

2013-09-01

Role of PPAR- γ in regulating osteoclastogenesis

Wantida Sriarj

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/cudj>



Part of the [Dentistry Commons](#)

Recommended Citation

Sriarj, Wantida (2013) "Role of PPAR- γ in regulating osteoclastogenesis," *Chulalongkorn University Dental Journal*: Vol. 36: Iss. 3, Article 6.

DOI: 10.58837/CHULA.CUDJ.36.3.6

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/cudj/vol36/iss3/6>

This Review article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn University Dental Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.



บทความปริทัศน์ Review Article

บทบาทของยีนพีพีเออาร์-แกมมา ในการควบคุมการเกิดเซลล์สลายกระดูก

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

ภาควิชาทันตกรรมสำหรับเด็ก คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

เซลล์สลายกระดูกเป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่สำคัญในการปรับรูปของกระดูก เซลล์เหล่านี้มีกำเนิดจากเซลล์สร้างเม็ดเลือดในกลุ่มโมโนไซต์-แมคโครฟาจในไขกระดูก โดยปฏิสัมพันธ์ระหว่างแรงเค้น-แรงเค้นไคแกน จะเป็นกลไกสำคัญในการกระตุ้นพัฒนาการของเซลล์สลายกระดูก อย่างไรก็ตามจากรายงานการศึกษาได้นำเสนอหน้าที่ใหม่ของยีนเพอร์ออกซิโซม โปรลิเฟอเรเตอร์-แอกทิเวเทด รีเซปเตอร์ แกมมา หรือพีพีเออาร์-แกมมาในการควบคุมการเกิดเซลล์สลายกระดูก บทความฉบับนี้จึงมีจุดประสงค์ในการนำเสนอและอภิปรายบทบาทของยีนพีพีเออาร์-แกมมาในการเกิดเซลล์สลายกระดูก โดยทั่วไปหน้าที่ของยีนพีพีเออาร์-แกมมานั้น จะเกี่ยวข้องกับเมแทบอลิซึมของน้ำตาลและไขมัน รวมทั้งทำหน้าที่ในการเหนี่ยวนำการเกิดเซลล์ไขมัน และยับยั้งการแปรสภาพของเซลล์สร้างกระดูก แต่หลักฐานจากงานวิจัยเมื่อเร็วๆ นี้ แสดงให้เห็นว่า พีพีเออาร์-แกมมา ยังทำหน้าที่ร่วมกับปฏิสัมพันธ์ระหว่างแรงเค้น-แรงเค้นไคแกนในการควบคุมการเกิดเซลล์สลายกระดูกด้วย หน้าที่ใหม่ของยีนพีพีเออาร์-แกมมานี้ นอกจากจะเพิ่มความชัดเจนในกระบวนการสร้างเซลล์สลายกระดูกแล้ว ยังแสดงถึงความเกี่ยวเนื่องระหว่างเมแทบอลิซึมของกลูโคสกับการเกิดเซลล์สลายกระดูกด้วย

(ว ทนต จุฬาฯ 2556;36:207-20)

คำสำคัญ: การเกิดเซลล์สลายกระดูก; เซลล์สลายกระดูก; พีพีเออาร์-แกมมา

ผู้รับผิดชอบบทความ วรรณธิดา ศรีอาจ wantida_s@yahoo.com

บทนำ

เซลล์สลายกระดูก (osteoclast) เป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่ในการสลายของกระดูก (bone resorption) โดยการทำหน้าที่นี้จะเกิดขึ้นทั้งในภาวะปกติและในพยาธิสภาพ (physiological and pathological conditions) บทบาทของเซลล์ชนิดนี้ในการสลายของกระดูกที่พบในโรคต่าง ๆ เช่น โรคกระดูกพรุน (osteoporosis) หรือโรคปริทันต์ (periodontal disease) นั้น เป็นบทบาทที่มีการศึกษาและรายงานกันไว้แล้วอย่างกว้างขวาง^{1,2} เซลล์สลายกระดูกจึงถูกมองว่าเป็นเซลล์ที่ไม่พึงประสงค์ อย่างไรก็ตาม เซลล์ชนิดนี้ยังทำหน้าที่สำคัญในภาวะปกติด้วย³ โดยเซลล์สลายกระดูกจะทำหน้าที่สำคัญในกระบวนการปรับรูปของกระดูก (bone remodeling) ซึ่งเป็นขั้นตอนสำคัญในการปรับโครงสร้างภายในกระดูกให้เหมาะสมกับการทำหน้าที่ รวมทั้งยังเป็นขั้นตอนสำคัญในการซ่อมแซมส่วนของเนื้อเยื่อกระดูกที่มีความเสียหายจากการใช้งาน ดังนั้นความเข้าใจในพัฒนาการและการทำหน้าที่ของเซลล์ชนิดนี้ให้ดีขึ้นจึงเป็นสิ่งจำเป็นและมีความสำคัญ

การเกิดเซลล์สลายกระดูกนั้นพบว่าเซลล์เหล่านี้พัฒนามาจากเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สร้างเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell) กลุ่มของเซลล์โมโนไซต์-แมคโครเฟจในไขกระดูก (bone marrow) กลไกสำคัญในการเหนี่ยวนำการเกิดเซลล์สลายกระดูกนั้นมาจากปฏิสัมพันธ์ระหว่าง รีเซปเตอร์ แอคทิเวเตอร์ ของ นิวเคลียร์แฟคเตอร์ แคปบา บี ไลแกน (receptor activator of nuclear factor kappaB ligands; RANKL) หรือ แรงเคิลแกน บนเซลล์สร้างกระดูก (osteoblast) หรือบนเซลล์โตรมาของไขกระดูก (bone marrow stromal cell) กับตัวรับ ที่มีชื่อว่า รีเซปเตอร์ แอคทิเวเตอร์ ของ นิวเคลียร์แฟคเตอร์ แคปบา บี (receptor activator of nuclear factor kappaB; RANK) หรือแรงเคิล บนผิวเซลล์ ต้นกำเนิดของเซลล์สลายกระดูกเป็นหนึ่งในปัจจัยสำคัญที่เหนี่ยวนำกระบวนการแปรสภาพ (differentiation) ให้เกิดเป็นเซลล์สลายกระดูก

