่า ภาวะกระดูกคล้ายหิน (osteopetrosis)[24,25] คือ กระดูกโปร่ง (spongy bone) มีความหนาแน่นมาก เนื่องจากกระดูกมีการละลายตัวน้อยกว่าปกติ รวมทั้งมีความผิดปกติในการขึ้นของฟัน เนื่องจากไม่มีการละลายตัวของกระดูกเบ้าฟัน (alveolar bone) ที่อยู่เหนือหน่อฟัน แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของเอ็ม-ซีเอสเอฟต่อการควบคุมสมดุลของกระดูกผ่านทางพัฒนาการของเซลล์สลายกระดูก

3. สัญญาณจากการยึดเกาะกันระหว่างแรงค์กับแรงค์ไลแกน

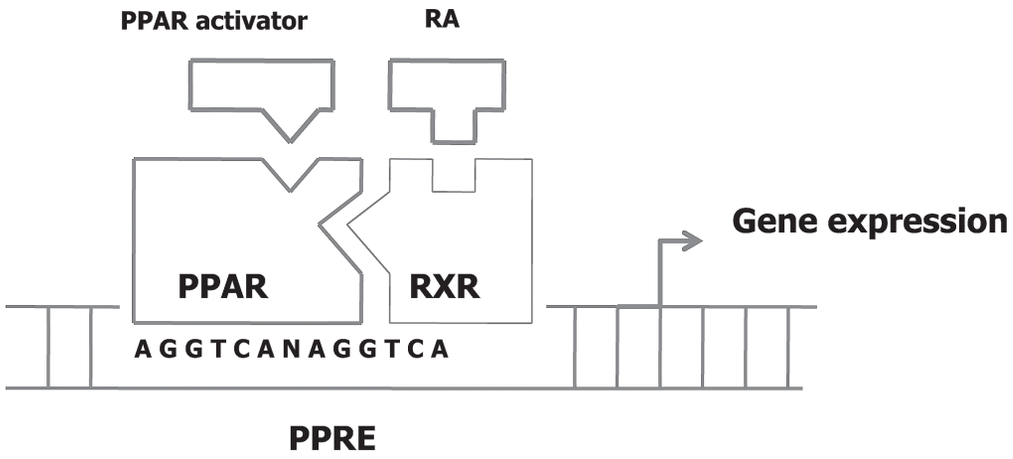
การพัฒนาของเซลล์ต้นกำเนิดไปเป็นเซลล์สลายกระดูกนั้นจำเป็นต้องได้รับสัญญาณเพิ่มเติมจากการจับกันระหว่างแรงค์บนผิวของเซลล์สลายกระดูก และแรงค์ไลแกนบนผิวเซลล์สร้างกระดูก และ/หรือ เซลล์สโตรมาของไขกระดูก (รูปที่ 2)

แรงค์เป็นโปรตีนผิวเซลล์ที่มีโครงสร้างอยู่ในกลุ่มตัวรับทูเมอร์ เนโครซิส แฟคเตอร์ (tumor necrosis factor receptor family) โปรตีนนี้พบได้ทั้งบนเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สลายกระดูก เซลล์สลายกระดูก บี-ลิมโฟไซต์ (B-lymphocyte) ที-ลิมโฟไซต์ (T-lymphocyte) และเซลล์เดนไดรติก (dendritic cell)[26,27] และสามารถจับกับแรงค์-ไลแกน ซึ่งเป็นโปรตีนผิวเซลล์ที่อยู่ในกลุ่มทูเมอร์ เนโครซิส แฟคเตอร์ ไลแกน (tumor necrosis factor ligand family) โดยพบการแสดงออกของแรงค์ไลแกนบนเซลล์หลายชนิด ได้แก่ เซลล์สร้างกระดูก เซลล์สโตรมาของไขกระดูก เซลล์เอ็นยึดปริทันต์[28] เซลล์ผิวหนัง[29] เป็นต้น การจับกันระหว่างแรงค์กับแรงค์ไลแกนเป็นปฏิสัมพันธ์ระหว่างเซลล์ต่อเซลล์ (cell-to-cell interaction) สัญญาณที่เกิดขึ้นระหว่างแรงค์กับแรงค์ไลแกนร่วมกับสัญญาณจากเอ็ม-ซีเอสเอฟจะมีผลกระตุ้นให้เซลล์ต้นกำเนิดพัฒนาเป็นเซลล์สลายกระดูก

หลังจากเกิดปฏิสัมพันธ์ระหว่างแรงค์-แรงค์ไลแกนแล้ว สัญญาณจากแรงค์ไลแกนจะส่งสัญญาณผ่านโมเลกุลสื่อสัญญาณภายในเซลล์ที่ชื่อว่าทราฟ6 (TRAF6) ซึ่งเป็นโปรตีนในกลุ่มทีเอ็นเอฟ รีเซ็บเตอร์ แอสโซซิเอท แฟคเตอร์ (TNF receptor associated factor (TRAF) protein family) และยังส่งสัญญาณผ่านซี-ฟอส (c-Fos) ซึ่งโปรตีนทั้งสองชนิดนี้จะทำหน้าที่สำคัญในการเหนี่ยวนำการแสดงออกของนิวเคลียร์ แฟคเตอร์ ออฟ แอคติเวท ที เซลล์ ซี1 หรือ เอ็นแฟทซี1 (nuclear factor of activated T cell c1 หรือ NFATc1) ซึ่งเป็นทรานสคริปชั่น แฟคเตอร์ หลักในการควบคุมการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับความเป็นเซลล์สลายกระดูก โดย เอ็นแฟทซี1 จะไปกระตุ้นการแสดงออกของยีนสำคัญที่แสดงความเป็นเซลล์สลายกระดูก เช่น แทรป คาเทปซิน เค และตัวรับแคลซิโตนิน เป็นต้น (รูปที่ 2)[30,31]

