

令和 4 年 4 月 11 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K17227

研究課題名(和文)骨細胞のメカニカルストレス応答におけるBMPシグナルの役割解明研究

研究課題名(英文)Mechanical stress signaling and BMP signaling in osteocytes

研究代表者

長野 公喜(Nagano, Koki)

九州大学・歯学研究院・助教

研究者番号：60737089

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文):本研究ではBMP受容体阻害剤投与下でマウスに運動負荷を与え、骨細胞の形態や成熟度などを多面的に解析することで、メカニカルストレス応答におけるBMPシグナルの役割の一端を明らかにすることを旨とした。BMP受容体阻害剤を投与すると、運動刺激による骨形成作用が減少した。また、骨細胞や破骨細胞特異的遺伝子の発現は、阻害剤を投与した後に運動した群では運動単独の群に比べて増加傾向を示した。以上の結果から、BMPシグナルとメカニカルストレスによるシグナルが相互作用していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、今まで解明が進んでいなかった骨細胞に注目し、メカニカルストレスによる骨リモデリング制御機構におけるBMPシグナルの役割を明らかにすることを旨としたものである。骨細胞は様々な骨疾患の標的細胞として注目されており、骨細胞の特性を理解することは学術的に意義深い。本研究によって得られる成果は、骨リモデリング制御機構の全容解明の一端を担い、骨粗鬆症などの骨代謝異常における治療法の開発に繋がるだけでなく、運動に対する感受性の増加という新たな治療戦略の提案や、スポーツ科学における効果的なリハビリテーションなどへ応用できる可能性を秘めている。

研究成果の概要(英文): In this study, we tried to reveal the role of BMP signaling in bone in mechanical stress response. The bone status was analyzed multilaterally when wild-type mice were given exercise load with BMP inhibitor. The administration of BMP inhibitor reduced the bone formation by mechanical stimuli. In addition, the both of osteocyte-specific and osteoclast-specific gene expression increased in the group of exercise after administration of BMP inhibitor compared to the sole exercise. These results suggest that BMP signaling and mechanical signaling interact with each other.

研究分野：分子生物学

キーワード：骨リモデリング BMP シグナル

## 1. 研究開始当初の背景

骨リモデリングは、成長因子シグナルやメカニカルストレスなど、様々な因子によって制御されているが、その詳細なメカニズムについては未だ明らかになっていない。骨細胞はメカニカルストレスを受容し、骨リモデリングを制御する司令塔としての役割を果たしている。これまでの研究から Bmp 受容体ノックアウトマウスに運動負荷を加えると、対照マウスに比べ有意に骨量が増加し、骨の力学的特性が向上することが分かっていた。このことから、BMP シグナルとメカニカルストレスによるシグナルが骨リモデリング過程においてクロストークしていることが予想された。そこで申請者はメカニカルストレスを受容し、骨リモデリングを制御していると考えられている骨細胞に注目し、Bmp シグナルとメカニカルシグナルがどのように相互に影響を及ぼしているのかを明らかにするために本研究への立案に至った。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、今まで解明が進んでいなかった骨細胞に注目し、メカニカルストレスによる骨リモデリング制御機構における BMP シグナルの役割を明らかにすることである。

## 3. 研究の方法

当初、骨芽細胞特異的 BMP 受容体ノックアウトマウスを用いる計画であったが、ノックアウトマウスの生体数確保が困難であったため、野生マウスと BMP 受容体阻害剤を用いた実験に変更した。野生マウス(各群 n=10)に BMP 受容体阻害剤を運動の直前あるいは直後に投与し、運動負荷を加えた後の骨の状態を対照マウスと比較し多面的に解析した。運動負荷としてマウス用トレッドミルを用いて 1 日 30 分間の強制運動を 3 週間行った。

## 4. 研究成果

(1) カルセイン染色による骨二重標識によって骨形成速度を計測した。皮質骨、海綿骨ともに、運動により骨石灰化面 (MS/BS)、骨形成速度 (BFR) は増加傾向を示すが、阻害剤を投与した後に運動した群では運動単独群に比べ、有意に低下した (図 1)。

