

分野: 生命科学・医学系 キーワード: 骨形成タンパク質、骨形成・再生、細胞内シグナル

骨形成タンパク質の新たな制御機構を解明 ～より安全・効率的な骨再生治療へ向けて～

【研究成果のポイント】

- ◆ 骨形成促進薬として臨床応用されている骨形成タンパク質(Bone Morphogenetic Proteins: BMP)^{※1}が Smad ユビキチン化制御因子 2(Smurf2)により骨誘導能を抑制されていることを明らかにした。
- ◆ 骨再生を誘導するには高濃度の BMP が必要であるため、投与箇所の炎症反応や目的としない箇所にも骨が出来てしまう異所性骨化などの副作用が報告されており、適用拡大の妨げとなっていた。
- ◆ Smurf2 による BMP の制御機構を解明したことにより、低用量の BMP で安全かつ効率的に骨形成が制御できるような骨再生治療への応用が期待される。

❖ 概要

大阪大学医学部附属病院の串岡純一医師、大阪大学大学院医学系研究科の海渡貴司講師(整形外科学)らの研究グループは、愛媛大学大学院医学系研究科今村健志教授らと共同研究で、**骨形成タンパク質(BMP)の新たな制御機構を明らかにしました。**

BMP は優れた骨誘導能を持ち、既に欧米では骨形成促進薬として脊椎固定術や難治性骨折に対して臨床応用され、優れた骨再生・骨癒合促進作用が報告されています。しかし、良好な骨再生を得るための高濃度の BMP 使用によって、投与箇所の炎症反応や目的としない箇所にも骨が出来てしまう異所性骨化などの副作用も報告されています。安全に使用するため、低用量の BMP でシグナルを効率的に伝える方法が模索されており、そのためには、BMP 経路がどのようにコントロールされているのかを明らかにする必要があります。

骨形成を誘導する主要なシグナル伝達経路として、BMP を介したシグナル経路と、トランスフォーミング増殖因子-β (Transforming Growth Factor-β :TGF-β)^{※2}を介した2つの経路が知られています。今回、研究グループは、TGF-β を介した骨形成シグナル伝達経路で機能していると考えられていた、Smad ユビキチン化制御因子 2 (Smurf2:スマーフ 2)の BMP 経路における役割を解析しました。その結果、BMP のシグナル伝達が Smurf2 により抑制されていることを明らかにしました(図1)。

骨形成を誘導する主要なシグナル伝達経路として、BMP を介したシグナル経路と、トランスフォーミング増殖因子-β (Transforming Growth Factor-β :TGF-β)^{※2}を介した2つの経路が知られています。今回、研究グループは、TGF-β を介した骨形成シグナル伝達経路で機能していると考えられていた、Smad ユビキチン化制御因子 2 (Smurf2:スマーフ 2)の BMP 経路における役割を解析しました。その結果、BMP のシグナル伝達が Smurf2 により抑制されていることを明らかにしました(図1)。

Smurf2 による BMP の負の制御機構を明らかにした今回の成果により、BMP をより安全・効率的に制御し、難治性骨折・脊椎固定術・巨大骨欠損を伴う骨腫瘍等への骨再生治療への応用が期待されます。