ออสติโอโปรทีเจอริน (osteoprotegerin; OPG) หรือโอพีจี

นอกจากเซลล์สร้างกระดูกจะสร้างแรงค์ไลแกนซึ่งเกี่ยวข้องกับการเกิดเซลล์สลายกระดูกแล้ว เซลล์สร้างกระดูกยังสร้างและหลั่งโปรตีนที่มีชื่อว่าออสติโอโปรทีเจอริน หรือ โอพีจี ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มตัวรับทูเมอร์ เนโครซิส แฟคเตอร์ มีโครงสร้างคล้ายกับแรงค์ และสามารถจับกับแรงค์ไลแกนบนผิวเซลล์สลายกระดูก ซึ่งทำหน้าที่ป้องกันหรือยับยั้งการจับกันระหว่างแรงค์และแรงค์ไลแกน เป็นผลให้เกิดการยับยั้งการเกิดเซลล์สลายกระดูก จึงเรียกโอพีจี ว่าเป็นตัวรับดีคอยด์ (decoy receptor)



รูปที่ 3 การควบคุมการแสดงออกของยีนโดยพีพีเออาร์ (PPAR)

พีพีเออาร์จะทำงานร่วมกับอาร์เอ็กซ์อาร์ (RXR) หรือตัวรับของวิตามินเอ โดยพีพีเออาร์และอาร์เอ็กซ์อาร์จะจับคู่กันในสภาวะที่ถูกกระตุ้นด้วยตัวกระตุ้นพีพีเออาร์ (PPAR activator) เช่น ยาในกลุ่มไทเอโซลิดีนดิโอน ซึ่งใช้ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และวิตามินเอ (RA; retinoic acid) เป็นต้น หลังจากนั้นจะเคลื่อนไปจับกับสายพันธุกรรมในตำแหน่งที่เรียกว่าพีพีอาร์อี (PPRE) ลำดับกรดนิวคลิอิกของพีพีอาร์อี คือ AGGTCANAGGTCA โดยที่ N อาจเป็นกรดนิวคลิอิกตัวใดก็ได้ (A; อดีนีน, G; กัวนีน, C; ไซโทซีน, T; ไทมิดีน)

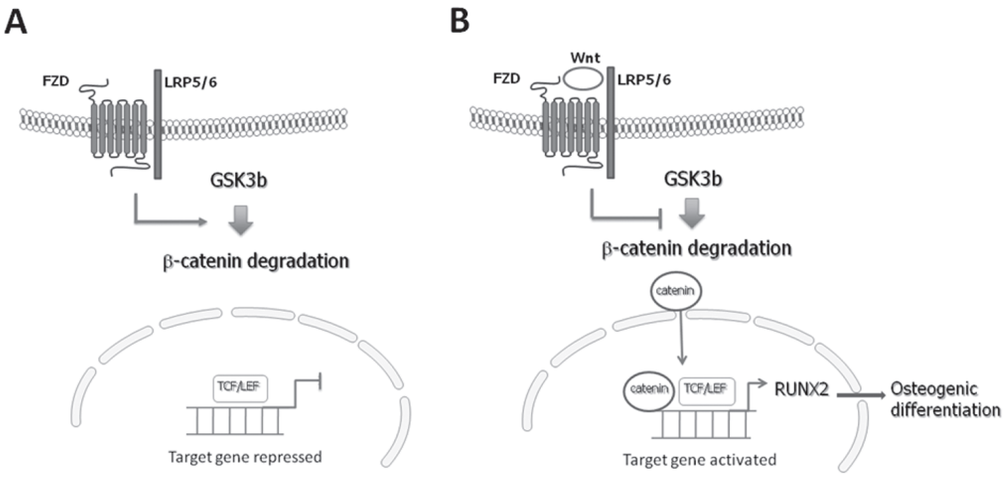
Fig. 3 Transcriptional function of PPAR

The function of PPAR requires the presence of RXR, a retinoic acid receptor. In the presence of PPAR activator, such as thiazolidinedione (type II diabetes drug) and vitamin A (RA; retinoic acid) PPAR will form heterodimer with RXR and bind to PPRE (PPAR responsive element). The sequence of PPRE is AGGTCANAGGTCA while N could be any nucleic acid. (A; adenine, G; guanine, C; cytosine, T; thymidine)

พีพีเออาร์ แกมมา กับพัฒนาการของเซลล์สลายกระดูก

ดังกล่าวแล้วว่าเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สลายกระดูกนั้นจะอยู่ภายในไขกระดูกปะปนกันไปกับเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สร้างเม็ดเลือดชนิดอื่น ๆ โดยทั่วไปแล้วการแยกเซลล์สร้างเม็ดเลือดชนิดต่าง ๆ ออกจากกันนั้นมักจะใช้รูปแบบการแสดงออกของโมเลกุลที่มีความจำเพาะ เช่น ซีดี33 (CD33 หรือ Siglec-3) จะพบได้ในเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดชนิดไมอีลอยด์[32] แต่ไม่พบในเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดชนิดลิมฟอยด์ ในขณะที่การแสดงออกของซีดี11บี (CD11b) จะใช้เป็นดรรชนีของเซลล์ที่อยู่ในสายวิวัฒนาการของแมคโครแฟจ (macrophage lineage) เซลล์เม็ดเลือดขาวกรานูโลไซต์และเซลล์เนชัลรัล คิลเลอร์ (natural killer cells)[33] ส่วนซีดี71 (CD71 หรือ transferrin receptor protein-1) และ เทอร์119 (Ter119) จะพบแสดงออกเฉพาะในเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแดง เป็นต้น[34] อย่างไรก็ดีคงมีเพียงรายงานว่าการแสดงออกของยีน พียู1 มีความจำเป็นสำหรับการพัฒนาเป็นเซลล์สลายกระดูก[21] และในปัจจุบัน พียู1 ถูกใช้เป็นดรรชนีสำหรับแยกเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดออกจากเซลล์สโตรมาของไขกระดูก เนื่องจากการแสดงออกของ พียู1 จะไม่พบในเซลล์สโตรมาของไขกระดูก

