

解禁日時:2021年7月6日(火)午後6時(日本時間)

プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人
東京医科歯科大学
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY

報道関係各位

2021年7月6日

国立大学法人東京医科歯科大学

「 HIF-2 α を抑制し軟骨恒常性を制御するマイクロRNA-455を発見 」 — 変形性関節症の核酸治療法開発へ期待 —

【ポイント】

- マイクロ RNA^{*1}-455 が軟骨恒常性維持に重要な役割を担っていることをつきとめました。
- マイクロ RNA-455 の-5p と-3p の両鎖が、協調的に軟骨基質の破壊を促す遺伝子 HIF-2 α を効率的に抑制していることを明らかにしました。
- 変形性関節症の病態解明と新たな核酸治療法開発への応用が期待できます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科システム発生・再生医学分野の浅原弘嗣教授ら、リサーチコアセンター伊藤義晃助教の研究グループは、米国スクリプス研究所 Martin Lotz 教授らとの共同研究で、マイクロ RNA-455 (miR-455) の-5p と-3p の両鎖が軟骨基質の破壊を促す hypoxia-inducible factor-2 α (HIF-2 α) を抑制することで、軟骨の恒常性維持に重要な役割を担っていることをつきとめました。この研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の革新的先端研究開発支援事業(AMED-CREST)、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST) 戦略的創造研究推進事業 CREST、文部科学省科学研究費補助金並びに米国国立衛生研究所の支援のもとおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Nature Communications(ネイチャー コミュニケーションズ)に、2021年7月6日午前5時(米国東部夏時間)にオンライン版で発表されます。

【研究の背景】

変形性関節症(Osteoarthritis; OA)は、軟骨細胞外マトリックスの合成と分解のバランスが崩れ、軟骨の恒常性が保てなくなることで引き起こされます。軟骨組織の破壊により、患者は激痛を被り、日常生活における運動機能を著しく低下させます。現在の治療法としては、痛みをとる対処療法が主体で、人工関節置換術などの比較的侵襲の大きい手術に至る例も多くあり、直接、関節軟骨細胞を保護し、機能を高める侵襲性の低い新しい治療法の開発が期待されています。

本研究グループは、OA や軟骨恒常性維持にも重要な役割を持つことが明らかになりつつあるマイクロ RNAに着目し、軟骨特異的なマイクロ RNA の探索とその機能について解析し、OA の病態解明並びに新たな治療法開発の足がかりとなる軟骨恒常性維持の分子メカニズムの解明を目指しました。

【研究成果の概要】

軟骨の形成や恒常性維持に重要な役割を持つ転写因子である Sox9 により発現が誘導されるマイクロ RNA について、Sox9 を過剰発現した軟骨細胞を用いて探索を行った結果、軟骨で特異性の高い発現を示すマイクロ RNA として miR-455 を同定しました。miR-455 は-5p と-3p の両鎖が同程度発現する珍しいマイクロ RNA で、OA 軟骨において miR-455-5p および-3p の発現が減少していることがわかりました(図1)。

次に miR-455 ノックアウトマウス^{※2}を作製・解析したところ、6 ヶ月齢のノックアウトマウスは野生型と比べて軟骨の変性が進行し、OA 様の表現型を示すことがわかり(図2)、miR-455 は軟骨の恒常性維持に重要なマイクロ RNA であることが明らかになりました。

miR-455 の軟骨恒常性維持における分子メカニズムを明らかにするために、miR-455 の標的遺伝子のスクリーニングを行ったところ、軟骨基質を分解する酵素などの遺伝子の発現を促進し、OA においては悪玉として働くと考えられている HIF-2 α ^{※3}の発現を miR-455-5p と-3p の両者が直接抑制していることがわかりました。

さらに miR-455 の関節炎治療効果を調べるために、マウス OA モデルの膝関節腔内に miR-455 を投与する実験を行ったところ、miR-455-5p と-3p 両方を投与した群で軟骨の変性が抑えられていることがわかりました(図3)。本研究成果から、miR-455-5p と-3p は協調的に HIF-2 α を抑制し、軟骨恒常性維持に重要な役割を担っていることが明らかになりました(図4)。

