

## 研究課題別 事後評価結果

1. 研究課題名：軟骨に特異的な遺伝子機能による軟骨分化制御の解明

2. 研究代表者：浅原 弘嗣（国立成育医療センター研究所 移植外科部門 部長）

3. 研究内容および成果：

本研究は、軟骨の分化制御に関わるクロマチン修飾ファクターの同定、機能解析等に関して、これまでに得られた知見をさらに深化させ、クロマチンを介した遺伝子発現制御機構や発生分化の制御機構の解明を目的とした。本研究で得られた主な成果は、以下の通りである。

1)軟骨分化におけるクロマチンを介した遺伝子発現制御機構として、Sox9とコファクターCBP/p300の会合に加えて、CBP/p300のヒストンアセチル化(HAT)活性が必須であることを証明した。

2)間葉系幹細胞のTGF- $\beta$ 刺激により、TGF- $\beta$ の下流シグナルを担う転写コファクター(Smad2,3)が核内に移行後、Sox9のC端の転写活性化部位に結合すること、この結合がSox9のTGF- $\beta$ 依存的な転写活性化機構の一部を担っていること、および、Smad2,3とSox9の結合が1)に記載したCBP/p300の結合を安定化させることを示した。

3)①脂肪細胞で重要な転写コファクターPGC-1 $\alpha$ が、マウスの肢芽における軟骨凝集でSox9と同じ発現パターンを示すこと、②ニワトリの肢芽*in vivo*系とヒト間葉系幹細胞*in vitro*系で、Sox9とPGC-1 $\alpha$ が軟骨特異的遺伝子発現および軟骨分化に協調的、相乗的に働くこと、を明らかにした。

4. 事後評価結果

4-1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

期間中の外部発表、特許等の実績を示す。

発表論文:(邦文) 0件/(英文) 8件

口頭発表:(国内) 44件/(海外) 5件

特許出願:(国内) 0件/(海外) 0件

軟骨形成のマスター遺伝子としての転写因子Sox9が、転写コファクターと複合体を形成することによって、初めてクロマチン構造を持つDNAテンプレートからの転写を活性化することを示す等、遺伝子発現制御機構の解明で大きな成果を上げた。これらの成果は国際的に著名な学術誌等に発表されており、研究規模を考慮に入れると充分満足出来るものである。本研究は基礎研究であり、知的財産権の取得は困難であったが、将来的に疾患の治療に役立つことが十分期待出来る。

#### 4-2. 成果の戦略目標・科学技術への貢献

これまで未知の部分が大きかった軟骨分化制御の分野にクロマチン制御機構という新しい概念を導入し、これに関わる因子を明らかにし、その役割を着実に解明してきた意味は大きい。最先端を行く研究であり、世界的にも高いレベルにある研究である。これらの成果は今後の研究の方向性を示したものとして、科学的意義は大きい。

#### 4-3. その他の特記事項(受賞)

受賞

平成 17 年 日本リウマチ学会 奨励賞

平成 18 年 文部科学大臣表彰 若手科学者賞