อย่างไรก็ตาม เมื่อเร็ว ๆ นี้ มีรายงานที่แสดงว่า การแสดงออกของยีนพีพีเออาร์-แกมมา ซึ่งเป็นยีนที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับเมแทบอลิซึมของไขมันในเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดนั้นจำเป็นต่อพัฒนาการของเซลล์สลายกระดูก และอาจจะใช้เป็นดรรชนีบ่งชี้ความเป็นเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สลายกระดูกได้ เนื่องจากมีรายงานว่าเซลล์ในไขกระดูกที่มีการแสดงออกของพีพีเออาร์-แกมมา จะเป็นเซลล์ต้นกำเนิดของ



รูปที่ 4 วินท์กับการแปรสภาพเป็นเซลล์คล้ายเซลล์สร้างกระดูก

วินท์เป็นกลุ่มโปรตีนที่ทำหน้าที่ควบคุมพฤติกรรมของเซลล์หลายชนิดในร่างกาย โดยจะส่งสัญญาณเข้าสู่เซลล์ได้ในสองลักษณะ คือ แบบแคโนนิคอล และ นอน-แคโนนิคอล ในการส่งสัญญาณแบบแคโนนิคอล A) ในขณะที่ไม่มีวินท์ การทำงานของเอนไซม์จีเอสเค3บี (GSK3b) จะทำให้เกิดการทำลายของโปรตีนเบตา-คาเทนิน ทำให้ไม่มีเบตา-คาเทนินไปเหนี่ยวนำการแสดงออกของยีนเป้าหมาย B) ในขณะที่มีวินท์ วินท์จะจับกับตัวรับบนผิวเซลล์ที่ชื่อว่าฟริซเซิล (FZD) และแอลอาร์พี (LRP) 5 หรือ 6 ซึ่งจะส่งผลยับยั้งการทำงานของจีเอสเค3บี ไม่ให้เกิดการทำลายของโปรตีนเบตา-คาเทนิน จากนั้นเบตา-คาเทนินจะเคลื่อนเข้านิวเคลียสเพื่อเหนี่ยวนำการแสดงออกของยีนหลายชนิด รวมทั้งยีนที่เกี่ยวข้องกับการแปรสภาพเป็นเซลล์กระดูก โดยเฉพาะรังค์2

Fig. 4 Wnt and osteogenic differentiation

Wnt is a group of proteins that regulate behavior of various cell types. Wnt generates signal in two major pathways, canonical and noncanonical pathways. In canonical pathway, A) In the absence of Wnt, beta-catenin was degraded by the glycogen synthesis kinase 3b (GSK3b). Therefore, the target gene was repressed. B) In the presence of Wnt, Wnt will bind to its cell surface receptor, Frizzled (FZD) and Low density lipoprotein receptor related protein (LRP)5 or LRP6 and inhibit GSK3b-induced beta-catenin degradaton. Beta-catenin will subsequently move into the nucleus to induce the expression of osteogenic differentiation related genes, especially RUNX2.

เซลล์สลายกระดูก[35] โดยกลุ่มวิจัยดังกล่าวได้นำเสนอหลักฐานในหนูตัดต่อพันธุกรรมว่าการแสดงออกของพีพีเออาร์-แกมมาจำเป็นสำหรับการควบคุมภาวะความเป็นเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สลายกระดูก และส่งเสริมการแปรสภาพของเซลล์ต้นกำเนิดให้เป็นเซลล์สลายกระดูกที่สมบูรณ์ด้วย[35]

พีพีเออาร์-แกมมา เป็นโปรตีนในกลุ่มพีพีเออาร์ (PPAR) ซึ่งเป็นกลุ่มโปรตีนที่ทำหน้าที่ควบคุมการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการส่งเสริมการดูดซึมกรดไขมันและกลูโคสเข้าสู่เซลล์ โดยเฉพาะในเซลล์ตับและเซลล์กล้ามเนื้อ รวมทั้งส่งเสริมการสะสมไขมันภายในเซลล์ไขมัน (adipocyte)

พีพีเออาร์ ประกอบด้วยสมาชิก 3 ตัว คือ พีพีเออาร์-อัลฟา (PPAR-α) พีพีเออาร์-เบตา/-เดลตา (PPAR-β/-δ) และ พีพีเออาร์-แกมมา โดยสมาชิกทั้งหมดทำหน้าที่เป็นทราน-สคริปชั่น แฟคเตอร์ ที่ควบคุมการแสดงออกของยีนเป้าหมาย โดยไปจับกับสายพันธุกรรมในตำแหน่งที่เรียกว่า พีพีอาร์อี (PPRE; PPAR responsive element) ซึ่งจะพบอยู่บนโปรโมเตอร์ (promoter region) ของยีนเป้าหมาย พีพีเออาร์จะต้องทำงานร่วมกับตัวรับของวิตามินเอ (retinoic acid receptor; RXR) ในการจับกับพีพีอาร์อี เพื่อกระตุ้นการสร้างอาร์เอ็นเอนำรหัส (mRNA) ของยีนเป้าหมาย (รูปที่ 3) โครงสร้างของ พีพีอาร์อี จะมีลำดับของเบสที่จำเพาะ คือ AGGTCANAGGTCA ซึ่งจะเป็นลำดับเบสซ้ำ (direct repeated sequence) ของ 6 นิวคลีโอไทด์ (hexanucleotides) คือ AGGTCA โดยถูกคั่นกลางด้วยตำแหน่ง N ซึ่งอาจเป็นเบสตัวใดก็ได้[36,37]