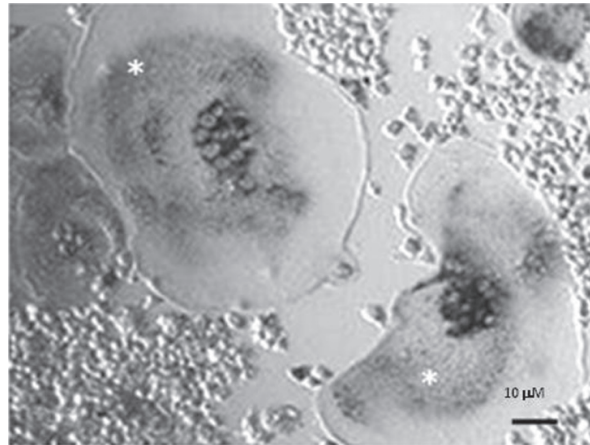
มีรายงานที่แสดงถึงความสำคัญของ เพอร์ออกซิโซม โปรลิเฟอเรเตอร์-แอคทิเวเตอร์ รีเซปเตอร์ แกมมา (peroxisome proliferator-activated receptor gamma; PPAR- γ) หรือ พีพีเออาร์-แกมมา ในพัฒนาการของเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สลายกระดูก⁴ พีพีเออาร์-แกมมาเป็นตัวรับในนิวเคลียส (nuclear receptor) ที่ทำหน้าที่สำคัญในเมแทบอลิซึม (metabolism) ของไขมันและน้ำตาลในร่างกาย⁵ รวมทั้งยัง

ทำหน้าที่เป็นยีนหลักในการควบคุมการแปรสภาพของเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์ให้แปรสภาพเป็นเซลล์ไขมัน⁶⁻⁸ ในรายงานดังกล่าวแสดงถึงหน้าที่ของพีพีเออาร์-แกมมาในเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สลายกระดูกที่ทำงานร่วมกับสัญญาณของแรงเคิล-แรงเคิลแกน ในการควบคุมพัฒนาการของเซลล์สลายกระดูก ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงความเกี่ยวข้องระหว่างเมแทบอลิซึมของไขมันและน้ำตาลกับพัฒนาการของเซลล์สลายกระดูก⁴ ซึ่งจะนำไปสู่การเพิ่มความเข้าใจ ในกระบวนการปรับเปลี่ยนของเนื้อเยื่อกระดูกและพยาธิสภาพของกระดูกที่สัมพันธ์กับระบบเมแทบอลิซึมพื้นฐานของร่างกาย เพื่อเพิ่มความเข้าใจในการควบคุมการทำงานของเซลล์ชนิดนี้ และการนำไปประยุกต์ใช้ทางคลินิกต่อไป

ลักษณะเฉพาะของเซลล์สลายกระดูก

เซลล์สลายกระดูกเป็นเซลล์ที่มีขนาดใหญ่ โดยสามารถพบได้ตั้งแต่ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 50 ไมครอน (μm) ไปจนถึง 100 ไมครอน⁹ ประกอบด้วยหลายนิวเคลียส (รูปที่ 1) โดยความแตกต่างในขนาดของเซลล์สลายกระดูกนี้ขึ้นกับสภาวะการแปรสภาพของเซลล์สลายกระดูกในขณะนั้น โดยในสภาวะที่ไม่ได้รับการกระตุ้นหรือในสภาวะพัก เซลล์จะมีขนาดเล็ก และขนาดของเซลล์จะใหญ่ขึ้นเมื่อเซลล์ถูกกระตุ้น (activated หรือ active osteoclast) ซึ่งการเพิ่มขนาดและจำนวนของนิวเคลียสเกิดจากการที่เซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สลายกระดูกมารวมตัวกัน (fusion) เกิดเป็นเซลล์ที่มีขนาดใหญ่ (giant cell) ในส่วนไซโทพลาสซึมของเซลล์สลายกระดูกจะพบถุงเล็ก ๆ (vesicle) และช่องว่าง (vacuole) จำนวนมากซึ่งเป็นที่เก็บของเอนไซม์ นอกจากขนาด รูปร่าง และจำนวนนิวเคลียสแล้ว เซลล์สลายกระดูกจะมีการแสดงออกที่เป็นลักษณะเฉพาะ ได้แก่ เอนไซม์คาร์บอิก เอนไซม์ฟอสฟาเทส (tartrate resistant acid phosphatase; TRAP) หรือแทรป เอนไซม์คาร์บอนิก แอนไฮเดรส II (carbonic anhydrase II; CA II) ตัวรับแคลซิโทนิน (calcitonin receptor) เอนไซม์คาเทปซินเค (cathepsin K) และเอนไซม์เมทริกซ์เมทัลโลโปรตีนเนส-9 หรือเอ็มเอ็มพี-9 (matrix metalloproteinase-9; MMP-9)

แทรปเป็นเอนไซม์ฟอสฟาเทสที่ทำงานในสภาวะที่เป็นกรด การแสดงออกของแทรปจัดเป็นดรชนีตัวหนึ่งที่ใช้บ่งชี้ความเป็นเซลล์สลายกระดูก^{10,11} และระดับของแทรปก็สามารถใช้เป็นดรชนีบ่งชี้อัตราการสลายของกระดูกได้¹²



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^-) ที่พบในเซลล์สลายกระดูก¹³ โดยทำงานร่วมกับปั๊มโปรตอน (H^+ pump) ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการสร้างสภาวะความเป็นกรดเพื่อการสลายของกระดูก¹⁴ นอกจากนี้เซลล์สลายกระดูกยังมีการแสดงออกของตัวรับแคลซิโทนินซึ่งเป็นตัวรับบนผิวเซลล์ที่ตอบสนองต่อฮอร์โมนแคลซิโทนิน (calcitonin) ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการลดระดับของแคลเซียมในกระแสเลือด ซึ่งจะยับยั้งการทำงานของเซลล์สลายกระดูกโดยการรบกวนโครงสร้างของวงแหวนแอกติน (actin ring) ทำให้เซลล์สลายกระดูกไม่สามารถเกาะกับผิวกระดูกได้¹⁵

