

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		骨軟骨代謝における小胞体ストレス応答機構の解析			
研究テーマ (欧文) AZ		Endoplasmic reticulum stress response in the bone and cartilage			
研究氏 代表名 者	カタカナ CC	姓) イマイズミ	名) カズノリ	研究期間 B	2009 ~ 2011 年
	漢字 CB	今 泉	和 則	報告年度 YR	2011年
	ローマ字 CZ	Imaizumi	Kazunori	研究機関名	宮崎大学、広島大学
研究代表者 CD 所属機関・職名	宮崎大学医学部解剖学講座分子細胞生物学分野・教授(～2010.8) 広島大学大学院医歯薬学総合研究科分子細胞情報学・教授(2010.9～)				
概要 EA (600字～800字程度にまとめてください。)					
<p>本研究は小胞体ストレスセンサーOASIS および BBF2H7 の機能解析を通し、骨軟骨代謝のダイナミクスをタンパク質品質管理という視点から解析し、小胞体ストレス応答を制御することで、骨軟骨代謝異常を伴う疾患に対する根本治療法の開発のための基本原理を構築することを目的とする。以下の研究成果を得た。</p> <p>1) OASIS による 1 型コラーゲン転写誘導のメカニズム；プロモーター解析、ゲルシフトアッセイ、ChIP アッセイなどにより、1 型コラーゲン遺伝子上流に存在する UPRE (unfolded protein response element) -like 配列に作用して OASIS が 1 型コラーゲンを転写誘導することを明らかにした。</p> <p>2) OASIS の活性化制御；骨芽細胞の初期分化に関わる BMP2 を骨芽細胞に作用させると、軽微な小胞体ストレスが誘発されることがわかった。OASIS はこの小胞体ストレスに応答して膜内切断を受け、活性化して核に移行し、転写ターゲットの誘導を行うことがわかった。</p> <p>3) 骨折の治癒機転と治療へのアプローチ；OASIS 欠損マウスに骨折負荷を実験的に与え、治癒過程を病理組織学的に検討した。OASIS 欠損マウスでは野生型に比べ 1 型コラーゲンの産生レベルが低く、骨再生が著しく遅延していた。このことから OASIS が骨再生に必須の分子であることが確認できた。また、OASIS 欠損マウスにビスフォスフォネートを投与し骨病変に対する治療効果について検討した。ビスフォスフォネート投与群では明らかに骨基質形成が促進されていた。このことから OASIS 欠損マウスは骨形成不全症あるいは骨粗鬆症のモデル動物として有用であることが確認できた。</p> <p>4) BBF2H7 の軟骨形成における役割；BBF2H7 欠損マウスは軟骨形成障害を起こす。本研究ではその分子メカニズムを解析した。BBF2H7 の転写ターゲットとして Sec23a を同定した。Sec23a は小胞体からゴルジ装置への分泌タンパク質輸送に必須の分子である。BBF2H7 欠損軟骨細胞に Sec23a を導入すると、小胞体に蓄積していた分泌タンパク質は速やかに細胞外に分泌された。以上から、BBF2H7-Sec23a 経路は軟骨基質タンパク質を小胞体からゴルジ装置に輸送し、細胞外に速やかに分泌することで軟骨形成を促進していることが明らかになった。</p>					
キーワード FA	小胞体ストレス	骨代謝	ストレスセンサー	遺伝子欠損マウス	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Distinct mechanisms are responsible for osteopenia and growth retardation in OASIS-deficient-mice.							
	著者名 ^{GA}	Murakami T. et al.	雑誌名 ^{GC}	Bone					
	ページ ^{GF}	514~523	発行年 ^{GE}	2	0	1	1	巻号 ^{GD}	48
雑誌	論文標題 ^{GB}	Effects of the bisphosphonate risedronate on osteopenia in OASIS-deficient mice.							
	著者名 ^{GA}	Sekiya H. et al.	雑誌名 ^{GC}	J. Bone Miner. Metab.					
	ページ ^{GF}	384~394	発行年 ^{GE}	2	0	1	0	巻号 ^{GD}	28
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

Endoplasmic reticulum (ER) stress has been reported to be linked to various diseases such as diabetes, neurodegenerative diseases, and osteogenesis imperfecta (OI). OASIS, a novel type of ER stress transducer, is a basic leucine zipper transcription factor belonging to the CREB/ATF family and is markedly expressed in osteoblasts. In this study, we demonstrated that OASIS activates the transcription of the gene for type I collagen, Col1a1, and contributes to the secretion of bone matrix proteins in osteoblasts. We generated OASIS^{-/-} mice. This mice exhibited severe osteopenia involving a decrease in type I collagen in the bone matrix and a dysfunction of osteoblasts, which show abnormal expansion of the rough ER. These phenotypic features of osteopenia are similar to those observed in OI type I. Further, we investigated whether administration of the third-generation bisphosphonate risedronate (RIS) is effective for treating osteopenia in OASIS^{-/-} mice. Histological and histomorphometric analyses revealed that the trabecular bones increased dramatically in OASIS^{-/-} mice treated with RIS, owing to the inhibition of bone resorption. Intriguingly, the abnormal expansion of the rough ER in OASIS^{-/-} osteoblasts was improved by the treatment with RIS. Taken together, we conclude that OASIS^{-/-} mice will be useful as new model mice for evaluating the medicinal effects of osteopenia treatments and developing new drugs for the osteopenia associated with diseases such as OI and osteoporosis.