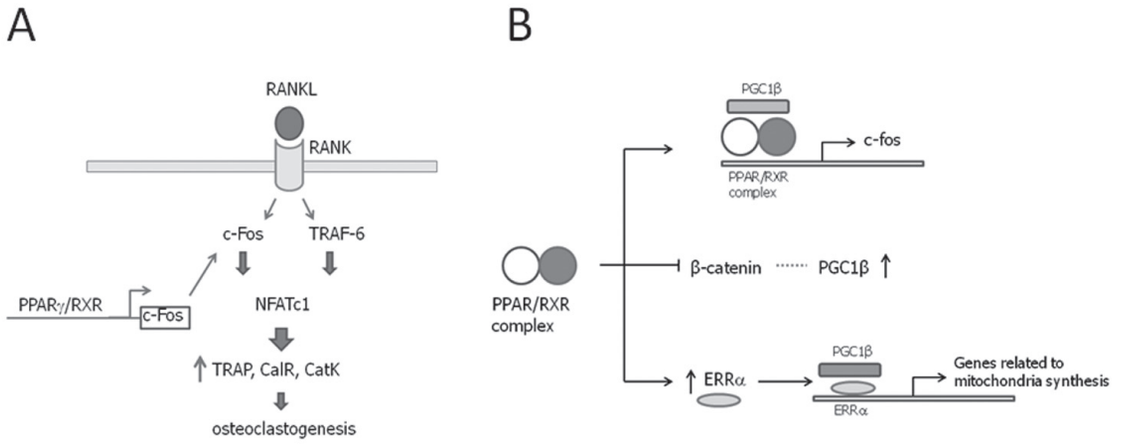
พีพีเออาร์-แกมมายังมีบทบาทในการควบคุมพัฒนาการของเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์ (mesenchymal stem cell) ด้วย โดยทำหน้าที่เสมือนตัวขับเคลื่อนในการควบคุมการแปรสภาพของเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์ ให้เป็นเซลล์ไขมัน และยับยั้งการแปรสภาพเป็นเซลล์สร้างกระดูก และเมื่อเพิ่มการแสดงออกของพีพีเออาร์-แกมมา ในเซลล์สร้างกระดูก และเซลล์สร้างเส้นใย (fibroblast) พบว่าสามารถเหนี่ยวนำให้เซลล์เปลี่ยนกลับ (transdifferentiation) เป็นเซลล์ไขมันได้[6-8]

การที่พีพีเออาร์-แกมมา สามารถเปลี่ยนเซลล์สร้างกระดูกให้แปรสภาพเป็นเซลล์ไขมันได้นั้นแสดงว่าพีพีเออาร์-แกมมาน่าจะสามารถส่งสัญญาณยับยั้งการทำงานของยีนที่เกี่ยวข้องกับการแปรสภาพเป็นเซลล์กระดูก (osteogenic signaling pathway) ได้ ผลการศึกษาพบว่าพีพีเออาร์-แกมมาสามารถกดการสร้างและการทำงานของยีนรังค์2 (Runx2 หรือ Cbfa-1) ที่เป็นเสมือนตัวขับเคลื่อนเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์ ให้เป็นเซลล์สร้างกระดูก โดยผลการศึกษาในเซลล์สร้างกระดูก เอ็มซี3ที3 (MC3T3) พบว่า พีพีเออาร์-แกมมาจะแย่งจับรังค์2 เป็นผลให้รังค์2 ไปจับกับ โอเอสอี (OSE; osteoblastic specific element) บนโปรโมเตอร์ของยีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างกระดูกได้ลดลง เช่น ออสติโอแคลซิน (osteocalcin)[7] รวมทั้งเพิ่มการทำงานของเอนไซม์จีเอสเค3บี (GSK3b; glycogen synthesis kinase 3b) ทำให้ส่งเสริมการทำลายของโปรตีนเบตา-คาเทนิน (beta-catenin) ซึ่งเป็นโมเลกุลสำคัญในกลไกการส่งสัญญาณของวินท์โปรตีน (Wnt signaling pathway) ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดเซลล์กระดูก[8] บทบาทของรังค์2 และเบตา-คาเทนิน ในการเหนี่ยวนำการเกิดเซลล์สร้างกระดูก แสดงไว้ในรูปที่ 4

รายงานในหนูตัดต่อพันธุกรรมที่ไม่มีการแสดงออกของยีนพีพีเออาร์-แกมมา จะปรากฏลักษณะของภาวะกระดูกคล้ายหิน ซึ่งเป็นลักษณะการแสดงออกที่คล้ายกับหนูที่มีความผิดปกติของเซลล์สลายกระดูก[4] โดยในการทดลองดังกล่าวผู้วิจัยได้ตัดต่อยีนเพื่อควบคุมให้มีการทำลายพีพีเออาร์-แกมมา ในกลุ่มเซลล์สร้างเม็ดเลือดซึ่งเป็นเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สลายกระดูกเท่านั้น โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงของพีพีเออาร์-แกมมาในเซลล์มีเซนไคม์ โดยการเพิ่มการแสดงออกของพีพีเออาร์-แกมมา ในเซลล์สร้างเม็ดเลือดจะทำให้จำนวนของเซลล์สลายกระดูก รวมทั้งอัตราการสูญสลายของกระดูกเพิ่มสูงขึ้น[4] สนับสนุนว่าพีพีเออาร์-แกมมาอาจจะทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการเกิดและการทำงานของเซลล์สลายกระดูก

