

30-0008

ヘパラン硫酸は骨形成因子シグナルに重要である

○入江 敦¹, 佐内 豊¹ (¹東京都臨床研)

【目的】 遺伝学的な研究により、骨形成因子(BMP)による形態形成にヘパラン硫酸プロテオグリカン(HSPG)が関与していることが示唆されていたが、HSPG が BMP シグナルに直接的に関わっているか否かは明らかではなかった。また、HSPG と同様の糖鎖構造を持つヘパリンを、臨床における血栓治療目的で長期間投与すると続発性骨粗鬆症が起こりうることが報告されている。そこで我々は HSPG とヘパリンの BMP シグナルへの役割を解析した。

【方法・結果】 まず我々は HSPG とヘパリンの糖鎖が、特異的に BMP-7 と結合することを明らかにした。培養骨芽細胞株の ROS 17/2.8 の細胞表面上の HSPG を HSPG 分解酵素処理により除去する、あるいは HSPG の硫酸基を過塩素酸ナトリウム処理により除去すると、BMP-7 による Smad のリン酸化が抑制された。また、ROS 17/2.8 に遊離のヘパリンを添加すると、BMP-7 のシグナルは増強されることなく、かえって抑制された。また、BMP-7 の細胞への結合は過塩素酸ナトリウム処理や遊離のヘパリン処理により阻害された。遊離のヘパリンを ROS 17/2.8 や培養骨芽細胞株 MC3T3-E1 に添加すると、BMP による骨芽細胞の分化が抑制された。

【考察】 細胞表面に発現する HSPG に特異的に結合し、BMP と HSPG の相互作用が BMP シグナルには必要であること明らかになった。遊離のヘパリンを添加すると逆に BMP シグナルが阻害されることから、ヘパリンによる続発性骨粗鬆症の要因として、遊離のヘパリンにより BMP シグナルが阻害され、骨芽細胞の分化が抑制されて骨量が減少する可能性が考えられる。