

【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学)



研究課題名 Runx2 遺伝子の転写制御機構の解明と、骨粗鬆症・変形性関節症治療薬の開発

長崎大学・大学院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: 26221310 研究者番号: 00252677

研究分野: 形態系基礎歯科学

キーワード: 発現制御、発生・分化、創薬、細胞・組織、遺伝子

【研究の背景・目的】

Runx2 は、骨格形成に必要な転写因子であり、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酵素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てきた(図1)。したがって、Runx2 は

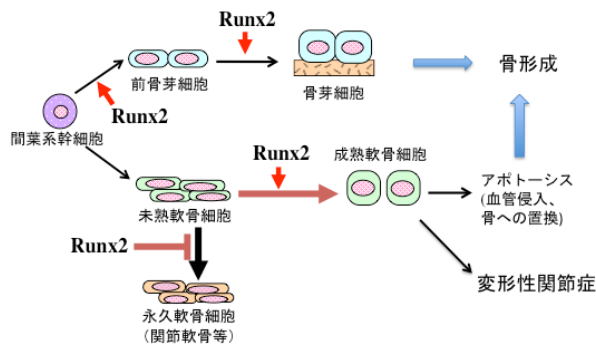


図1 Runx2の機能

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・軟骨細胞で別個に調節できれば、骨粗鬆症や変形性関節症の治療薬の開発が可能になる。本研究では、Runx2 の骨芽細胞、軟骨細胞での発現制御機構を明らかにし、その分子機序をもとに骨粗鬆症および変形性関節症の治療薬候補を同定する。

【研究の方法】

Runx2 遺伝子ゲノム領域を含むレポーターマウスを用いて、骨芽細胞、軟骨細胞での発現を規定している領域を特定する。次に、特定した領域を用いたレポーターマウスを作製し、骨芽細胞、軟骨細胞に発現に必要な最小領域(エンハンサー領域)を決める。次に、これらの発現制御領域を活性化する分子群を同定し、エンハンサーに結合する複合体の全容を解明する。Runx2 を骨芽細胞前駆細胞で発現誘導する化合物は、骨芽細胞を増加させ、骨粗鬆症の治療薬となる。一方、軟骨細胞で Runx2 の発現を抑制する化合物は、軟骨の破壊を抑制し、変形性関節症の治療薬となる(図2)。したがって、化合物スクリ

ーニングによって、Runx2 の骨芽細胞特異的エンハンサーを活性化、Runx2 の軟骨細胞特異的エンハンサーを抑制する化合物を同定し、動物実験でその効果を実証する。

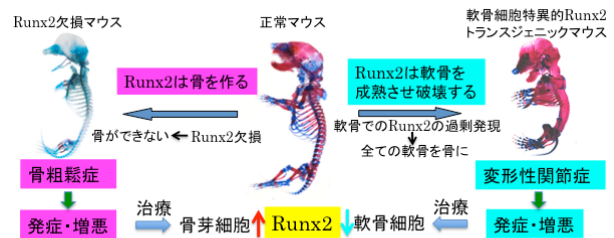


図2 Runx2の発現制御による骨粗鬆症、変形性関節症治療薬の開発

【期待される成果と意義】

Runx2 は骨格形成において中心的な役割を果たす分子であり、その発現制御機構の解明は、骨格形成機構の理解を格段に深める。また、国内でも骨粗鬆症患者は1280万人、膝の変形性関節症患者は2540万人と推定されている。本研究は、エンハンサーを用いた化合物スクリーニングにより、骨形成促進薬や変形性関節症治療薬を開発するものであり、大きな社会貢献が期待できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Kawane T, Komori H, (10 authors), and Komori T. Dlx5 and Mef2 Regulate a Novel Runx2 Enhancer for Osteoblast-Specific Expression. J Bone Miner Res. 2014 Apr 1. doi: 10.1002/jbmr.2240. [Epub ahead of print]
- Komori T. Signaling networks in RUNX2-dependent bone development. J Cell Biochem. 112 (3): 750-755, 2011.

【研究期間と研究経費】

平成26年度-30年度
150,000千円

【ホームページ等】

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