นอกจากนี้งานวิจัยของ Wei และคณะ ยังพบว่าเซลล์ในกลุ่มโมโนไซต์-แมคโครแฟจ (monocyte-macrophage) และเซลล์สลายกระดูกที่พัฒนาเต็มที่ (mature osteoclast) ภายในไขกระดูกจะมีการแสดงออกของยีนพีพีเออาร์-แกมมาในระดับที่สูง และยังพบว่าเซลล์ที่มีการแสดงออกของพีพีเออาร์-แกมมาเท่านั้นที่จะสามารถตอบสนองต่อการเหนี่ยวนำและแปรสภาพเป็นเซลล์สลายกระดูก ซึ่งสนับสนุนสมมติฐานว่า พีพีเออาร์-แกมมา ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการเกิดเซลล์สลายกระดูก[35]

นอกจากผลที่มีต่อเซลล์สลายกระดูกโดยตรงแล้ว พีพีเออาร์-แกมมา ยังมีอิทธิพลต่อเซลล์สลายกระดูกผ่านเซลล์สร้างกระดูกด้วย จากการตัดต่อพันธุกรรมเพื่อกำหนดให้พีพีเออาร์-แกมมา มีการแสดงออกเพิ่มขึ้นในเซลล์สร้างกระดูกนั้น นอกจากจะมีผลให้จำนวนเซลล์สร้างกระดูกลดลงและมีปริมาณเซลล์ไขมันเพิ่มขึ้น[38] แล้วยังพบว่า พีพีเออาร์-แกมมา มีผลในการเพิ่มระดับการแสดงออกของโอพีจี และทำให้สัดส่วนของแรงค์ไลแกนต่อโอพีจีลดลง ซึ่งน่าจะทำให้อัตราการสร้างเซลล์สลายกระดูกลดลง เกิดเป็นภาวะกระดูก



รูปที่ 5 พีพีเออาร์-แกมม่า และการเกิดเซลล์สลายกระดูก

A) แรงค์ไลแกนกระตุ้นการเกิดเซลล์สลายกระดูกผ่านทราฟ6 และซี-ฟอส ซึ่งจะไปเหนี่ยวนำการแสดงออกของเอ็นแฟทซี1 และยีนที่เกี่ยวข้องกับเซลล์สลายกระดูกโดยสัญญาณจากพีพีเออาร์-แกมม่าจำเป็นต่อการเพิ่มปริมาณ ซี-ฟอส

B) กลุ่มโปรตีนพีพีเออาร์-แกมม่า/อาร์เอ็กซ์อาร์จะกดการทำงานของ เบตา-คาเทนิน มีผลทำให้การแสดงออกของ พีจีซี1 เบตาเพิ่มขึ้น จากนั้น พีจีซี1 เบตา จะทำหน้าที่ส่งเสริมพีพีเออาร์-แกมม่าในการเพิ่มการแสดงออกของซี-ฟอส และทำงานร่วมกับอีอาร์อาร์แอลฟ่าในการสร้างไมโตคอนเดรีย

Fig. 5 PPAR-γ requires for NFATc1 induction

A) RANKL induces osteoclastogenesis via TRAF-6 and c-Fos leading to the activation of NFATc-1 and up-regulation of osteoclast-related genes. The signal form PPAR-γ is needed for the c-fos expression.

B) PPAR-γ/RXR complex inhibits the function of beta-catenin resulting in the up-regulation of PGC1β expression. PGC1b will support the action of PPAR-γ in the up-regulation of c-Fos and ERRα in mitochondria synthesis.

คล้ายหิน ซึ่งผลดังกล่าวนี้ขัดแย้งกับผลการเพิ่มพีพีเออาร์-แกมมา ในเซลล์เม็ดเลือดที่ไปเพิ่มจำนวนเซลล์สลายกระดูก อย่างไรก็ดี ยังไม่มีความชัดเจนว่า หากการแสดงออกของพีพีเออาร์-แกมมา เพิ่มขึ้นในเซลล์ทั้งสองกลุ่มแล้วจะมีผลต่อเซลล์สลายกระดูกอย่างไร

ถึงแม้ว่าในหนูตัดต่อพันธุกรรมที่ไม่มีการแสดงออกของยีนพีพีเออาร์-แกมมา จะปรากฏลักษณะของภาวะกระดูกคล้ายหิน คล้ายกับหนูที่มีความผิดปกติของการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาของเซลล์สลายกระดูก เช่น เอ็ม-ซีเอสเอฟ แต่ยังไม่มีการศึกษาใดที่อธิบายถึงความสัมพันธ์ของยีนพีพีเออาร์-แกมมากับยีนที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาของเซลล์สลายกระดูกดังกล่าว อย่างไรก็ดีจากผลของรายงานวิจัยบ่งชี้ว่ากลไกการทำงานของพีพีเออาร์-แกมมานั้นน่าจะไม่เกี่ยวข้องกับสัญญาณจากแรงค์-แรงค์ไลแกน (RANK-RANKL signaling pathway) หากแต่ทำหน้าที่ในการเสริมการแสดงออกของยีนซี-ฟอส ซึ่งเป็นหนึ่งในยีนที่ทำหน้าที่สำคัญในพัฒนาการของเซลล์สลายกระดูกดังที่ได้กล่าวแล้วข้างต้น ในรายงานโดย Wan และคณะ พบว่าสัญญาณจากพีพีเออาร์-แกมมา จะมีส่วนสำคัญในการส่งเสริมการแสดงออกของซี-ฟอส และการขาดสัญญาณจากพีพีเออาร์-แกมมา จะทำให้การแสดงออกของ ซี-ฟอส ไม่เพียงพอในการเหนี่ยวนำพัฒนาการของเซลล์สลายกระดูกโดยแรงค์ไลแกน[4] (รูปที่ 5A)

