

科学研究費助成事業（基盤研究（S））事後評価

課題番号	18H05283	研究期間	平成30(2018)年度～ 令和4(2022)年度
研究課題名	軟骨細胞特異的 Runx2 エンハンサー制御機構の解明と変形性関節症治療薬の開発	研究代表者 (所属・職) (令和6年3月現在)	小守 壽文 (長崎大学・医歯薬学総合研究科 (歯学系)・教授)

【令和6(2024)年度 事後評価結果】

評価		評価基準
	A+	期待以上の成果があった
○	A	期待どおりの成果があった
	A-	一部十分ではなかったが、概ね期待どおりの成果があった
	B	十分ではなかったが一応の成果があった
	C	期待された成果が上がらなかった
<p>(研究の概要)</p> <p>本研究は骨芽細胞分化及び軟骨細胞成熟に必須な転写因子である Runx2 に着目し、軟骨細胞に特異的な Runx2 のエンハンサー (ChE1, ChE2, ChE3) を同定し、その活性化機構を明らかにすることによって変形性関節症に対する新たな薬物療法の開発を目指している。</p>		
<p>(意見等)</p> <p>本研究では、Runx2 の topology associating domain (TAD) 領域を複数分割し、それを欠損させた遺伝子改変マウスを作成したところ、1 領域の改編で Runx2 欠損マウスに近い表現型が得られた。同部位は軟骨細胞や骨芽細胞の発現誘導に重要である。結果的には複数のエンハンサー因子によって発現が制御され、一つの欠損が他の補填的な活性化によって代償されることが明らかとなり、いわゆる重複性をはじめとする複雑な遺伝子発現の調整系を、当該遺伝子の実例で解析することに成功している点は評価できる。既存の化合物ライブラリーを用いたスクリーニングでは、Runx2 の発現制御に関わる化合物を複数同定して報告した。遺伝子改変動物を用いた実験結果からは、複数のエンハンサーにより転写調整されることが明らかとなり、これらの化合物の作用機序も複合的な効果をもたらすものであることが推測され、今後の臨床応用も可能と考えられる。</p>		