ในขั้นตอนการละลายกระดูก หลังจากที่กระดูกถูกละลายในส่วนของแร่ธาตุแล้ว ส่วนของสารอินทรีย์หรือโปรตีนของกระดูกที่หลงเหลืออยู่จะถูกย่อยสลายโดยเอนไซม์ 2 กลุ่มคือ ซีสเทอีน โปรตีเอส (cysteine protease) และเมทริกซ์เมทัลโลโปรตีนเอส หรือเอ็มเอ็มพี เอนไซม์ในกลุ่มของซีสเทอีน โปรตีเอสที่พบมากที่สุดเซลล์สลายกระดูกคือเอนไซม์คาเทปซินเค ส่วนเอนไซม์เอ็มเอ็มพีที่สร้างโดยเซลล์สลายกระดูก คือ เอ็มเอ็มพี-9 ความสำคัญของเอนไซม์เหล่านี้จะเห็นได้จากรายงานการศึกษาโดยใช้ตัวยับยั้งเอนไซม์

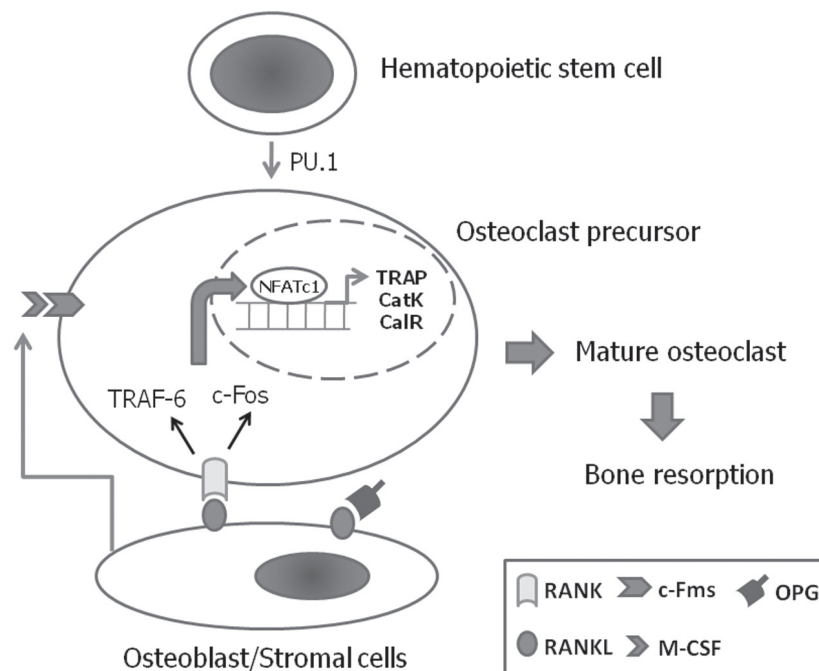
หรือความบกพร่องของการทำงานของเอนไซม์ทั้งซีสเทอีน โปรตีเอส หรือเอ็มเอ็มพี สามารถยับยั้งการทำงานของเซลล์สลายกระดูกได้¹⁶⁻¹⁹

การพัฒนาเป็นเซลล์สลายกระดูก

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

1. การแสดงออกของ ทรานสคริปชัน แฟกเตอร์ (transcription factor) พียู1 (PU.1)

พียู1 เป็นทรานสคริปชัน แฟกเตอร์ที่พบในเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สร้างเม็ดเลือด โดยทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการแปรสภาพของเซลล์ดังกล่าว หน้าที่อีกประการของ พียู1 คือ การกระตุ้นการแสดงออกของตัวรับที่ผิวเซลล์ (cell surface receptor) ที่ตอบสนองต่อโกรท แฟกเตอร์ (growth factor) ในการกระตุ้นการแปรสภาพของเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สร้างเม็ดเลือด เช่น ตัวรับของเอ็ม-ซีเอสเอฟ (M-CSF)



รูปที่ 2 การแปรสภาพและการส่งสัญญาณภายในเซลล์ของเซลล์สลายกระดูก

การแปรสภาพของเซลล์สลายกระดูกต้องการสัญญาณจาก ฟีญา เอ็ม-ซีเอสเอฟ และแรงคัลไลแกน โดยเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สร้างเม็ดเลือดที่มีการแสดงออกของ ฟีญา เอ็ม-ซีเอสเอฟ และแรงคัลไลแกน จะสามารถตอบสนองต่อสัญญาณจาก เอ็ม-ซีเอสเอฟ และแรงคัลไลแกนเพื่อเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์สลายกระดูก โดยแรงคัลไลแกนจะส่งสัญญาณผ่านแรงคัลบนเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สลายกระดูกปฏิสัมพันธ์ระหว่างแรงคัลและแรงคัลไลแกนจะกระตุ้นการทำงานของซี-ฟอส และทราฟ6 จากนั้นโปรตีนทั้งสองจะเหนี่ยวนำการแสดงออกของ เอ็นแฟกทีว โดย เอ็นแฟกทีว จะควบคุมการแสดงออกอื่นที่แสดงความเป็นเซลล์สลายกระดูก เช่น แทรป คาเทปซิน เค และตัวรับแคลซิโตนิน เป็นต้น ในขณะเดียวกัน โอพีจี ซึ่งหลั่งมาจากเซลล์สร้างกระดูก และ/หรือ เซลล์สโตรมาของไขกระดูกจะแย่งจับกับแรงคัลไลแกนและยับยั้งการเกิดเซลล์สลายกระดูก

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 พืเยา เกี่ยวข้องกับการแสดงออกของแรงคในเซลล์ต้นกำเนิดของ เซลล์สลายกระดูก โดยจะไม่พบแรงคในเซลล์ต้นกำเนิดที่ไม่มีการแสดงออกของ พืเยา²⁰ และหนูที่ไม่มีการแสดงออกของ พืเยา จะไม่พบแมคโครแฟจและเซลล์สลายกระดูก²¹ ซึ่งแสดงให้เห็นถึงความสำคัญของ พืเยา ต่อการเกิดเซลล์สลายกระดูก

