

要 約

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	藤 江 厚 廣
主 論 文 題 名				
Bcl6 promotes osteoblastogenesis through Stat1 inhibition (Bcl6はStat1抑制を介して骨芽細胞分化を促進する)				
(内容の要旨)				
<p>現在様々な骨粗鬆症治療薬が開発されているが、その殆どは破骨細胞の骨吸収能抑制あるいは骨芽細胞の骨形成能促進のどちらか一方のみを標的としており、両細胞を同時に制御し骨量を増加させる薬剤は存在しない。本研究の目的は破骨細胞、骨芽細胞の両系統に働きかける単一の分子を同定し、新たな骨粗鬆症治療標的としての可能性を検討することである。</p> <p>B cell lymphoma6ノックアウト (Bcl6KO) マウスと同腹WTマウスとを6週令で屠殺し骨密度測定と骨形態計測を行った。新生仔頭蓋冠由来の骨芽細胞初代培養 (POB) においてBMP2刺激後の骨芽細胞パラメータ動態をリアルタイム PCRで解析した。またMC3T3E1細胞にウイルスベクターを用いて Bcl6を導入し、Bcl6を過剰発現させた場合の骨芽細胞パラメータを評価した。転写抑制因子Bcl6の標的を探索し、骨芽細胞分化で既知の分子であるSignal transducer and activator of transcription 1 (Stat1) にたどり着いた。Bcl6とStat1のDKOマウスを作製し、骨密度や骨芽細胞パラメータを比較し、Bcl6KOにおける骨量減少がどう変化するかを解析した。Bcl6KO マウスはWTに比し著しい骨密度の低下を示した。</p> <p>Bcl6KO マウスではWTに比し破骨細胞形成が促進することは既に報告されているが、今回の骨形態計測においてBV/TV (%), Ob.S/BS (%), Tb/N (/mm) など骨芽細胞機能も同時に抑制されていることが明らかとなった。新生仔頭蓋冠由来のPOBをBMP2で刺激したところALP, Sp7といった骨芽細胞関連遺伝子の発現がBcl6KO由来のPOBでは低下していた。逆にBcl6を過剰発現させたcell lineではこれらの遺伝子の発現が亢進する事が確認できた。Bcl6がStat1のプロモータ領域に直接結合することを免疫クロマチン沈降法で証明し、Bcl6、Stat1のDKOマウスではBcl6KOでみられた骨量減少が回復すること、また骨芽細胞パラメータについても部分的にはあるが回復することを確認した。Stat1が骨芽細胞分化に必須の分子Runt-related transcription factor 2 (Runx2) の核内移行を阻害することが既に報告されているが、Bcl6KOでみられたRunx2核内移行の阻害が、DKOでは解消されることを免疫染色による細胞数計測で確かめた。</p> <p>以上の結果より、Bcl6は破骨細胞分化を抑制する一方、骨芽細胞に関してはStat1抑制を介して骨形成機能を促進する方向に制御していることが明らかとなった。Bcl6は破骨細胞分化を抑制し、骨芽細胞機能に促進的に働きかける因子であり骨粗鬆症治療の新たな標的となる可能性がある。</p>				