

2013. 12.10

軟骨形成を司るタンパク質発見 — 変形性関節症の治療に新たな道 —

論文タイトル

“Chondrocyte Proliferation Regulated by Secreted Luminal Domain of ER Stress Transducer BBF2H7/CREB3L2”
(*Molecular Cell*, 12月12日12:00(米国東部)以降解禁)

広島大学大学院医歯薬保健学研究院分子細胞情報学

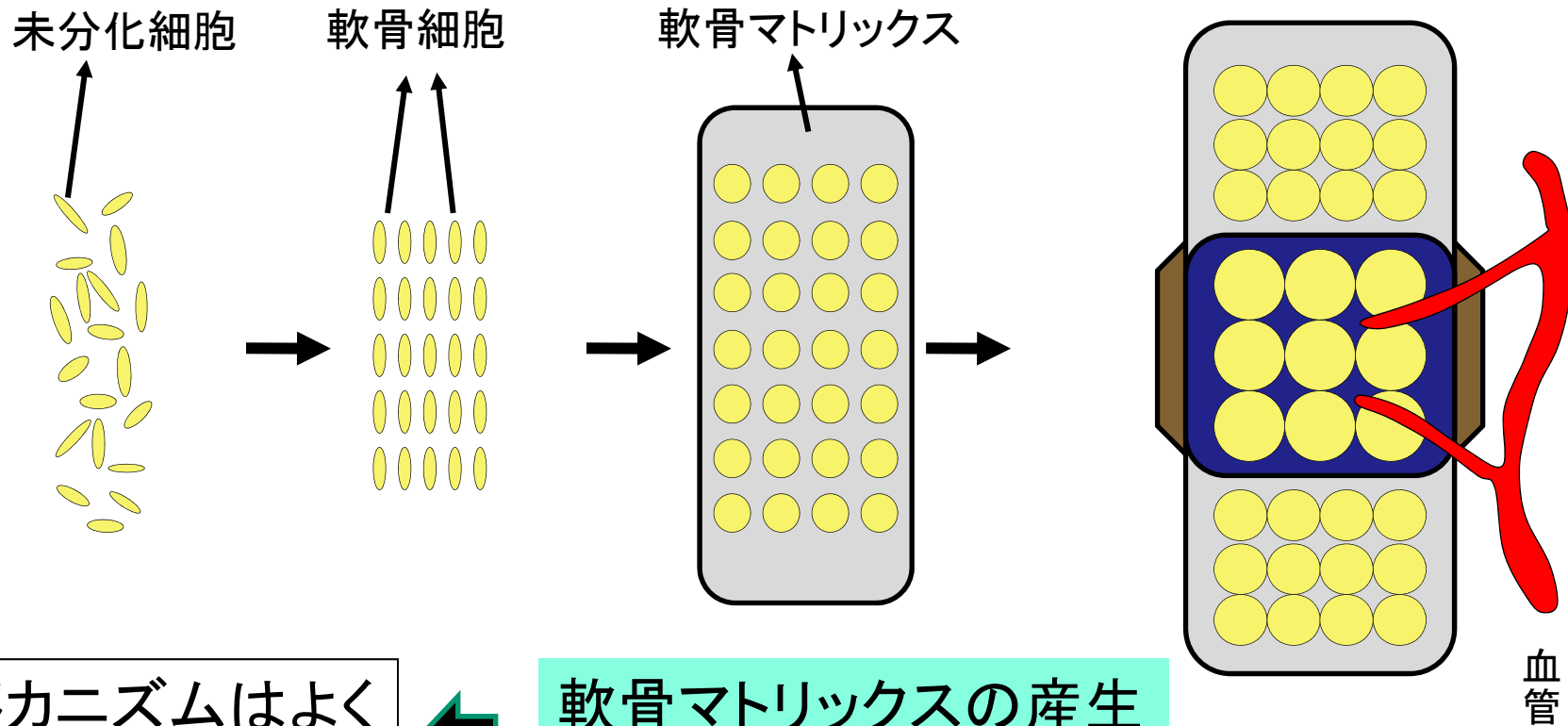
今泉 和則 (教授)

齋藤 敦 (助教)

今回の研究のアウトライン

1. 背景; 軟骨細胞に発現するBBF2H7に注目。
2. BBF2H7遺伝子をもたないマウスは軟骨できない。
3. BBF2H7タンパク質の一部が細胞の外に放出され、**軟骨細胞を増殖**させる。
4. 医学応用; BBF2H7は**変形性関節症の治療**に応用できる可能性あり。

