

一般  
講演

## 骨軟骨形成と小胞体ストレス応答

今泉 和則 (宮崎大学医学部解剖学講座分子細胞生物学分野)

臓器組織ごとに細胞の役割は多様化しており、その役割に応じて小胞体への負荷が異なる。たとえば、膵臓ランゲルハンス島の $\beta$ 細胞、骨組織における骨芽細胞、肺胞上皮や腸粘膜上皮の杯細胞などにおいては大量のタンパク質性物質を産生・分泌するので常時小胞体には負荷がかかった状態にある。このように臓器ごとに機能が多様化した哺乳細胞においては、3つの小胞体ストレスセンサーから発信される画一的な応答経路だけでは細胞の機能に即したストレス応答はできないはずである。最近、小胞体ストレスセンサーであるATF6と構造的に類似したCREB/ATFファミリーに属する膜貫通型転写因子が5つ見つかり、細胞種特異的小胞体ストレスセンサーとして機能していることがわかってきた。我々はその中でOASISおよびBBF2H7を見出すことに成功した。

OASISは脳傷害時の反応性アストロサイトや骨芽細胞に発現する。この分子は通常は小胞体膜に局在するが、小胞体ストレスが負荷されると膜内切断を受ける。切断されたbZIPドメインを有する細胞質側のN末断片は、核内に移行しサイクリックAMP応答配列(CRE)に作用することで標的遺伝子の転写を活性化する。一方、BBF2H7は神経細胞や軟骨細胞に発現し、OASISと同じように小胞体ストレスに応答して活性化する。我々はOASISおよびBBF2H7欠損マウスを作成し、これら遺伝子が骨軟骨形成に必須の役割を演じていることを証明した。それぞれの解析結果を下に示す。

1) OASIS欠損マウス：骨量の著しい減少と成長遅延がみられた。OASIS欠損により変動する遺伝子をマイクロアレイにより網羅的に解析したところ、OASIS

欠損マウスの骨芽細胞では骨基質の主成分であるI型コラーゲンの転写が減少していることがわかった。I型コラーゲンプロモーターを用いたリポーターアッセイを行った結果、OASISはこのプロモーター内にあるunfolded protein response element (UPRE) 様配列を介して転写を活性化させることが判明した。以上の結果より、OASISは骨芽細胞におけるI型コラーゲンの転写に関与し、その欠損は骨のタンパク質代謝に影響を与え、骨形成不全になるものと考えられた。

2) BBF2H7欠損マウス：胸郭の発育不全のために、生後すぐに呼吸困難により死亡する。病理組織学的解析により長管骨骨端の増殖軟骨層および肥大軟骨層に多数の空胞を持ち卵円形に肥大化した軟骨細胞が不規則に配列していた。免疫組織学的解析により、軟骨細胞内には、軟骨基質であるII型コラーゲンやCOMP (cartilage oligomeric matrix protein) などが大量に蓄積していた。BBF2H7の標的遺伝子の同定を試みた結果、その候補としてCOP II小胞構成タンパクであるSec23aを見出した。Sec23aは小胞体-ゴルジ間輸送に必須の分子であり、この遺伝子変異は小胞体内に積荷タンパク質を貯留させ、分泌異常を来すことが知られている。BBF2H7欠損軟骨細胞にSec23aを発現させると、軟骨細胞内に貯留していた軟骨基質タンパク質が分泌され、小胞体の異常拡張も改善された。以上の結果からBBF2H7欠損マウスにおける軟骨形成障害はSec23aの発現低下による小胞体-ゴルジ間輸送異常が原因であることが明らか

かになった (Saito, et al. Nature Cell Biology, 2009)。

小胞体ストレスセンサーから発信されるシグナルは、小胞体ストレスに対する細胞保護作用が主な役割であると考えられてきたが、今回示したように骨軟骨組織にお

いては細胞の分化・成熟の段階で基質タンパク質のダイナミックな代謝に重要な役割を担っていることが明らかになった。