



## 8. 軟骨細胞の分化機構に関する最新のトピック

## —転写因子による軟骨細胞分化の制御機構—

Recent topics in transcriptional control of chondrocyte differentiation

波多 賢二

Kenji Hata(准教授) / 大阪大学大学院歯学研究科生化学教室

## key words

軟骨細胞  
転写因子  
Sox9  
内軟骨性骨化

軟骨細胞は、内軟骨性骨化を介した骨の成長や仮骨形成による骨折の治癒などさまざまな役割を担う。間葉系幹細胞から軟骨細胞への分化においては転写因子Sox9が重要であることは既知であるが、近年の超高速シーケンサーをはじめとする解析技術の進展により、今まで不明であったSox9の詳細な作動様式やSox9自身の発現制御機構の解明が進んでいる。さらに、FOX転写因子やSoxC遺伝子など、Sox9以外にも軟骨細胞分化に重要な遺伝子が明らかにされている。

## はじめに

軟骨細胞は骨の成長や骨折治癒において重要な役割を担う。成長板軟骨を構成する軟骨細胞は骨格の基盤となる軟骨原器を形成し、さらには細胞増殖により骨を長軸方向に成長させる。この軟骨細胞を主体とした骨格形成は内軟骨性骨化と呼ばれ、長管骨をはじめとするヒトの骨格の大部分がこの骨化様式により形成される。また、骨折治癒には仮骨形成が必須であるが、仮骨は内軟骨性骨化を経て形成される。したがって、軟骨細胞分化の分子メカニズム解明は、骨格形成のみならず骨折の治癒機構を理解する上でも重要な研究課題である。

軟骨細胞は間葉系幹細胞をその起源

とし、軟骨細胞分化は間葉系幹細胞が高密度に凝集することにより開始される。そして、細胞凝集の中心部から軟骨細胞への分化が進行し軟骨原器を形成した後、II型コラーゲンやアグリカンなどの軟骨基質を豊富に産生する増殖軟骨細胞へと分化する。そして、増殖が止まると肥大化軟骨細胞へと分化し、最終的にはアポトーシスを引き起こし、血管侵入に伴って骨組織に置換される(図)<sup>1)</sup>。

間葉系幹細胞から軟骨細胞への分化には、転写因子Sox9(SRY-box containing gene 9)とその転写コファクターとして機能するSox5およびSox6が必須的役割を担っており、軟骨細胞特異的Sox9遺伝子欠損マウスでは、軟骨組織が完全に消失する<sup>2)</sup>。そし

て、近年の超高速シーケンサーをはじめとする解析技術の進歩により、ここ数年でSox9の作用メカニズムやSox9自身の発現制御に関する理解が飛躍的に進展した。また、Sox9以外にも軟骨細胞分化に重要な転写因子が明らかにされつつある。本稿では、最近の研究によって得られた転写因子による軟骨細胞分化の制御機構に関する最新のトピックスを紹介したい。

## Sox9の作動様式の解明

転写因子が遺伝子発現を促進するためには、転写因子がエンハンサーと呼ばれる遺伝子の発現を促進するDNA領域に結合するだけでなく、DNAを取り巻くヒストンの化学的修飾やクロマ