

2020年7月9日

Cre-loxP部位特異的組換システムを用いて、顎運動の要となる『筋-腱-骨:複合体』形態形成過程におけるSox9の役割を明らかにしました

【ポイント】

- 高齢者における顎関節など関節部の機能低下は、筋組織の加齢変化だけでなく連結部の腱や骨の構造破壊によることも多いと考えられるようになりました。
- すなわち運動器を構成する組織複合的な構造維持が高齢者の機能低下を防ぐ重要な鍵となる可能性があるかと我々は考えました。
- この運動器の要となる『筋-腱-骨:複合体』の形態形成過程には不明な点が多々あります。特にそれぞれを組織構築する為の共通因子があるということが、本研究を設計する際の我々の仮説でありました。
- 本研究ではSox9が発生初期の筋・腱・骨細胞全てに発現する共通因子であることを、Cre-loxPシステムを用いて明らかにしました。
- 本研究成果によりSox9は、運動器の要である『筋-腱-骨:複合体』の形態形成および高齢期の形態維持のための“鍵”となる因子であることが示されました。

【概要】

東京歯科大学・解剖学講座所属の永倉遼太郎非常勤講師・山本将仁講師・阿部伸一教授は、ニューヨーク大学の Juhee Jeong 准教授、神戸大学の日向信之特任准教授、東北大学の香取幸夫教授、台北医科大学の Wei-Jen Chang 教授のグループとの Cre-loxP 部位特異的組換システムを用いた共同研究を通じて、運動器の要となる『筋-腱-骨:複合体』形態形成メカニズム、特に Sox9 の役割を見出しました。

本成果は5月21日（米国東部時間）付で、『Scientific Reports』にオンラインにて発表されました。

【研究の背景と経緯】

運動器とは、筋、骨、軟骨といった主要組織が腱・靭帯で強固に結びつくことによって動力機能を得るもので、これまで組織単体に対する研究は、発生・再生の両面から強力に進められてきました。しかし、それら複数組織がいかに機能的な組織複合体を作り上げるかという点が未解明でした。そこで我々は、運動器を構成する3つの組織を構築する為の共通因子を明らかにすることを目的に研究を行いました。

【研究成果】

研究グループは、筋、腱、骨を構築する共通因子を検索するために、性決定に重要な転写因子であるSox9に注目して研究を進めました。このSox9は軟骨や腱形成にも不可欠であることは知られています。しかしながら、筋発生時の役割は不明であるため、Cre/loxPシステムを応用したマウスを作出し、発生初期にSox9を発現する細胞に目印をつけました。その結果、胎生期において骨や腱だけでなく筋にもSox9が発現していることが明らかになりました（図1）。また胎生期の筋、腱、骨それぞれのSox9遺伝子を欠損したマウスを作製したところ、3組織すべてに形成不全が認められました。運動器の構成要素である筋、腱、骨を構築する為の共通因子の1つがSox9であることを、これらの結果は示しています。

【研究結果の意義】

筋附着部を運動器「筋-腱-骨：複合体」として捉え、形態形成過程を調べてきた我々の研究は、今回の研究成果をきっかけに『高齢者運動器における機能低下を解明する』という方向性へシフトしていくことになりました。今後もCre-loxPシステムを用いた細胞系譜解析、コンディショナルノックアウトマウス作出による組織・時期特異的に遺伝子を欠失させるという研究手法を用い、加齢によってどの因子の発現異常や減少が、運動器「筋-腱-骨：複合体」の連結を脆くさせていくのかについて、未解明な点を研究していきます。

その結果、ロコモティブシンドローム（運動器症候群）に代表される「高齢者の運動機能低下」という現象を解明するための新たな視点からの研究展開が期待できます。

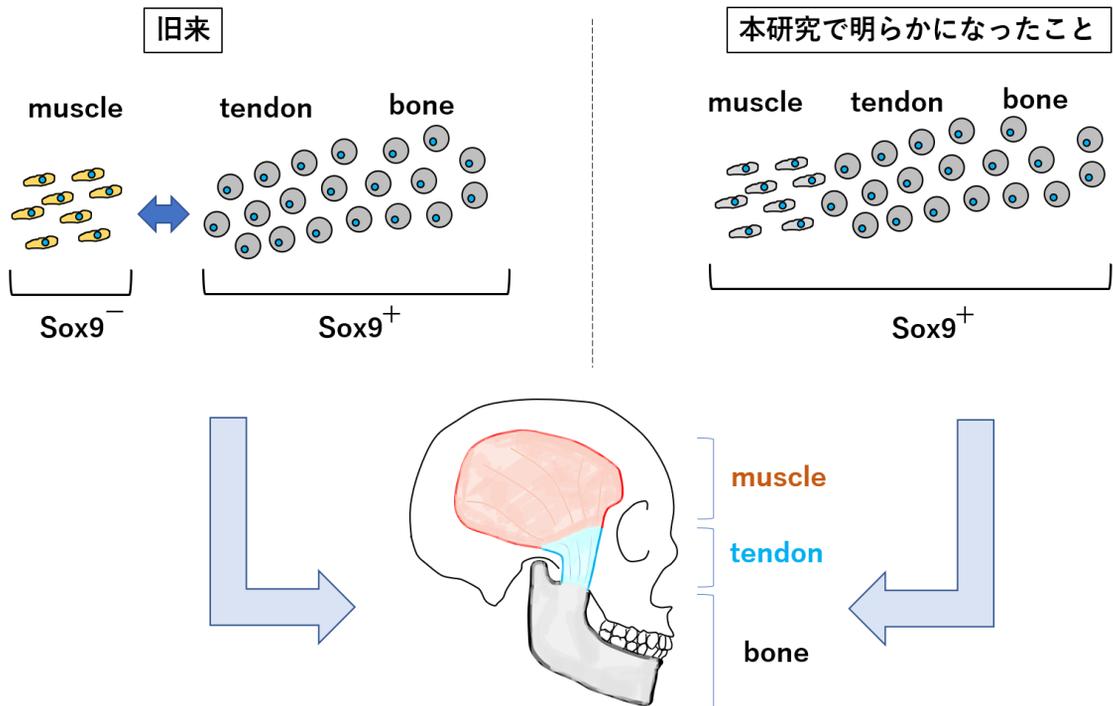


図1：運動器形態形成・形態維持のメカニズム

【論文情報】

論文タイトル

Switching of Sox9 expression during musculoskeletal system development

著者 Ryotaro Nagakura, Masahito Yamamoto, Juhee Jeong, Nobuyuki Hinata,
Yukio Katori, Wei-Jen Chang, Shinichi Abe

雑誌名 Scientific Reports (2020) May 21; 10 (1) 8425.

<https://doi.org/10.1038/s41598-020-65339-9>

【研究者プロフィール】

- 山本 将仁(東京歯科大学 解剖学講座 講師)
<https://researchmap.jp/harutori>
- 阿部 伸一(東京歯科大学 解剖学講座 教授)
<https://researchmap.jp/abesh>

【お問い合わせ先】

東京歯科大学
解剖学講座
教授 阿部 伸一
電話：03-6380-9591
E-mail: abesh@tdc.ac.jp