



Smurf1

骨芽細胞分化

糖代謝

Smurf1セリン148のリン酸化は骨芽細胞分化，骨形成，グルコース恒常性を負に制御する

Shimazu J, Wei J, Karsenty G. Smurf1 Inhibits Osteoblast Differentiation, Bone Formation, and Glucose Homeostasis through Serine 148. *Cell Rep.* 2016 15 (1) : 27-35.

本論文では，E3ユビキチンリガーゼSmurf1が骨芽細胞におけるRunx2の蓄積を低下させることで骨芽細胞分化を抑制すること，また，Smurf1セリン148のアラニン変異マウス[Smurf1<sup>(ki/ki)</sup>]が，Smurf1<sup>(-/-)</sup>マウスと同様な骨芽細胞分化の早熟化，あるいは高骨量，高インスリン血症，低血糖を示すことが明らかにされた。Smurf1<sup>(ki/ki)</sup>マウスでは，骨芽細胞でのインスリンシグナルが増加し，それをトリガーとするオステオカルシンの循環レベルの上昇が認められた。

#### 推薦者コメント

本研究により，Smurf1が骨格形成における骨芽細胞分化やグルコース恒常性に決定的な因子であり，その機能にはセリン148のリン酸化が必要であることが示された。これにより，骨芽細胞分化の分子制御メカニズムや骨の内分泌系へのSmurf1の重要性が示された。

(金沢大学医薬保健研究域薬学系薬理学研究室 准教授・檜井 栄一)

レプチン  
レセプター

間葉系細胞

脂肪形成

骨髄間葉系間質細胞のレプチンレセプターは，脂肪形成を促進し骨形成を抑制する

Yue R, Zhou BO, Shimada IS, et al. Leptin Receptor Promotes Adipogenesis and Reduces Osteogenesis by Regulating Mesenchymal Stromal Cells in Adult Bone Marrow. *Cell Stem Cell.* 2016 ; 18 : 782-96.

本論文では，骨髄間葉系間質細胞特異的レプチンレセプター欠損マウス (*Prx1-Cre ; LepR<sup>fl/fl</sup>*)は正常な体重と造血能を示すが，四肢の骨形成が増強し，脂肪形成が低下すること，また骨折の治癒が促進することが明らかになった。レプチンは骨髄間質細胞のJak2/Stat3シグナルを活性化し，脂肪形成を促進し，骨形成を抑制した。高脂肪食負荷は野生型マウスの四肢の骨における脂肪形成を促進し，骨形成を抑制したが，*Prx1-Cre ; LepR<sup>fl/fl</sup>*マウスでは起こらなかった。

#### 推薦者コメント

レプチン・レプチンレセプターシグナルは食事や肥満に応じて骨髄間質細胞を介して脂肪形成と骨形成を制御していることが示された。これらの結果は，末梢のレプチンレセプター阻害が，骨粗鬆症治療の新たな戦略になることを示すとともに，食事や体重と骨量の相関に対する新たな視点を提示している。

(金沢大学医薬保健研究域薬学系薬理学研究室 准教授・檜井 栄一)