軟骨ができたあと、そこに骨が置き換わる



メカニズムはよくわかっていない

軟骨マトリックスの産生
軟骨細胞の増殖

BBF2H7は軟骨形成時に発現する！

BBF2H7がないマウスは軟骨が形成されない！

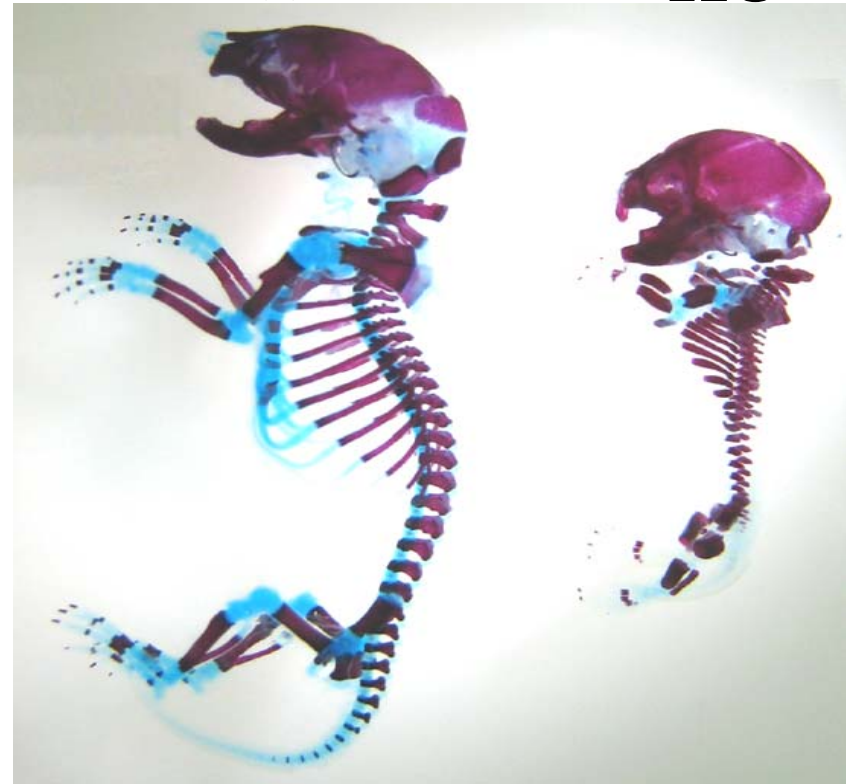
WT

KO



WT

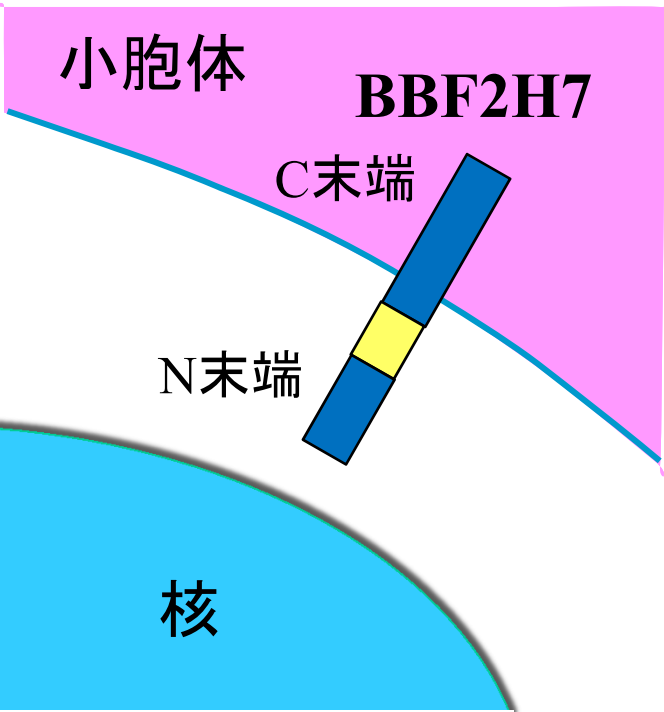
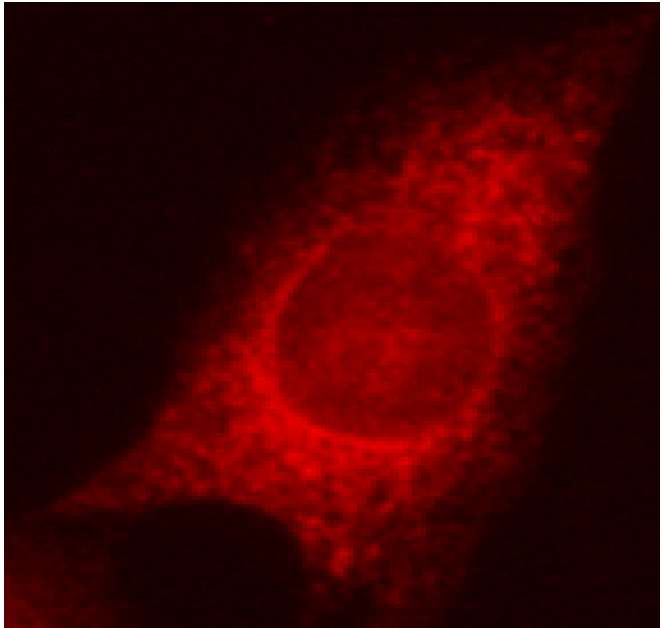
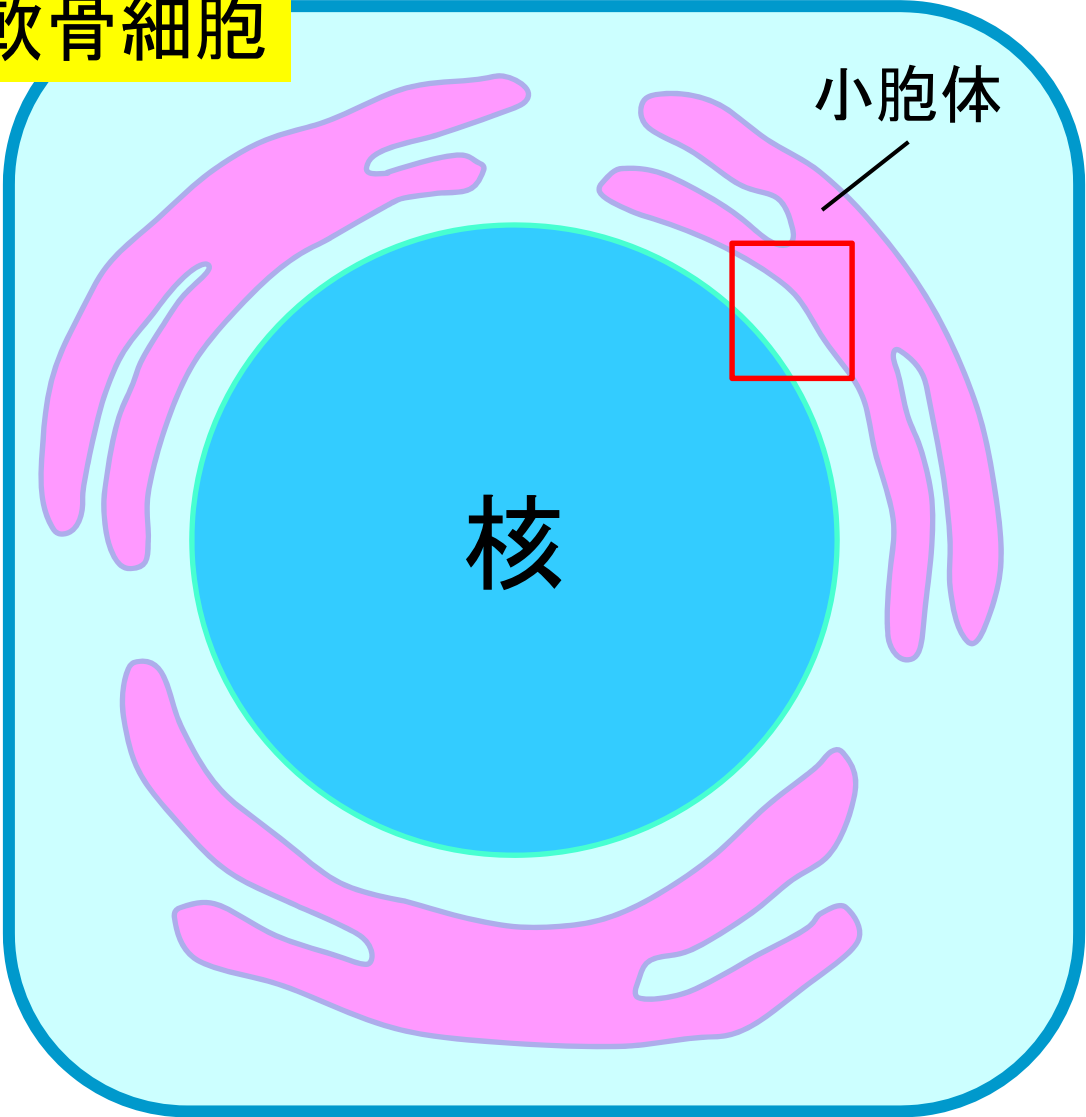
KO



