

が示された。また、マウス骨折モデルの解析から、骨折修復時に Ror1, Ror2 の発現が誘導されることが見出された。さらに、Ror2 のリガンド候補分子として Wnt5a を同定するとともに、Ror1, Ror2 の細胞内領域にカゼインキナーゼ Ie (CKIe)、GRK2 及び Dlxin-1 が会合することが明らかとなった。特に CKIe については、そのキナーゼ活性依存的に Ror1, Ror2 の発現を抑制することが明らかとなった。

#### D. 考察

本年度の研究により、Ror1, Ror2 が相互作用することにより、正中部の骨軟骨系、特に胸骨、椎骨及び恥骨結合部の形成過程において重要な役割を担うことが明らかとなった。また、骨折修復時に Ror1, Ror2 の発現が誘導されることが示され、両分子が骨折修復に関与することが考えられる。さらに、Ror1, 2 を介するシグナル伝達の解析結果から、Ror シグナル伝達系と Wnt シグナル伝達系のクロストークの可能性が示唆された。

#### E. 結論

Ror1, Ror2 遺伝子ノックアウトマウスの解析により、Ror2 が口腔顎顔面領域の形成過程において重要な役割を担うこと、及び Ror1, Ror2 が協調

的に作用することにより正中部の骨軟骨系の形成過程に関わることが明らかとなった。また、Wnt シグナル伝達において重要な役割を担う CKIe が Ror1, Ror2 と会合すること、及び CKIe のキナーゼ活性依存的に Ror1, Ror2 の発現を抑制することが明らかとなった。

#### F. 健康危険状況

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Takeuchi, S., Takeda, K., Oishi, I., Nomi, M., Ikeya, M., Itoh, K., Tamura, S., Ueda, T., Hatta, T., Otani, H., Terashima, T., Takada, S., Yamamura, H., Akira, S., and Minami, Y.: mRor2 receptor tyrosine kinase is required for the heart development and limb formation. *Genes to Cells*, 5: 71-78, 2000.

Tanaka, Y., Maruo, A., Fujii, K., Nomi, M., Nakamura, T., Eto, S., and Minami, Y.: ICAM-1 discriminates functionally different populations of human osteoblasts: characteristic involvement of cell cycle regulators. *J. Bone Mineral Res.*, 15: 1912-1923, 2000.

Tanaka, Y., Nomi, M., Fujii, K., Hubscher, S., Maruo, A., Awazu, Y., Saito, K., Eto, S., and Minami, Y.: ICAM-1 distinguishes functional heterogeneity of synovial cells in patients with rheumatoid arthritis: involvement of cell cycle machinery. *Arthritis Rheum.*, **43**: 2513-2522, 2000.

該当なし。

## 2. 学会発表

新規受容体型チロシンキナーゼ Ror2 の骨軟骨形成過程における役割、乃美昌司、南 康博、第 18 回日本骨代謝学会 平成 12 年 7 月（優秀ポスター賞 受賞）

骨軟骨形成に必須の Ror ファミリー受容体型チロシンキナーゼを介するシグナル伝達系について、大石 勲、乃美昌司、山村博平、審良静男、高田慎治、南 康博、第 73 回日本生化学会大会（シンポジウム）平成 12 年 10 月

Ror ファミリー受容体型チロシンキナーゼによるボディープラン制御、大石 勲、審良静男、高田慎治、南 康博、第 23 回日本分子生物学会年会（ワークショップ）平成 12 年 12 月

H. 知的財産権の出願・登録状況  
（予定を含む）

20000255

以降のページは雑誌／図書等に掲載された論文となりますので  
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

「研究成果の刊行に関する一覧表」

**Prostaglandin E2 induces expression of receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand/osteoprotegrin ligand on pre-B cells: implications for accelerated osteoclastogenesis in estrogen deficiency.**

Kanematsu M, Sato T, Takai H, Watanabe K, Ikeda K, Yamada Y.  
J Bone Miner Res 2000 Jul;15(7):1321-9