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

เอ็ม-ซีเอสเอฟ หรือ ซีเอสเอฟ-1 (CSF-1) เป็นโกรท แฟคเตอร์สำคัญในกระบวนการสร้างเซลล์สลายกระดูก โดยหลังจากเซลล์สร้างกระดูก และ/หรือ เซลล์สโตรมาของ ไชกระดูก โดยทำหน้าที่ในการกระตุ้นการแบ่งตัว (proliferation) การคงชีพ (survival)²² และการแปรสภาพ²³ 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 เนื่องจากไม่มีการละลายตัวของกระดูกเข้าฟัน (alveolar bone) ที่อยู่เหนือ หน่อฟัน แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของเอ็ม-ซีเอสเอฟต่อการควบคุมสมดุลของกระดูกผ่านทางพัฒนาการของเซลล์สลายกระดูก

3. สัญญาณจากการยึดเกาะกันระหว่างแรงคกับ แรงคไลแกน

การพัฒนาของเซลล์ต้นกำเนิดไปเป็นเซลล์สลายกระดูก นั้นจำเป็นต้องได้รับสัญญาณเพิ่มเติมจากการจับกันระหว่าง แรงคบนผิวของเซลล์สลายกระดูก และแรงคไลแกนบนผิว เซลล์สร้างกระดูก และ/หรือ เซลล์สโตรมาของไชกระดูก (รูปที่ 2)

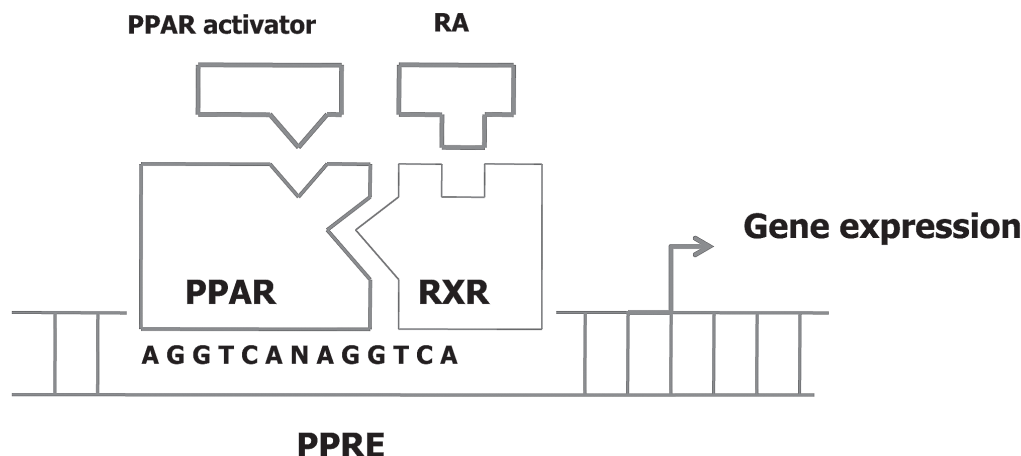
แรงคเป็นโปรตีนผิวเซลล์ที่มีโครงสร้างอยู่ในกลุ่มตัวรับทิวเมอร์ เนโครซิส แฟคเตอร์ (tumor necrosis factor receptor family) โปรตีนนี้พบได้ทั้งบนเซลล์ต้นกำเนิดของ เซลล์สลายกระดูก เซลล์สลายกระดูก บี-ลิมโฟไซต์ (B-

lymphocyte) ที-ลิมโฟไซต์ (T-lymphocyte) และเซลล์ เดนไดรติก (dendritic cell)^{26,27} และสามารถจับกับแรงค-ไลแกน ซึ่งเป็นโปรตีนผิวเซลล์ที่อยู่ในกลุ่มทิวเมอร์ เนโครซิส แฟคเตอร์ ไลแกน (tumor necrosis factor ligand family) โดยพบการแสดงออกของแรงคไลแกนบนเซลล์หลายชนิด ได้แก่ เซลล์สร้างกระดูก เซลล์สโตรมาของไชกระดูก เซลล์ เอ็นโดบริทนต์²⁸ เซลล์ผิวหนัง²⁹ เป็นต้น การจับกันระหว่าง แรงคกับแรงคไลแกนเป็นปฏิสัมพันธ์ระหว่างเซลล์ต่อเซลล์ (cell-to-cell interaction) สัญญาณที่เกิดขึ้นระหว่างแรงคกับแรงคไลแกนร่วมกับสัญญาณจากเอ็ม-ซีเอสเอฟจะมีผล กระตุ้นให้เซลล์ต้นกำเนิดพัฒนาเป็นเซลล์สลายกระดูก

หลังจากเกิดปฏิสัมพันธ์ระหว่างแรงค-แรงคไลแกนแล้ว สัญญาณจากแรงคไลแกนจะส่งสัญญาณผ่านโมเลกุลสื่อสัญญาณ ภายในเซลล์ที่ชื่อว่าทราฟ6 (TRAF6) ซึ่งเป็นโปรตีนในกลุ่ม ที่เอ็นเอฟ รีเซปเตอร์ แอสโซซิเอต แฟคเตอร์ (TNF receptor associated factor (TRAF) protein family) และยังส่ง สัญญาณผ่านซี-ฟอส (c-Fos) ซึ่งโปรตีนทั้งสองชนิดนี้จะทำหน้าที่สำคัญในการเหนี่ยวนำการแสดงออกของนิวเคลียร์ แฟคเตอร์ ออฟ แอคติเวท ที เซลล์ ซี1 หรือ เอ็นแฟทซี1 (nuclear factor of activated T cell c1 หรือ NFATc1) ซึ่งเป็นทรานสคริปชัน แฟคเตอร์ หลักในการควบคุมการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับความเป็นเซลล์สลายกระดูก โดย เอ็นแฟทซี1 จะไปกระตุ้นการแสดงออกของยีนสำคัญที่แสดงความเป็นเซลล์สลายกระดูก เช่น แทรป คาเทปซิน เค และตัวรับแคลซิโตนิน เป็นต้น (รูปที่ 2)^{30,31}