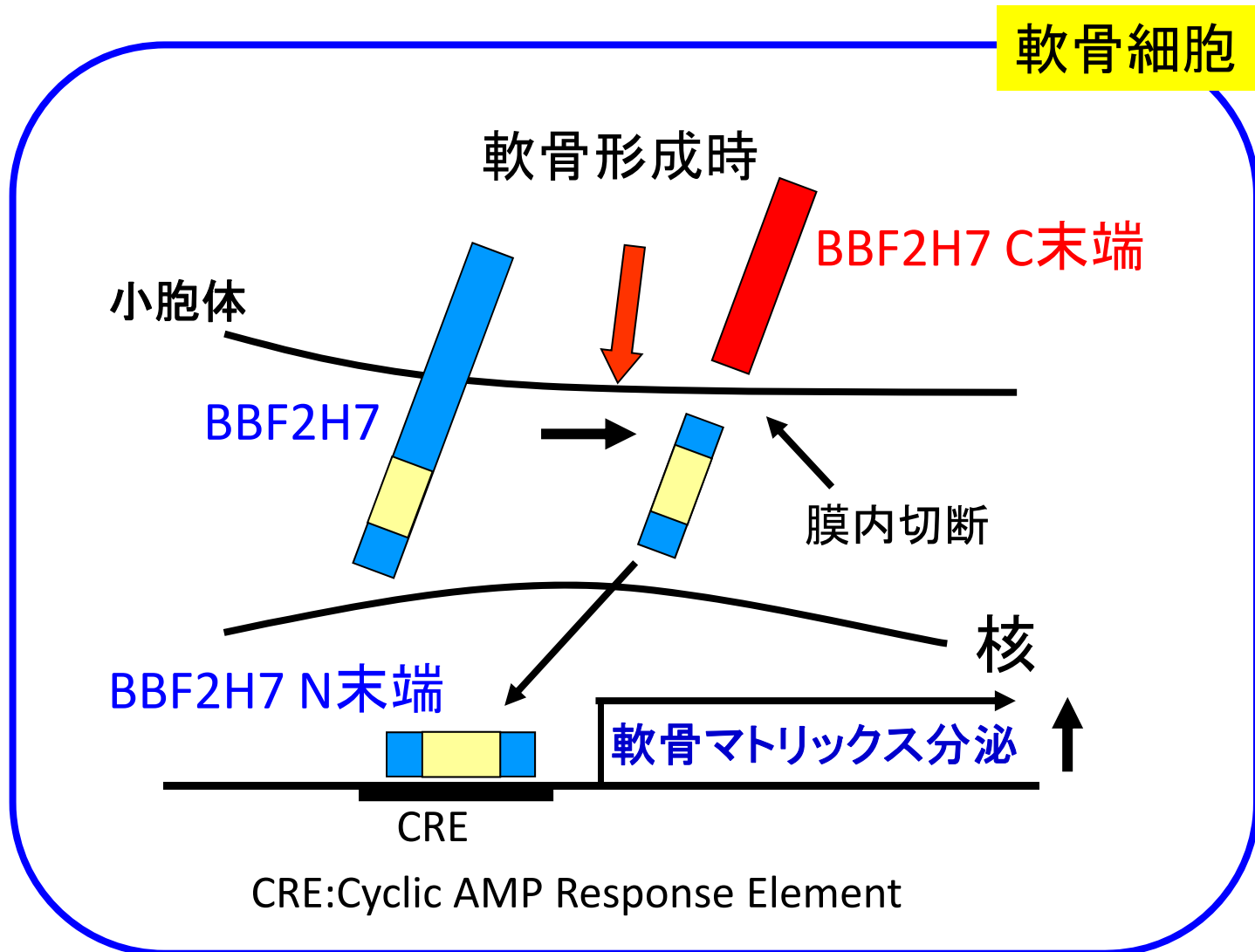
Alcian blue/ Alizarin red stain

BBF2H7は軟骨細胞内の小胞体に局在する転写因子

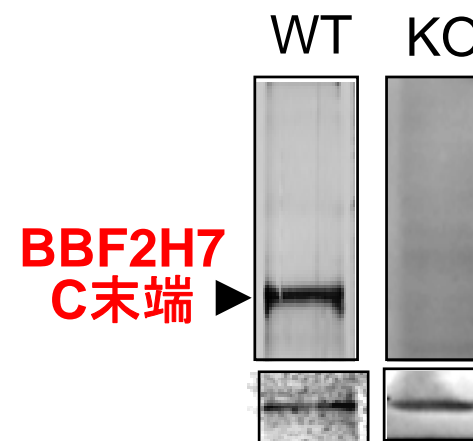
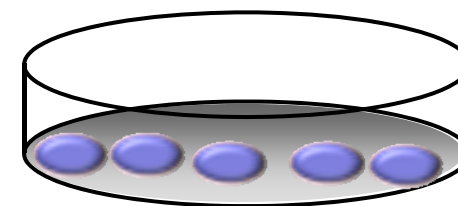
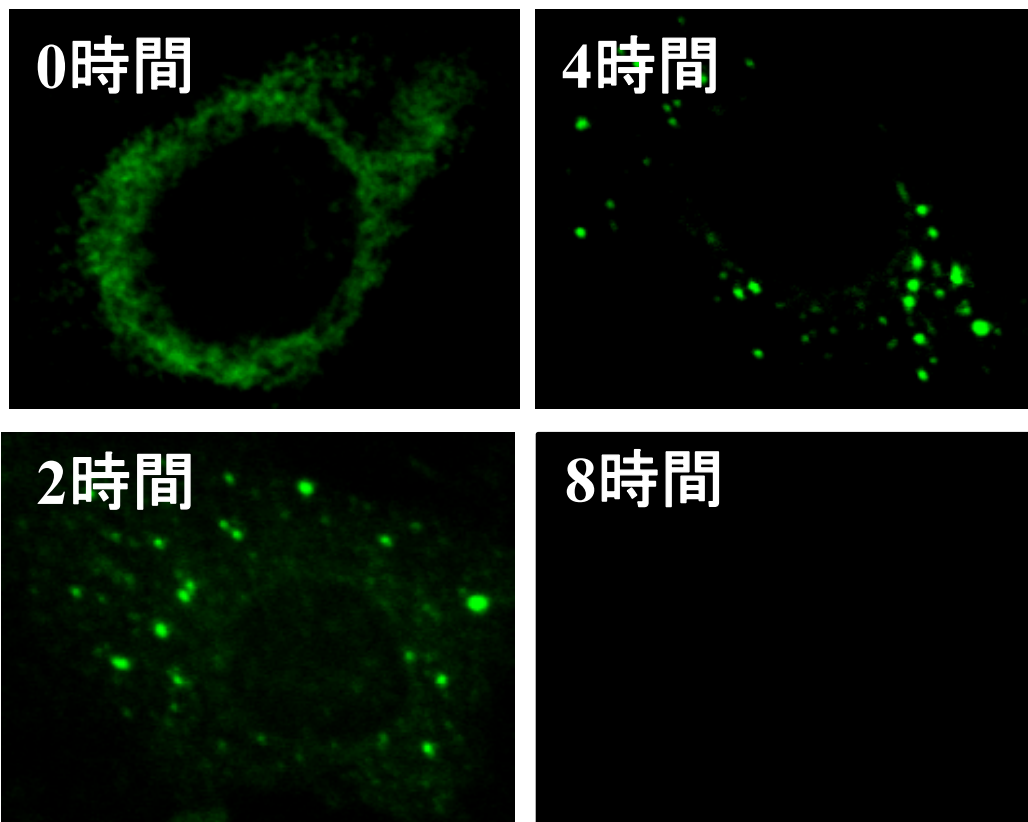
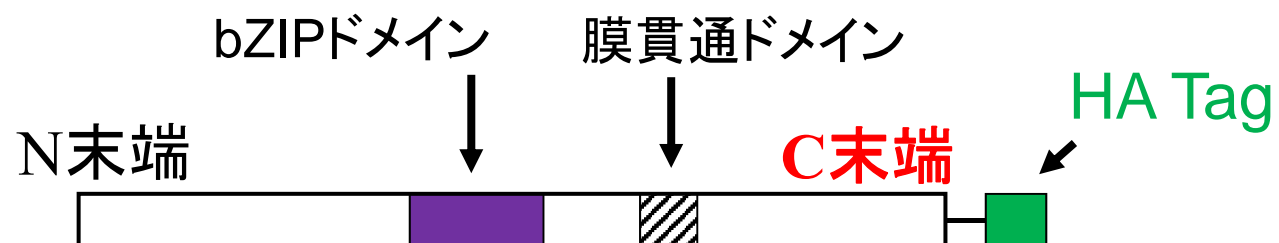
軟骨細胞