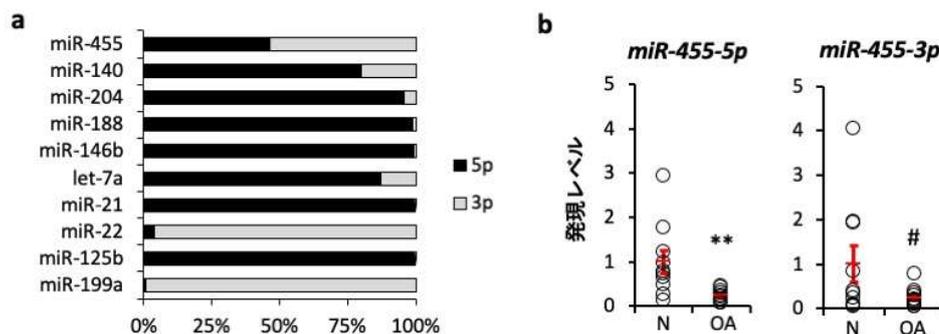


図1 miR-455の軟骨における発現解析

(a) マウス軟骨細胞における種々のマイクロRNA-5pおよび3pの両鎖の割合。他のマイクロRNAと異なり、miR-455は両鎖がほぼ同程度発現している。

(b) 健常人 (N) およびOA患者 (OA)から採取した軟骨組織におけるmiR-455-5pおよび-3pの発現。miR-455-5pは健常人と比べてOA患者で有意に発現が低下し、miR-455-3pは有意差はないものの低下傾向にある。エラーバー: 標準誤差, ** P<0.01, # P=0.071.

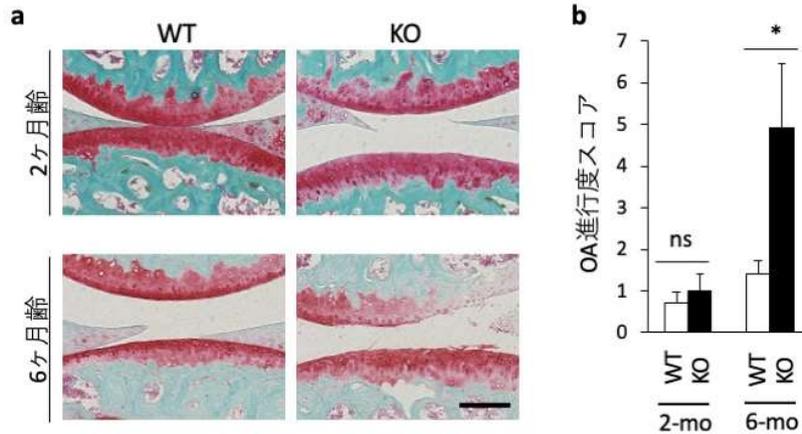


図2 miR-455ノックアウトマウスはOA様の表現型を示す

(a) 2、6ヶ月齢における野生型 (WT)およびmiR-455ノックアウトマウス (KO)膝軟骨のサフラニンO染色像。6ヶ月齢のmiR-455ノックアウトマウスでは一部で軟骨破壊が観察される。スケールバー: 200 μ m。
 (b) 2、6ヶ月齢における野生型 (WT)およびmiR-455ノックアウトマウス (KO)膝軟骨のOA進行度スコア (OARSI)。エラーバー: 標準誤差, * P<0.05, ns: 有意差なし。

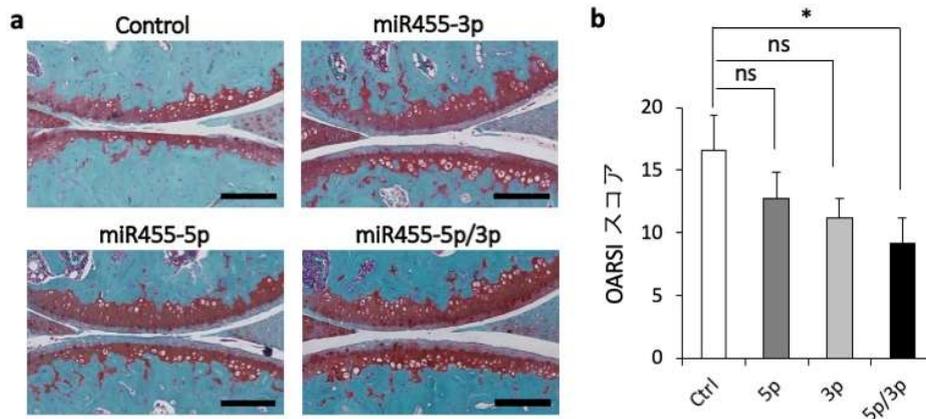


図3 マウスOAモデルにおけるmiR-455導入による関節炎抑制効果

(a) マウスOAモデルにおいてmiR-455を導入した膝軟骨のサフラニンO染色像。コントロールmiRNA導入群では軟骨がすり減っているが、miR-455-5pおよび-3pを導入した群では軟骨が保たれていることが観察される。スケールバー: 200 μ m。
 (b) マウスOAモデルにおいてmiR-455を導入した膝軟骨のOA進行度スコア (OARSI)。エラーバー: 標準誤差, * P<0.05, ns: 有意差なし。

