

【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学)



研究課題名 関節軟骨の生体恒常性の維持および破綻機構の統合的理解に基づく革新的医療技術の開発

大阪大学・大学院歯学研究科・教授 にしむら りこう
西村 理行

研究課題番号： 16H06393 研究者番号：60294112

研究分野： 機能系基礎歯科学、生化学、分子生物学

キーワード： 関節軟骨、転写因子、変形性関節症、再生

【研究の背景・目的】

関節軟骨細胞および関節軟骨基質が、加齢、炎症あるいは過度の機械的刺激によって破壊されると、変形性関節症などの関節疾患が発症する。近年の超高齢社会の到来により、変形性関節症の患者数は増加の一途を辿っており、2,000万人にも膨れ上がり、大きな社会問題になっている。

変形性関節症の関節破壊部位では、成長軟骨細胞の肥大化と、その後生じる軟骨基質の分解に似た病理組織学的所見と遺伝子発現パターンが認められるため、これまでの変形性関節症に関する研究は、成長軟骨細胞の肥大化と軟骨基質の分解のメカニズムを基盤にして展開されてきた。

最近、関節軟骨細胞が成長軟骨細胞とは異なる特性を多々有していることが明らかになりつつあるが、関節軟骨細胞の細胞、分子あるいは遺伝子レベルでの特性は、未だ不明な点が多々残されている。

そこで本研究では、関節軟骨細胞の特性を細胞ならびに遺伝子レベルで解き明かし、関節軟骨の生体恒常性の維持機構を的確に理解するとともに、変形性関節症を引き起こすシグナルを究明し、その発症メカニズムを解明することを目指す。究極的には、関節軟骨細胞の維持と破綻の機構を統合的に理解して、変形性関節症に対する新規治療法ならびに早期診断法の開発に寄与することを目的として研究を遂行する。

【研究の方法】

1. 関節軟骨細胞に特異的な転写因子の同定

関節軟骨細胞の形質あるいは特性に関わっている転写因子の同定は、関節軟骨細胞の分子レベルでの理解に極めて重要であるが、現在まで、この課題は明らかにされてこなかった。そこで関節軟骨細胞特異的マーカーである GDF5 および Prg4 の発現調節に関わる転写因子を遺伝子座特異的ゲノム機能解析技術、enChIP 法を用いて解析を実施する。また enChIP 法と平行して、関節軟骨細胞と成長軟骨細胞を Microarray 解析により比較検討し、関節軟骨細胞特異的遺伝子の同定を多角的に検討する。

2. 変形性関節症の発症に関わる分子の同定とその機能解析
変形性関節症を惹起するシグナルを明らかにするために、変形性関節症ヒト患者の遺伝子データベースを基盤にして、変形性関節症の発症に関与して転

写因子を選別し、それら転写因子の機能を in vitro および in vivo で解析する。特に変形性関節症の発症に対する同定した転写因子の関与を検討するために、遺伝子改変マウスを用いて解析を実施する。

3. 関節軟骨細胞の恒常性の維持に関与する分子の同定と機能的役割の解明

関節軟骨細胞の Microarray 解析結果を基に、関節軟骨細胞の恒常性の維持に関与している候補分子を選び出し、それぞれの遺伝子をノックダウン法あるいは Cas9 ゲノム編集法で破壊し、関節軟骨の形質に対する効果を検討する。

【期待される成果と意義】

本研究の成果より、今まで不明であった関節軟骨細胞の特性が明らかになり、「関節軟骨バイオロジー」という新たな研究領域を切り拓けると期待される。さらに、変形性関節症に対する新規治療法と早期診断法の開発への貢献が見込まれ、変形性関節症治療のパラダイムシフトを目指す。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Hata K, Takashima R, Amano K, Ono K, Nakanishi M, Yoshida M, Wakabayashi M, Matsuda A, Maeda Y, Suzuki Y, Sugano S, Whitson R, Nishimura R, Yoneda Y (2013) Arid5b facilitates chondrogenesis by recruiting the histone demethylase Phf2 to Sox9-regulated genes. *Nature Communications*. 4: 2850 DOI: 10.1038/ncomms3850
- Yoshida M, Hata K, Takashima R, Ono K, Nakamura E, Takahata Y, Murakami T, Iseki S, Takano-Yamamoto T, Nishimura R, Yoneda T. (2015) The transcription factor Foxc1 is necessary for Ihh-Gli2-regulated endochondral ossification. *Nature Communications* 6: DOI: 10.1038/ncomms7653.

【研究期間と研究経費】

平成 28 年度～32 年度 139,900 千円

【ホームページ等】

http://www.dent.osaka-u.ac.jp/admission/admission_000294.html