

特別講演

主催 大学病院 歯科・口腔外科

後援 医学教育センター 卒後教育委員会

平成25年6月6日 於 ゲノム医学研究センター6階 会議室

Transcriptional control of BMP-dependent osteoblast and adipocyte lineage determination by Zinc finger protein 521

William N Addison

(Department of Oral Medicine, Infection and Immunity)
(Harvard School of Dental Medicine)

骨芽細胞と脂肪細胞は共通の間葉系幹細胞から分化する。そのため、骨芽細胞と脂肪細胞が共存する骨髄組織では、骨芽細胞分化と脂肪細胞分化の関係は相反関係にある。例えば老人性骨粗鬆症では、間葉系幹細胞の脂肪細胞分化が亢進し脂肪細胞の数が増えるが、同時に骨芽細胞分化が抑制され、その結果、海綿骨の量が減少する。

骨芽細胞分化ではRunx2が、脂肪細胞分化ではPPAR γ とZfp423が必須の転写因子(マスターレギュレーター)である。つまり、間葉系幹細胞が骨芽細胞へ運命決定する過程ではRunx2、また脂肪細胞への過程ではPPAR γ とZfp423の転写が活性化することが不可欠である。しかしながら、例えばRunx2の転写が活性化し、間葉系幹細胞が骨芽細胞へ運命決定する際に、骨芽細胞分化と相反する脂肪細胞分化を運命づけるPPAR γ やZfp423の転写がどのように制御されるか知られていない。

Zinc finger protein 521(Zfp521)は150 kDaの大きさのタンパク質で、Zfp423と高い相同性を持つ。30個のzinc finger ドメインを持ち、NuRD 転写抑制複合体と結合能を有する。Zfp521は間葉系幹細胞の核に発現し、Zfp521のノックアウトマウス(KO)では骨量が減少し、逆に、Zfp521の過剰発現マウスでは骨量が増加する。また、骨誘導因子BMP2を頭蓋骨骨膜下に

投与して異所性骨化を誘導したところ、Zfp521KOでは野生型マウスと比べて形成された異所性骨の量が減少し、さらに、その骨髄中では脂肪細胞の数が劇的に増加しているのが明らかとなった。

次にZfp521の骨芽細胞および脂肪細胞分化に対する分子メカニズムの解明を試みたところ、Zfp521をノックダウンした間葉系幹細胞ではOsterixやAlkaline phosphataseといった骨芽細胞分化マーカーの発現が減少したが、Fabp4などの脂肪細胞分化マーカーは増加した。さらに、Zfp521をノックダウンした細胞では脂肪細胞分化のマスターレギュレーターであるPPAR γ とZfp423の発現レベルが上昇し、クロマチン免疫沈降法により、Zfp521はPPAR γ とZfp423のプロモーター領域に結合することが示された。また、Zfp521の非存在下では、Zfp423 遺伝子のヒストンのアセチル化が亢進し、逆にメチル化が抑制されることも明らかとなった。

以上より、Zfp521は間葉系幹細胞が脂肪細胞と骨芽細胞との分化の振り分けを行う際、脂肪細胞分化のマスターレギュレーターであるPPAR γ とZfp423のプロモーター領域に結合し、転写活性を抑制することで、脂肪細胞分化を抑え、その結果、骨芽細胞分化も亢進する。

(文責 古株彰一郎)