

Title	Bone morphogenetic protein (BMP) の多型性と機能特性
Author(s)	和泉, 正文; 川口, 充; 山口, 秀晴
Journal	歯科学報, 102(10): 764-771
URL	http://hdl.handle.net/10130/628
Right	

Bone morphogenetic protein(BMP)の多型性と機能特性

和泉 正文¹⁾ 川口 充²⁾ 山口 秀晴¹⁾¹⁾東京歯科大学歯科矯正学講座

(主任：山口秀晴 教授)

²⁾東京歯科大学薬理学講座

(主任：川口 充 教授)

(2002年10月1日受付)

(2002年10月17日受理)

抄録：Bone morphogenetic protein(BMP)は骨誘導を引き起こすタンパク質として同定された。しかし、近年の分子生物学を用いた解析により、BMP には多数の分子種が存在し Transforming growth factor - (TGF -)スーパーファミリーの多くを構成することが明らかとなっている。その機能は多様で初期胚での背腹軸形成、形態形成、分化、アポトーシス、組織再生に関与し、分布する臓器も骨・軟骨組織だけでなく神経や心血管系、腎臓、消化管など多岐にわたっていることから、現在では形態形成を担うシグナルタンパクの機能を有するサイトカインとして位置付けられるようになった。今後、BMP は生体内の骨関連治療だけでなく様々な臓器において機能的回復を目的とした組織の再生、誘導などへの応用が期待される。

キーワード：BMP，スーパーファミリー，多型性，機能特性

はじめに

Urist は、1965年に牛骨の0.6M脱灰後の不溶性成分(脱灰骨基質)をラットの皮下組織内に埋入すると異所性の骨形成を誘導することを報告した¹⁾。彼はこのタンパク質には骨形成能があると着目し、Bone morphogenetic protein(BMP)と命名した。以来、多くの研究者によって Urist の研究を支持する報告が積み重ねられ、BMP は骨形成を惹起する生理活性物質として基礎研究だけでなく臨床医学でも注目されるようになり、骨折や損傷等による骨欠損の治療に対する研究が主として整形外科領域で行われるようになった。その後 BMP のアミノ酸構造解析、および相同性の解析が進むにつれ、その生物学的意義は個体発生過程

に不可欠なサイトカインであることが判明した。現在では、臨床応用に対する研究も整形外科、歯科・口腔外科の分野で行われるようになり、ヒト遺伝子組換え型 BMP(rhBMP)を使用した治験の報告が多くなされている²⁻⁴⁾。

BMP は、これまでに多数の分子種がクローニングされており、TGF - スーパーファミリーに属するタンパク質であることが報告されている。BMP の生理学的機能は単に骨形成を誘導するだけでなく、細胞増殖、細胞分化、器官発生、器官形成、アポトーシスにおける調節因子として関与するなど多岐にわたることが明らかにされている⁵⁻⁹⁾。また、BMP の発現部位は骨組織とその隣接組織に限らず、消化器系では胃¹⁰⁾、循環器系では心臓¹¹⁾、神経系では脳、脊髄、末梢神経^{12,13)}に認められることが報告されている。今回は、近年研究成果に著しい進展のみられる BMP サブタ

イプについて、遺伝子多型性との関連性、産生する臓器組織および生理的機能の多様性を中心に知識を整理し考察を行った。

1. BMP の分子特異性

1) BMP の構造

BMP は、396個のアミノ酸からなる前駆体タンパク質が SCP(subtilisin - like - convertases)により Arg - X - X - Arg の部位で切断された後、そのクラスターである114個のアミノ酸のサブユニットで構成された二量体タンパク質である¹⁴⁻¹⁷⁾。このサブユニットは、C末端側成熟領域のSH基を利用してジスルフィド結合している。最近になり切断部位下流でのアミノ酸配列は切断効率を決定し、N末端領域は生合成タンパク質の安定性を決定していることがわかってきた^{14,18)}。TGF - βファミリーの結晶構造の分析から、モノマーのコア部は6つのシステイン残基の結合部から成っている¹⁶⁾。また、このシステイン残基のC末端領域の空間的な配列は全てのTGF - βファミリー

