

破骨细胞分化机制的研究进展

任莉荣¹ 徐永清^{2*}

1. 昆明医科大学, 昆明 650504

2. 成都军区昆明总医院骨科, 昆明 650032

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 12-1522-05

摘要: 破骨细胞为人体主要的骨吸收细胞,对骨骼的发育及维持具有重要作用,同时破骨细胞的异常活化对多种溶骨性疾病的发展具有重要作用;明确破骨细胞的分化机制,可为多种骨代谢性疾病提供新的治疗策略及药物靶点。大量的实验对破骨细胞的分化机制进行了研究,并确认有一些基因为破骨细胞分化形成所必需,这些基因的缺失或突变将导致破骨细胞形成障碍,进而引起骨质硬化;并且由巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor, M-CSF)、核因子 κ B 受体活化因子配体(receptor Activator for Nuclear Factor- κ B Ligand, RANKL)及免疫受体酪氨酸激活基序(immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM)介导的 3 条重要的信号通路参与其分化过程,3 条信号通路相互作用,共同促进破骨细胞的分化形成,但 RANKL 如何激活 ITAM 信号通路,有待进一步研究,本文就破骨细胞分化机制的研究进展作一综述。

关键词: 破骨细胞;骨吸收;巨噬细胞集落刺激因子;核因子 κ B 受体活化因子配体

The advance in the study of the mechanism of osteoclast differentiation

REN Lirong¹, XU Yongqing^{2*}

1. Kunming Medical University, Kunming 650504

2. Department of Orthopedics, General Hospital of Chengdu Military Region, Kunming 650032, China

Corresponding author: XU Yongqing, Email: xuyongqingkm@163.net

Abstract: Osteoclasts are the sole bone resorbing cells. These cells are important for the development and maintenance of the bone, and the abnormal activation of osteoclasts plays an important role in the development of a variety of osteolytic diseases. The clear understanding of the mechanism of osteoclast differentiation may provide new therapeutic strategies and novel drug targets for a variety of bone metabolic diseases. A large number of experiments have been done to study the mechanism of osteoclast differentiation. Some genes are required for the osteoclast differentiation. Three vital signal pathways mediated by M-CSF (macrophage colony stimulating factor, M-CSF), RANKL (receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL), and ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM), respectively, are involved in the differentiation process. To promote the formation of osteoclast, the three signaling pathways interact with each other, but how RANKL activates the ITAM signaling pathway needs to be further studied. This article reviews the advance in the study of mechanism of osteoclast differentiation.

Key words: Osteoclast; Bone resorption; Macrophage colony stimulating factor; Receptor activator for nuclear factor- κ B ligand

破骨细胞为多核巨细胞,来源于造血干细胞的前体,其前体细胞循环于外周血内,在骨重建单元(BRUs)内或其周围的细胞分泌的巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL)等细胞因子的作用下,破骨细胞前体细胞聚集于骨重建单元,并形成破骨细胞^[1]。破骨细胞的形成需要一些必需的基因进行调控,其形成的经典信号通路主要由 M-CSF、

RANKL、ITAM 介导,非经典通路则由一些细胞因子、生长因子,在无 RANKL 或 M-CSF 的情况下诱导破骨细胞的形成。破骨细胞对骨代谢的稳态具有重要作用,同时其对骨髓炎、类风湿性关节炎、骨质疏松症、牙周骨腐蚀等疾病的发生发展具有重要作用。