ออสติโอโปรทีเจอริน (osteoprotegerin; OPG) หรือโอพีจี

นอกจากเซลล์สร้างกระดูกจะสร้างแรงคไลแกนซึ่งเกี่ยวข้องกับการเกิดเซลล์สลายกระดูกแล้ว เซลล์สร้างกระดูกยัง สร้างและหลั่งโปรตีนที่มีชื่อว่าออสติโอโปรทีเจอริน หรือ โอพีจี ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มตัวรับทิวเมอร์ เนโครซิส แฟคเตอร์ มี โครงสร้างคล้ายกับแรงค และสามารถจับกับแรงคไลแกนบน ผิวเซลล์สลายกระดูก ซึ่งทำหน้าที่ป้องกันหรือยับยั้งการจับ กันระหว่างแรงคและแรงคไลแกน เป็นผลให้เกิดการยับยั้ง การเกิดเซลล์สลายกระดูก จึงเรียกโอพีจี ว่าเป็นตัวรับดีคอยด์ (decoy receptor)



รูปที่ 3 การควบคุมการแสดงออกของยีนโดยพีพีเออาร์ (PPAR)

พีพีเออาร์จะทำงานร่วมกับอาร์เอ็กซ์อาร์ (RXR) หรือตัวรับของวิตามินเอ โดยพีพีเออาร์และอาร์เอ็กซ์อาร์จะจับคู่กัน ในสถานะที่ถูกกระตุ้นด้วยตัวกระตุ้นพีพีเออาร์ (PPAR activator) เช่น ยาในกลุ่มไทเอโซลิดินไดโอน ซึ่งใช้ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และวิตามินเอ (RA; retinoic acid) เป็นต้น หลังจากนั้นจะเคลื่อนไปจับกับสายพันธุกรรมในตำแหน่งที่เรียกว่าพีพีอาร์อี (PPRE) ลำดับกรดนิวคลีอิกของพีพีอาร์อี คือ AGGTCANAGGTCA โดยที่ N อาจเป็นกรดนิวคลีอิกตัวใดก็ได้ (A; อดีนีน, G; กัวนีน, C; ไซโทซีน, T; ไทมีดีน)

Fig. 3 Transcriptional function of PPAR

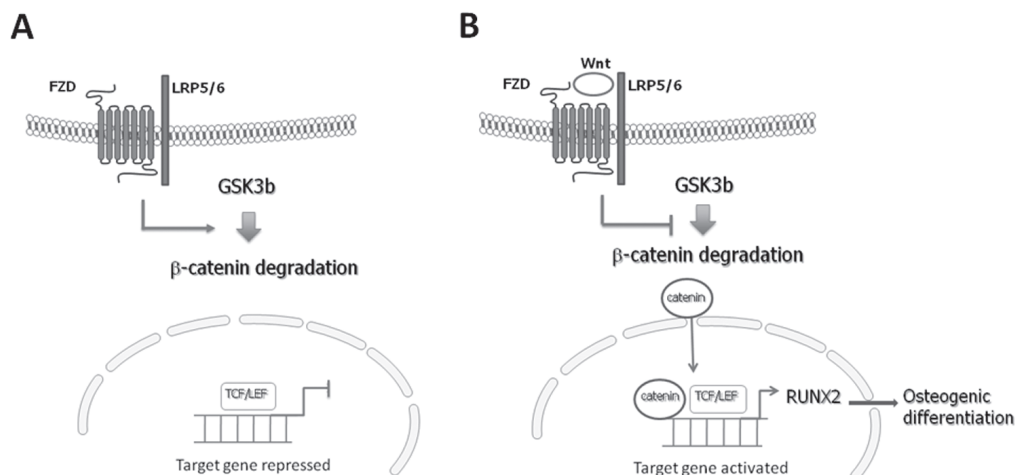
The function of PPAR requires the presence of RXR, a retinoic acid receptor. In the presence of PPAR activator, such as thiazolidinedione (type II diabetes drug) and vitamin A (RA; retinoic acid) PPAR will form heterodimer with RXR and bind to PPRE (PPAR responsive element). The sequence of PPRE is AGGTCANAGGTCA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

พีพีเออาร์ แกมมา กับพัฒนาการของเซลล์สลายกระดูก

ดังกล่าวแล้วว่าเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สลายกระดูกนั้น จะอยู่ในไขกระดูกปะปนกันไปกับเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สร้างเม็ดเลือดชนิดอื่นๆ โดยทั่วไปแล้วการแยกเซลล์สร้างเม็ดเลือดชนิดต่างๆ ออกจากกันนั้นมักจะใช้รูปแบบการแสดงออกของโมเลกุลที่มีความจำเพาะ เช่น ซีดี33 (CD33 หรือ Siglec-3) จะพบได้ในเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดชนิดไมอีลอยด์³² แต่ไม่พบในเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดชนิดลิมโฟไซต์ ในขณะที่การแสดงออกของซีดี11บี (CD11b) จะใช้เป็นเครื่องหมายของเซลล์ที่อยู่ในสายวิวัฒนาการของแมโครเฟจ (macrophage lineage) เซลล์เม็ดเลือดขาวกรานูโลไซต์และเซลล์เนเชลรัล คิลเลอร์ (natural killer cells)³³ ส่วนซีดี71 (CD71 หรือ transferrin receptor protein-1) และ เทอร์119

(Ter119) จะพบแสดงออกเฉพาะในเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแดง เป็นต้น³⁴ อย่างไรก็ตามมีเพียงรายงานว่าการแสดงออกของยีน พียู มีความจำเพาะสำหรับการพัฒนาเป็นเซลล์สลายกระดูก²¹ และในปัจจุบัน พียู ถูกใช้เป็นเครื่องหมายสำหรับแยกเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดออกจากเซลล์โตรมาของไขกระดูก เนื่องจากการแสดงออกของ พียู จะไม่พบในเซลล์โตรมาของไขกระดูก