メンバーにおいて共通のものである^{19,20)}。一般にBMPは立体構造を形成するために、各モノマーに分子間ジスルフィド結合を行うための7つ目のシステインをもっている(図1)。しかし、GDF3やGDF9などの一部のサブタイプはこのシステインを持たない^{16,21)}。したがって、これらのサブタイプはダイマー形成に際し、共有結合を必要としないと考えられる。

2) 分子生物学的分類

BMPは分子型の解析から、いくつかのサブタイプが集まってグループを形成する。現在、BMP様の物質は哺乳類だけでも約20種類のサブタイプが報告され、これらを総称してBMPファミリーと呼んでいる²²⁾。さらにアミノ酸配列の相同性からもっと大きなグループ、すなわちTGF - βスーパーファミリーを形成することが明らかにされた(図2)。BMPファミリーに属するサブタイプの種類は研究が進むにつれ哺乳類だけでなく、ショウジョウバエにもDppやScrewのようなBMP類似物質が同定され、動物・種間を越えて

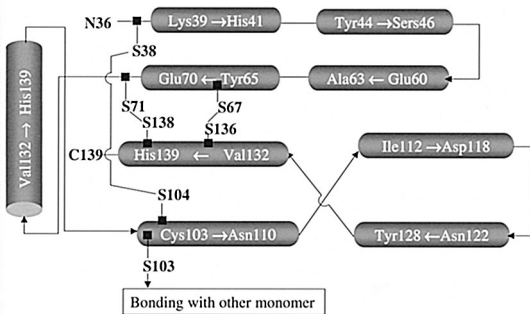


図1 BMP - 7(OP - 1)モノマーサブユニットの構造概念図

モノマーサブユニットはTGF - βスーパーファミリーに共通の特徴である7つのシステイン残基を持つ。モノマー内のコア部は6つシステイン残基が形成する3つのジスルフィド結合(Cys - 67 - Cys - 136, Cys - 71 - Cys - 138, Cys - 38 - Cys - 104)より成る。また7番目のシステイン残基は他のモノマーとの共有結合により二量体を形成する。

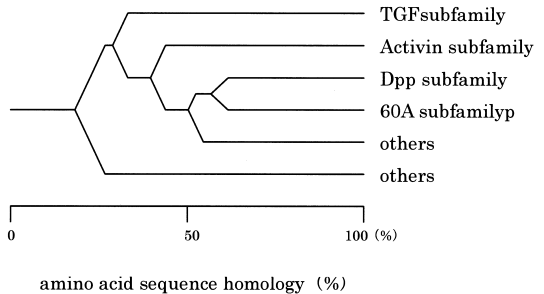


図2 TGF - βスーパーファミリー、TGF - βスーパーファミリーのサブファミリーとそれらのアミノ酸配列相同性を表す。TGF - βスーパーファミリーは個体発生において多様な関与を持つ細胞外タンパク質である。これにはTGF - β, activins, BMPs, growth and differentiation factor (GDFs), Nodalといった多くのタンパク質が含まれるが、特にそのアミノ酸配列の相同性からいくつかのサブファミリーに細分化される。主なサブファミリーとしてTGF - βサブファミリー、activin サブファミリー、Dpp サブファミリー、60A サブファミリー、そしてその他といったものに分けることができる。

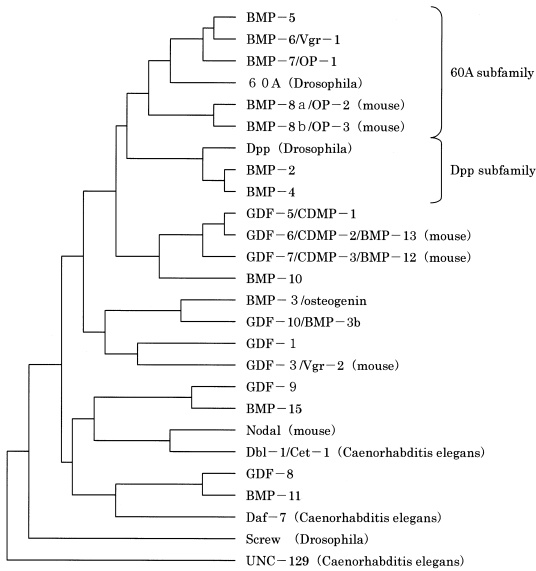


図3 BMPファミリーの樹系図。サブタイプとそのアミノ酸相同性を表す。水平線の枝分かれ部位はBMPファミリーにおける他のサブタイプとの相同性の差異を表す。

BMP分子はそのアミノ酸配列の相同性によりさらにサブグループに分けることができる。例えば、BMP-2はBMP-4と非常に高い相同性を示すが、BMP-2とGDF-9では30%程度の相同性しかない。(図は文献23, 29から引用)

