



国立大学法人広島大学
国立大学法人京都大学

筋骨格系を繋ぐ組織の成熟には転写因子 Scleraxis が
重要な役割を果たすことを解明

【本研究成果のポイント】

- 腱・靭帯やその連結部にあたる軟骨など、筋骨格系を繋ぐ組織の成熟には、転写因子（※1）Scleraxis (Scx)が必要であることを解明しました。
- 今回の結果は、一旦、損傷すると修復が困難な腱・靭帯やその連結部の再生医療につながることを期待されます。

【概要】

広島大学大学院医歯薬保健学研究院 吉本 由紀特任助教、宿南 知佐教授（京都大学ウイルス・再生医科学研究所 客員教授）、京都大学ウイルス・再生医科学研究所 開祐司教授、近藤 玄教授らの研究グループは、腱・靭帯やその連結部にあたる軟骨など、筋骨格系を繋ぐ組織の成熟には転写因子 Scleraxis が必要であることを明らかにしました。

腱・靭帯とその連結部の軟骨は、筋骨格系が一体化した運動器として機能的に働く際に欠かせない役割を果たしていますが、血管網が乏しいため、一旦、損傷すると機能的な回復が難しく、再生医療の標的の一つとなっています。

本研究では、筋骨格系を繋ぐ組織に発現している転写因子 Scx は、その発現が長く持続する腱・靭帯だけではなく、一過性にしか発現しない連結部の軟骨の成熟にも必要であることが明らかになりました。

今回の結果から、Scx の発現を誘導することによって、腱・靭帯とその連結部の軟骨の再生を促進することが出来る可能性が示唆されました。

本研究成果は、ロンドン時間の2017年3月22日午前10時（日本時間：2017年3月22日午後7時）「Scientific Reports」オンライン版に掲載されました。

＜発表論文＞

論文タイトル

Scleraxis is required for maturation of tissue domains for proper integration of the musculoskeletal system

著者

吉本 由紀¹、滝本 晶²、渡邊 仁美³、開 祐司²、近藤 玄³、宿南 知佐^{1、2}

1. 広島大学大学院医歯薬保健学研究院基礎生命科学部門生体分子機能学
2. 京都大学ウイルス・再生医科学研究所生体分子設計学
3. 京都大学ウイルス・再生医科学研究所附属再生実験動物施設

【背景】

体を自由に動かすために必要である運動器は、筋骨格系が適切に連結されることではじめて機能することができます。腱・靭帯とその連結部にあたる軟骨は、筋と骨を繋いで、一体化した運動器として機能する際に、欠かせない役割を果たしています(図1)。これらの繋ぐ組織は、日常的に筋からの収縮力が負荷されるため、それに耐えようよう規則正しく配置されたコラーゲン線維を主とする細胞外基質(※2)が豊富に存在し、血管網が乏しいという特徴があります。このため、一旦、外傷などが原因で損傷すると、本来の構造への修復と機能回復が非常に困難で、治療の発展につながる分子的なメカニズムの解明が望まれています。

転写因子である *Scx* は胎生期に繋ぐ組織が形成される過程において特異的に発現することが知られていました。しかしながら、その発現パターンはダイナミックで、腱・靭帯では持続しますが、骨への連結部を形成する軟骨では一過性にしか発現しません。ノックアウトマウス(※3)胚の解析から、*Scx* が欠失すると、その発現が持続する終止腱(※4)や筋間腱の低形成(形成異常)が認められるため、腱の成熟に対する重要性は示唆されていましたが、靭帯や連結部の軟骨など、他の繋ぐ組織に対する影響は明らかではありませんでした。

