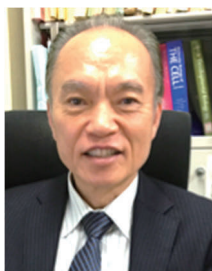


【基盤研究(S)】

大区分 I



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

長崎大学・医歯薬学総合研究科・教授

こもり としひさ
小守 壽文

研究課題番号： 18H05283 研究者番号：00252677

キーワード： 軟骨細胞、変形性関節症、エンハンサー、Runx2

【研究の背景・目的】

我々は Runx2 を中心とした骨と軟骨の形成・維持の分子機構の全容解明とその臨床応用を進めている。これまでに、Runx2 が間葉系幹細胞より骨芽細胞分化に必須であること、Runx2 が軟骨細胞の後期分化（成熟）に必須であること、Runx2 は関節軟骨等の永久軟骨の性格を失わせ、永久軟骨細胞を成熟させ軟骨基質を破壊する matrix metalloproteinase 13 (MMP13)等を誘導する働きがあり、関節軟骨細胞の破壊によって発症する変形性関節症の原因遺伝子の一つであることを明らかにした(図1、2)。したが

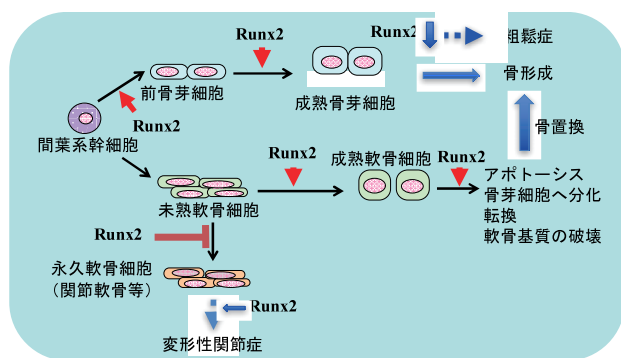


図1 Runx2の機能

って、Runx2 は成人において、骨に対しては正の作用、関節軟骨に対しては負の作用を持つ。Runx2 の骨芽細胞、軟骨細胞における発現調節機構の解明は、骨格形成・維持の分子機構の解明に画期的な進歩をもたらすと同時に、Runx2 発現を骨芽細胞・軟骨細胞で個別に調節できれば、骨芽細胞での発現誘導により骨形成を増加させる骨粗鬆症治療薬、軟骨細胞での発現抑制により変形性関節症治療薬の開発が可能になる。本申請では、軟骨細胞特異的エンハンサーの活性化機構を明らかにすると共に、それを用いて、変形性関節症治療薬を開発する。

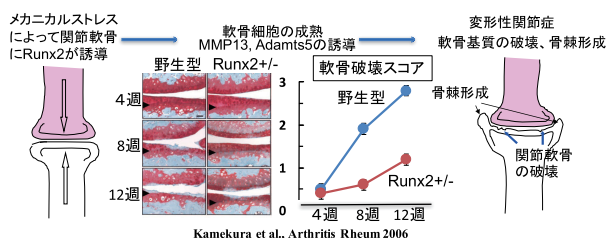


図2 Runx2による変形性関節症の発症

【研究の方法】

軟骨細胞特異的エンハンサーを活性化する転写因子及び共役因子を同定し、それらが形成する転写複合体の構造を解明する。さらにエンハンサー間及びプロモーターとの相互作用を明らかにする。これらにより、Runx2の軟骨細胞特異的エンハンサーの活性化機構を明らかにする。さらに、軟骨細胞特異的エンハンサー活性を抑制する化合物から軟骨細胞でのみ Runx2 発現を抑制する化合物を同定する。同定した化合物は、変形性関節症モデルマウスに投与し評価するとともに、標的分子を同定し作用機序を明らかにする。これらにより、変形性関節症の治療薬候補を得る。

【期待される成果と意義】

変形性関節症で最も多いのは変形性膝関節症で、国内で少なくとも2530万人が罹患している。力学的負荷の繰り返しと蓄積により、関節軟骨の変性・破壊、それに続く変化としての関節辺縁や軟骨下骨の増殖性変化が起こる疾患である。激しい疼痛のために歩行が困難になる。変形性関節症は、人工関節置換術以外治療法のない疾患である。本研究は、変形性関節症の治療薬を転写因子 Runx2 のエンハンサーを用いて開発しようとする独創的な研究であり、変形性関節症の根本的治療が可能になる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Komori T: Runx2, an inducer of osteoblast and chondrocyte differentiation. *Histochem Cell Biol.* 149(4):313-323, 2018.
- Kawane T, Komori H, Liu W, Moriishi T, Miyazaki T, Mori M, Matsuo Y, Takada Y, Izumi S, Jiang Q, Nishimura R, Kawai Y, Komori T: Dlx5 and Mef2 regulate a novel Runx2 enhancer for osteoblast-specific expression. *J Bone Miner Res.* 29(9):1960-1969, 2014.

【研究期間と研究経費】

平成30年度～34年度
148,800千円

【ホームページ等】

<http://www.de.nagasaki-u.ac.jp/dokuji/kaibou-2/index.html>