1 破骨细胞分化形成的必需基因

自然发生的或是基因修饰的骨质硬化小鼠揭示了许多对破骨细胞分化及激活起重要作用的必需基因^[2]。第一组基因包括:M-CSF、Csf1r/c-Fms(编码

*通讯作者: 徐永清, Email: xuyongqingkm@163.net

M-CSF 受体)、转录因子 PU. 1, 这些基因与巨噬细胞及破骨细胞的生发细胞的形成有关。第二组基因包括: RANKL、RANK、TRAF6、c-Fos、NF- κ B (p50/p52)、NFATc1、FcR γ /DAP12, 这些基因的缺失可导致多核破骨细胞的缺乏而引起严重的骨质疏松症。此外, DC-STAMP、Gab2 及 IKK β 也属于该组, 这些基因的缺乏也导致骨骼硬化, 但程度较轻; 并且, 在体外实验发现: Syk、NIK、IKK α 对破骨细胞的分化也起重要作用。第三组基因包括: c-Src、CLC-7 (CLCN7)、Atp6i (TCIRG1)、组织蛋白酶 K、LTBP3、IGFBP-2^[3]、Cx37^[4] 等, 该组基因与破骨细胞的活化及功能密切相关。

2 破骨细胞分化形成的经典信号通路

2.1 M-CSF 信号通路

M-CSF 为同型二聚体糖蛋白, 可由成纤维细胞、成骨细胞、上皮细胞等细胞合成^[5], 为可溶性分子, 或结合于基质/细胞膜上; c-fms 为 M-CSF 的受体, 其属于酪氨酸激酶超家族, 在单核细胞分化的起始阶段, 转录因子 PU. 1 促进骨髓来源的造血干细胞表达 c-fms 受体。M-CSF 与 c-Fms 结合后, 可激活 c-Fms 的酪氨酸激酶活性, 导致其自身磷酸化, 这一磷酸化为 c-src、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)、生长因子受体结合蛋白 2 (Grb2) 提供了结合区^[6]。随后, 与 c-Fms 结合的 Grb-2 激活细胞外信号调节激酶 (ERK), 而 PI3K 则激活胸腺瘤病毒原癌基因 1 (Akt), 由此促进破骨细胞前体的存活, 而 Cdc42 是 PI3K/Akt 信号轴促进破骨细胞前体细胞的存活所必需的^[7]。此外, M-CSF 可诱导骨髓细胞表达 RANK 受体, 进而使其与 RANKL 发生作用, 诱导破骨细胞分化^[8]。并且, M-CSF 可通过激活 Akt、c-Fos 及 ERK 信号通路, 与 RANKL 相互作用, 进而参与破骨细胞分化形成的晚期阶段^[7]。

2.2 RANKL 信号通路

RANKL 也称为 OPGL、ODF 或是 TRANCE, 一般为膜结合蛋白, 在金属蛋白酶类的作用下可裂解为可溶性分子^[9], 其受体 RANK 属于肿瘤坏死因子超家族的细胞因子, 由于细胞内的结构域缺乏内源性酶活性, 需要募集诸如肿瘤坏死因子受体相关蛋白家族 (TRAFs 包含 TRAF1、TRAF2、TRAF3、TRAF4、TRAF5、TRAF6、TRAF7) 的调节分子以实现信号转导, 而 TRAF6 是 RANK 的主要调节分子^[10]; 此外, Grb-2 相关结合蛋白 2 (Gab2) 为 RANK 的另一个重要调节分子, Gab2 的失活导致破骨细胞分化

形成的严重损害^[11], 但其具体信号机制需要进一步研究。

RANKL 与 RANK 结合后, RANK 受体胞质端的 Motif 基序 (包括 Motif1、2、3) 与 TRAF-6 结合, 可激活 NF- κ B、Akt/PKB 及 JNK、ERK、p38 3 条丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路^[12]。在 RANKL 刺激下, TGF- β 活化激酶 1 (TAK1) 借助其连接蛋白 2 和 3 (TAB2、TAB3) 与 TRAF-6 结合并被激活, 活化的 TAK1 进一步激活 NF- κ B 及 JNK 信号通路^[13]。另外, RANKL 可诱导 c-Src 及 TRAF6 在 Motif1 上形成信号复合体, 随后 c-Src 则激活 PI3K, 活化的 PI3K 进一步激活募集于质膜上的 Akt/PKB 信号通路, 进而促进破骨细胞的分化形成^[14]。随后的研究发现, PI3K/Akt 通过磷酸化的方式抑制了糖原合酶激酶 3 β (GSK3 β) 的活性, 进而引起 NFATc1 的表达增加及核内富集, 以促进破骨细胞形成^[15]。

