

【生物系（医歯薬学Ⅱ）】

内軟骨性骨形成過程における転写制御ネットワークシステムの統合的理解

よねだ としゆき
米田 俊之

(大阪大学・大学院歯学研究科・教授)

【研究の概要等】

脊椎動物の骨格は、大部分が内軟骨性骨形成によって形つくられている。内軟骨性骨形成は、間葉系細胞の凝集、間葉系細胞の軟骨細胞の分化、軟骨細胞の成熟ならびに細胞死、そして軟骨組織の骨組織への置換により構成される、連続的かつ複雑な生命現象である。内軟骨性骨形成過程においては、転写因子Sox9およびRunx2が必須的役割を果たしており、Sox9ならびにRunx2は、細胞内の様々なシグナルとクロストークしながら軟骨組織の形成に必要なタンパク質の発現をコントロールしている。そこで本研究計画では、分子細胞生物学的手法と遺伝子改変マウスを活用して、内軟骨性骨形成過程における転写制御メカニズムを時空的に理解し、そのネットワークシステムを統合的に理解することを目指す。特に、Sox9あるいはRunx2が多種多様な転写制御因子と共に形成する巨大なタンパク質複合体、“転写ファクトリー”の概念に基づいて研究を展開する。転写ファクトリーは、近年に創出された新しいコンセプトであるが、多くの科学者により支持されつつある。したがって、その分子制御機構の解明は、内軟骨性骨形成の解明にとどまらず、生物学のブレークスルーに繋がると期待される。

【当該研究から期待される成果】

Sox9とRunx2を中心とする転写制御ネットワークシステムが、分子および細胞レベルから個体レベルに渡って明らかになり、その結果、内軟骨性骨形成の時空的な制御機構に対する理解が飛躍的に進展すると期待され、本研究は、学術的に大きな貢献を果たすと考えられる。さらに、本研究計画の成果は、骨関節炎あるいはリウマチ関節炎などの軟骨疾患の治療法の開発にも寄与すると期待され、本研究計画の臨床的ならびに社会的意義も高いと思われる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Muramatsu S, Wakabayashi M, Ohno T, Amano K, Ooishi K, Sugahara T, Shiojiri S, Tashiro K, Suzuki Y, Nishimura R, Kuhara S, Sugano S, Yoneda T, Matsuda A (2007) Functional gene screening system identified TRPV4 as a regulator of chondrogenic differentiation *J Biol Chem* 282: 32158-67
2. 米田 俊之 (編者) (2008) 生命歯科医学のカッティング・エッジ (大阪大学出版会)

【研究期間】 平成20年度－22年度

【研究期間の配分（予定）額】

164,100,000 円 (直接経費)

【ホームページアドレス】

<http://www.dent.osaka-u.ac.jp/~biochm/>