【研究成果の意義】

研究グループは、miR-455-5p および-3p の両鎖が軟骨恒常性維持に重要であることを明らかにし、この両者を用いることで OA において悪玉遺伝子とされる HIF-2 α を効率よく抑制し、関節炎治療効果が見られることを突き止めました。マイクロ RNA は一般的に 5p、3p どちらかの鎖が機能しますが、本研究成果は、両鎖が同じ遺伝子を標的にして組織ホメオスタシスを制御する新たなモデルを提唱するものであり、また OA の病態解明やマイクロ RNA を用いた核酸治療など新たな治療法の開発に寄与する可能性が期待されます。

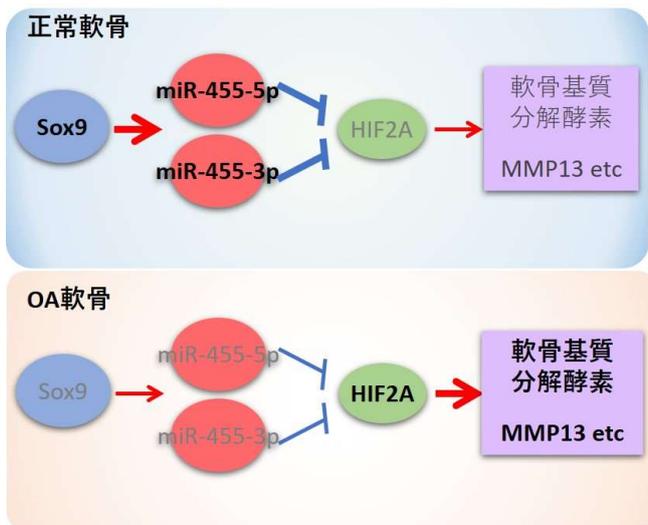


図 4 miR-455 による軟骨恒常性維持機構

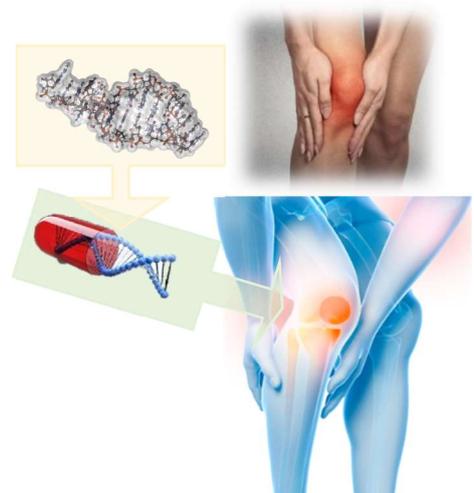


図 5 miRNA による新規核酸治療

【用語解説】

※1 マイクロ RNA

マイクロ RNA (microRNA; miRNA) は、標的遺伝子の転写産物 (mRNA) に直接結合することで、遺伝子発現を抑制する約 22 塩基からなるノンコーディング RNA です。生合成過程で約 22 塩基のマイクロ RNA 二本鎖が形成され、その二本鎖のうちどちらか片方 (5' 側の鎖: 5p, 3' 側の鎖: 3p) が選択的に RISC (RNA-induced silencing complex) と呼ばれるタンパク質複合体に取り込まれ、もう片方は分解されます。ほとんどのマイクロ RNA は、大部分がどちらか片方の鎖のみが RISC に取り込まれ機能しています。

※2 ノックアウトマウス

遺伝子組換えにより標的遺伝子の一部を欠損させる等により機能させなくしたマウス。

※3 HIF-2 α

HIF-2 α (hypoxia-inducible factor-2 α 別名 EPAS1 (Endothelial PAS domain-containing protein 1)) は、低酸素誘導型の転写因子で、OA 軟骨において発現が高く、軟骨基質を分解する酵素や炎症性サイトカインなど、関節炎の要因となる遺伝子の発現を誘導し、軟骨破壊を促進すると考えられている遺伝子。

【論文情報】

掲載誌: Nature Communications

論文タイトル: Both microRNA-455-5p and -3p repress hypoxia-inducible factor-2 α expression and coordinately regulate cartilage homeostasis

【研究者プロフィール】

伊藤 義晃(イトウ ヨシアキ)Ito Yoshiaki
東京医科歯科大学 リサーチコアセンター 助教

・研究領域

分子生物学

浅原 弘嗣(アサハラ ヒロシ) Asahara Hiroshi
東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科
システム発生・再生医学分野 教授

・研究領域

分子生物学(遺伝子発現)、発生・再生医学、整形外科学、リウマチ学



【問い合わせ先】

＜研究に関すること＞

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
システム発生・再生医学分野 氏名 浅原 弘嗣(アサハラ ヒロシ)
TEL:03-5803-5015 FAX:03-5803-5810
E-mail: asahara.syst@tmd.ac.jp

＜報道に関すること＞

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272
E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp