

| | |
|------------------|---|
| Title | Reduced Expression of Thrombospondins and Craniofacial Dysmorphism in Mice Overexpressing Fra1 |
| Sub Title | Fra1高発現マウスにおけるThrombospondin減少と頭蓋形成異常 |
| Author | 西脇, 徹 |
| Publisher | 慶應医学会 |
| Publication year | 2006 |
| Jtitle | 慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.2 (2006. 6) ,p.32- |
| JaLC DOI | |
| Abstract | |
| Notes | 号外 |
| Genre | Journal Article |
| URL | https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060602-0032 |

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Reduced Expression of Thrombospondins and Craniofacial Dymorphism in Mice Overexpressing Fra1

(Fra1高発現マウスにおけるThrombospondin減少と頭蓋形成異常)

西 脇 徹

内容の要旨

転写因子AP-1ファミリーの1つであるFra1を全身で高発現させたトランスジェニックマウスは、骨形成能が骨芽細胞において亢進していることにより骨硬化症を発症する。さらにこのマウスでは骨基質タンパクであるmatrix gla protein (Mgp) の産生増加が知られている。そこで、Fra1トランスジェニックマウスの骨芽細胞において発現異常をきたしている遺伝子を同定し、本マウスの骨形成能との関連を解析した。

まずFra1を強制発現させた骨芽細胞培養系でその骨形成能に対する影響を観察した。その結果、石灰沈着様式が対照群と比較してより均一化することが分かり、骨基質組成の変化が示唆された。そこで骨基質の組成を定量PCR法、ウエスタンブロット法で解析した。Fra1トランスジェニックマウス由来の骨および骨芽細胞では骨基質タンパクであるthrombospondin-1 (Thbs1)、thrombospondin-2 (Thbs2) の発現が著明に減少していた。

Thbs1およびThbs2遺伝子のプロモーター領域にはAP-1結合配列があることからレポーターアッセイを行ったところ、Fra1遺伝子導入によりThbs2のプロモーター活性は変化しなかったがThbs1プロモーター活性は抑制された。

以上の結果より、Fra1トランスジェニックマウスの石灰沈着および骨基質タンパクの組成は野生型マウスと異なることが分かった。そこで骨基質の被吸収能を調べるため、卵巣摘出術を施行し骨形態計測を行ったところ、卵巣摘出群では骨基質の組成が変化しているにもかかわらず野生型マウスと同様に骨形成・骨吸収が亢進することが明らかになった。

Thbs2ノックアウトマウスは骨形成が増加することが知られているため、Fra1トランスジェニックマウスとThbs1/Thbs2ダブルノックアウトマウスにおいて共通の表現型を検索した。このマウスでは骨密度の有意な上昇は見られなかったものの、両者に咬合異常が見い出された。さらに頭蓋冠および下顎の前後径・横径を計測したところ、頭蓋形成異常が見い出された。以上より、Fra1トランスジェニックマウスにおけるThbs1およびThbs2の発現低下がその頭蓋形成異常の原因となることが示唆された。すなわち、本研究によりはじめて非コラーゲン性骨基質タンパクであるthrombospondinの発現異常が骨形態形成の異常につながる可能性が示された。

論文審査の要旨

転写因子Fra1を全身で高発現させたトランスジェニック (Tg) マウスは、骨芽細胞の骨形成能が亢進し骨硬化症を発症する。そこで、骨芽細胞で発現異常をきたしている遺伝子を同定し、本マウスの表現型との関連を解析した。

Fra1を強制発現させた骨芽細胞培養系では石灰沈着様式が対照群と比較してより均一化することが分かり、骨基質組成の変化が示唆された。骨基質組成の変化は、培養系でもマウス個体レベルでもFra1 Tgマウス由来の骨が易吸収性であることから示唆された。そこで骨基質の組成を定量PCR法、ウエスタンブロット法で解析した。Fra1 Tgマウス由来の骨・骨芽細胞では骨基質タンパクthrombospondin-1 (Thbs1)、thrombospondin-2 (Thbs2) の発現が著明に減少していることが分かった。さらに骨基質組成の変化とマウスの表現型の関連を探るためにFra1 TgマウスとThbs1/Thbs2ダブルノックアウトマウスにおいて共通の表現型を検索した。Thbs2ノックアウトマウスは骨形成が増加することが報告されているが、Thbs1/Thbs2ダブルノックアウトマウスでは骨密度の有意な上昇は見られなかった。しかしFra1 Tgマウスでみられる頭蓋形態異常がThbs1/Thbs2ダブルノックアウトマウスでも見いだされたことから、Thbs1とThbs2の減少が頭蓋形成異常の原因であることが示唆された。

審査では、まず培養系での石灰沈着様式の変化とマウスの表現型の関係に関する質問がなされた。Fra1 Tgマウスの石灰沈着はナノ構造レベルでは低いと報告されており培養系での石灰濃度の低下と一致しているが骨量の増加、頭蓋形成異常との関わりは不明であると回答された。また、Fra1 Tgマウスの骨硬化症に対する破骨細胞の影響について質問がなされ、Fra1 Tgマウス由来の破骨細胞は培養系で分化亢進が見られるが、間葉系細胞の移植実験で過剰な骨形成が再現されることから骨芽細胞の異常が主たる原因と考えられると回答された。骨基質が易吸収性である理由について質問がなされ、骨基質組成が変化したことにより被吸収性が変化すると、種々の骨基質成分の遺伝子改変マウスの例から考えられると回答された。さらに、頭蓋形成異常がおこる機序について質問がなされ、膜性骨化で形成される頭蓋冠と内軟骨性骨化で形成される頭蓋底・下顎骨間でゆがみが生じていることからFra1により膜性骨化あるいは内軟骨性骨化になんらかの影響がある可能性が示唆されると回答された。

以上のように、本研究は未だ検討されるべき点を残しているものの、Fra1 Tgマウスにおいて骨基質組成が変化しており、Thbs1とThbs2の発現低下が頭蓋形態異常の原因となることを示唆した点で有意義であると評価された。

論文審査担当者 主査 整形外科 戸山 芳昭
発生・分化生物学 須田 年生 病理学 岡田 保典
形成外科学 中島 龍夫
学力確認担当者: 池田 康夫、須田 年生
審査委員長: 須田 年生

試問日: 平成18年4月4日