BBF2H7の活性化機構



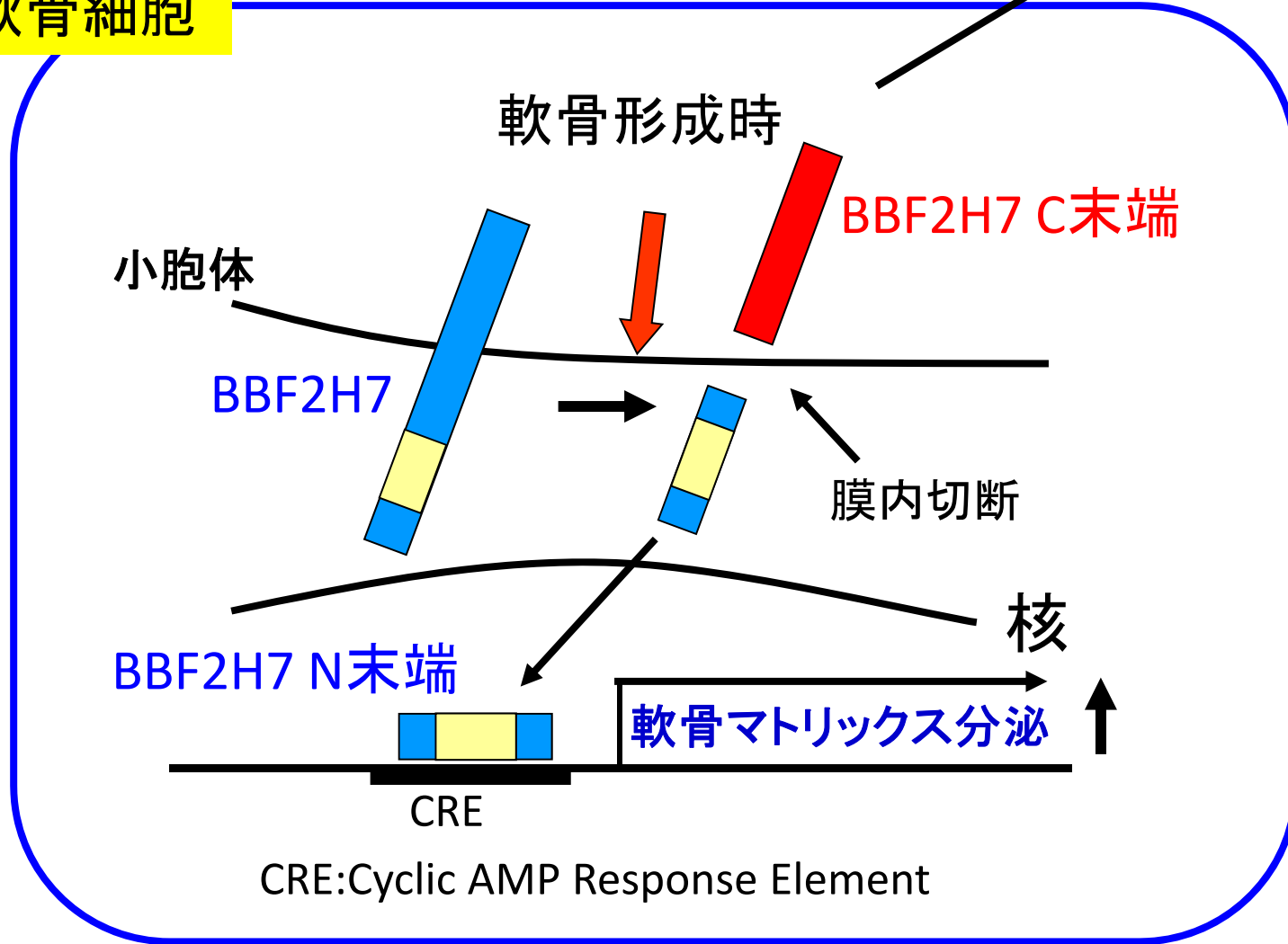
BBF2H7C末端の運命



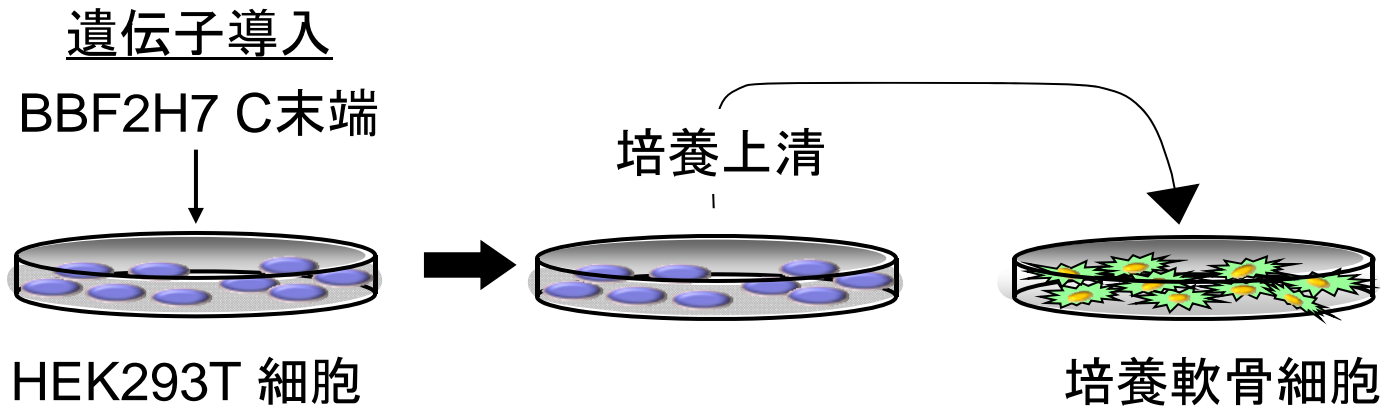
BBF2H7の活性化機構



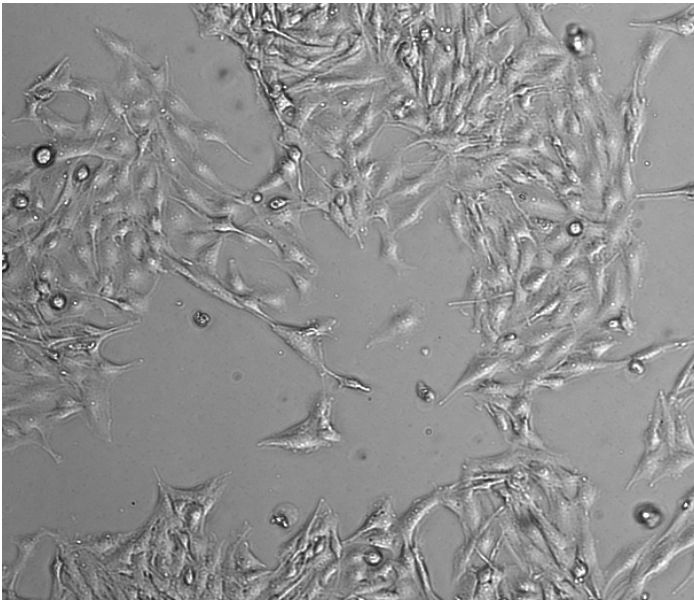
軟骨細胞



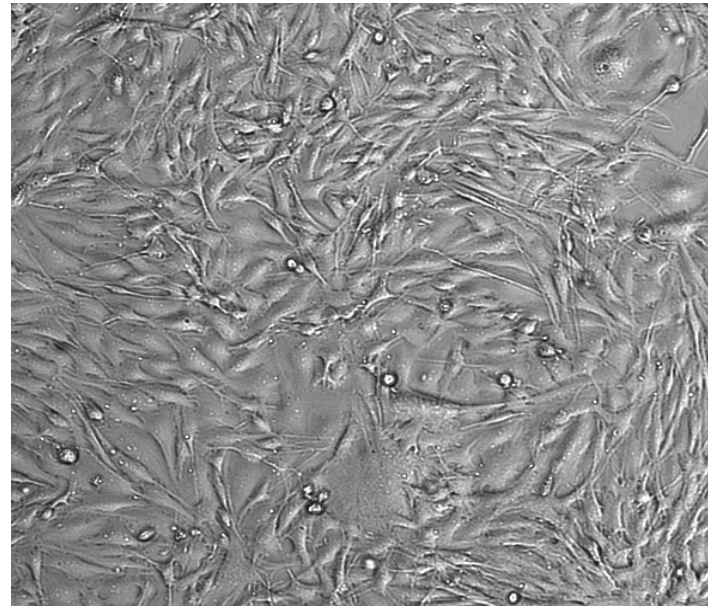
BBH2H7C末端ペプチドは軟骨細胞の増殖を促進する



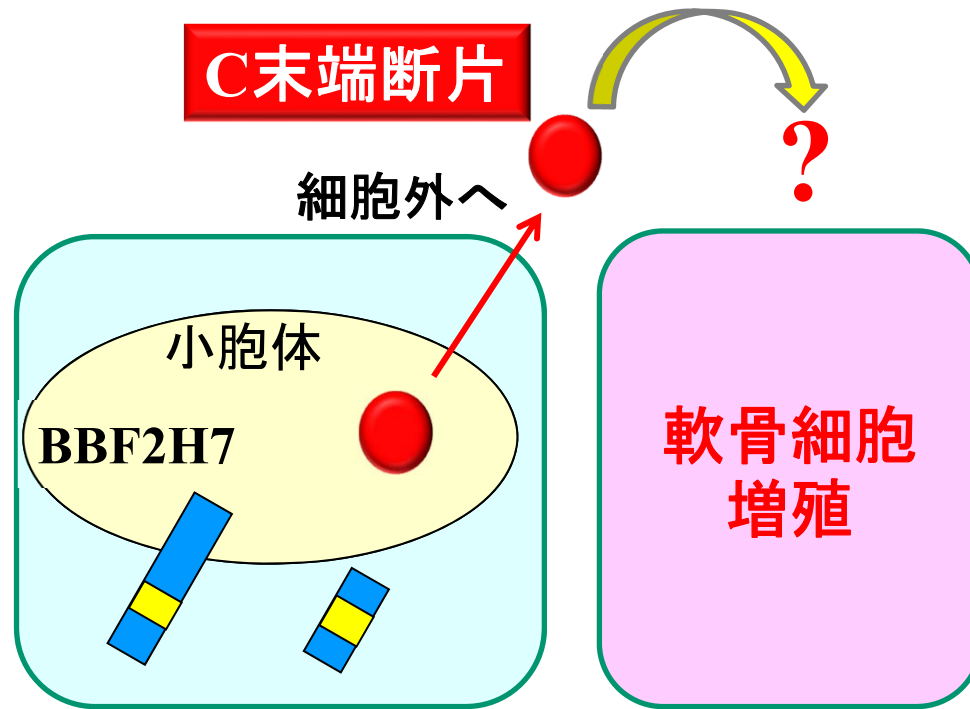