อย่างไรก็ตาม เมื่อเร็วๆ นี้ มีรายงานที่แสดงว่า การแสดงออกของยีนพีพีเออาร์-แกมมา ซึ่งเป็นยีนที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับเมแทบอลิซึมของไขมันในเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดนั้นจำเป็นต่อพัฒนาการของเซลล์สลายกระดูก และอาจจะใช้เป็นเครื่องหมายบ่งชี้ความเป็นเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สลายกระดูกได้ เนื่องจากมีรายงานว่าเซลล์ในไขกระดูกที่มีการแสดงออกของพีพีเออาร์-แกมมา จะเป็นเซลล์ต้นกำเนิดของ



รูปที่ 4 วินท์กับการแปรสภาพเป็นเซลล์คล้ายเซลล์สร้างกระดูก

วินท์เป็นกลุ่มโปรตีนที่ทำหน้าที่ควบคุมพฤติกรรมของเซลล์หลายชนิดในร่างกาย โดยจะส่งสัญญาณเข้าสู่เซลล์ได้ในสองลักษณะ คือ แบบแคโนนิคอล และ นอน-แคโนนิคอล ในการส่งสัญญาณแบบแคโนนิคอล A) ในกรณีที่ไม่มีวินท์ การทำงานของเอนไซม์จีเอสเค3บี (GSK3b) จะทำให้เกิดการทำลายของโปรตีนเบตา-คาเทนิน ทำให้ไม่มีเบตา-คาเทนินไปเหนี่ยวนำการแสดงออกของยีนเป้าหมาย B) ในกรณีที่มีวินท์ วินท์จะจับกับตัวรับบนผิวเซลล์ที่ชื่อว่าฟรีซเซิล (FZD) และแอลอาร์พี (LRP) 5 หรือ 6 ซึ่งจะส่งผลยับยั้งการทำงานของจีเอสเค3บี ไม่ให้เกิดการทำลายของโปรตีนเบตา-คาเทนิน จากนั้นเบตา-คาเทนินจะเคลื่อนเข้านิวเคลียสเพื่อเหนี่ยวนำการแสดงออกของยีนหลายชนิด รวมทั้งยีนที่เกี่ยวข้องกับการแปรสภาพเป็นเซลล์กระดูก โดยเฉพาะรังค์ 2

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 degradation. Beta-catenin will subsequently move into the nucleus to induce the expression of osteogenic differentiation related genes, especially RUNX2.

เซลล์คล้ายกระดูก³⁵ โดยกลุ่มวิจัยดังกล่าวได้นำเสนอหลักฐานในหนูตัดต่อพันธุกรรมว่าการแสดงออกของพีพีเออาร์-แกมมา จำเป็นสำหรับการควบคุมภาวะความเป็นเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์คล้ายกระดูก และส่งเสริมการแปรสภาพของเซลล์ต้นกำเนิดให้เป็นเซลล์คล้ายกระดูกที่สมบูรณ์ด้วย³⁵

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 โดยสมาชิกทั้งหมดทำหน้าที่เป็นทรานสคริปชัน แฟคเตอร์ ที่ควบคุมการแสดงออกของยีนเป้าหมาย โดยไปจับกับสายพันธุกรรมในตำแหน่งที่เรียกว่า พีพีอาร์อี (PPRE; PPAR responsive element) ซึ่งจะพบอยู่บนโปรโมเตอร์ (promoter region) ของยีนเป้าหมาย พีพีเออาร์จะต้องทำงานร่วมกับตัวรับของวิตามินเอ (retinoic acid receptor; RXR) ในการจับกับพีพีอาร์อี เพื่อกระตุ้นการสร้างอาร์เอ็นเอเข้ารหัส (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-แกมมายังมีบทบาทในการควบคุมพัฒนาการของเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ (mesenchymal stem cell) ด้วย โดยทำหน้าที่เสมือนตัวขับเคลื่อนในการควบคุมการแปรสภาพของเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ ให้เป็นเซลล์ไขมัน และยับยั้งการแปรสภาพเป็นเซลล์สร้างกระดูก และเมื่อเพิ่มการแสดงออกของพีพีเออาร์-แกมมา ในเซลล์สร้างกระดูก และเซลล์สร้างเส้นใย (fibroblast) พบว่าสามารถเหนี่ยวนำให้เซลล์เปลี่ยนกลับ (transdifferentiation) เป็นเซลล์ไขมันได้⁶⁻⁸

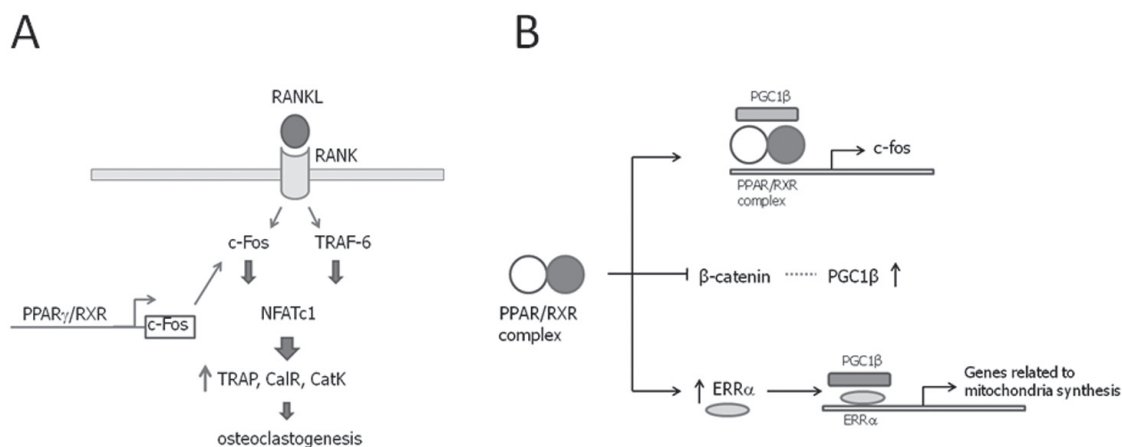
การที่พีพีเออาร์-แกมมา สามารถเปลี่ยนเซลล์สร้างกระดูกให้แปรสภาพเป็นเซลล์ไขมันได้นั้นแสดงว่าพีพีเออาร์-แกมมาน่าจะสามารถส่งสัญญาณยับยั้งการทำงานของยีนที่เกี่ยวข้องกับการแปรสภาพเป็นเซลล์กระดูก (osteogenic signaling pathway) ได้ ผลการศึกษาพบว่าพีพีเออาร์-แกมมาสามารถกดการสร้างและการทำงานของยีนรันจ์ 2 (Runx2 หรือ Cbfa-1) ที่เป็นเสมือนตัวขับเคลื่อนเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ ให้เป็นเซลล์สร้างกระดูก โดยผลการศึกษาในเซลล์สร้างกระดูก เอ็มซี3ที3 (MC3T3) พบว่า พีพีเออาร์-แกมมา จะแย่งจับรันจ์ 2 เป็นผลให้รันจ์ 2 ไปจับกับ โอเอสอี (OSE; osteoblastic specific element) บนโปรโมเตอร์ของยีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างกระดูกได้ลดลง เช่น ออสติโอแคลซิน (osteocalcin)⁷ รวมทั้งเพิ่มการทำงานของเอนไซม์จีเอสเค3บี