**Glypican-4 is an FGF2-binding heparan sulfate proteoglycan expressed in neural precursor cells.**

Hagihara K, Watanabe K, Chun J, Yamaguchi Y.  
Dev Dyn 2000 Nov;219(3):353-67

**Dlxin-1, a novel protein that binds Dlx5 and regulates its transcriptional function.**

Masuda Y, Sasaki A, Shibuya H, Ueno N, Ikeda K, Watanabe K.  
J Biol Chem 2001 Feb 16;276(7):5331-8

**【骨粗鬆症研究の最近の進歩】 骨形成の調節系**

渡辺研, 池田恭治

組織培養工学(1344-1027)26 巻 14 号 Page544-548(2000.12)

**Interaction between Wnt and TGF-beta signalling pathways during formation of Spemann's organizer.**

Nishita M, Hashimoto MK, Ogata S, Laurent MN, Ueno N, Shibuya H, Cho KW.

Nature 2000 Feb 17;403(6771):781-5

**TAK1 participates in c-Jun N-terminal kinase signaling during Drosophila development.**

Takatsu Y, Nakamura M, Stapleton M, Danos MC, Matsumoto K, O'Connor MB, Shibuya H, Ueno N.

Mol Cell Biol 2000 May;20(9):3015-26

**TAB2, a novel adaptor protein, mediates activation of TAK1 MAPKKK by linking TAK1 to TRAF6 in the IL-1 signal transduction pathway.**

Takaesu G, Kishida S, Hiyama A, Yamaguchi K, Shibuya H, Irie K, Ninomiya-Tsuji J, Matsumoto K.

**BMP2-induced apoptosis is mediated by activation of the TAK1-p38 kinase pathway that is negatively regulated by Smad6.**

Kimura N, Matsuo R, Shibuya H, Nakashima K, Taga T.

J Biol Chem 2000 Jun 9;275(23):17647-52

**Inhibition of Wnt signaling by ICAT, a novel beta-catenin-interacting protein.**

Tago K, Nakamura T, Nishita M, Hyodo J, Nagai S, Murata Y, Adachi S, Ohwada S, Morishita Y, Shibuya H, Akiyama T.

Genes Dev 2000 Jul 15;14(14):1741-9

**The TGF-beta family member derriere is involved in regulation of the establishment of left-right asymmetry.**

Hanafusa H, Masuyama N, Kusakabe M, Shibuya H, Nishida E.

EMBO Rep 2000 Jul;1(1):32-9

**Mouse Ror2 receptor tyrosine kinase is required for the heart development and limb formation.**

Takeuchi S, Takeda K, Oishi I, Nomi M, Ikeya M, Itoh K, Tamura S, Ueda T, Hatta T, Otani H, Terashima T, Takada S, Yamamura

H, Akira S, Minami Y.  
Genes Cells 2000 Jan;5(1):71-8

**Intercellular adhesion molecule 1 discriminates functionally different populations of human osteoblasts: characteristic involvement of cell cycle regulators.**

Tanaka Y, Maruo A, Fujii K, Nomi M, Nakamura T, Eto S, Minami Y.

J Bone Miner Res 2000 Oct;15(10):1912-23

**Intercellular adhesion molecule 1 underlies the functional heterogeneity of synovial cells in patients with rheumatoid arthritis: involvement of cell cycle machinery.**

Tanaka Y, Nomi M, Fujii K, Hubscher S, Maruo A, Matsumoto S, Awazu Y, Saito K, Eto S, Minami Y.

Arthritis Rheum 2000 Nov;43(11):2513-22 Books, LinkOut

**接着分子・共刺激分子 接着分子の活性・発現制御の分子機構**  
藤本浩子, 田中良哉, 南康博

Annual Review 免疫 2001 巻 Page179-187(2000.11)

**ICAM-1 発現によりもたらされる RA 関節滑膜細胞の機能特性**  
田中良哉, 南康博

リウマチ科 23 巻 4 号 Page381-388(2000.04)