ผลของพีพีเออาร์-แกมมา ในการแสดงออกของซี-ฟอส นั้นจะเกิดผ่านโมเลกุลพีจีซี-1เบตา (PGC-1β; peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 beta หรือ PPARgc1β) ซึ่งเป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ควบคุมยีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างไมโตคอนเดรีย และกระตุ้นการหายใจของเซลล์[39-42] ความผิดปกติของการทำงานของพีจีซี-1เบตา จะทำให้เกิดความผิดปกติในพัฒนาการของเซลล์สลายกระดูก เนื่องจากความผิดปกติของซี-ฟอส รวมทั้งความผิดพลาดในการสร้างไมโตคอนเดรีย[43] (รูปที่ 5B) ในกรณีของการเกิดเซลล์สลายกระดูก พบว่าสัญญาณจากพีพีเออาร์-แกมมา จะเพิ่มการแสดงออกของพีจีซี-1เบตา โดยการกระตุ้นการทำลายเบตา-คาเทนิน ซึ่งจะทำให้ปริมาณของพีจีซี-1เบตา เพิ่มขึ้น เนื่องจากโดยปกติแล้ว เบตา-คาเทนินจะกดการแสดงออกของพีจีซี-1เบตา จากนั้นพีจีซี-1เบตา จะทำหน้าที่เป็นตัวควบคุมการแสดงออกของยีนร่วมกับพีพีเออาร์-แกมมา เพื่อกระตุ้นการแสดงออกของซี-ฟอส และยังพบว่าพีพีเออาร์-แกมมา จะเพิ่มการแสดงออกของอีอาร์อาร์แอลฟา (ERRα; estrogen-related receptor alpha) ซึ่งจะทำงานร่วมกันกับพีจีซี-1เบตา ในการสร้างไมโตคอนเดรีย[44]

ในสภาวะที่ไม่มีการแสดงออกของพีจีซี-1เบตา ในห้องปฏิบัติการจะพบความบกพร่องของการเกิดเซลล์สลายกระดูก ในขณะที่หนูที่ไม่มีพีจีซี-1เบตา จะพบการเพิ่มมวลกระดูก สนับสนุนความสำคัญของพีจีซี-1เบตา ในเซลล์สลายกระดูก[43] นอกจากนี้ ในหนูที่ไม่มีการแสดงออกของอีอาร์อาร์แอลฟา ก็พบลักษณะของภาวะกระดูกคล้ายหินเช่นกัน[45] ซึ่งแสดงว่าความบกพร่องของการเกิดเซลล์สลายกระดูก ขึ้นกับพัฒนาการของไมโตคอนเดรียด้วย เนื่องจากอีอาร์อาร์แอลฟาทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการสร้างไมโตคอนเดรีย

สรุป

เซลล์สลายกระดูก เป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่สำคัญในการปรับเปลี่ยนโครงสร้างของกระดูกให้เหมาะสมกับการทำหน้าที่ โดยมีกำเนิดจากเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดในกลุ่มโมโนไซต์-แมคโครแฟจ หลักฐานจากรายงานวิจัยล่าสุดแสดงให้เห็นว่า พีพีเออาร์-แกมมา ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการเกิดเซลล์สลายกระดูก โดยการสนับสนุนการเพิ่มการแสดงออกของซี-ฟอส และการสร้างไมโตคอนเดรีย นอกจากนี้พีพีเออาร์-แกมมา ยังทำหน้าที่สำคัญในพัฒนาการของเซลล์ไขมัน รวมทั้งการยับยั้งการเกิดเซลล์สร้างกระดูกผ่านทางการรบกวนสัญญาณของวินท์ และ รังค์2 จากหลักฐานดังกล่าวนี้บ่งชี้ถึงความสัมพันธ์ของกระดูกและเนื้อเยื่อไขมัน และองค์ความรู้นี้จะเป็นพื้นฐานสำคัญในการพัฒนายาและกลไกในการรักษาโรคทางกระดูกและเมแทบอลิซึมต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

บทความปริทัศน์นี้ได้รับการสนับสนุนจากทุนกองทุนรัชดาภิเษกสมโภช ปีที่ 1 และขอขอบพระคุณศาสตราจารย์ทันตแพทย์ ดร.ประสิทธิ์ ภวสันต์ ที่กรุณาสละเวลาให้ข้อเสนอแนะ ตรวจทานและแก้ไขข้อบกพร่อง ทำให้บทความนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Dai S, Abu-Amer W, Karuppaiah K, Abu-Amer Y. Evidence that the kinase-truncated c-Src regulates NF-kappaB signaling by targeting NEMO. J Cell Biochem. 2011;112:2463-70.
2. Tu Q, Zhang J, Dong LQ, Saunders E, Luo E, Tang J, et al. Adiponectin inhibits osteoclastogenesis and bone resorption via APPL1-mediated suppression of Akt1. J Biol Chem. 2011;286:12542-53.
3. Walsh MC, Kim GK, Maurizio PL, Molnar EE, Choi Y. TRAF6 autoubiquitination-independent activation of the NF kappaB and MAPK pathways in response to IL-1 and RANKL. PLoS One. 2008; 3:e4064.
4. Wan Y, Chong LW, Evans RM. PPAR-gamma regulates osteoclastogenesis in mice. Nat Med. 2007;13:1496-503.
5. Rangwala SM, Lazar MA. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in diabetes and metabolism. Trends Pharmacol Sci. 2004;25:331-6.
6. Lecka-Czernik B, Gubrij I, Moerman EJ, Kajkenova

