Title	The soluble form of BMPRIB is a novel therapeutic candidate for treating bone related disorders
Author(s)	山脇, 健吾
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59570
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

[Format-P02R]

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	山脇　健吾
論文題名 Title	The soluble form of BMPRIB is a novel therapeutic candidate for treating bone related disorders (可溶化型BMPRIBは骨疾患治療に対する新規薬剤候補である)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

TGFb superfamilyに属するBMP(Bone Morphogenetic Protein)/GDF(Growth Differentiation Factor)は、20種類を越えるリガンドとTypeI,II合わせて12種類の受容体で構成されており、細胞増殖・分化・アポトーシスを制御する事で、発生や生体ホメオスタシスにおいて様々な役割を果たす因子群である。Transgenic(TG)マウスやKnockout(KO)マウスはそれら因子の機能を解析するのに有用なツールであるが、近年、可溶化受容体によるリガンドトラップ手法も有力なアプローチとして利用されており、例えばActRIIA-FcやActRIIB-Fcでは、activin-AやGDF11,myostatinの阻害による骨増加/赤血球増加、筋肉増加といった作用が、ALK1-FcはBMP9/10の阻害による血管新生阻害作用が見出されている。さらにこうした可溶化受容体は治療薬としても研究が進められており、実際にActRIIA-Fc, ActRIIB-Fc, ALK1-Fcは、貧血・骨疾患・ガンといった領域で臨床試験が進行中である。

我々はBMP typeI受容体であるBMPRIA及びBMPRIBに着目した。両者は多くの共通したBMP ligandに対する結合性を示し軟骨分化や卵巣形成等共通の機能を有する一方で、結合性の異なるligandの存在や神経系に対しては異なる機能を示す等、両者の機能については未知な部分が多い。そこで今回、BMPRIA及びBMPRIB可溶化体を用いたリガンドトラップ手法を用いてin vivo機能解析を行う事でその生体機能を明らかにすると共に、それらの創薬ターゲットとしての可能性について検討を行う事を目的として研究を実施した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

可溶化型BMPRIA,BMPRIB(BMPRIA-Fc,BMPRIB-Fc)のin vivo解析のために、抗体遺伝子promoterを用いた独自のTGマウスシステムを利用した。本システムではB細胞特異的な目的遺伝子発現を達成し、血中循環を通し効率良く液性因子を全身へ作用させる事が可能と共に、遺伝子発現はB細胞成熟に合わせ生後4週間頃から開始されるため、胎生期への影響を回避した成体特異的遺伝子発現が達成される。作製されたTGマウス血中のBMPRIA-Fc,BMPRIB-Fcタンパク濃度は36.8-121.4[μg/ml]という非常に高いレベルを示した。表現型解析の結果、BMPRIA-Fc,BMPRIB-FcいずれのTGマウスにおいても顕著な骨量増加が確認された。既往の研究において、BMPRIA signalの阻害が骨量増加に繋がるという知見は報告されているが、BMPRIBを介したsignalに関してはその活性化が骨形成に繋がるという報告のみであり、今回我々は初めて、リガンドトラップによりBMPRIB signalを抑制する事で骨量増加作用を示す事を発見した。骨形態計測による詳細解析の結果、骨芽細胞数には変化が無く破骨細胞数の低下が確認された事から、主に骨吸収低下によって骨リモデリングバランスが崩れ骨量増加に繋がった事が示唆された。また骨強度解析の結果からいずれのTGマウスにおいても骨強度の増加が見られたが、BMPRIA-Fcマウスではstiffness(剛性)が、BMPRIB-Fcではtoughness(靭性)が増加するという質的差異が確認された。病理解析の結果からはBMPRIA-Fc TGマウスにおいてのみ腺胃のadenomaが確認され、BMPRIB-Fcでは確認されなかった。BMPRIB-Fcについて組換タンパクを作製し正常マウスに対する投与試験を実施したところ、骨量増加作用が再現された。さらに骨疾患への有用性を検証するために乳癌骨転移マウスモデルを用いた薬効評価を行ったところ、BMPRIB-Fc投与により骨破壊面積の有意な減少が確認された。

〔総　括(Conclusion)〕

我々はBMPRIA-Fc,BMPRIB-Fcを独自のシステムを利用し過剰発現させたTGマウスの表現型解析を通して、BMPRIB-Fcの骨量増加作用を初めて発見すると共に、BMPRIA-Fcのみで腺胃adenomaを発症するといったin vivo機能の差異に関する知見を得た。加えてBMPRIB-Fcは乳癌骨転移モデルにおける骨破壊面積の減少効果を示したことから、BMPRIB-Fcは新たな骨疾患治療薬候補となる可能性が示唆された。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　山脇　健吾

		(職)	氏　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	金倉　譲
	副　査	大阪大学教授	猪阪　善隆
	副　査	大阪大学教授	下村　伊一郎

論文審査の結果の要旨

本論文は、TGF-b (Transforming growth factor beta) superfamily typeI受容体の1つであるBMPRIB (Bone morphogenetic protein receptor IB) の可溶化体 (BMPRIB-Fc:BMPRIB細胞外ドメインとIgG1-Fcとの融合タンパク) が骨量並びに骨強度増加作用を有する事を初めて報告したものである。併せて、同じくtypeI受容体で骨量増加報告の有るBMPRIA-Fcが腺胃adenomaを引き起こすのに対しBMPRIB-Fcでは顕著な副作用が見られない事、BMPRIB-Fc投与によってMDA-MB-231乳癌細胞骨転移モデルにおいて骨破壊面積が抑制される事を報告し、毒性リスクの低い新たな骨疾患治療薬としての可能性を示した。本研究成果は、BMP signal制御が生体に与える影響に関する新たな知見を提供すると共に、医療貢献へと繋がり得る意義深い結果を示しており、学位の授与に値すると考えられる。