コントロール



BBF2H7C末端培養液



BBF2H7C末端は軟骨細胞で作られ、細胞の外に放出される



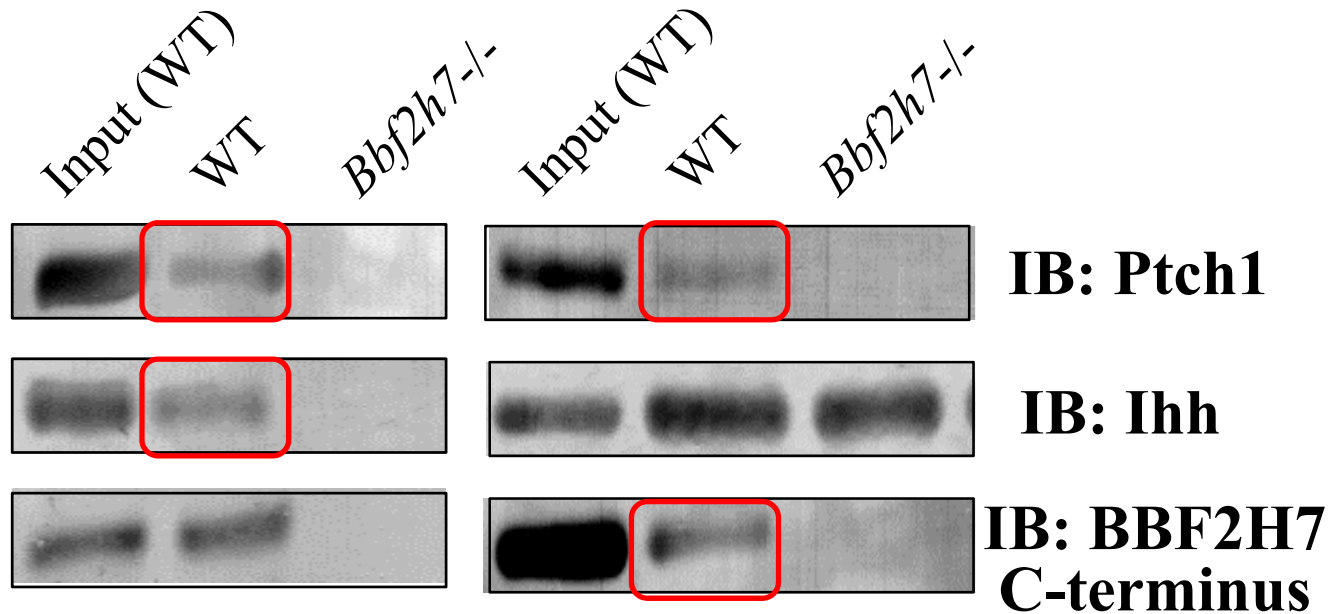
細胞の外に放出されたBBF2H7C末端は軟骨細胞を増殖させる働きがある

BBF2H7C末端は軟骨細胞をどのようにして増殖させるのか？

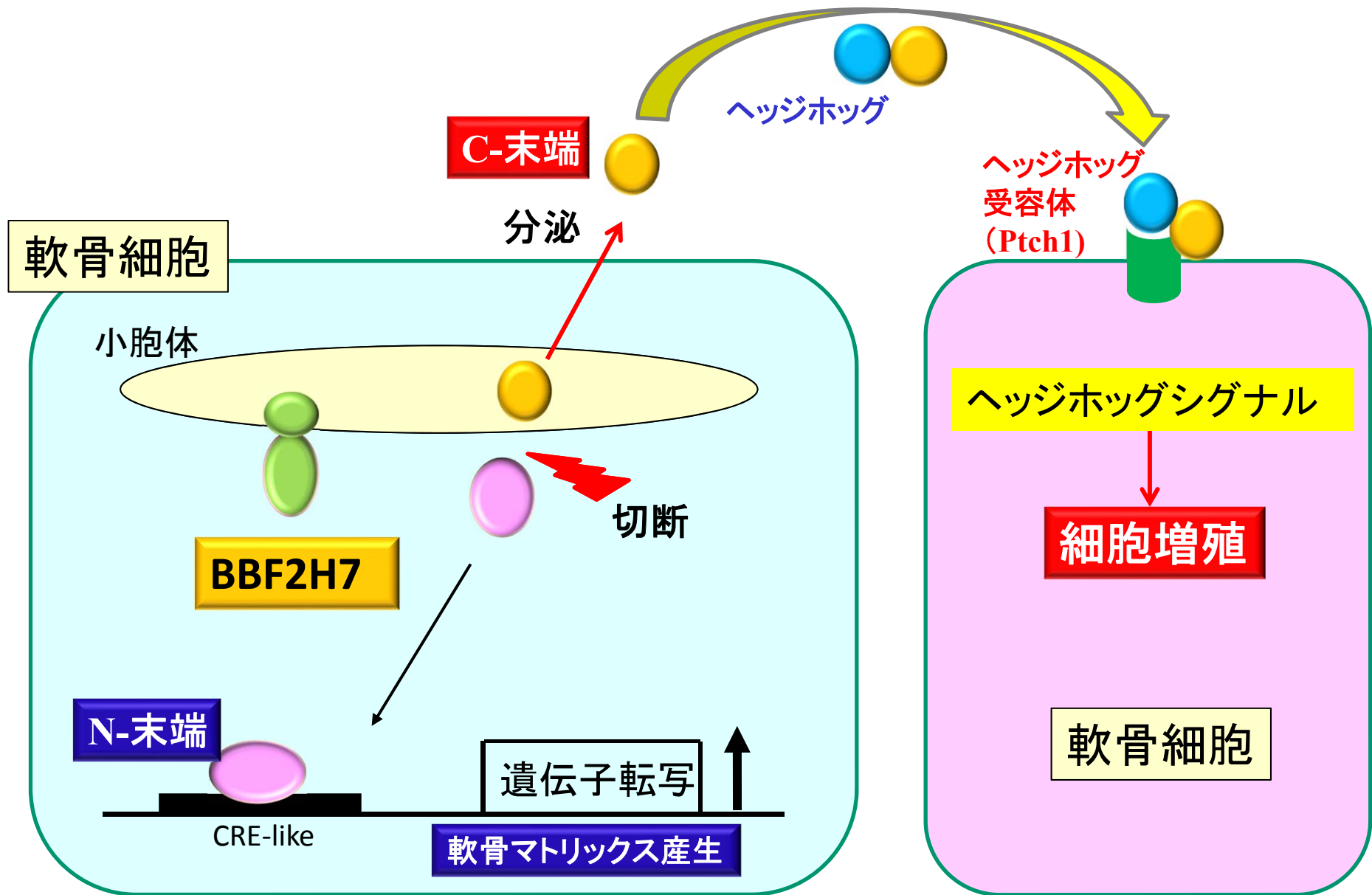
BBF2H7 C-末端はヘッジホッグリガンドおよび その受容体Ptch1と結合する