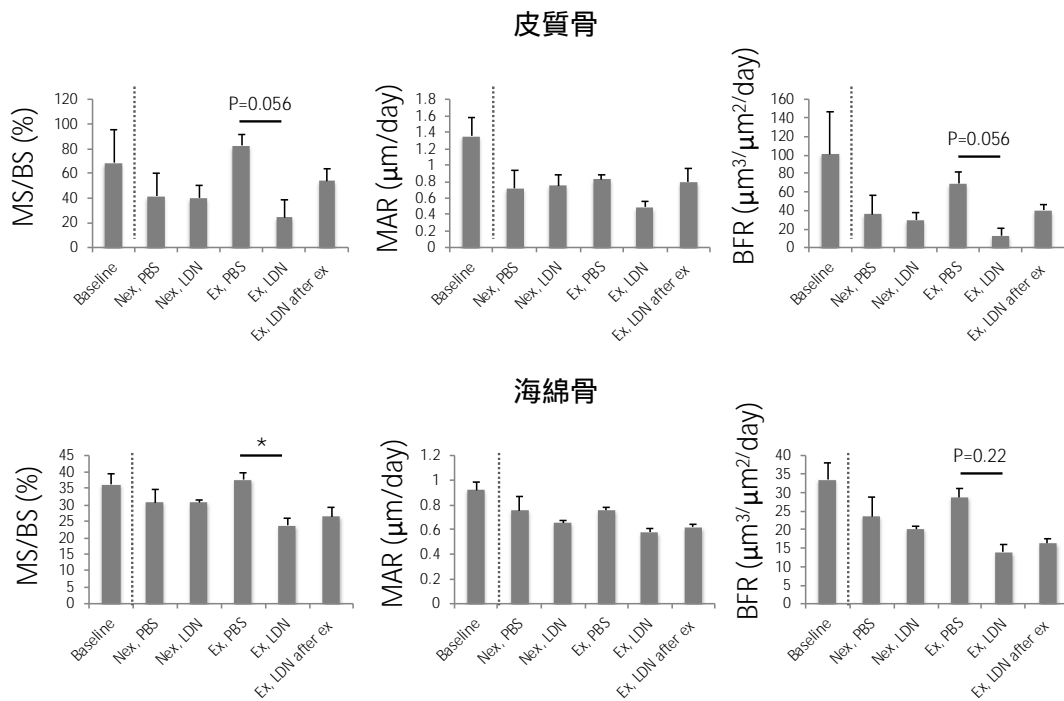


図1. 動的骨形態計測

(2) 骨細胞の成熟に伴い発現量が上昇する骨細胞特異的タンパク質の各群における発現量を Real-time PCR 法を用いて解析したところ、Dmp1、Mepe において阻害剤を投与した後に運動した群では運動単独の群に比べて増加傾向を示した(図 2)。また、破骨細胞マーカーである Opg も同様の傾向を示した。これらの結果から、BMP シグナルとメカニカルストレスによるシグナルがクロストークしていることが示唆された。

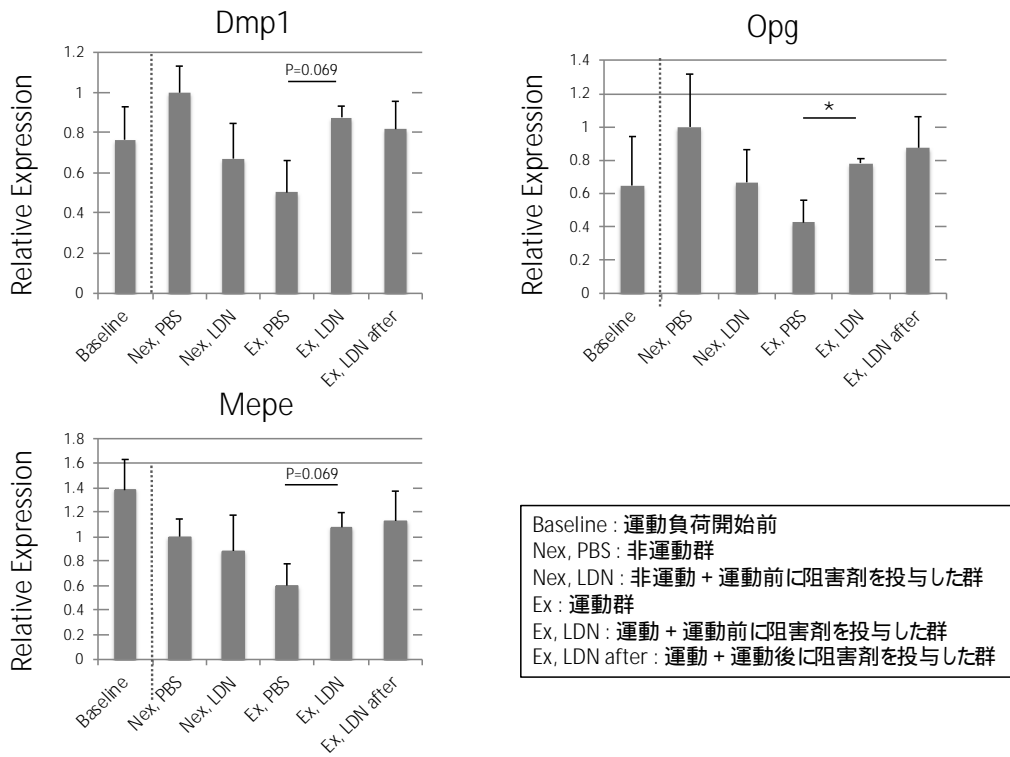


図2. 骨細胞および破骨細胞の遺伝子発現量

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|  | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|