(GSK3 β ; glycogen synthesis kinase 3 β) ทำให้ส่งเสริมการทำลายของโปรตีนเบตา-คาเทนิน (beta-catenin) ซึ่งเป็นโมเลกุลสำคัญในกลไกการส่งสัญญาณของวินท์โปรตีน (Wnt signaling pathway) ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดเซลล์กระดูก⁸ บทบาทของรันจ์ 2 และเบตา-คาเทนิน ในการเหนี่ยวนำการเกิดเซลล์สร้างกระดูก แสดงไว้ในรูปที่ 4

รายงานในหนูตัดต่อพันธุกรรมที่ไม่มีการแสดงออกของยีนพีพีเออาร์-แกมมา จะปรากฏลักษณะของภาวะกระดูกคล้ายหิน ซึ่งเป็นลักษณะการแสดงออกที่คล้ายกับหนูที่มีความผิดปกติของเซลล์สลายกระดูก⁴ โดยในการทดลองดังกล่าวผู้วิจัยได้ตัดต่อยีนเพื่อควบคุมให้มีการทำลายพีพีเออาร์-แกมมา ในกลุ่มเซลล์สร้างเม็ดเลือดซึ่งเป็นเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สลายกระดูกเท่านั้น โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงของพีพีเออาร์-แกมมาในเซลล์มีเซนไคม์ โดยการเพิ่มการแสดงออกของพีพีเออาร์-แกมมา ในเซลล์สร้างเม็ดเลือดจะทำให้จำนวนของเซลล์สลายกระดูก รวมทั้งอัตราการสูญเสียของกระดูกเพิ่มสูงขึ้น⁴ สนับสนุนว่าพีพีเออาร์-แกมมาอาจทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการเกิดและการทำงานของเซลล์สลายกระดูก

นอกจากนี้งานวิจัยของ Wei และคณะ ยังพบว่าเซลล์ในกลุ่มโมโนไซต์-แมคโครเฟจ (monocyte-macrophage) และเซลล์สลายกระดูกที่พัฒนาเต็มที่ (mature osteoclast) ภายในไขกระดูกจะมีการแสดงออกของยีนพีพีเออาร์-แกมมาในระดับที่สูง และยังพบว่าเซลล์ที่มีการแสดงออกของพีพีเออาร์-แกมมาเท่านั้นที่จะสามารถตอบสนองต่อการเหนี่ยวนำและแปรสภาพเป็นเซลล์สลายกระดูก ซึ่งสนับสนุนสมมติฐานว่า พีพีเออาร์-แกมมา ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการเกิดเซลล์สลายกระดูก³⁵

นอกจากผลที่มีต่อเซลล์สลายกระดูกโดยตรงแล้ว พีพีเออาร์-แกมมา ยังมีอิทธิพลต่อเซลล์สลายกระดูกผ่านเซลล์สร้างกระดูกด้วย จากการตัดต่อพันธุกรรมเพื่อกำหนดให้พีพีเออาร์-แกมมา มีการแสดงออกเพิ่มขึ้นในเซลล์สร้างกระดูกนั้น นอกจากจะมีผลให้จำนวนเซลล์สร้างกระดูกลดลง และมีปริมาณเซลล์ไขมันเพิ่มขึ้น³⁸ แล้วยังพบว่า พีพีเออาร์-แกมมา มีผลในการเพิ่มระดับการแสดงออกของโอพีจี และทำให้สัดส่วนของแรงเค้นไคแทนต่อโอพีจีลดลง ซึ่งน่าจะทำให้อัตราการสร้างเซลล์สลายกระดูกลดลง เกิดเป็นภาวะกระดูก



รูปที่ 5 พีพีเออาร์-แกมมา และการเกิดเซลล์สลายกระดูก

- A) แรงคัลไลแกนกระตุ้นการเกิดเซลล์สลายกระดูกผ่านทราฟ6 และซี-ฟอส ซึ่งจะไปเหนี่ยวนำการแสดงออกของเอ็นเอฟทีซี1 และยีนที่เกี่ยวข้องกับเซลล์สลายกระดูกโดยสัญญาณจากพีพีเออาร์-แกมมาจำเป็นต่อการเพิ่มปริมาณ ซี-ฟอส
- B) กลุ่มโปรตีนพีพีเออาร์-แกมมา/อาร์เอ็กซ์อาร์จะกดการทำงานของ เบตา-คาเทนิน มีผลทำให้การแสดงออกของ พิจีซี1 เบตาเพิ่มขึ้น จากนั้น พิจีซี1 เบตา จะทำหน้าที่ส่งเสริมพีพีเออาร์-แกมมาในการเพิ่มการแสดงออกของซี-ฟอส และทำงานร่วมกับอีอาร์อาร์แอลฟาในการสร้างไมโทคอนเดรีย

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 อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีความชัดเจนว่า หากการแสดงออกของพีพีเออาร์-แกมมา เพิ่มขึ้นในเซลล์ทั้งสองกลุ่มแล้วจะมีผลต่อเซลล์สลายกระดูกอย่างไร

