

2022 年 1 月 26 日(水)

SOX9 keeps growth plates and articular cartilage healthy by inhibiting chondrocyte dedifferentiation/osteoblastic redifferentiation

Haseeb A, Kc R, Angelozzi M, de Charleroy C, Rux D, Tower RJ, Yao L, Pellegrino da Silva R, Pacifici M, Qin L, Lefebvre V.

Proc Natl Acad Sci U S A. 118(8): e2019152118, 2021

SOX9 は、軟骨細胞の脱分化/骨芽細胞の再分化を阻害することにより、成長板と関節軟骨を健康に保つ

軟骨は脊椎動物の生涯を通じて不可欠である。それは、骨軟骨前駆細胞が軟骨形成に関与し、軟骨性骨格原基を形成するための一般的な軟骨性プログラムを活性化し、また骨格成長を促進するための成長板プログラムまたは永久関節軟骨を構築するための関節プログラムを包含するときに胚で発達し始める。様々な種類の軟骨奇形および変性疾患がヒトを苦しめているが、根本的なメカニズムはまだ完全には理解されておらず、治療法の確立はなされていない。転写因子 SOX9 は胚の軟骨形成に必要であるが、変形性関節症では低下し、屈曲性異形成症ではヘテロ接合的に不活化されるという証拠にもかかわらず、出生後の役割は不明なままである。条件付きノックアウトマウスとハイスループットシーケンシングアッセイを使用して、本論文では、成長板の閉鎖と関節軟骨の骨関節炎前の悪化を防ぐために、出生後に SOX9 が必要であることを示した。Sox9 の欠乏は、すべての段階で成長板軟骨細胞が軟骨細胞特異的(Mgp)および前駆細胞特異的(Nt5e および Sox4) 遺伝子の発現によって特徴づけられる終末/脱分化段階に迅速に到達することを促す。つまり、軟骨細胞層での骨形成遺伝子(Runx2、Sp7、および Postn)の亢進と、明らかな骨芽細胞分化がすぐに惹起される。SOX9 欠損症は、メカニカルストレス領域を除いて、関節プログラムは正常であり、前駆細胞段階を介して軟骨細胞から骨芽細胞への変換も引き起こされる。経路分析は、この細胞系統の移行中に TGF β および BMP シグナル伝達活性を制御する際の SOX9 の役割をサポートする。本研究成果は、成長板や関節軟骨細胞の骨形成可塑性や SOX9 による軟骨細胞脱分化/骨芽細胞再分化過程を明らかにすることにより、成長板や関節軟骨の生涯にわたる活力を生み出す細胞および分子機構に関する我々の理解を深めてくれるものである。

論文紹介者: 東京歯科大学歯科矯正学講座 准教授 石井武展