本研究成果は、英国科学誌「Bone Research」に、11月23日に公開されました。

❖ 研究の背景

骨の石灰化にかかわる骨芽細胞の分化を誘導するシグナル伝達経路として、TGF-β を介した経路と骨形成タンパ

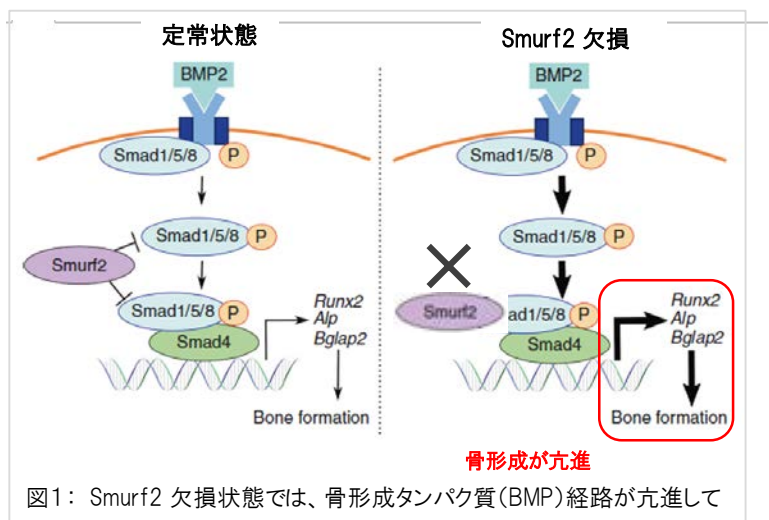


図1: Smurf2 欠損状態では、骨形成タンパク質(BMP)経路が亢進して骨形成関連遺伝子の発現が上昇する

ク質(BMP)の経路が知られています。TGF- β 及び BMP はそれぞれの受容体に結合すると、細胞内で Smad^{※3} というタンパク質を介してシグナル伝達を行い、骨形成関連遺伝子発現を誘導します。シグナル伝達が過剰になると、細胞内に過剰発現したタンパク質はユビキチン化^{※4} により分解を受けて過剰なシグナル伝達が抑制されます。これまで Smad ユビキチン化制御因子 2(Smurf2)は Smad のサブタイプである Smad2/3 をユビキチン化することにより TGF- β 経路を制御すると考えられていましたが、BMP の制御における役割については解明されていませんでした。

❖ 本研究の成果

研究グループは Smurf2 欠損状態で BMP を用いて骨形成を誘導することにより、Smurf2 の BMP の制御について検討しました。Smurf2 欠損マウスに骨形成タンパク質(BMP)を含浸したコラーゲンスポンジを背部に移植して異所性骨を誘導すると、Smurf2 欠損状態では異所性骨量が大きく、骨形成速度が速くなることを解明しました。また、Smurf2 欠損状態では骨芽細胞数が増加しており、移植コラーゲンスポンジの内部まで骨形成が認められました(図2)。これは Smurf2 が BMP の作用を抑制していることを示します。

同様に Smurf2 欠損細胞に BMP を添加培養す

ると骨分化能が亢進しました。さらに Smurf2 は Smad1/5 をユビキチン化しており、Smurf2 欠損細胞に BMP を添加培養すると BMP の細胞内シグナル伝達を司るリン酸化 Smad1/5/8 発現が上昇していました。逆に Smad1/5/8 を阻害すると BMP を添加培養した Smurf2 欠損細胞の骨分化能は低下しました。

以上により、Smurf2 は BMP の細胞内 Smad 経路を負に制御することにより BMP による骨誘導能を負に制御することが明らかになりました。

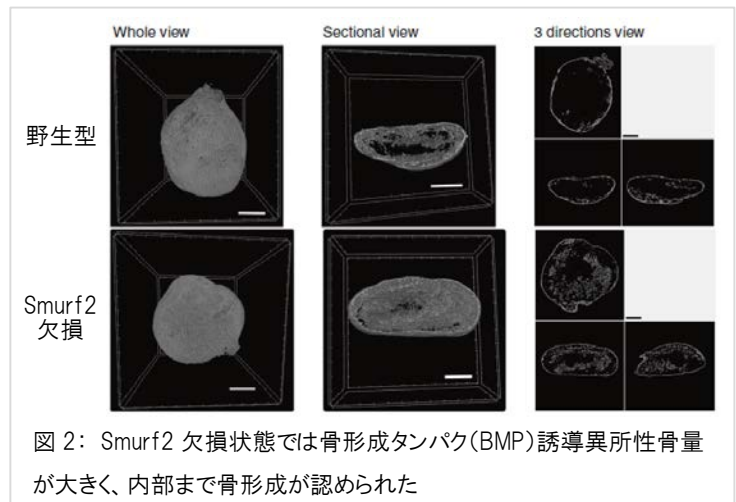


図 2: Smurf2 欠損状態では骨形成タンパク(BMP)誘導異所性骨量が大きく、内部まで骨形成が認められた

❖ 本研究成果が社会に与える影響 (本研究成果の意義)

本研究成果により、Smurf2 による BMP の負の制御機構を明らかにしたことで、骨形成タンパク質(BMP)の効果をより安全・効率的に制御することが期待されます。それにより BMP を臨床使用する際に問題となっている投与箇所の炎症反応や目的外の箇所に骨が出来る異所性骨化などの副作用を抑制し、難治性骨折・脊椎固定術・巨大骨欠損を伴う骨腫瘍等へのより安全な骨再生治療への応用が期待されます。

