

学位審査結果報告書

学位申請者氏名 児玉 奈央

学位論文題目 BMP3b regulates bone mass by inhibiting BMP signaling

審査委員 (主査氏名) 有吉 渉

(署名)

有吉 渉

(副査氏名) 竹内 弘

(署名)

竹内 弘

(副査氏名) 臼井 通彦

(署名)

臼井 通彦

学位審査結果の要旨

BMP3b (GDF10) は、さまざまな組織に発現する非骨誘導性の BMP である。これまでに BMP3b が骨芽細胞の分化を抑制する可能性を示唆する *in vitro* 研究は報告されているが、成体マウスの骨におけるその機能については、まったくわかっていない。そこで申請者らは、BMP3b 欠失マウスの骨のフェノタイプならびに骨代謝調節メカニズムの解明に取り組んだ。

BMP3b の欠損は生存には影響を与えず、野生型コントロールと比較して体格に差はなかった。しかし、骨組織の形態計測および μ CT 解析の結果、BMP3b 欠損マウスで骨量の有意な増加が観察された。BMP3b 欠損マウスの骨組織では、破骨細胞分化関連マーカー遺伝子の発現には変化がなかった一方で、骨芽細胞分化マーカーが上昇していた。また、BMP3b は破骨細胞にはほとんど発現しなかったが、骨芽細胞系細胞では高発現していた。そこで、BMP3b 欠失マウス由来の初代培養骨髄間質細胞 (BMSC) の骨芽細胞分化能を検討したところ、野生型由来と比較して、BMP3b 欠失 BMSC では、骨芽細胞分化マーカー遺伝子の発現が増加し、さらに骨分化能の指標である ALP 活性が上昇した。

次に BMP3b の骨芽細胞分化抑制の詳細な分子機構を解析するために、骨髄間質細胞株 ST-2 細胞と HEK 細胞を用いた実験を行った。BMP3b の過剰発現により、BMP2 や BMP4 が誘導する Smad1/5 タンパクのリン酸化は減少した。また、BMP3b は BMP4 が誘導する Id-1 ルシフェラーゼレポーター活性を抑制した。さらに、NanoBiT テクノロジーを用いたタンパク質間相互作用アッセイにより、BMP3b が BMP4 と BMP タイプ I レセプターの結合を競合的に阻害することが明らかとなった。

以上の結果から、BMP3b は骨誘導性 BMP の受容体への結合を阻害することで、BMP シグナルを減弱させ、骨芽細胞分化の抑制を介して骨量を制御している可能性が示唆された。

本研究内容について申請者の児玉氏に対し、研究のデザインや実験の手技の詳細や意義、結果の解釈、今後の研究展開などについて、主査と2名の副査による諮問を行い、概ね適切な回答を得た。本課題は、不明な点の多い BMP3b の骨組織における機能を証明した新規性の高い研究であり、さらなる研究の遂行により、複雑な骨代謝制御機構の解明に寄与することが期待されることから、審査委員会では本論文を学位論文として価値あるものと判断した。