O, Lipschitz DA, Manolagas SC, et al. Inhibition of Osf2/Cbfa1 expression and terminal osteoblast differentiation by PPARgamma2. J Cell Biochem. 1999;74:357-71.

7. Jeon MJ, Kim JA, Kwon SH, Kim SW, Park KS, Park SW, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma inhibits the Runx2-mediated transcription of osteocalcin in osteoblasts. J Biol Chem. 2003;278:23270-7.
8. Liu J, Farmer SR. Regulating the balance between peroxisome proliferator-activated receptor gamma and beta-catenin signaling during adipogenesis. A glycogen synthase kinase 3beta phosphorylation-defective mutant of beta-catenin inhibits expression of a subset of adipogenic genes. J Biol Chem. 2004;279:45020-7.
9. Roodman GD. Osteoclast differentiation. Crit Rev Oral Biol Med. 1991;2:389-409.
10. Minkin C. Bone acid phosphatase: tartrate-resistant acid phosphatase as a marker of osteoclast function. Calcif Tissue Int. 1982;34:285-90.
11. Guo C, Hou GQ, Li XD, Xia X, Liu DX, Huang DY, et al. Quercetin triggers apoptosis of lipopolysaccharide (LPS)-induced osteoclasts and inhibits bone resorption in RAW264.7 cells. Cell Physiol Biochem. 2012;30:123-36.
12. Kirstein B, Chambers TJ, Fuller K. Secretion of tartrate-resistant acid phosphatase by osteoclasts correlates with resorptive behavior. J Cell Biochem. 2006;98:1085-94.
13. Rousselle AV, Heymann D. Osteoclastic acidification pathways during bone resorption. Bone. 2002;30:533-40.
14. Sasaki T, Hong MH, Udagawa N, Moriyama Y. Expression of vacuolar H(+)-ATPase in osteoclasts and its role in resorption. Cell Tissue Res. 1994;278:265-71.
15. Kim AR, Kim HS, Lee JM, Choi JH, Kim SN, Kim do K, et al. Arctigenin suppresses receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL)-mediated osteoclast differentiation in bone marrow-derived macrophages. Eur J Pharmacol. 2012;682:29-36.
16. Kim BG, Kwak HB, Choi EY, Kim HS, Kim MH, Kim SH, et al. Amorphigenin inhibits Osteoclast differentiation by suppressing c-Fos and nuclear factor of activated T cells. Anat Cell Biol. 2010;43:310-6.
17. Blavier L, Delaisse JM. Matrix metalloproteinases are obligatory for the migration of preosteoclasts to the developing marrow cavity of primitive long bones. J Cell Sci. 1995;108 (Pt 12):3649-59.
18. Gowen M, Lazner F, Dodds R, Kapadia R, Feild J, Tavaria M, et al. Cathepsin K knockout mice develop osteopetrosis due to a deficit in matrix degradation but not demineralization. J Bone Miner Res. 1999;14:1654-63.
19. Engsig MT, Chen QJ, Vu TH, Pedersen AC, Therkidsen B, Lund LR, et al. Matrix metalloproteinase 9 and vascular endothelial growth factor are essential for osteoclast recruitment into developing long bones. J Cell Biol. 2000;151:879-89.
20. Kwon OH, Lee CK, Lee YI, Paik SG, Lee HJ. The hematopoietic transcription factor PU.1 regulates RANK gene expression in myeloid progenitors. Biochem Biophys Res Commun. 2005;335:437-46.
21. Tondravi MM, McKercher SR, Anderson K, Erdmann JM, Quiroz M, Maki R, et al. Osteopetrosis in mice lacking haematopoietic transcription factor PU.1. Nature. 1997;386:81-4.
22. Woo KM, Kim HM, Ko JS. Macrophage colony-stimulating factor promotes the survival of osteoclast precursors by up-regulating Bcl-X(L). Exp Mol Med. 2002;34:340-6.