免疫沈降:
抗BBF2H7C末端抗体

免疫沈降:
抗Ihh抗体

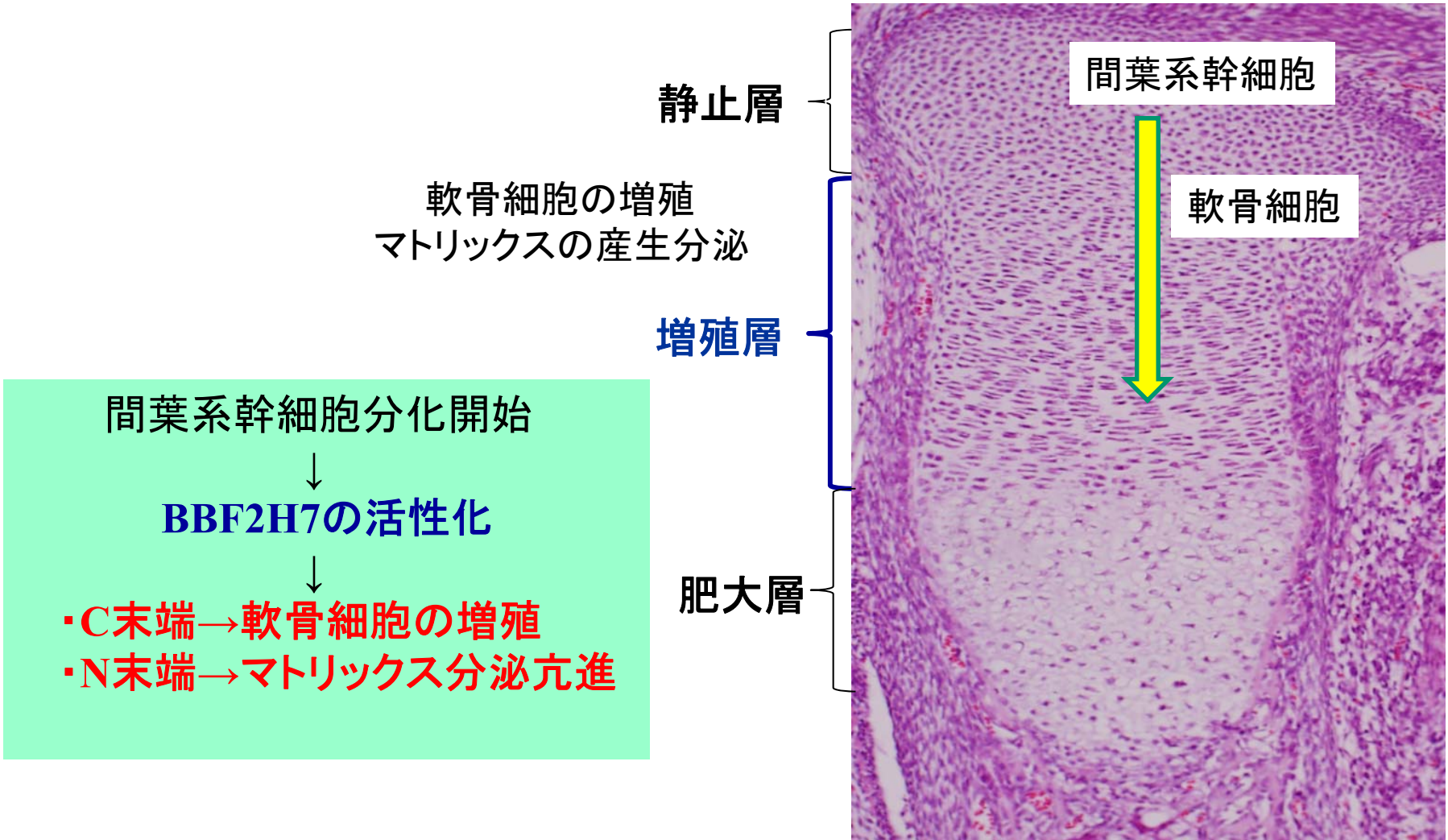


軟骨細胞におけるBBF2H7の働き



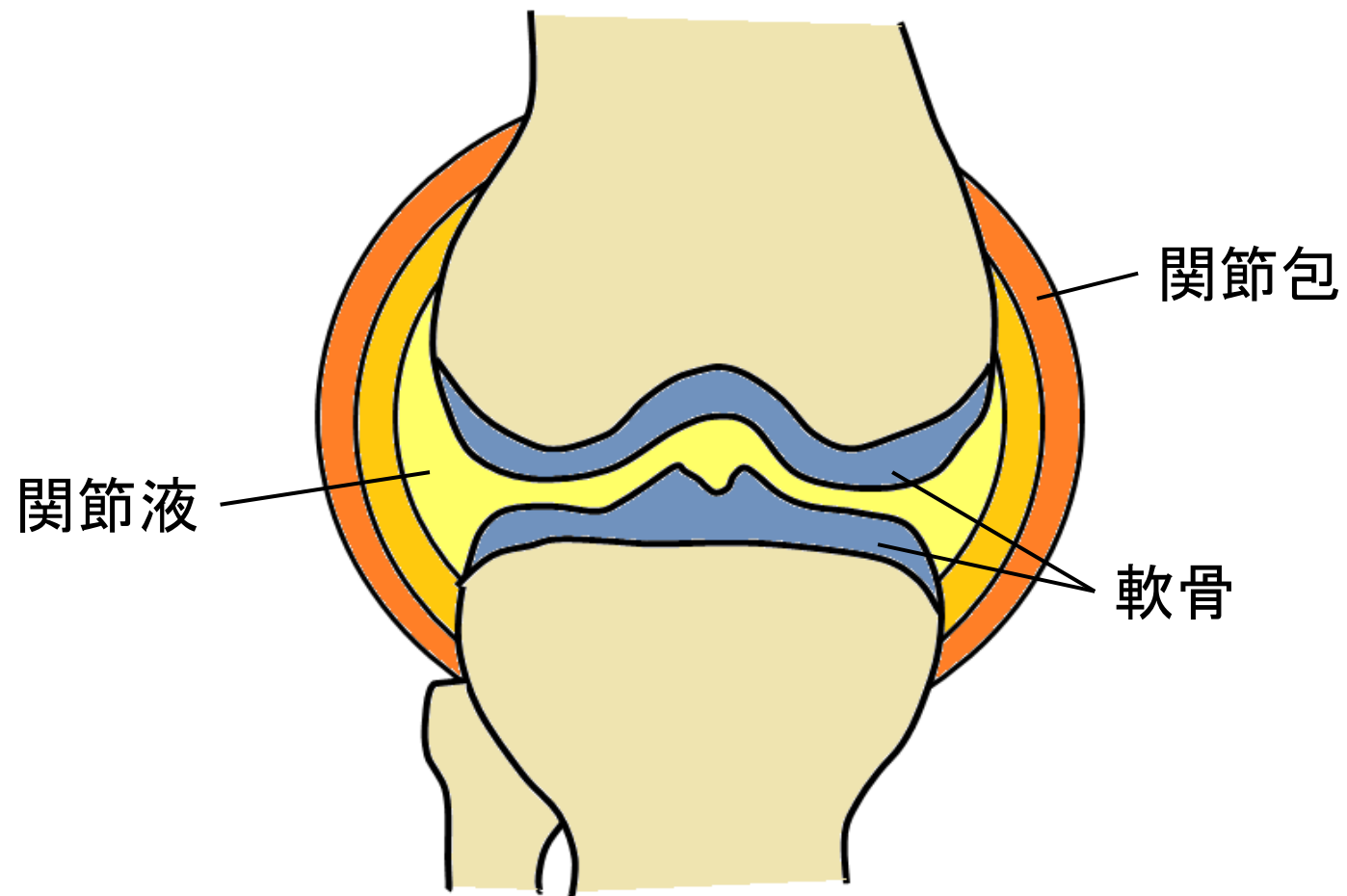
BBF2H7の生理機能