RANKL 同样可诱导 MKK6 磷酸化, 进而激活 p38, 活化的 p38 进一步激活转录因子 MITF, MITF 对破骨细胞的终末分化起重要作用, 其调控编码 TRAP、组织蛋白酶 K、破骨细胞相关受体 (OSCAR) 的基因表达。另外, RANKL 信号通过 MAPK/ERK 激酶 1 (MEK1) 激活 ERK1 激酶, 而 p38 的抑制剂可上调 ERK1 激酶的磷酸化水平, ERK 抑制剂 (PD98059, U0126) 同样增加 p38 的磷酸化水平, 提示 p38 与 ERK 通路由竞争性交互作用^[16], ERK 信号通路对破骨细胞形成具有负向调控作用。JNK1/2/3 基因分别失活的小鼠并未出现明显骨骼异常, 但体外实验提示, JNK1 在破骨细胞的分化过程中发挥一定作用^[17]。随后研究发现, RANKL 通过 p38 及 JNK 信号通路上调 Beclin-1 的表达, 上调的 Beclin-1 使得细胞内活性氧物质增加, 进一步使 NFATc1 表达增加, 促进破骨细胞形成^[18], 而 JNK 的活性对单核巨噬细胞向破骨细胞分化状态的维持具有重要作用^[19]。

NFATc1 的激活是破骨细胞最终形成的标志性事件, NFATc1 的表达依赖于 TRAF6 - NF- κ B 及 c-Fos 通路^[20]。激活的 NF- κ B 可移至细胞核内与 NFATc1 的启动子结合, 并且 RANKL 刺激后几分钟内 NFATc2 亦结合于 NFATc1 的启动子上, NFATc2 与 NF- κ B 共同激活 NFATc1 的启动子, 上调 NFATc1 的早期表达^[21]。并且在 RANKL 诱导下, TRAF6 募集于 RANK 的胞质端, 进而动员细胞内的钙信号激活钙神经素, 活化的钙神经素去磷酸化并激活 NFATc1, 随后 NFATc1 转移至细胞核内, 在其启动

子上与 c-Fos、c-Jun 形成三元络合物,进而刺激 NFATc1 的自身放大表达^[21]。NFATc1 与协作因子 PU.1、小眼畸形转录因子(MITF)、AP-1、肌细胞增强因子 2(MEF2)^[22]、CREB 在核内形成转录复合体,进而调节破骨细胞特异性目的基因的表达,包括与细胞融合有关的基因:DC-STAMP、Atp6v0d2,与破骨细胞功能有关的基因:抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)、降钙素受体、组织蛋白酶 K、 $\beta 3$ 整合基因、破骨细胞相关受体免疫受体(OSCAR)等^[23]。随后的研究发现,MITF 主要作用于 NFATc1 的下游,对 NFATc1 依赖的破骨细胞形成信号通路具有放大作用^[24],而泛素 E3 连接酶 LNX2 可影响 Notch2 的活性调节破骨细胞的形成^[25]。另外,NFATc1 的激活还可导致 B 淋巴细胞诱导的成熟蛋白 1(Blimp1)的表达,Blimp1 随后抑制了具有抑制破骨细胞形成作用的 Irf8、Mafk 的表达,以促进破骨细胞形成^[26]。

2.3 ITAM 共刺激信号通路

最初认为免疫受体酪氨酸活化基序(ITAM)是 T 细胞受体(TCR)、B 细胞受体(BCR)及部分 Fc 受体细胞质尾端的共同序列,Fc 受体共同的 γ 亚单位(FcR γ)及 DNAX-激活蛋白 12(DAP12)是锚定于 ITAM 上的两个调节分子,对破骨细胞的形成及功能有重要作用,FcR γ 及 DAP12 双重缺陷的小鼠由于破骨细胞分化形成的完全封堵而出现严重的骨硬

