

論文要旨

氏名	児玉 奈央
タイトル (日英併記)	BMP3b regulates bone mass by inhibiting BMP signaling (BMP3b は BMP シグナル伝達の抑制し骨量を調節する)
論文の要旨 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。これまでの in vitro 研究から、BMP3b は骨芽細胞の分化を抑制する可能性が示唆されているが、成体マウスの骨におけるその機能は全くわかっていない。そこで我々は、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 解析から、BMP3b 欠損マウスで骨量の有意な増加が認められた。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が、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。すると、野生型由来のものと比べて、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 が骨芽細胞分化を抑制するメカニズムを解析するために、骨髄間質細胞株 ST-2 細胞と HEK 細胞を用いて実験を行った。BMP3b の過剰発現は、BMP2 や BMP4 が誘導するリン酸化 Smad1/5 のタンパク量を減少させた。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。 以上より、BMP3b は骨誘導性 BMP が受容体に結合阻害することを阻害し、BMP シグナルを減弱させ、骨芽細胞分化を抑制することで骨量を制御している可能性が示唆された。	