成長軟骨



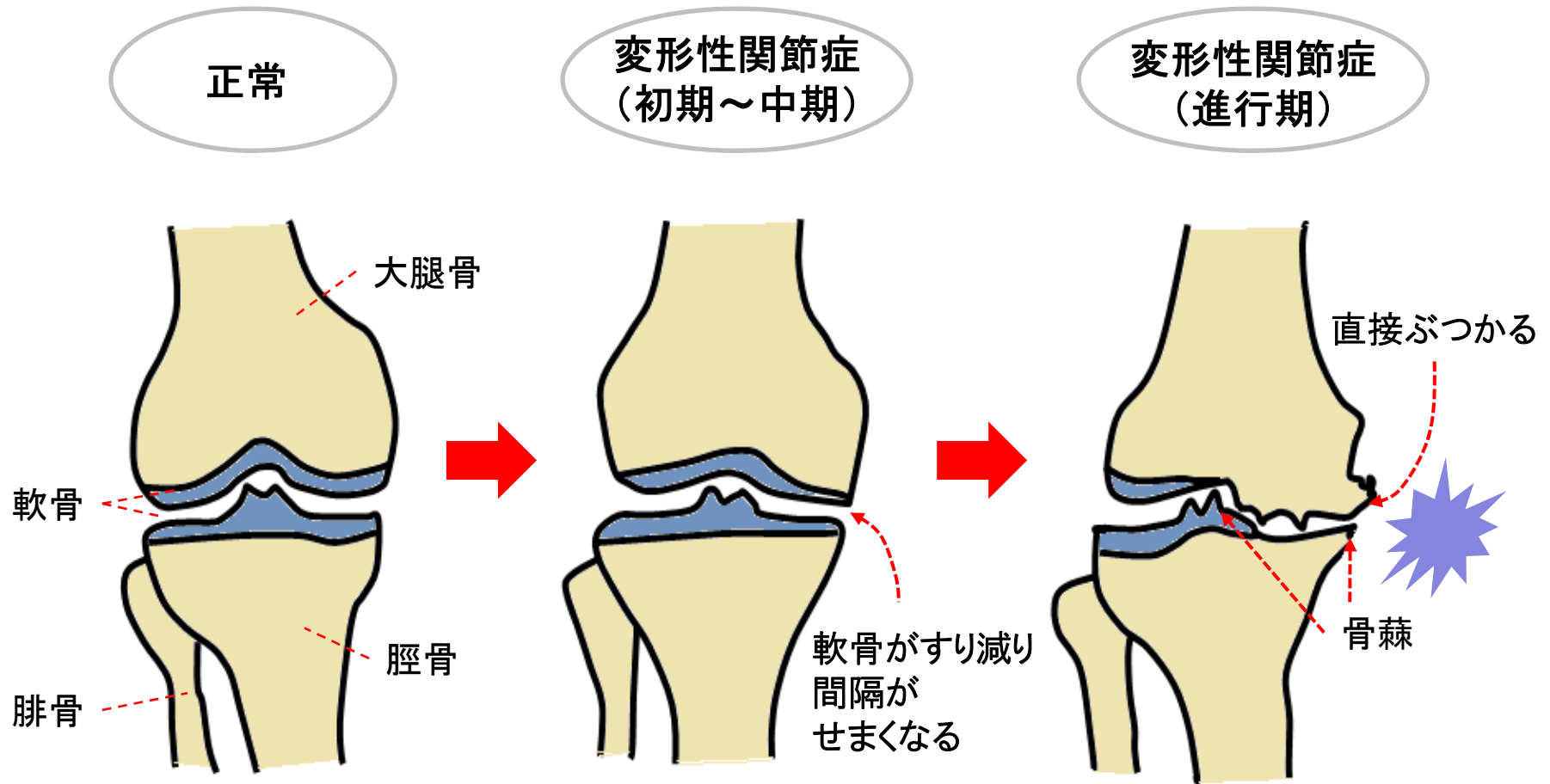
間葉系幹細胞分化開始
↓
BBF2H7の活性化
↓
・C末端→軟骨細胞の増殖
・N末端→マトリックス分泌亢進

関節(膝)の構造と関節軟骨



変形性(膝)関節症

患者数: 700万人(日本)