多く存在することが明らかにされた²³⁾(図3)。したがって、その命名法はOP α (osteogenic proteins), CDMP α (cartilage-derived morphogenetic proteins), GDF α (growth and differentiation factors)のほか、60A, Dbl-1, Nodal, Daf-7, UNC-129など多岐にわたっている。しかしながら、その後BMP-1はメタプロテアーゼの一種であることがわかり、現在TGF-スーパーファミリーには含まれていない。また、これら異種動物間のBMPサブタイプについて同一性を調べたものでは、ショウジョウバエのDppの構造とBMP-2およびBMP-4の構造が類似し、Gbb-60Aの構造とBMP-7の構造が類似していることが明らかにされている¹⁹⁾。

2. BMPの生理学的機能

1) BMPの生理作用の多様性

BMPは異所性骨形成の誘導因子として単離された。しかし、多くのBMPのサブタイプが分離されその生理作用が調べられるようになると、その機能が骨・軟骨形成誘導に対する賦活作用だけではなく、互いに協調しながら細胞の分化、誘導を制御していると考えられるようになってきた。BMPは*in vivo*において未分化間葉系細胞を軟骨細胞や骨芽細胞に分化させ最終的に造血骨髄を有する異所性骨組織を形成する。BMPを筋肉内に移植すると3~7日で移植片周囲より未分化間葉系細胞の増殖、軟骨細胞への分化が観察され、その後、周辺部より軟骨細胞の肥大化、軟骨基質の石灰化、血管侵入が生じ、骨芽細胞の出現により骨基質産生が始まる。こうした内軟骨性骨形成過程を経て、移植後3週目には、移植骨全体が骨基質に置き換えられる。また、rhBMP-4をヌードマウス背部筋膜下に移植すると軟骨形成や類骨の直接形成が観察される。このようにBMPは局所の環境に依存して未分化間葉系細胞を軟骨や骨芽細胞へと分化させる作用を有すると考えられた^{2,16,24)}。しかしながら、最近の研究では、いくつかのBMPサブタイプには皮下に注入しても新生骨形成を誘導しないものがあること²⁵⁾、および発生初期における中胚葉の形成、腎機能の回復²⁶⁾、中枢神経系、眼、心臓、肺、腎臓、精巣、骨格、筋肉などの器官形成に関わっていることから、BMPには多様な生理学的機能のあることが明らかになってきた。

以上のようにBMPの分布は広範であり、かつ発達の経過によりその分布領域も異なっている。また、BMPの局在が見られるのも骨組織だけでなく、上皮-間充織相互作用の起こる部位であることが多い^{5,10)}。さらに発達の様々な段階における生理作用も多様であることが明らかとなり、現在では多機能性のサイトカインとして位置付けられるようになった^{7,12)}。

2) BMP ノックアウトマウスによる生理学的機能の解析

BMP ファミリーの機能の多様性を調べるのに、先天性欠損マウス、あるいはノックアウトマウスを用いて表現型を観察した結果が報告されている。BMP ファミリーの主なノックアウトマウス表現型を表1に示した。BMP - 2やBMP - 4のノックアウトマウスは中胚葉形成不全というような異常を発現し発生初期に死に到る^{16, 27)}。一方、BMP の中には、その発現部位が比較的限局している場合や機能的に重複する類似因子に代償されることにより、胎生後期まで生き延びることや生まれてくるものもある。BMP ファミリーの欠損マウスに現れる症状のうち、骨・軟骨異常に関する