【研究成果の内容】

今回、研究グループは *Scx*^{Cre} ノックインマウス(※5)を作成しました。このマウスでは *Scx* が *Cre* リコンビナーゼで置き換えられているので、ホモの *Scx*^{Cre/Cre} マウスでは *Scx* の遺伝子が欠損するマウスになります。レポーターマウスと交配すると、*Scx* を発現したことのある細胞集団をマーキングすることも出来ます。*Scx*^{Cre/Cre} マウス(*Scx* 欠失マウス)では、これまで報告されていた *Scx* の発現が持続する終止腱の形成異常だけでなく、すべての腱・靭帯において、成熟マーカー分子である Tenomodulin(※6)の発現がほぼ消失し(図2)、一過性に発現する種子骨(※7)や腱・靭帯の付着部軟骨などの骨格系との連結部も低形成となっていたことから(図3)、*Scx* は発現しているすべての筋骨格系を繋ぐ組織の成熟に必要なことが明らかとなりました。

また、これらの低形成が認められた領域では細胞内のシグナル伝達分子である Smad1/5 及び Smad3 のリン酸化が減少していることから、Bone morphogenetic protein(※8)やトランスフォーミング増殖因子β(※9)のシグナル経路が関与していることが示唆されました。

このように、今回の研究によって、*Scx* による筋骨格系を繋ぐ組織の成熟の制御機構が明らかになりました。

【今後の展開】

今回、*Scx* が繋ぐ組織の成熟に必要な転写因子であることは明らかになりましたが、再生医療に応用することのできる幹細胞から *Scx* 陽性細胞を効率良く誘導する方法は、知られていません。今後、液性因子や低分子化合物を用いて、iPS 細胞(※10)のような多能性幹細胞から *Scx* 陽性細胞を誘導する方法を開発することによって、外科的な処置だけでは完治を見込めない繋ぐ組織の再生が可能になることが期待されます。

【参考資料】

図1. 膝の関節の模式図を示す。腱・靭帯が筋と骨を連結している。

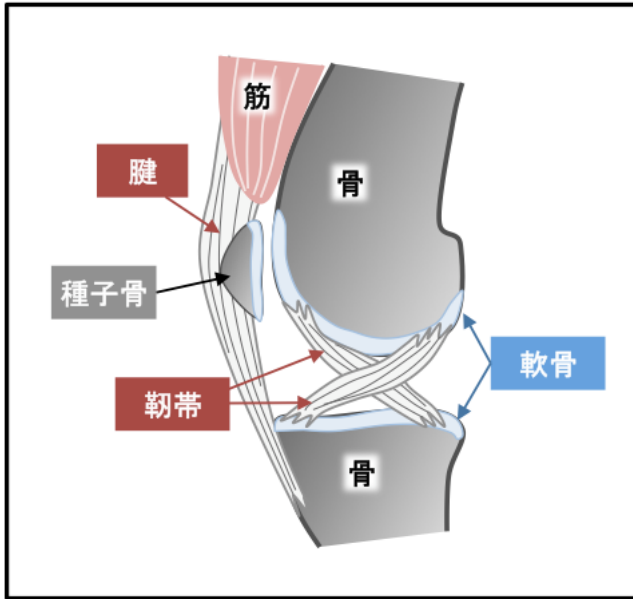


図2. 生後すぐのマウスの膝の関節の免疫染色像を示す。(a)では腱・靭帯において *Tnmd* が発現しているが (緑)、*Scx* が欠失すると *Tnmd* の発現がほぼ消失している (b)。軟骨は血管新生抑制因子である *Chmd* 陽性の領域 (赤) として示されている。