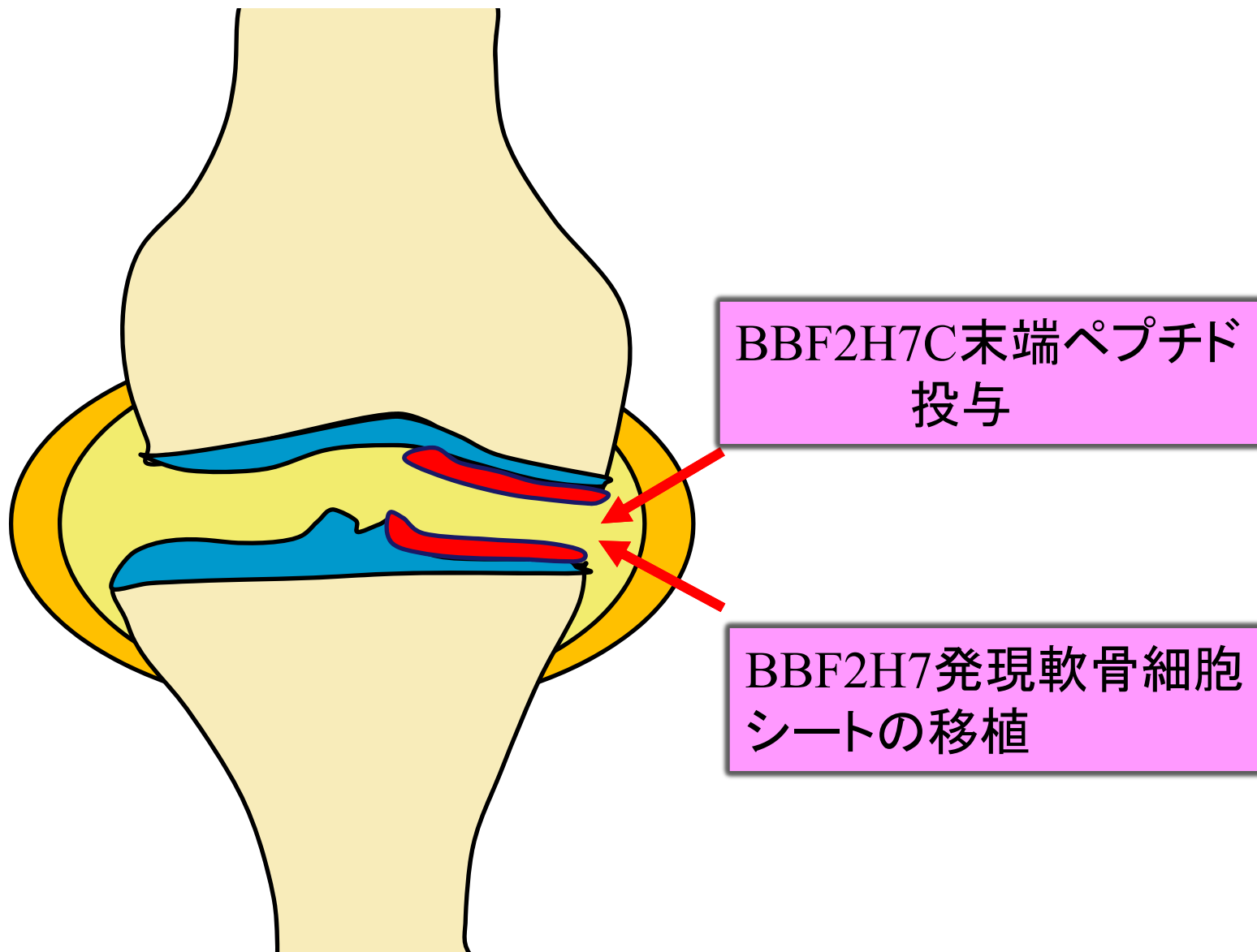


保存的治療: 消炎鎮痛剤、ヒアルロン酸注入、温熱療法、筋肉強化

外科的治療: 関節鏡視下手術、骨切り術、人工関節置換

変形性関節症治療への応用

—BBF2H7C末端の関節腔内投与



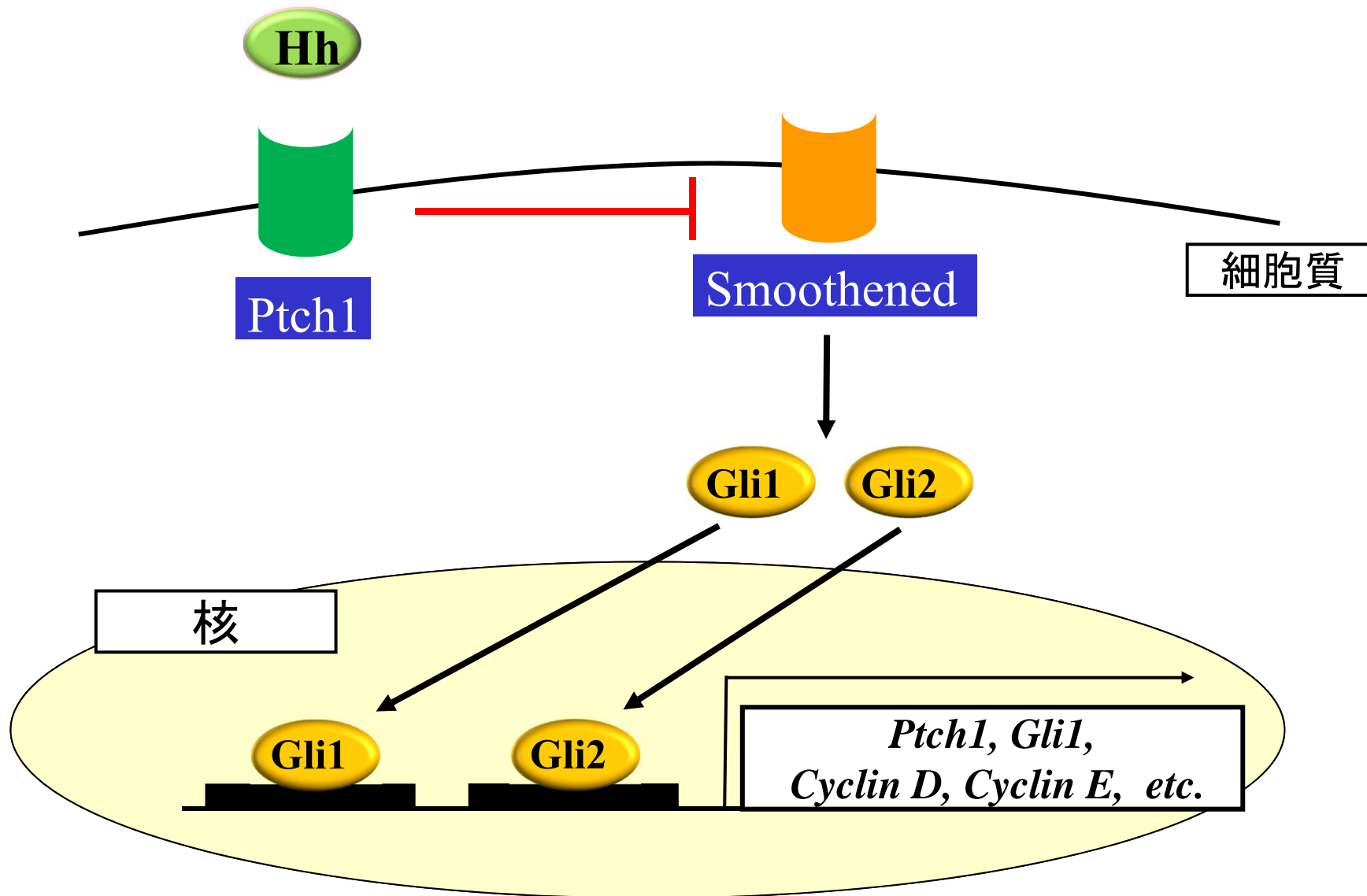
医療への応用

1. BBF2H7C末端の関節腔内投与
2. BBF2H7発現軟骨細胞シートの移植
3. 再生医療への応用
培養軟骨細胞の増殖促進

補足資料1

ヘッジホッグシグナル

ヘッジホッグ (Shh, Ihh, Dhh)



補足資料2

BBF2H7はヘッジホッグシグナルと関連している