るものではBMP - 5, GDF - 5, GDF - 11に臓器形成異常の報告がある^{1, 16)}。BMP - 5が先天的に欠損したマウスはshort ear mouseと呼ばれるように耳介の低形成のために耳が小さいのが特徴的であるが、その他の特徴として、頭蓋骨が幅広く鼻が短く胸骨や肋骨に萎縮などの異常がみられる。これらの事実は、BMP が体幹部の骨の形成に関与していることの根拠と考えられる。BMP - 5, - 7のダブルノックアウトマウスを作成すると、骨格形成が開始する前に胎生初期で死亡することから、BMP - 5とBMP - 7の両者の欠損は器官形成と機能維持と関係のあることが示唆される^{16, 28)}。GDF - 5が先天的に欠損したマウスはbrachypodism mouseと呼ばれるように、手足が短く、手指骨の数が正常よりも少ないことが特徴である。この事実はGDF - 5が体幹部ではなく四肢の骨形成への関与を示唆している^{1, 16)}。GDF - 11が欠損したマウスは胴体が長く、尾が短くなる。したがって、GDF - 11は骨形成に関与するというよりは、それぞれの脊椎骨が頭から尾部間での存在すべき位置の決定に大きく関与していると予想される^{1, 27)}。

BMP - 7(OP - 1)のノックアウトマウスでは、腎系球体の無形成、眼の欠損、骨格異常が認められる^{27, 29, 30)}。BMP - 8B, GDF - 9は限局した発現パターンを示し、欠損により精巣や卵巣の発育異常が示された^{1, 16, 27)}。GDF - 8は骨格筋に、BMP - 10は心筋にそれぞれ特異的に発現しており、GDF - 8ノックアウトマウスでは筋肉の倍増したマウスが生まれてくる³¹⁾。GDF - 10ノックアウトマウスには特に異常は見られないことから、機能的に重複(代償)する物質の存在が考えられる²⁷⁾。このようにBMPの作用はその発現パターンと同様に多様であり、さらにレセプターの欠損もこうしたサブタイプの作用を反映した表現型を複雑な形で示すことが知られている。

3. 各臓器における BMP

1) 消化管

消化管の発生には様々なBMPが関与してい

表1 BMP ノックアウトマウスとその表現型

BMP ノックアウトマウス	効果	その他
BMP - 2	羊膜・漿膜の異常, 心臓の異常	中胚葉形成不全により発生初期に死亡。心臓原基の形成が正常な位置に起こらない。
BMP - 4	原腸形成の異常	中胚葉形成不全により発生初期に死亡。心臓原基の形成が正常な位置に起こらない。
BMP - 5	耳介の低形成(short ear mouse), 頭蓋骨の幅広, 短い鼻, 胸骨・肋骨に異常	体幹部の骨形成に関与していると考えられている。
BMP - 7 / OP - 1	腎系球体の無形成, 眼の欠損, 骨格の異常	
BMP - 8	精巣・卵巣の異常	
BMP - 9	精巣・卵巣の異常	
GDF - 5	手足が短い(brachypodism mouse), 手指骨の異常	四肢骨の形成に関与していると考えられている。
GDF - 8	骨格筋の肥大化	GDF - 11に最も構造が類似する。
GDF - 10	特に異常なし	他のリガンドにより代償されると考えられている。
GDF - 11	胴体が長い, 尾が短い	脊椎骨の位置関係の決定に関与の可能性があると考えられている。

る。前胃では腺形成の直前から間充織 (mesenchyme) において BMP - 2, BMP - 4, BMP - 7 が発現する。BMP - 4 および BMP - 7 は, 前胃に隣接する食道や砂嚢でも継続して発現し, BMP - 2 は前胃間充織だけで腺形成開始時に一過性に発現する。以上のことから, BMP - 2 は前胃腺形成に関与しており, BMP - 4 は結合組織の分化に関与していると考えられている^{10, 32, 33)}。

2) 心筋

心筋細胞分化における BMP の関与では, Dpp / BMP は心臓予定中胚葉から心筋細胞への分化という心臓発生の初期段階に重要な働きをすることが明らかとなっている。Dpp (ショウジョウバエ) は脊椎動物の BMP - 2, BMP - 4 に相同性の高い分子であるが, 発生初期に心特異的転写因子である tinman の発現を背側中胚葉 (心予定領域) に限局させることがわかった。ニワトリ胚において BMP - 2 は心臓予定領域に隣接する内胚葉に発現しており, 心臓予定領域でない前方中胚葉に BMP - 2 を作用させると拍動する心筋細胞が誘導された。また, BMP - 2, BMP - 4 のノックアウトマウスでは心臓原基が予定領域に形成されないなどの発生異常を来たした^{11, 34, 35)}。