❖ 特記事項

本研究成果は、2020 年 11 月 23 日に英国科学誌「Bone Research」(オンライン)に掲載されました。

【タイトル】“A novel negative regulatory mechanism of Smurf2 in BMP/Smad signaling in bone”

【著者名】Junichi Kushioka¹, Takashi Kaito^{1*}, Rintaro Okada¹, Hiroyuki Ishiguro¹, Zeynep Bal¹, Joe Kodama¹, Ryota Chijimatsu², Melanie Pye³, Masahiro Narimatsu³, Jeffrey L. Wrana³, Yasumichi Inoue⁴, Hiroko Ninomiya⁵, Shin Yamamoto⁶, Takashi Saitou^{5,7}, Hideki Yoshikawa¹ and Takeshi Imamura^{5,7*} (*責任著者)

【所属】1. 大阪大学大学院医学系研究科 整形外科学

2. 東京大学大学院医学系研究科 軟骨・骨再生医療寄付講座

3. マウントサイナイ病院(アメリカ) Centre for Systems Biology, Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute,

4. 名古屋市立大学大学院薬学研究科 細胞情報学

5. 愛媛大学大学院医学系研究科 分子病態医学

6. 愛媛大学大学院医学系研究科 消化器・内分泌・代謝内科学

7. 愛媛大学医学部附属病院 先端医療創生センター

なお、本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業 基盤研究の一環として行われました。

❖ 用語説明

※1 骨形成タンパク質 (Bone Morphogenetic Proteins: BMP)

TGF- β スーパーファミリーに属する分泌型シグナル伝達分子。もともと軟骨組織や骨形成の制御因子として発見され、胚形成や組織・器官の形態形成において様々な働きを持つ。

※2 トランスフォーミング増殖因子- β (Transforming Growth Factor- β : TGF- β)

TGF- β スーパーファミリーの構成因子。TGF- β スーパーファミリーは、大きく分けて TGF- β ファミリー、アクチビンファミリー、BMP ファミリーの 3 つの異なるサブファミリーに分類される。細胞増殖、細胞分化、組織発生、炎症・免疫、癌化などの幅広い領域において重要な役割をもつ。

※3 Smad

TGF- β スーパーファミリーにおける細胞内シグナル伝達分子。特異的なシグナルを伝える R-Smad(receptor-regulated Smad)、共通に用いられ R-Smad と複合体を作る Co-Smad(common-mediator Smad)、シグナル伝達 Smad に抑制的に作用する inhibitory Smad(I-Smad)の 3 種類が報告されている。R-Smad はさらに TGF- β 経路に関わる Smad2/3 と BMP 経路に関わる Smad1/5/8 の 2 つに大別される。

※4 ユビキチン化

タンパク質修飾の一種で、ユビキチンリガーゼなどの働きによりユビキチンタンパク質が基質タンパク質に付加される。ポリユビキチン修飾されたタンパク質はプロテアソームにより認識されタンパク質分解を受ける。近年ユビキチン修飾がタンパク質分解以外にも様々な生命現象に関わることが明らかとなってきた。

【研究者のコメント】 海渡貴司 講師 (整形外科学)

BMP は欧米では骨再生に臨床使用されていますが、ヒトでは骨形成に高用量が必要であるため、それに伴う炎症反応に関連した合併症が幅広い適用拡大を妨げています。本研究成果により、BMP シグナルを適切に制御することにより、低用量の BMP による効率的な骨再生治療法の確立につながる可能性が示されました。外傷や脊椎疾患など骨再生治療を受けられる幅広い患者さんの治療に貢献することが期待されます。

Press Release

❖ 本件に関する問い合わせ先

<研究に関すること>

海渡 貴司(かいと たかし)

大阪大学 大学院医学系研究科 整形外科学 講師

TEL: 06-6879-3552 FAX: 06-6879-3559

<報道に関すること>

大阪大学大学院医学系研究科 広報室

TEL: 06-6879-3388 FAX: 06-6879-3399

Email: medpr@office.med.osaka-u.ac.jp

愛媛大学医学部総務課企画・広報チーム

TEL:089-960-5943 FAX:089-960-5131

E-mail: mekoho@stu.ehime-u.ac.jp