

軟骨基質の転写制御

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 篠村多摩之

軟骨組織が力学的負荷に対して非常に高い抵抗性を示すこと、そしてこの抵抗性の物質的な基盤が軟骨基質にあることは周知の事実です。このことはまた、基質の変化が抵抗性の変化に直結することを意味します。従って、例えば加齢に伴って基質代謝が変化すれば、組織の抵抗性も変化し、結果的に変形性関節症等のリスクも上昇していくことは容易に想像されます。そこで我々は、軟骨基質の代謝を理解し、それを制御することを目指して研究を進めてきました。本講演では我々の最新の成果をもとに、軟骨基質の主要構成成分であるⅡ型コラーゲンとアグリカンについて、その転写制御機構に関する研究の現状を紹介させていただきます。

Ⅱ型コラーゲン遺伝子の転写制御に関する研究は、1990年台半ばにエンハンサー配列が第1イントロン内に見つかり、更にそこに結合する転写因子としてSox9が同定されたことで大きく前進しました。しかしその一方で、アグリカン遺伝子の転写制御については、更に10年ほど手つかずの状態が続いていました。こうした経緯を経て、現在はSox5とSox6を加えたSoxトリオが、軟骨基質の転写制御および軟骨細胞の分化制御に於いて、主導的な役割を果たしていると考えられています。しかしその一方で、加齢に伴ってⅡ型コラーゲンの転写が大幅に低下するのに対し、アグリカンの転写はあまり変化しないといった現象をどう説明するか、依然として疑問が残っているのも事実です。こうした疑問に対するひとつの答は、エンハンサーの多様性にあります。最近我々は、Ⅱ型コラーゲンおよびアグリカンの遺伝子には複数のエンハンサーエレメントが存在することを明らかにしてきました。しかもそれぞれのエンハンサーは、エピジェネティックに様々な修飾を受けて、その活性が同調的に制御される場合と、互いに独立に制御される場合があることが分かってきました。講演ではこれらの点について紹介させていただきますが、加えてエンハンサー解析のために構築してきたサイレントレポーターシステムについても、紹介させていただきます。

略 歴

- 1984 年 名古屋大学大学院理学研究科博士課程終了
- 1984 年 Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center,
Chicago, IL, USA (Research Instructor)
- 1986 年 The University of Iowa, Iowa City, IA, USA
(Research Investigator)
- 1998 年 愛知医科大学・分子医科学研究所
- 2000 年 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・
結合組織再生学分野
- 2018 年 現在に至る