3) 神経系

神経系に関与している BMP は BMP - 2, BMP

- 4, BMP - 7 の三種類が報告されている¹²⁾。BMP による神経系への作用としてその生理学的機能としては神経誘導阻害が上げられる。BMP - 4, BMP - 7 は神経誘導が起こる前から外胚葉で発現しており, 外胚葉細胞を表皮細胞へと分化誘導する。しかし, この BMP の作用をキナーゼ活性の欠失した BMP 受容体を発現させ阻害すると外胚葉細胞は神経細胞へと分化するようになることから, BMP の作用を阻害することにより神経誘導が起こることが明らかにされている¹³⁾。また BMP は末梢神経系構成細胞のもととなる神経堤細胞の幹細胞のニューロンへの分化を誘導するが, 中枢神経系の神経幹細胞や神経前駆細胞に対してはそのニューロンへの分化を抑制する^{36, 37)}。

表 3 唾液腺における BMP の局在

唾液腺 polypeptides	顎下腺	耳下腺	舌下腺	その他
BMP 2	マウス (embryo) ヒト	ND	ND	・腫瘍唾液腺の非新生部導管細胞 (介在部 線条部) ・多形性腺腫: ① tubulo - ductal 構造の管腔側 / 非管腔側細胞, ② plasmacytoid cell, ③ 軟骨様組織部腫瘍細胞 ④ 粘液部星状細胞
BMP 3	マウス (導管部細胞)	ND	マウス (導管部細胞)	ND
BMP 4	マウス (embryo)	ND	ND	ND
BMP 6	ヒト (漿液腺細胞)	ヒト (漿液腺細胞, 線条部細胞, 導管部細胞)	ND	ヒト ・大唾液腺多形性腺腫: ① 軟骨組織管腔細胞, ② tubulo - glandular structure の inner ductal cell / outer ductal cell, ③ 粘液様組織の筋上皮細胞 ・腺房細胞癌: 腺房様腫瘍細胞
BMP 7	(マウス embryo)	ND	ND	ND

(: その局在を示す。ND : 報告なし。)

表 2 唾液腺における BMP mRNA の発現

唾液腺 mRNA	顎下腺	耳下腺	舌下腺	その他
BMP - 1	ヒト	ヒト	ND	多形性腺腫 (ヒト)
BMP - 2	ヒト	ヒト	ND	口蓋腺 (ヒト) 多形性腺腫 (ヒト)
BMP - 3	ヒト	ヒト	ND	口蓋腺 (ヒト) 多形性腺腫 (ヒト)
BMP - 4	ヒト	ヒト	ND	口蓋腺 (ヒト) 多形性腺腫 (ヒト)
BMP - 6	ヒト (腺房細胞部)	ND	ND	耳下腺・顎下腺の多形性腺腫と基底細胞腺腫, 腺房細胞癌, 腺様嚢胞癌, 粘表皮癌 (ヒト)
BMP - 7	ヒト	ヒト	ラット	多形性腺腫 (ヒト)

(: その発現を示す。ND : 報告なし。)

4) 唾液腺

口腔領域においても数種の BMP の発現と局在部位が同定されている。BMP - 2, BMP - 4は下顎弓のパターニングや歯蕾形成に関与していることが示されており³⁸⁾, やはり上皮 - 間充織相互作用の起こる部位にてその存在がみとめられている^{5, 39, 40)}。唾液腺もその発生は口窩を覆う上皮組織の間充織への陥入にて形成が始まる。それゆえ唾液腺においても BMP の存在が深く関与していると考えられる。

現在, 唾液腺において発現する BMP は, ヒトの顎下腺, 耳下腺には BMP - 1, BMP - 2, BMP - 3, BMP - 4, BMP - 6, BMP - 7が, 口蓋腺には BMP - 2, BMP - 3, BMP - 4, BMP - 7の存在が報告されている^{41, 42)}。ラットでは舌下腺に BMP - 7 の発現が報告されている⁴³⁾ (表 2)。局在に関しては, ヒトでは BMP - 2は顎下腺に, BMP - 6は耳下腺と顎下腺に局在することが報告されている^{42, 44)}。マウスでは, 顎下腺から BMP - 2, BMP - 3, BMP - 4, BMP - 7, 舌下腺からは BMP - 3の存在することが報告されている^{5, 45)} (表 3)。以上のように, 唾液腺にも BMP のサブタイプの存在が示されているが, その生理的意義についてはあまり研究がなされていない。

おわりに

BMP は発見された当初骨誘導活性のあるタンパク質として注目され, 骨移植代替材料としての臨床応用を中心に研究が進んできた。しかし, 研究が進むにつれ, 多くのサブタイプを包含するファミリーを形成し, 多彩な生理機能を持つ活性分子であることが明らかになってきた。その作用は新生骨組織の誘導能だけでなく, 初期胚での背腹軸の決定そして様々な臓器における上皮 - 間充織相互作用による形態形成やアポトーシスの誘導など多様な機能を有する。今後歯科領域において新たな治療方法の開発に向け, 欠損した組織の復元, 機能低下に陥った臓器組織の機能回復など臨床に向けた治療応用の研究が行われるであろう。

参 考 文 献

- 1) Urist, M. R. : Bone formation by autoinduction. *Science*, 150 : 893 ~ 899, 1965 .
- 2) 吉川秀樹 : 骨形成因子 (BMP) の基礎的及び臨床病理的研究 . 日本骨代謝学会雑誌, 14 : 90 ~ 95, 1996 .
- 3) 今村健志, 高岡邦夫 : 骨の科学 骨形成因子 シグナル伝達から臨床応用まで . 脊椎脊髄ジャーナル, 12 : 405 ~ 412, 1999 .
- 4) 川上敏行 : 骨形成因子 (BMP) と骨形成 . 松本歯学, 25 : 101 ~ 112, 2000 .
- 5) Jaskoll, T., Zhou, Y.M., Chai, Y., Makarenkova, H.P., Collinson, J.M., West, J.D., Hajihosseini, M.K., Lee, J. and Melnick, M. : Embryonic submandibular gland morphogenesis : stage - specific protein localization of FGFs, BMPs, Pax 9 in normal mice and abnormal SMG phenotypes in FgfR 2 - III α + / Δ BMP 7 (- / -) and Pax 6 (- / -) mice. *Cells Tissues Organs*, 170 : 83 ~ 98, 2002 .
- 6) Kawabata, M., Imamura, T., and Miyazono, K. : Signal transduction by morphogenetic proteins. *Cytokine Growth Factor Rev*, 9 : 49 ~ 61, 1998 .
- 7) Hogan, B. L. M. : Bone morphogenetic proteins : Multifunctional regulators of vertebrate development. *Genes Dev*, 10 : 1580 ~ 1594, 1996 .
- 8) Zou, H., Wissler, R., Massague, J. and Niswander, L. : Distinct roles of type I bone morphogenetic protein receptors in the formation and differentiation of cartilage. *Genes Dev*, 11 : 2129 ~ 2203, 1997 .
- 9) Graff, J. M. : Embryonic patterning : To BMP or not to BMP, that is the question. *Cell*, 89 : 171 ~ 174, 1997 .
- 10) 成田知弘, 福田公子, 八杉貞雄 : 【骨形成因子 "BMP" 形づくりから臨床応用まで】消化管形成における上皮 - 間充織相互作用と BMP . *Molecular Medicine*, 37 : 680 ~ 685, 2000 .
- 11) 門前幸志郎, 小室一成 : 骨形成因子 "BMP" 形づくりから臨床応用まで ; 心筋細胞の分化と BMP . *Molecular Medicine*, 37 : 686 ~ 696, 2000 .
- 12) 中島欽一, 田賀哲也 : 骨形成因子 "BMP" 形づくりから臨床応用まで ; 神経系における BMP の役割 . *Molecular Medicine*, 37 : 698 ~ 706, 2000 .
- 13) Weinstein, D. C. and Hemmati - Brivanlou, A. : Neural induction. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 15 : 411 ~ 433, 1999 .
- 14) 西松伸一郎 : 骨形成タンパク質の生合成と形態形成 . *生化学*, 72 : 547 ~ 550, 2000 .
- 15) Takahashi, K. : Bone morphogenetic protein (BMP) : from basic studies to clinical approaches. *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 116 : 232 ~ 240, 2000 .
- 16) Ducy, P. and Karsenty, G. : The family of bone morphogenetic proteins. *Kidney Int*, 57 : 2207 ~ 14, 2000 .
- 17) Wozney, J. M. : The bone morphogenetic protein family. *Eur J Oral Sci*, 106 : 160 ~ 166, 1998 .

