

関節軟骨における BMP receptor の発現に関する研究

鹿児島大学医学部整形外科 酒 匂 崇
松 永 俊 二

【伊丹】次に鹿児島大学医学部の酒匂先生がおいでになりませんので、松永先生、よろしくお願いいたします。

【松永】はじめに平成7年度より本研究振興財団の研究助成をいただきまして研究を続けてまいりましたので、この場をお借りしまして伊丹先生をはじめ研究財団関係者の方に感謝させていただきます。

私どもの研究課題は、関節軟骨における BMP receptor の発現に関する研究であります。

変形性関節症の病態についてはこれまで多くの研究が続けられてきました。その中には疫学的研究や病理組織学的研究、あるいは力学的研究等、多くの研究成果があげられています。しかし本症の病態は依然解明されていません。近年基礎医学の進歩にともない、分子生物学的な研究方法が各分野で取り入れられております。関節軟骨の変性や形態維持についてもこのような分子生物学的アプローチが必要になるものと考えられます。

最近の分子生物学的研究の分野で最も注目されているテーマとして TGF- β ははじめとしたサイトカインに関する研究があります。TGF- β は細胞の形質転換を促進する因子として発見されましたが、現在 TGF- β スーパーファミリーとして多くの構造類似蛋白が存在することがわかっています。Urist によって骨形成蛋白として発見された BMP もこの TGF- β ファミリーの一員であり、これまでに 20 種類以上の BMP が発見されています。

TGF- β は血管新生や細胞増殖、分化の制御、さらには胎児発生の誘導にいたるまできわめて多岐にわたる生理作用があることがわかっていますが、骨軟骨形成においても骨吸収と骨形成の制御、軟骨細胞の分化、細胞外基質の合成、細胞形態の維持、石灰化抑制、内軟骨性骨化の促進など重要な機能を有していることが報告されています。

また BMP はここで掲げました *in vitro* の作用に加え、*in vivo* でも骨芽細胞や軟骨芽細胞の分化誘導、さらに異所性骨化の誘導、軟骨形成促進などの作用があることが知られています。

最近 BMP をはじめとした TGF- β スーパーファミリーの細胞内情報伝達機構について新しい知見が次々に報告されています。BMP は標的細胞のセリンスレオニン受容体である 1 型および 2 型 BMP 受容体と結合することにより細胞内に情報を伝達することがわかり、この 1 型および 2 型 BMP 受容体の存在の重要性が指摘されています。

細胞内に伝達された BMP の情報は各種の smad 蛋白により核内に運ばれ、BMP の情報が標的細胞に伝達され、生理活性が発生されることもわかってきました。

われわれはこれまでこれらの TGF- β や BMP およびその受容体がどのように発現し、smad 蛋白により細胞内に情報が伝達されているかを知るため、実験動物の骨端成長板を用いた検索を行ってまいりました。ラットの骨端成長板では resting chondrocyte、proliferating chondrocyte maturing chondrocyte、calci-

ying chondrocyte がここに示したように整然とした柱状配列をしています。

TGF- β とBMP2/4は proliferating および maturing chondrocyte に広く発現しております。

また1型および2型BMP受容体もBMPの発現に一致して認められています。

これらの実験による知見をふまえて今回の研究では変形性関節症の病態解明に役立てることを最終目的として、関節軟骨におけるBMPおよびBMP receptorの発現を免疫組織学的に観察し、BMPの関節軟骨に対する役割について検討しました。

免疫染色の方法はホルマリン固定で作成した標本の切片に一次および二次抗体を反応させ、ABC反応後DAB発色させて観察しました。

BMP および BMP receptor の抗体はアメリカの Creative Biomolecule 研究所、癌研究会癌研究所から供与していただきました。

ラットの関節軟骨の組織所見を示します。6週齢ラットでは表層から superficial、proliferating、mature、hypertrophic chondrocyte が同定できます。24週では mature 及び hypertrophic chondrocyte の数が減少し、石灰化前線が明瞭となっています。

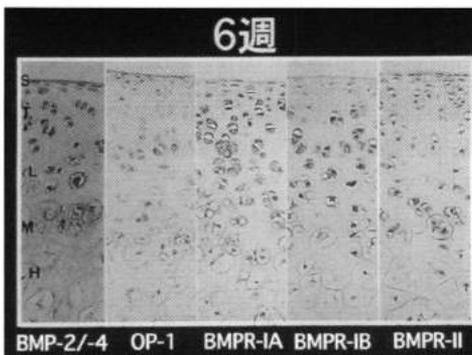


図1

図1は6週齢ラットの関節軟骨におけるBMP及びBMP receptorの発現と局在を示しています。BMP2/4は全層にわたり発現しています。OP-1は mature および hypertrophic chondrocyte には発現がみられますが、表層の superficial、proliferating chondrocyte では発現が弱いようです。BMP receptorは1型および2型receptorともにBMPの発現に一致して認められます。

50週ラットでもBMPおよびBMP receptorの発現が6週齢と同様に認められます。

図2は人工関節置換術を行った変形性膝関節症患者の関節軟骨です。表層の軟骨面の亀裂が見られますが、表層ではクラスターを形成した軟骨細胞にBMP-2/4、OP-1の発現が認められます。しかし深層の軟骨細胞での発現が認められません。

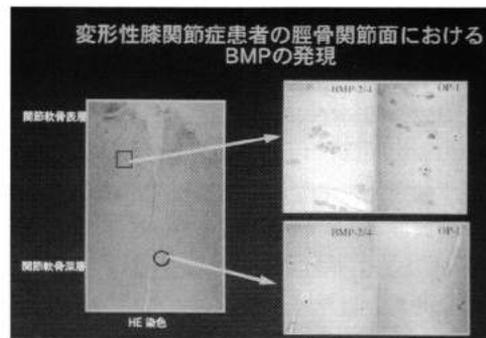


図2

今回の研究により関節軟骨において成長期から成熟期にわたりBMPやBMP receptorとともに発現していたことから、BMPが軟骨の成長、そして形態維持に重要な役割を果たしていることがわかりました。変形性関節症患者の関節軟骨は形態変化のみならず、BMP、BMP receptorの発現も低下しており、軟骨の形態維持に分子生物学的レベルでも異常が生じている可能性があると考えます。BMPは最近軟骨細胞のアポトーシスにも関係しているとされ、変形性関節症患者の表層のクラス

ター形成したBMP陽性細胞がアポトーシスを起こしている可能性は十分にあると考えます。今後変形性関節症の病態解明にBMPなどのサイトカインの役割について研究を続け

ていきたいと考えています。

[伊丹] どうもありがとうございました。