23. Kitaura H, Zhou P, Kim HJ, Novack DV, Ross FP, Teitelbaum SL. M-CSF mediates TNF-induced inflammatory osteolysis. J Clin Invest. 2005;115:3418-27.
24. Abboud SL, Woodruff K, Liu C, Shen V, Ghosh-Choudhury N. Rescue of the osteopetrotic defect in op/op mice by osteoblast-specific targeting of soluble colony-stimulating factor-1. Endocrinology. 2002;143:1942-9.
25. Yao GQ, Wu JJ, Sun BH, Troiano N, Mitnick MA, Insogna K. The cell surface form of colony-stimulating factor-1 is biologically active in bone in vivo. Endocrinology. 2003;144:3677-82.
26. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, Solovyev I, Colombero A, Timms E, et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. Proc Natl Acad Sci USA. 1999;96:3540-5.
27. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. Nature. 1997;390:175-9.
28. Hasegawa T, Yoshimura Y, Kikuiri T, Yawaka Y, Takeyama S, Matsumoto A, et al. Expression of receptor activator of NF-kappa B ligand and osteoprotegerin in culture of human periodontal ligament cells. J Periodontal Res. 2002;37:405-11.
29. Quinn JM, Horwood NJ, Elliott J, Gillespie MT, Martin TJ. Fibroblastic stromal cells express receptor activator of NF-kappa B ligand and support osteoclast differentiation. J Bone Miner Res. 2000;15:1459-66.
30. Matsuo K, Galson DL, Zhao C, Peng L, Laplace C, Wang KZ, et al. Nuclear factor of activated T-cells (NFAT) rescues osteoclastogenesis in precursors lacking c-Fos. J Biol Chem. 2004;279:26475-80.
31. Takayanagi H, Kim S, Koga T, Nishina H, Isshiki M, Yoshida H, et al. Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts. Dev Cell. 2002;3:889-901.
32. Garnache-Ottou F, Chaperot L, Biichle S, Ferrand C, Remy-Martin JP, Deconinck E, et al. Expression of the myeloid-associated marker CD33 is not an exclusive factor for leukemic plasmacytoid dendritic cells. Blood. 2005;105:1256-64.
33. Fagerholm SC, Varis M, Stefanidakis M, Hilden TJ, Gahmberg CG. alpha-Chain phosphorylation of the human leukocyte CD11b/CD18 (Mac-1) integrin is pivotal for integrin activation to bind ICAMs and leukocyte extravasation. Blood. 2006;108:3379-86.
34. Fraser ST, Isern J, Baron MH. Maturation and enucleation of primitive erythroblasts during mouse embryogenesis is accompanied by changes in cell-surface antigen expression. Blood. 2007;109:343-52.
35. Wei W, Zeve D, Wang X, Du Y, Tang W, Dechow PC, et al. Osteoclast progenitors reside in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-expressing bone marrow cell population. Mol Cell Biol. 2011;31:4692-705.
36. Targett-Adams P, McElwee MJ, Ehrenborg E, Gustafsson MC, Palmer CN, McLauchlan J. A PPAR response element regulates transcription of the gene for human adipose differentiation-related protein. Biochim Biophys Acta. 2005;1728:95-104.
37. Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. Nature. 2000;405:421-4.
38. Cho SW, Yang JY, Her SJ, Choi HJ, Jung JY, Sun HJ, et al. Osteoblast-targeted overexpression of

PPARgamma inhibited bone mass gain in male mice and accelerated ovariectomy-induced bone loss in female mice. J Bone Miner Res. 2011;26:1939-52.

39. Kamei Y, Ohizumi H, Fujitani Y, Nemoto T, Tanaka T, Takahashi N, et al. PPARgamma coactivator 1beta/ERR ligand 1 is an ERR protein ligand, whose expression induces a high-energy expenditure and antagonizes obesity. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100:12378-83.
40. Lelliott CJ, Medina-Gomez G, Petrovic N, Kis A, Feldmann HM, Bjursell M, et al. Ablation of PGC-1beta results in defective mitochondrial activity, thermogenesis, hepatic function, and cardiac performance. PLoS Biol. 2006;4:e369.
41. Lai L, Leone TC, Zechner C, Schaeffer PJ, Kelly SM, Flanagan DP, et al. Transcriptional coactivators PGC-1alpha and PGC-lbeta control overlapping programs required for perinatal maturation of the heart. Genes Dev. 2008;22:1948-61.
42. Wei W, Wang X, Yang M, Smith LC, Dechow PC, Sonoda J, et al. PGC1beta mediates PPAR gamma activation of osteoclastogenesis and rosiglitazone-induced bone loss. Cell Metab. 2010;11:503-16.
43. Ishii KA, Fumoto T, Iwai K, Takeshita S, Ito M, Shimohata N, et al. Coordination of PGC-1beta and iron uptake in mitochondrial biogenesis and osteoclast activation. Nat Med. 2009;15:259-66.
44. Wan Y. PPARgamma in bone homeostasis. Trends Endocrinol Metab. 2010;21:722-8.
45. Delhon I, Gutzwiller S, Morvan F, Rangwala S, Wyder L, Evans G, et al. Absence of estrogen receptor-related-alpha increases osteoblastic differentiation and cancellous bone mineral density. Endocrinology. 2009;150:4463-72.

Role of PPAR-γ in regulating osteoclastogenesis

Wantida Sriarj D.D.S. (Hons), Higher. Grad. Dip. (Pediatric Dentistry), Ph.D.

Department of Pediatric Dentistry, Faculty of Dentistry, Chulalongkorn University

Abstract

Osteoclasts are cells that play a crucial role in bone remodeling. These cells are derived from monocyte-macrophage lineage of hematopoietic stem cells in bone marrow. RANK-RANKL interaction has been demonstrated to be a key mechanism of osteoclastogenesis, however, recent reports revealed the novel role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-γ) in the regulation of osteoclast formation. In this review, the novel function of PPAR-γ in osteoclastogenesis will be discussed. Generally, PPAR-γ has been known to play a role in metabolism of glucose and lipid, including promotes adipocyte differentiation and inhibits osteoblast differentiation. Evidence suggested that PPAR-γ could also work in accordance with RANK-RANKL system in regulating osteoclastogenesis. The novel function of PPAR-γ will not only expands our knowledge in the mechanism of osteoclastogenesis but also suggests the correlation between glucose metabolism and osteoclast formation.

(CU Dent J. 2013;36:207-20)

Key words: *osteoclast; osteoclastogenesis; PPAR-γ*

Correspondence to Wantida Sriarj, wantida_s@yahoo.com