- 18) Constam, D. B. and Robertson, E. J. : Regulation of bone morphogenetic protein activity by pro domains and proprotein convertase. *J Cell Biol*, 144 : 139 ~ 149 , 1999 .
- 19) Kingsley, D. M. : The TGF - β superfamily : New members, new receptors, and new genetic tests of function indifferent organisms. *Genes Dev*, 8 : 133 ~ 146 , 1994 .
- 20) Griffith, D. L., Keck, P. C., Sampath, T. K., Rueger, D. C. and Carson, W. D. : Three - dimensional structure of recombinant human osteogenic protein 1 : Structural paradigm for the transforming growth factor β superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93 : 878 ~ 883 , 1996 .
- 21) McPherron, A. C. and Lee, S. J. : GDF - 3 and GDF - 9 : Two new members of the transforming growth factor - β superfamily containing a novel pattern of cysteines. *J Biol Chem*, 268 : 3444 ~ 3449 , 1993 .
- 22) 岩本氏己 : BMP シグナルと軟骨組織発生 . 阪大歯学誌 , 44 : 104 ~ 112 , 2000 .
- 23) 宮園浩平 : 骨形成因子‘ BMP ’形づくりから臨床応用まで ; BMP - その多彩な作用と生物学的意義 . *Molecular Medicine* , 37 : 634 ~ 639 , 2000 .
- 24) Luxenberg, D. P., McQuaid, D., Moustatos, I. K., Nove, J. and Wozney, J. M. : Recombinant human bone morphogenetic protein induces bone formation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87 : 2220 ~ 2224 , 1990 .
- 25) Wolfman, N. M., Hattesley, G., Cox, K., Celeste, A. J., Nelson, R., Yamaji, N., Dube, J. L. Diblasio - Smith, E., Nove, J., Song, J. J., Wozney, J. M. and Rosen, V. : Ectopic induction of tendon and ligament in rats by growth and differentiation factors 5, 6, and 7, members of the TGF - beta gene family. *J Clin Invest*, 100 : 321 ~ 330 , 1997 .
- 26) Klahr, S., Morrissey, J., Hruska, K., Wang, S. and Chen, Q. : New approaches to delay the progression of chronic renal failure. *Kidney Int*, 80 : 23 ~ 26 , 2002 .
- 27) 別府秀幸 : 骨形成因子‘ BMP ’形づくりから臨床応用まで ; マウス発生における BMP シグナル伝達分子の作用 . *Molecular Medicine* , 37 : 648 ~ 653 , 2000 .
- 28) Solloway, M. J. and Robertson, E. J. : Early embryonic lethality in *Bmp 5* ; *Bmp 7* double mutant mice suggests functional redundancy within the 60 A subgroup. *Development*, 126 : 1753 ~ 1768 , 1999 .
- 29) Dudley, A. T., Lyons, K. M., and Robertson, E. J. : A requirement for bone morphogenetic protein 7 during development of the mammalian kidney ane-eye. *Genes Dev*, 9 : 2795 ~ 2807 , 1995 .
- 30) Luo, G., Hofmann, C., Bronckers, A. L., Sohocki, M., Bradley, A. and Karsent, G. : BMP - 7 is an inducer of nephrogenesis, and is also required for eye development and skeletal patterning. *Genes Dev*, 9 : 2808 ~ 2820 , 1995 .
- 31) McPherron, A. C., Lawler, A. M. and Lee, S. J. : Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF - β superfamily member. *Nature*, 387 : 83 ~ 90 , 1997 .
- 32) Narita, T., Saitoh, K., Kamada, T., Kuroiwa, A., Mizutani, M., Koike, C., Iba, H., and Yasugi, S. : BMPs are necessary for stomach gland formation in the chicken embryo : A study using virally induced BMP - 2 and Noggin expression. *Development*, 127 : 981 ~ 988 , 2000 .
- 33) Shen, Z. J., Nakamoto, T., Tsuji, K., Nifuji, A., Miyazono, K., Komori, T., Hirai, H. and Noda, M. : Negative Regulation of Bone Morphogenetic Protein / Smad Signaling by Cas - interacting Zinc Finger Protein in Osteoblasts. *J Biol Chem*, 277 : 29840 ~ 29846 , 2002 .
- 34) Zhang, H. and Bradley, A. : Mice deficient for BMP 2 are nonviable and have defects in amnion/chorion and cardiac development. *Development*, 122 : 2977 ~ 2986 , 1996 .
- 35) Winner, G., Blessing, M. and Labosky, P. A. : Bone morphogenetic protein - 4 is required for mesodermal formation and patterning in the mouse. *Genes Dev*, 9 : 2105 ~ 2116 , 1995 .
- 36) Mehler, M. F., Mabie, P. C., Zhang, D. and Kessler, J. A. : Bone morphogenetic proteins in the nervous system. *Trends Neurosci*, 20 : 309 ~ 317 , 1997 .
- 37) Mehler, M. F., Mabie, P. C., Zhu, G., Gokhan, S. and Kessler, J. A. : Developmental changes in progressive CNS lineage. *Dev Neurosci*, 22 : 74 ~ 85 , 2000 .
- 38) Wang, Y. H., Rutherford, B., Upholt, W. B. and Mina, M. : Effects of BMP - 7 on mouse tooth mesenchyme and chick mandibular mesenchyme. *Dev Dyn*, 216 : 320 ~ 35 , 1999 .
- 39) Peters, H. and Balling, R. : Teeth. Where and how to make them. *Trends Genet*, 15 : 59 ~ 65 , 1999 .
- 40) Jernvall, J. and Thesleff, I. : Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis. *Mech Dev*, 92 : 19 ~ 29 , 2000 .
- 41) Kusafuka, K., Yamaguchi, A., Kavano, T., Fujiwara, M. and Takemura, T. : Expression of bone morphogenetic proteins in salivary pleomorphic adenomas. *Virchows Arch*, 432 : 247 ~ 253 , 1998 .
- 42) Heikinheimo, K. A., Laine, M. A., Ritvos, O. V., Voutilainen, R. J., Hogan, B. L. and Leivo, I. V. : Bone morphogenetic protein - 6 is a marker of serous acinar cell differentiation in normal and neoplastic human salivary gland. *Cancer Res*, 59 : 5815 ~ 5821 , 1999 .
- 43) Takahashi, H. and Ikeda, T. : Transcripts for two members of the transforming growth factor - β superfamily BMP - 3 and BMP - 7 are expressed in developing rat embryos. *Dev Dyn*, 207 : 439 ~ 449 ,

