

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2006-2009

課題番号：18209047

研究課題名（和文） 軟骨内骨化を統合的に制御する分子ネットワークの解明

研究課題名（英文） Elucidation of Total Molecular Mechanisms Regulating Endochondral Ossification

研究代表者

川口 浩 (KAWAGUCHI HIROSHI)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：40282660

研究分野：整形外科

科研費の分科・細目：骨・軟骨代謝学

キーワード：軟骨細胞、軟骨内骨化、転写因子

## 1. 研究計画の概要

p63 による軟骨細胞の制御機構を、以下のサブテーマに分けて研究する。

(1)軟骨内骨化における p63 シグナルネットワークの解明

既知の軟骨内骨化シグナルにおける p63 の関与の検討

p63 の発現調節機構の解明

p63 の作用調節分子および下流分子の検索

(2) 変形性関節症における p63 シグナルの関与の検討

## 2. 研究の進捗状況

(1) については、p63 が PTHrP-Gs-PKA シグナル、及び TAK1-MKK3/6-p38MAPK シグナルによる活性化を受けていることが明らかとなった。 については p63 を誘導しうる分子/シグナルとして、T-box family, HIF family, Notch シグナル、NFκB シグナルが同定された。

については c/EBPB, GATA5, SOX9, SOX5, SOX6 が共役転写因子であることが明らかとなった。下流分子としては SOX9, SOX6, 2 型コラーゲンの他、10 型コラーゲンなどの肥大分化関連分子、また WNT9A, GDF5 など関節形成関連分子が直接の転写標的であることが明らかとなった。

(2)については、コンベンショナルなノックアウトマウスでの解析が困難であることが判明したため、現在コンディショナルノックアウトマウスの作出を行っている。

## 3. 現在までの達成度

おおむね順調に進展している。

ただしコンディショナルノックアウトマウスの作出が遅延する場合には、変形性関節症

における解析に遅れが生じる可能性がある。

## 4. 今後の研究の推進方策

(1)における各項目についてはさらに細部のメカニズムを追求していく。また p63 には多彩なアイソフォームがあり、これらが軟骨細胞の各分化段階においてどのような機能を担うのかを明らかにするため、それぞれの発現パターン解析、in vivo, in vitro での機能解析を重点的に行う予定である。

## 5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 11 件)

1. Ushita M, Ikeda T, Chung U, Kawaguchi H (その他 5 名) Transcriptional induction of SOX9 by NF-kappaB family member RelA in chondrogenic cells. Osteoarthritis Cartilage, E-pub 2009.

2. Hirata M, Ikeda T, Chung U, Kawaguchi H (その他 9 名) C/EBPbeta Promotes transition from proliferation to hypertrophic differentiation of chondrocytes through transactivation of p57. PLoS ONE, 4, E4543, 2009.

3. Higashikawa A, Ikeda T, Chung U, Kawaguchi H (その他 9 名) Identification of the core element responsive to runt-related transcription factor 2 in the promoter of human type X collagen gene. Arthritis Rheum, 60, 166-78, 2009.

4. Ohba S, Ikeda T, Chung U, Kawaguchi H (その他 11 名) Patched1 haploinsufficiency increases adult bone mass and modulates Gli3 repressor activity. Dev Cell, 14, 689-99, 2008.

5. Kawasaki Y, Ikeda T, Chung U, Kawaguchi H (その他 14 名) Phosphorylation of GSK-3beta by cGMP-dependent protein kinase II promotes hypertrophic differentiation of murine chondrocytes. J Clin Invest. 118, 2506-15, 2008.

6. Ikeda T, Chung U, Kawaguchi H (その他 7 名) Identification and characterization of the human SOX6 promoter. Biochem Biophys Res Commun, 357, 383-90, 2007.

(すべて査読有)

[学会発表](計 5 件)

1. Toshiyuki Ikeda et al. p63 Plays a Central Role in Cartilage Development by Directly Regulating Key Genes for Chondrogenesis. The American Society for Bone and Mineral Research 29<sup>th</sup> Annual Meeting, 2007. 9. 18, Hawaii, USA.

2. 池田敏之ら、p63 は軟骨の初期分化から後期分化までを統合的に支配するマスター転写因子である 第 25 回日本骨代謝学会、2007. 7. 19, 大阪

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

[その他]