化^[27]。在破骨细胞分化过程中,RANKL 的刺激可导致 DAP12、FcR γ 的磷酸化,磷酸化的 ITAM 通过依赖 Syk 的方式激活 PLC γ 。另外,RANKL-RANK 信号还可诱导酪氨酸激酶 Tec 及 Btk 的磷酸化,进而激活 PLC- γ ^[28]。随后 PLC 将膜磷脂的磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(PIP2)裂解为肌醇-1,4,5-三磷酸肌醇(IP3)和二酰甘油(DAG),IP3 通过诱导存储于内质网的钙释放增加细胞内的钙水平,而 DAG 则可激活质膜上的蛋白激酶 C(PKC)。细胞内钙水平的短暂增加,可使钙调蛋白的构象发生快速变化,进而诱导钙/钙调蛋白依赖的蛋白激酶(CaMK)4 及钙神经素的激活,随后 CaMK4 激活 cAMP 反应元件连接蛋白(CREB),并通过 c-Fos 激活 NFATc1,形成 CaMKIV/CREB/NFATc1 信号通路,而钙神经素直接作用于 NFATc1,参与调节 NFATc1 的自身放大表达。后来研究发现,CaMK4 与破骨细胞的分化形成及功能密切相关,CaMK4 的基因敲除或是 CaMKs 的抑制剂可使 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)的磷酸化水平降低,并下调 c-Fos 的表达水平,进而影响 NFATc1 的诱导表达及破骨细胞标志性基因的形成^[29],而钙释放激活的钙离子通道(CRAC)为破骨细胞分化晚期细胞融合所必需^[30],且跨膜蛋白 64(Tmem64)通过钙腺苷三磷酸酶 2(SERCA2)依赖的钙信号调节破骨细胞的形成^[31]。见图 1。

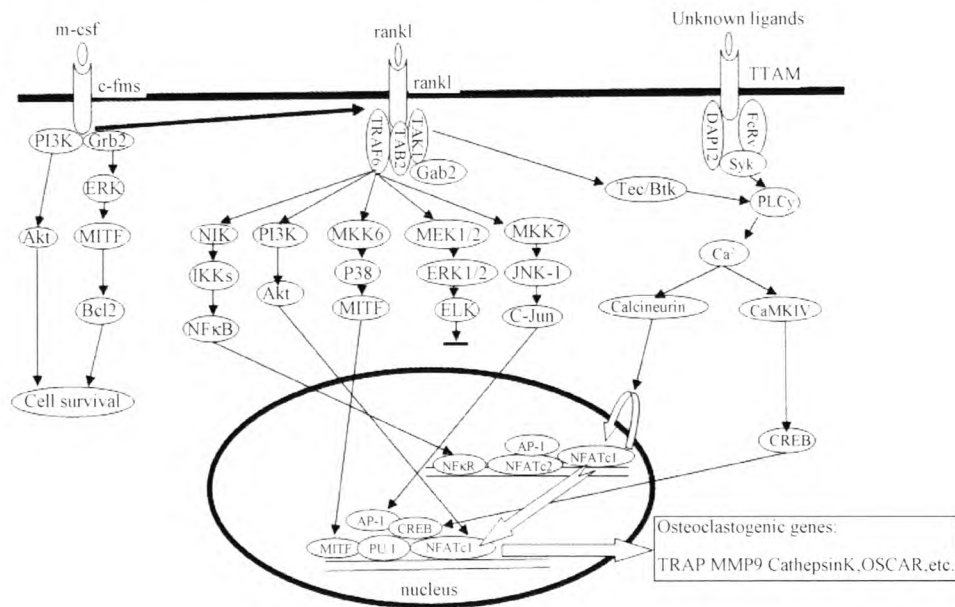


图 1 破骨细胞分化形成的信号通路
Fig. 1 Signal pathways of osteoclast differentiation.