- 1996 .
- 44) Kusafuka, K., Yamaguchi, A., Kavano, T. and Takemura, T. : Immunohistochemical localization of the bone morphogenetic protein - 6 in salivary pleomorphic adenomas. *Patho Int*, 12 : 1023~1027 , 1999 .
- 45) Thomadakis, G., Ramoshebi, LN., Crooks, J., Rueger, D. C. and Ripamonti, U. : Immunolocalization of Bone Morphogenetic Protein - 2 and - 3 and Osteogenic Protein - 1 during murine tooth root morphogenesis and in other craniofacial structures. *Eur J Oral Sci*, 107 : 368~377 , 1999 .

The polymorphism and functional specificity of bone morphogenetic protein(BMP)

Masatake IZUMI¹⁾, Mitsuru KAWAGUCHI²⁾, Hideharu YAMAGUCHI¹⁾

¹⁾Department of Orthodontics, Tokyo Dental College
(Chairman : Prof. Hideharu Yamaguchi)

²⁾Department of Pharmacology, Tokyo Dental College
(Chairman : Prof. Mitsuru Kawaguchi)

Key words : *BMP, super family, polymorphism, functional specificity*

Bone morphogenetic protein (BMP) was originally identified as a molecule that induces bone formation. However, recent molecular biological analysis revealed a large number of subtypes in the BMP family, comprising a majority of the transforming growth factor - β (TGF - β) superfamily.

BMPs are multifunction proteins, as being involved in dorsal - ventral pattern formation in the early embryo, morphogenesis, differentiation, apoptosis and tissue regeneration. They are distributed not only in bone and cartilage tissues but in a wide range of organs such as nerves, the cardiovascular system, kidneys, and digestive organs. It is currently recognized that BMPs are cytokines functioning as a signal protein for morphogenesis. There are likely more applications of BMPs in a variety of organs in the human body, such as tissue regeneration and induction for the purpose of restoring functions, including bone related treatment.

(*The Shikwa Gakuho* , 102 : 764 ~ 771 , 2002)