

特別講演

主催 ゲノム医学研究センター 病態生理部門

後援 医学教育センター 卒後教育委員会

平成22年11月17日 於 ゲノム医学研究センター 6階会議室

Cellular and molecular mechanisms regulating joint and articular cartilage formation

岩本 容泰

(Thomas Jefferson University, Department of Orthopaedic Surgery)

骨・軟骨は骨格を形成して体を支え、関節によって運動機能を制御する重要な組織である。四肢の骨格や関節は未分化な間葉系細胞の凝集から始まり、軟骨細胞への分化・成熟、骨組織への置換という一連の過程を経て形成される。しかし、これらの細胞・組織の分化や機能を制御するメカニズムには未だに不明な点が多く、そのメカニズムの解析は近年その重要性が高まってきている骨粗鬆症や変形性関節症、関節リウマチといった骨・関節系統疾患の発症メカニズム、予防治療法の構築へとつながる重要な研究課題である。

今回、軟骨分化や関節形成に関して最先端の研究を行っておられる岩本容泰先生をお招きし、ERGとよばれる転写因子が関節軟骨形成に重要な役割を果たすという最新の研究成果についてご講演いただいた。

骨格発生の過程では、まず未熟軟骨細胞によって骨格原基が形成され、その後、中間層と呼ばれる領域が形成されることで骨格原基が分断される。分断した骨格原基の中間層に接した部分には関節軟骨が形成され、内部は成熟軟骨へと分化し、最終的に骨組織へと置換される。まず先生は、Wnt- β カテニンシグナルが中間層の形成に重要であり、その下流ではGDF5と呼ばれるサイトカインが関節軟骨特異的に誘導されていることを示された。さらにGDF5はEts転写因子ファミリーのひとつであるERGを誘導することを見いだ

され、このERGを過剰発現させた軟骨細胞は成熟軟骨細胞への分化が抑制されることを示された。実際、マウス関節軟骨ではGDF5-ERGが発現し、軟骨細胞特異的ERG過剰発現マウスでは、全身の軟骨成熟が抑制されることで骨形成が抑制されていた。このことから、GDF5-ERGの経路が軟骨細胞の未分化性を維持する事で、関節軟骨の形成を制御していることが明らかとなった。また、ERGの標的の可能性としてPTHrPがあげられるということも示された。さらに、関節軟骨特異的にERGの機能を欠損させた遺伝子改変マウスを用いた変形性関節症モデルでは、野生型マウスに比べ重度の関節変性が生じるというデータを示された。これら一連の結果から、ERGまたはPTHrPの発現を誘導することは変形性関節症や関節リウマチの治療につながる可能性があると考えられ、実際に検討を進められているというお話であった。

現在、埼玉医科大学ではプロジェクトを組み、難病『進行性骨化性線維異形成症(Fibrodysplasia Ossificans Progressiva; FOP)』の発症機序の解明および治療法の確立に向けての研究が進められている。FOPにおいても正常の骨形成と同様に、軟骨の形成を介して異所性に骨が形成されることから、今回ご講演いただいた内容はFOPの発症機序にも関与する可能性が考えられる。

(文責 大手 聡)