3 破骨细胞分化形成的非经典信号通路

破骨细胞形成的经典通路依赖于核因子 κ B 受体活化因子配体 (RANKL) 及巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF) 存在, 但其他一些细胞因子、生长因子也在无 RANKL 或 M-CSF 的情况下可促进破骨细胞的形成, 由此而形成破骨细胞的非经典通路^[32]。M-CSF 的替代因子: 血管内皮生长因子 (VEGF)、胎盘生长因子 (PIGF)、肝细胞生长因子 (HGF) 及 Flt-3 配体等; RANKL 的替代因子: LIGHT、TNF- α 及 IL-6、IL-11、IL-8、IL-1^[33] 等。虽然非经典信号通路所形成的破骨细胞体积小、细胞核数量少、所形成的骨吸收凹陷小, 但在病理性骨吸收区域其表达增加, 提示其在多种溶骨性骨损害疾病中起重要作用。

骨髓炎、骨质疏松症、类风湿性关节炎等骨紊乱性疾病, 对社会造成了巨大的经济负担, 而破骨细胞与成骨细胞的不平衡是病理性骨病的根源。作为惟一具有骨吸收活性的破骨细胞, 在骨重建及病理性骨溶解中具有重要作用, 对破骨细胞分化形成机制的良好理解, 往往能对许多病理性骨病提供新的治疗靶点, 经过大量的研究, 对破骨细胞分化形成的机理有了一定的认识, 但仍有许多问题尚待明确, 比如 ITAM 的配体目前并未明确, 而 RANKL 对 ITAM 信号通路的作用机理并不十分清楚, 有待进一步研究。

【参 考 文 献】

- [1] Boyce BF. Advances in the regulation of osteoclasts and osteoclast functions. *J Dent Res*, 2013, 92(10): 860-867.
- [2] Asagiri M, Takayanagi H. The molecular understanding of osteoclast differentiation. *Bone*, 2007, 40(2): 251-264.
- [3] DeMambro VE, Maile L, Wai C, et al. Insulin-like growth factor-binding protein-2 is required for osteoclast differentiation. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(2): 390-400.
- [4] Pacheco-Costa R, Hassan I, Reginato RD, et al. High bone mass in mice lacking Cx37 because of defective osteoclast differentiation. *J Biol Chem*, 2014, 289(12): 8508-8520.
- [5] Motoyoshi K. Biological activities and clinical application of m-csf. *Int J Hematol*, 1998, 67(2): 109-122.
- [6] Bourette RP, Rohrschneider LR. Early events in m-csf receptor signaling. *Growth Factors*, 2000, 17(3): 155-166.
- [7] Ross FP, Teitelbaum SL. Alphasbeta3 and macrophage colony-stimulating factor: partners in osteoclast biology. *Immunol Rev*, 2005, 208: 88-105.
- [8] Arai F, Miyamoto T, Ohneda O, et al. Commitment and differentiation of osteoclast precursor cells by the sequential expression of c-fms and receptor activator of nuclear factor κ B (rank) receptors. *J Exp Med*, 1999, 190(12): 1741-1754.
- [9] Lum L, Wong BR, Josien R, et al. Evidence for a role of a tumor necrosis factor- α (tnf- α)-converting enzyme-like protease in shedding of tranc-, a tnf family member involved in osteoclastogenesis and dendritic cell survival. *J Biol Chem*, 1999, 274(19): 13613-13618.
- [10] Kohda J, Akiyama T, Koga T, et al. Rank-mediated amplification of traf6 signaling leads to nfatc1 induction during osteoclastogenesis. *EMBO J*, 2005, 24(4): 790-799.
- [11] Wada T, Nakashima T, Oliveira-dos-Santos AJ, et al. The molecular scaffold geb2 is a crucial component of rank signaling and osteoclastogenesis. *Nat Med*, 2005, 11(4): 394-399.
- [12] Takayanagi H. Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(4): 292-304.
- [13] Besse A, Lamothe B, Campos AD, et al. TAK1-dependent signaling requires functional interaction with TAB2/TAB3. *J Biol Chem*, 2007, 282(6): 3918-3928.
- [14] Wong BR, Besser D, Kim N, et al. Trance, a tnf family member, activates akt/pkb through a signaling complex involving traf6 and c-src. *Mol Cell*, 1999, 4(6): 1041-1049.
- [15] Moon JB, Kim JH, Kim K, et al. Akt induces osteoclast differentiation through regulating the GSK3 β /NFATc1 signaling cascade. *J Immunol*, 2012, 188(1): 163-169.
- [16] Hotokezaka H, Sakai E, Kanaoka K, et al. U0126 and PD98059, specific inhibitors of MEK, accelerate differentiation of RAW264.7 cells into osteoclast-like cells. *J Biol Chem*, 2002, 277(49): 47366-47372.
- [17] David JP, Sabapathy K, Hoffmann O, et al. Jnk1 modulates osteoclastogenesis through both c-jun phosphorylation-dependent and -independent mechanisms. *J Cell Sci*, 2002, 115(Pt 22): 4317-4325.
- [18] Chung YH, Jang Y, Choi B, et al. Beclin-1 is required for RANKL-induced osteoclast differentiation. *J Cell Physiol*, 2014, 229(12): 1963-1971.
- [19] Chang EJ, Ha J, Huang H, et al. The JNK-dependent CaMK pathway restrains the reversion of committed cells during osteoclast differentiation. *J Cell Sci*, 2008, 121(Pt 15): 2555-2564.
- [20] Takayanagi H, Kim S, Koga T, et al. Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts. *Dev Cell*, 2002, 3(6): 889-901.
- [21] Asagiri M, Sato K, Usami T, et al. Autoamplification of nfatc1 expression determines its essential role in bone homeostasis. *J Exp Med*, 2005, 202(9): 1261-1269.
- [22] Feng H, Cheng T, Steyer JH, et al. Myocyte enhancer factor 2 and microphthalmia-associated transcription factor cooperate with nfatc1 to transactivate the v-atpase d2 promoter during rankl-induced osteoclastogenesis. *J Biol Chem*, 2009, 284(21): 14667-14676.

