

〈2〉 TGF- β 特異的Smadと骨形成関連転写因子の研究

梶 博史

神戸大学大学院医学系研究科内分泌・神経学分野

TGF- β は骨に豊富に含まれ、in vivoで骨形成促進作用を有する。TGF- β 特異的SmadのSmad3は、その遺伝子欠損マウスで骨形成抑制による骨量減少を生じ、私共の検討ではSmad3が骨形成促進に関わる重要な分子であることをこれまで示してきた。また重症な骨粗鬆症患者の治療には骨形成促進剤が必要とされ、副甲状腺ホルモン(PTH)は最も骨形成促進の強い薬剤であるが、その作用機序は未だ不明である。今回私共は骨芽細胞におけるPTHのSmad3に及ぼす影響及びその生理的意義について検討した。PTHはマウス骨芽細胞様MC3T3-E1細胞及びラット骨肉腫細胞株UMR106細胞においてSmad3mRNAと蛋白発現を促進し、その機序にPKA及びPKCの両者が関与した。PTH及びSmad3の過剰発現はグルコルチコイドなどが誘導する骨芽細胞のアポトーシスを減少させ、dominant negativeに作用するコンストラクトを使用してSmad3を不活化するとPTHの抗アポトーシス作用は阻害された。このことからSmad3はPTHの抗アポトーシス作用に関与することが明らかとなった。またPTHはTGF- β の転写活性促進及びI型コラーゲン発現促進作用を増強したが、bone catabolicに働く増殖抑制作用には影響を及ぼさなかった。これらの実験結果よりSmad3はPTHの骨形成促進作用においても重要な骨形成シグナルであることが示唆され、さらにSmad3のアポトーシス抑制機序及び骨形成に必須の転写因子Runx2との関連についても検討を計画している。

参考文献

1. Hideaki Sowa, Hiroshi Kaji, et al. Parathyroid hormone-Smad3 axis exerts anti-apoptotic action and augments anabolic action of transforming growth factor- β in osteoblasts. *J. Biol. Chem.*, 278:52240~52252, 2003.