



## 研究成果

2020年9月24日

### 疾患特異的iPS細胞を用いて、ヒトの骨形成を制御するncRNAを明らかにしました。

#### 【ポイント】

- 近年、タンパク質をコードしないノンコーディングRNA (ncRNA) は生体内プロセスに関与することが報告されています。
- しかしヒトの骨形成、特に骨芽細胞分化や機能におけるロングncRNAは詳細には分かっていません。
- 本研究では骨形成における制御因子RUNX2の異常を原因とする鎖骨頭蓋異形成症に注目し、骨形成を制御する新たなncRNAを示しました。
- 本研究成果はヒトiPS細胞から骨芽細胞分化に必要なncRNAへの知見を増やし、再生医療や治療への応用に役に役立ちます。

#### 【概要】

東京歯科大学・生化学講座・小野寺晶子講師・東 俊文教授、歯科矯正学講座・大木 章生先生・末石客員教授・西井康教授らはヒトの骨形成を制御する新たな遺伝子転写機構と複数のncRNAを見出しました。

本成果は、8月11日（米国東部時間）付で、『BONE』のオンライン版にて発表されました。

#### 【研究の背景と経緯】

DNAから転写されるRNAにはタンパク質を作るmRNAの他にタンパク質を作る情報を持たないノンコーディングRNA (ncRNA)が存在します。以前、ncRNAは機能を持たない「ガラクタ」として考えられていましたが、近年の研究により転写、翻訳のみならずエピジェネティクスなど生体内プロセスに関与することが報告されています。またさまざまな病気で特徴的なncRNAが発現することを知られており癌のバイオマーカー候補としても期待されています。

高齢化社会においては、骨組織の健康を保ち、運動機能を維持することが健康寿命の延伸には必要です。私たちの骨の健康は、骨を作る細胞（骨芽細胞）と骨を壊す細胞（破骨細胞）が協調して、常に新しい骨に置き換わることで維持されています。骨の形成と破壊のバランスが崩れると、骨粗しょう症などの種々の疾患につながります。東教授のグループは、幹細胞が骨芽細胞になるために必要な因子とそのメカニズムについてこれまでに研究を行ってきました。骨形成を制御するncRNAの報告はサイズが小さいマイクロRNA (miRNA)といわれるものが多く、サイズが大きいロングノンコーディングRNA (lncRNA) に対する報告はほとんどありませんでした。

#### 【研究成果】

本研究では骨形成に重要な遺伝子であるRUNX2の異常により生じる鎖骨頭蓋異形成症に着目しました。鎖骨頭蓋異形成症はRUNX2遺伝子の変異により、鎖骨の形成不全、低身長など骨形成不全を生じ、多数歯にわたる過剰歯や埋伏歯・萌出遅延を伴うこともあります。今回の研究では患者由来細胞より樹立した鎖骨頭蓋異形成症iPS細胞（CCD iPS細胞：RUNX2に異常をもつiPS細胞）と変

異を遺伝子編集技術でRUNX2を正常化した正常化iPSC細胞で骨芽細胞への誘導で生じるncRNAを網羅的解析法の1つであるCage-seq法を用いて調べました。その結果遺伝子編集した正常化iPS細胞ではCCD iPS細胞と比較して多くのncRNAが発現していました。その後正常化iPS細胞で発現している数種類のmiRNAとlncRNAの発現量が変化していることが明らかになりました。miRNA遺伝子を阻害した骨芽細胞ではアルカリフォスファターゼの活性の上昇がみられ、lncRNAを過剰発現させた骨芽細胞では骨分化に関わる転写因子に発現量の変化が認められた。

ncRNAは神経変性疾患、神経筋疾患などの難病や癌の発症に深く関わっている可能性が報告されています。本研究の結果も鎖骨頭蓋異形成症のみならず骨粗しょう症など骨系統疾患の理解に重要であると考えられます。

#### 【論文情報】

論文タイトル：CAGE-seq analysis of osteoblast derived from cleidocranial dysplasia human induced pluripotent stem cells

著者：Akio Ooki, Shoko Onodera, Akiko Saito, Akiko Oguchi, Yasuhiro Murakawa, Teruo Sakamoto, Kenji Sueishi, Yasushi Nishii, and Toshifumi Azuma.

雑誌名：BONE

#### 【研究者プロフィール】

小野寺 晶子 (おのでら しょうこ)  
Onodera Shoko  
東京歯科大学 生化学講座 講師

大木 章生 (おおき あきお)  
Ooki Akio  
東京歯科大学 歯科矯正学講座

東 俊文 (あずま としふみ)  
Azuma Toshifumi  
東京歯科大学 生化学講座 教授

末石 研二 (すえいし けんじ)  
Sueishi Kenji  
東京歯科大学 歯科矯正学講座 客員教授

西井 康 (にしい やすし)  
Nishii Yasushi  
東京歯科大学 歯科矯正学講座 教授

お問い合わせ先：  
東京歯科大学  
歯学部 生化学講座  
教授 東 俊文  
電話：03-6380-9260  
E-mail：[tazuma@tdc.ac.jp](mailto:tazuma@tdc.ac.jp)