(下转第 1528 页)

性是冠状动脉侧支循环的形成的独立影响因素,并可以预知侧支循环形成的程度,FokI 多态性的这种作用是通过维生素 D 实现的^[5]。Ferrarezi 研究了法国白种人维生素 D 受体基因的 TaqI、BsmI 和 ApaI 的多态性是否会增加 2 型糖尿病患者患冠心病的风险,得出的结论是 BsmI 和 TaqI 的次要等位基因,以及 ApaI 的主要等位基因会增加 2 型糖尿病患者患冠心病的风险,而且它是不依赖于其他已知冠心病危险因素而单独存在的^[6]。Pascalle S Monraats 研究了维生素 D 受体基因多态性和冠心病患者冠状动脉介入术后临床再狭窄的关系,表明了基因多态性控制的炎症反应在冠状动脉介入术后临床再狭窄的发展中起关键性的作用^[7]。但 Abu el Maaty 研究了印度男人维生素 D 受体基因 TaqI 和 ApaI 的多态性与 25-羟维生素 D 水平及冠心病事件的相关性,研究结果显示 ApaI 的多态性可以预测 25-羟维生素 D 的水平,但是 TaqI 和 ApaI 的多态性与冠心病发展的病理过程无相关性^[8]。Shanker 研究了印度人维生素 D 水平和维生素 D 受体基因多态性与冠心病的关系,得出维生素 D 水平较低者会增加患冠心病的风险,维生素 D 受体的基因型与维生素 D 水平和冠心病没有相关性^[9]。Pan xin min 研究了中国人维生素 D 受体基因 BsmI 和 FokI 的多态性,得出的结论是 BsmI 和 FokI 的多态性与冠心病无关^[10]。

【参 考 文 献】

[1] Michael F, Holick MD. Vitamin D deficiency. N Engl J Med,

2007;357:266-281.

