

国際交流助成（海外渡航）

（テーマ）

骨代謝制御因子“3BP2”の作用に着目した関節リウマチの発症機序及び治療法の解明

（氏名）

松本佳則

（所属）

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学

Ontario Cancer Institute, Division of Stem Cell and Developmental Biology

（報告内容）

〈背景〉

関節リウマチは種々の自己免疫異常により生じる骨髄浮腫や骨びらんから関節破壊に至る炎症性骨疾患で、本邦でも患者数 70 万人を超える自己免疫疾患である。その病態形成には種々のサイトカインや転写因子が関与し、それらに制御される骨芽細胞由来の骨形成と破骨細胞由来の骨吸収の恒常性が破綻することで骨破壊に進展していくと考えられているが、その詳細は未だ明らかとなっていない。本邦でも 2003 年、TNF- α をターゲットとした阻害薬（インフリキシマブ）が承認されて以後、高い治療効果が報告されており、TNF- α が病態形成に強く関与していることは明らかである。しかしその治療効果は未だ十分ではなく、関節リウマチの病態形成の解明や治癒を目指した治療法の開発が急務である。

“SH3BP2 (3BP2)” は pleckstrin homology (PH) domain と Src homology 2 (SH2) domain を持つ蛋白で、チロシンキナーゼに結合するアダプター蛋白として発見された。その後、3BP2 のアミノ酸変異が遺伝性炎症性骨疾患“チェルビズム”の原因であることが報告され、3BP2 は骨代謝を制御する蛋白として注目されている。チェルビズムは常染色体優性遺伝で小児期に発症し、顔面骨を中心に激しい炎症性骨破壊をきたし、顔面の変形や歯牙の脱落を認める炎症性骨疾患であり、原因として同定されている 3BP2 の 6 アミノ酸いずれかが変異（チェルビズム変異）を起こす事で発症する。更にこのチェルビズム変異が TNF- α の産生を亢進させる事で、骨破壊に至るとの報告もある。サイトカイン産生や骨代謝を制御する蛋白として新たに注目されるこの“3BP2”を介する骨代謝ネットワークの解明は、関節リウマチをはじめとする炎症性骨疾患や骨粗鬆症

の発症機序の究明のみならず、新たな治療標的の発見にもつながるものと期待されているが、未だその詳細は不明である。

派遣先の Robert Rottapel 研究室は 3BP2 を分解・制御する因子として “Tankyrase” を世界で初めて同定し、チェルビズムの発症メカニズム解明に取り組んでいる(1)(2)(3)。Tankyrase は poly-ADP-ribose polymerase (PARP) family の 1 つで、チェルビズム変異を起こすアミノ酸を含む領域で 3BP2 と結合してこれをリボシル化することで、E-3 Ligase の 1 つである RNF146 によるユビキチン化を誘導し、プロテアソームを介した 3BP2 の分解を導く。この Tankyrase が結合する領域にある 6 アミノ酸の一つでも変異が生じると、Tankyrase の結合が阻害され、3BP2 の分解が抑制されることで異常増加した 3BP2 が、チェルビズムで見られる炎症性骨破壊の原因であると報告した。Rottapel 研究室は、3BP2 異常増加から骨破壊に至るメカニズムについても更なる解明を進めている。3BP2 はチロシンキナーゼの Src に結合し、それらをリン酸化することで下流へのシグナル伝達を行っているが、同研究室が作成に成功した 3BP2 ノックアウトマウスによる検討から、3BP2 は Src のリン酸化から更に下流の Syk・Vav のリン酸化を介して、破骨細胞の分化誘導、活性化を起こす事が明らかとなった。3BP2 を介する骨代謝制御のメカニズムについて更なる解明を進め、3BP2 を制御する Tankyrase の作用に注目して炎症性骨破壊の作用機序を解明することは、関節リウマチの発症機序の解明や治癒を目指した治療法の開発につながる大変重要な研究テーマと考えている。

〈方法〉

これまでの上記研究結果やその後の予備実験を元に、3BP2 のノックアウトマウスやチェルビズム変異マウスを用いて 3BP2 を取り巻く骨代謝ネットワークの解明を行う。更に 3BP2 を制御する Tankyrase の作用にも注目し、Tankyrase 存在下での 3BP2 の発現量や骨代謝への作用も詳細に検討を行う予定である。

〈成果〉

まだトロントに渡航して半年が経過したばかりで、当研究室のみが持つ新しい技術や手技の習得に大半を費やしたため、具体的な研究計画の実行はこれからの数年で行う予定である。

今回の渡航に伴い、中山科学振興財団よりご助成を頂きましたことを心より御礼申し上げます。ご期待に沿い、数年後にはきっと良い研究報告が出来るよう、全力で頑張る所存でございます。

〈参考文献〉

(1)

Levaot N, Simoncic PD, Dimitriou ID, Scotter A, La Rose J, Ng AH, Willett TL, Wang CJ, Janmohamed S, Grynepas M, Reichenberger E, Rottapel R: 3BP2-deficient mice are osteoporotic with impaired osteoblast and osteoclast functions. *The Journal of Clinical Investigation*, 2011 Aug; 121(8): 3244-57.

(2)

Levaot N, Voytyuk O, Dimitriou I, Sircoulomb F, Chandrakumar A, Deckert M, Krzyzanowski PM, Scotter A, Gu S, Janmohamed S, Cong F, Simoncic PD, Ueki Y, La Rose J, Rottapel R: Loss of Tankyrase-mediated destruction of 3BP2 is the underlying pathogenic mechanism of cherubism. *Cell*, 2011 Dec 9; 147(6): 1324-39.

(3)

Guettler S, LaRose J, Petsalaki E, Gish G, Scotter A, Pawson T, Rottapel R, Sicheri F: Structural basis and sequence rules for substrate recognition by Tankyrase explain the basis for cherubism disease. *Cell*, 2011 Dec 9; 147(6): 1340-54.