

26K-pm06S

GRK5 は BMP シグナルによる骨形成を抑制する

○大場 悠生¹, 仲矢 道雄¹, 渡 健治¹, 長坂 明臣¹, 黒瀬 等¹ (¹九大院薬)

G タンパク質共役型受容体キナーゼ(GRK)は、活性化された G タンパク質共役型受容体(GPCR)をリン酸化することで、脱感作へと導くリン酸化酵素として知られてきた。しかし近年では、GRK が GPCR 以外のタンパク質をリン酸化することで、様々な生理的応答に関与することが明らかになってきている。私たちは偶然にも、GRK5 が骨形成に重要な Bone Morphogenetic Protein (BMP)シグナルを制御する分子、Smad6 と相互作用することを発見した。そこで、本研究では GRK5 が BMP シグナルに影響を及ぼす可能性について検討した。

BMPシグナルが活性化すると、Id1 の発現誘導および Smad1/5/8 のリン酸化量増加が引き起こされる事が知られている。そこでまず、GRK5 がこれらに及ぼす影響を Luciferase Assay、Western Blotting 法を用いて調べた。C2C12 細胞に GRK5 を過剰発現させたところ、BMP4 刺激による Id1 の発現誘導および Smad1/5/8 のリン酸化量増加がともに抑制されることが明らかとなった。逆に GRK5 ノックアウトマウスから単離したチオグリコレート誘導性腹腔マクロファージにおいては、BMP4 刺激による Id1 の mRNA 量増加と Smad1/5/8 のリン酸化量増加がともに促進された。これらの結果から、GRK5 は BMP シグナルを負に制御すると考えられた。続いて、BMP シグナルが誘導する異所性の骨形成に対する GRK5 の影響を調べた。C2C12 細胞に BMP4 刺激を行うと、骨芽細胞のマーカーである ALP、Osteocalcin、Runx2 の mRNA 量が顕著に増加することが知られている。GRK5 を過剰発現させると、これらの発現増加が GRK5 のキナーゼ活性非依存的に有意に抑制された。この結果から、GRK5 がキナーゼとしての機能以外の、別の機能により BMP シグナルを負に制御することで、異所性の骨形成を抑制すると考えられた。