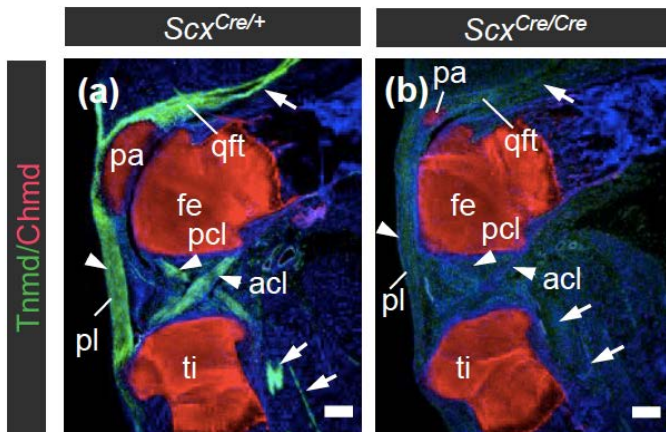
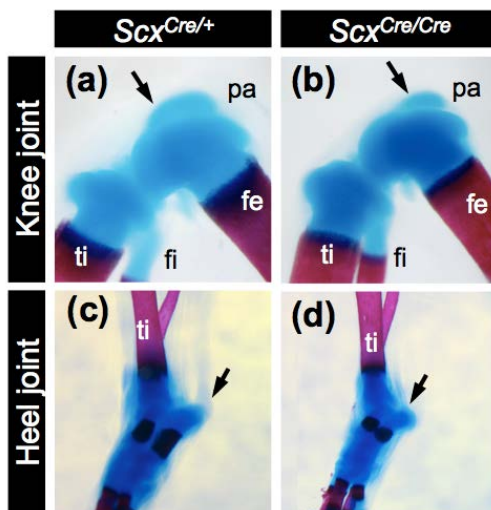


図3. 生後すぐのマウスの膝の関節と踵の関節の骨格を示す。軟骨は青、骨は赤で染色されている。コントロールの *Scx^{Cre/+}* マウスと比較して (a, c) *Scx* 欠失マウスでは膝蓋骨とアキレス腱の付着部の軟骨が小さい (b, d)。



<用語説明>

(※1) 転写因子

DNA の転写を制御する領域に塩基配列特異的に結合するタンパク質。細胞の核内で DNA から RNA への転写を促進または抑制することで、他の遺伝子の発現を制御するという重要な働きを持つ。

(※2) 細胞外基質

組織の中で細胞の外に存在し、細胞間の空を充填する分子構造体。組織に強度を付与する支持的な役割や細胞接着のための足場、液性因子の提供元としての役割を持つ。腱・靭帯では太いⅠ型コラーゲン線維が縦に走行している。

(※3) ノックアウトマウス

遺伝子进行操作することで1つ以上の遺伝子を欠損させたマウスのこと。欠損させた遺伝子が持つ役割を調べる際に有用なモデル動物。

(※4) 終止腱

停止腱とも呼ばれる。筋の遠位側にある腱で、筋の収縮力を離れた場所の骨格に伝達する役割を果たす。細長くひも状の形態を示すことが多い。

(※5) ノックインマウス

染色体の特定の遺伝子の場所に別の遺伝子の DNA が挿入されたマウス。今回作成した *Scx^{Cre}* マウスは *Scx* の遺伝子が発現する場所で、Cre リコンビナーゼを発現する。

(※6) Tenomodulin(Tnmd)

腱・靭帯や筋上膜に特異的に発現するⅡ型の膜貫通タンパク質。軟骨に特異的に発現する血管新生抑制因子である Chondromodulin (Chmd) のファミリー分子であり、C 末端側にシステインに富む血管新生を抑制する Chmd 様の領域を有する。腱・靭帯の成熟マーカー分子として広く使用されている。

(※7) 種子骨

四肢の関節付近に存在する腱・靭帯の中に形成される小さな骨。隣接する骨との間に関節を形成して腱・靭帯が方向を変える場所で滑車のような役割を果たす。腱・靭帯と骨の間に生じる摩擦に対する抵抗力を付与する。代表的なものに膝蓋骨がある。

(※8) Bone morphogenetic protein

トランスフォーミング増殖因子βスーパーファミリーに属する成長因子。細胞内のシグナルは Smad1/5/8 のリン酸化を介して伝達される。

(※9) トランスフォーミング増殖因子β

トランスフォーミング増殖因子βは増殖因子の一つで、組織形成において細胞の分化や増殖を制御する。細胞内のシグナルは Smad2/3 のリン酸化を介して伝達される。

(※10) iPS 細胞

体細胞に少数の因子を導入し、あらゆる組織や臓器の細胞に分化することが可能で且つ無限に増殖する能力を人工的に獲得した多能性幹細胞。