ถึงแม้ว่าในหนูตัดต่อพันธุกรรมที่ไม่มีการแสดงออกของยีนพีพีเออาร์-แกมมา จะปรากฏลักษณะของภาวะกระดูกคล้ายหิน คล้ายกับหนูที่มีความผิดปกติของการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาของเซลล์สลายกระดูก เช่น เอ็ม-ซีเอสเอฟ แต่ยังไม่มีการศึกษาใดที่อธิบายถึงความสัมพันธ์ของยีนพีพีเออาร์-แกมมากับยีนที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาของเซลล์สลายกระดูกดังกล่าว อย่างไรก็ตาม จากผลของ

รายงานวิจัยบ่งชี้ว่ากลไกการทำงานของพีพีเออาร์-แกมมานั้นน่าจะเกี่ยวข้องกับสัญญาณจากแรงคัลไลแกน (RANK-RANKL signaling pathway) หากแต่ทำหน้าที่ในการเสริมการแสดงออกของยีนซี-ฟอส ซึ่งเป็นหนึ่งในยีนที่ทำหน้าที่สำคัญในพัฒนาการของเซลล์สลายกระดูกดังที่ได้กล่าวแล้วข้างต้น ในรายงานโดย Wan และคณะ พบว่าสัญญาณจากพีพีเออาร์-แกมมา จะมีส่วนสำคัญในการส่งเสริมการแสดงออกของซี-ฟอส และการขาดสัญญาณจากพีพีเออาร์-แกมมา จะทำให้การแสดงออกของ ซี-ฟอส ไม่เพียงพอในการเหนี่ยวนำพัฒนาการของเซลล์สลายกระดูกโดยแรงคัลไลแกน⁴ (รูปที่ 5A)

ผลของพีพีเออาร์-แกมมา ในการแสดงออกของซี-ฟอส นั้นจะเกิดผ่านโมเลกุลพีจีซี-1เบตา (PGC-1 β ; peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 beta หรือ PPAR γ 1 β) ซึ่งเป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ควบคุมยีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างไมโทคอนเดรีย และกระตุ้นการหายใจของเซลล์³⁹⁻⁴² ความผิดปกติของการทำงานของพีจีซี-1เบตา จะทำให้เกิดความผิดปกติในพัฒนาการของเซลล์สลายกระดูก เนื่องจากความผิดปกติของซี-ฟอส รวมทั้งความผิดปกติในการสร้างไมโทคอนเดรีย⁴³ (รูปที่ 5B) ในกรณีของการเกิดเซลล์สลายกระดูก พบว่าสัญญาณจากพีพีเออาร์-แกมมา จะเพิ่มการแสดงออกของพีจีซี-1เบตา โดยการกระตุ้นการทำลายเบตา-คาเทนิน ซึ่งจะทำให้ปริมาณของพีจีซี-1เบตา เพิ่มขึ้นเนื่องจากโดยปกติแล้ว เบตา-คาเทนินจะกดการแสดงออกของพีจีซี-1เบตา จากนั้นพีจีซี-1เบตา จะทำหน้าที่เป็นตัวควบคุมการแสดงออกของยีนร่วมกับพีพีเออาร์-แกมมา เพื่อกระตุ้นการแสดงออกของซี-ฟอส และยังพบว่าพีพีเออาร์-แกมมา จะเพิ่มการแสดงออกของอีอาร์อาร์แอลฟา (ERR α ; estrogen-related receptor alpha) ซึ่งจะทำงานร่วมกันกับพีจีซี-1เบตา ในการสร้างไมโทคอนเดรีย⁴⁴

ในสภาวะที่ไม่มีการแสดงออกของพีจีซี-1เบตา ในห้องปฏิบัติการจะพบความบกพร่องของการเกิดเซลล์สลายกระดูก ในขณะที่หนูที่ไม่มีพีจีซี-1เบตา จะพบการเพิ่มมวลกระดูกสนับสนุนความสำคัญของพีจีซี-1เบตาในเซลล์สลายกระดูก⁴³ นอกจากนี้ ในหนูที่ไม่มีการแสดงออกของอีอาร์อาร์แอลฟาก็พบลักษณะของภาวะกระดูกคล้ายหินเช่นกัน⁴⁵ ซึ่งแสดงว่าความบกพร่องของการเกิดเซลล์สลายกระดูก ขึ้นกับพัฒนาการของไมโทคอนเดรียด้วย เนื่องจากอีอาร์อาร์แอลฟาทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการสร้างไมโทคอนเดรีย

สรุป

เซลล์สลายกระดูก เป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่สำคัญในการปรับเปลี่ยนโครงสร้างของกระดูกให้เหมาะสมกับการทำหน้าที่ โดยมีกำเนิดจากเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดในกลุ่มไมโนไซต์-แมคโครเฟจ หลักฐานจากรายงานวิจัยล่าสุดแสดงให้เห็นว่าพีพีเออาร์-แกมมา ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการเกิดเซลล์สลายกระดูก โดยการสนับสนุนการเพิ่มการแสดงออกของซี-ฟอส

และการสร้างไมโทคอนเดรีย นอกจากนี้พีพีเออาร์-แกมมายังทำหน้าที่สำคัญในพัฒนาการของเซลล์ไขมัน รวมทั้งการยับยั้งการเกิดเซลล์สร้างกระดูกผ่านทางกระบวนการบวกล้วนสัญญาณของวินท์ และ รังค์2 จากหลักฐานดังกล่าวนี้บ่งชี้ถึงความสัมพันธ์ของกระดูกและเนื้อเยื่อไขมัน และองค์ความรู้จะเป็นพื้นฐานสำคัญในการพัฒนายาและกลไกในการรักษาโรคทางกระดูกและเมแทบอลิซึมต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

บทความปริทัศน์นี้ได้รับการสนับสนุนจากทุนกองทุนรัชดาภิเษกสมโภช ปีที่ 1 และขอขอบพระคุณศาสตราจารย์ทันตแพทย์ ดร.ประสิทธิ์ ภวสันต์ ที่กรุณาใช้เวลาให้ข้อเสนอแนะ ตรวจสอบและแก้ไขข้อบกพร่อง 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, Tavarria 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, Kikui T, Yawaka Y, Takeyama S, Matsumoto A, et al. Expression of receptor activator of NF- κ 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- κ 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. α -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-1beta 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