- [2] Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, et al. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men; a prospective study. Arch Intern Med, 2008, 168(11): 1174-1180.
- [3] Demir M, Demir C, Keçeoğlu S. The relationship between vitamin D deficiency and coronary artery ectasia. Postepy Kardiol Interwencyjne, 2014, 10(4): 238-241.
- [4] Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. Physiol Rev, 2006, 86(2): 515-581.
- [5] Hossein-Nezhad A, Eshaghi SM, Maghbooli Z, et al. The role of vitamin D deficiency and vitamin d receptor genotypes on the degree of collateralization in patients with suspected coronary artery disease. Biomed Res Int, 2014, 2014: 304250.
- [6] Ferrarezi DA, Bellili-Muñoz N, Dubois-Laforgue D, et al. Allelic variations of the vitamin D receptor (VDR) gene are associated with increased risk of coronary artery disease in type 2 diabetics; the DIABHYCAR prospective study. Diabetes Metab, 2013, 39(3): 263-270.
- [7] Monraats PS, Fang Y, Pons D, et al. Vitamin D receptor: a new risk marker for clinical restenosis after percutaneous coronary intervention. Expert Opin Ther Targets, 2010, 14(3): 243-251.
- [8] Abu El Maaty MA, Hassanein SI, Sleem HM, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms (TaqI and ApaI) in relation to 25-hydroxyvitamin D levels and coronary artery disease incidence. J Recept Signal Transduct Res, 2015, 35(5): 391-395.
- [9] Shanker J, Maitra A, Arvind P, et al. Role of vitamin D levels and vitamin D receptor polymorphisms in relation to coronary artery disease; the Indian atherosclerosis research study. Coron Artery Dis, 2011, 22(5): 324-332.
- [10] Pan XM, Li DR, Yang L, et al. No association between vitamin D receptor polymorphisms and coronary artery disease in a Chinese population. DNA Cell Biol, 2009, 28(10): 521-525.

(收稿日期: 2015-05-27)

(上接第 1525 页)

- [23] Kim Y, Sato K, Asagiri M, et al. Contribution of nuclear factor of activated t cells c1 to the transcriptional control of immunoreceptor osteoclast-associated receptor but not triggering receptor expressed by myeloid cells-2 during osteoclastogenesis. J Biol Chem, 2005, 280(38): 32905-32913.
- [24] Lu SY, Li M, Lin YL. Mitf regulates osteoclastogenesis by modulating NFATc1 activity. Exp Cell Res, 2014, 328(1): 32-43.
- [25] Zhou J, Fujiwara T, Ye S, et al. Ubiquitin E3 Ligase LNX2 is Critical for Osteoclastogenesis In Vitro by Regulating M-CSF/RANKL Signaling and Notch2. Calcif Tissue Int, 2015, 96(5): 465-475.
- [26] Nishikawa K, Nakashima T, Hayashi M, et al. Blimp1-mediated repression of negative regulators is required for osteoclast differentiation. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(7): 3117-3122.
- [27] Koga T, Inui M, Inoue K, et al. Costimulatory signals mediated by the itam motif cooperate with rankl for bone homeostasis. Nature, 2004, 428(6984): 758-763.
- [28] Shinohara M, Koga T, Okamoto K, et al. Tyrosine kinases btk and tec regulate osteoclast differentiation by linking rank and itam signals. Cell, 2008, 132(5): 794-806.
- [29] Sato K, Suematsu A, Nakashima T, et al. Regulation of osteoclast differentiation and function by the camk-creb pathway. Nat Med, 2006, 12(12): 1410-1416.
- [30] Zhou Y, Lewis TL, Robinson LJ, et al. The role of calcium release activated calcium channels in osteoclast differentiation. Journal of Cellular Physiology, 2011, 226(4): 1082-1089.
- [31] Kim H, Kim T, Jeong BC, et al. Tmem64 modulates calcium signaling during RANKL-mediated osteoclast differentiation. Cell Metab, 2013, 17(2): 249-260.
- [32] Knowles HJ, Athanasou NA. Canonical and non-canonical pathways of osteoclast formation. Histo Histopathol, 2009, 24(3): 337-346.
- [33] Kim JH, Jin HM, Kim K, et al. The mechanism of osteoclast differentiation induced by IL-1. J Immunol, 2009, 183(3): 1862-1870.

(收稿日期: 2015-04-22)