

遺伝性骨疾患におけるプロテオグリカンとフィラミンのクロストーク

技術分野分類 47 薬学およびその関連分野

技術キーワード プロテオグリカン、骨疾患

産業分類

内容

概要

プロテオグリカンの糖側鎖であるグリコサミングリカン(GAG)の合成不全によって、骨疾患が引き起こされる。また、細胞内骨格を構成するフィラミンの異常によっても、同様の骨の遺伝性疾患が引き起こされる。本研究では細胞内フィラミンと細胞外プロテオグリカンのクロストークについて明らかにし、それらの遺伝性骨疾患の発症機序について解明しようとしている。

従来技術・
競合技術
との比較
(優位性)
本技術の
有用性

グリコサミングリカン(GAG)はコアタンパク質上のセリン残基に共有結合したプロテオグリカン(PG)の形で、細胞表面や細胞外マトリクスに存在している(図1)。細胞表面においてPGは種々の増殖因子やモルフォゲンなどの共受容体として機能し、シグナル伝達に関与している(図1)。我々は、国内外の研究グループと共同でGAGの生合成に関わる糖転移酵素や硫酸基転移酵素をコードする遺伝子の変異によって、脊椎骨端異形成症や脱臼を特徴とするラセン症候群などの骨疾患が引き起こされることを見出した(図2)(Job, Mizumoto *et al.*, BMC Med Genet, 2016; Vodopitiz, Mizumoto *et al.*, Hum Mutat, 2016; Budde, Mizumoto *et al.*, Hum Genet, 2015; van Rooij, Mizumoto, Robertson *et al.*, Am J Med Genet, 2008)。一方、細胞内タンパク質であるフィラミンはアクチンフィラメントと結合し、アクチン線維の架橋の調節やシグナル伝達に関与している(図3)。共同研究者であるニュージーランド・オタゴ大学のStephen Robertson博士はフィラミンの変異によって、多様な骨異形成症とラセン症候群が引き起こされることを見出している(Robertson *et al.*, Nat Genet, 2003 & 2004)。このように細胞表面や細胞外に存在するPGと細胞内タンパク質であるフィラミンの欠損による遺伝性の骨系統疾患が非常に類似していることに着目し軟骨細胞におけるフィラミンとPGの細胞内外における調節機構を解明することを目的としている。本研究が遂行されれば、PGとフィラミンの細胞レベルにおける両者の新規機能の発見ならびに新しい概念の創出に繋がることが予想され、基礎的な細胞生物学の発展にも寄与できると考えられる。さらにフィラミンやGAGの異常が、遺伝性の骨疾患を引き起こすことから、本研究によって将来的な治療法の開発に貢献できると予想される。

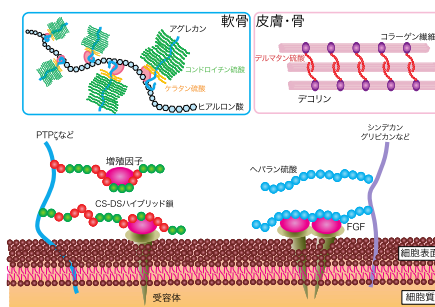


図1. プロテオグリカンの役割

細胞表面では増殖因子の共受容体として、シグナル伝達に関与する。細胞外ではマトリクス構成成分として機能する。

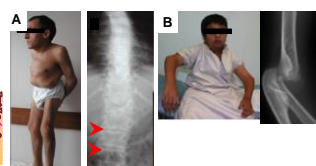


図2. 糖鎖合成不全による遺伝性骨異常を示す患者

A: 脊椎骨端異形成症患者は低身長で椎間板間隔が狭い

B: ラセン症候群患者は、肘や膝の脱臼症を示す。

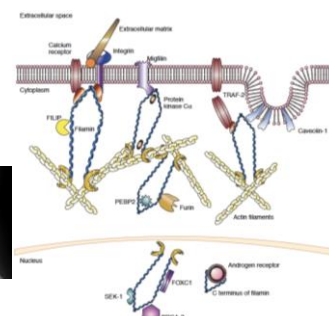


図3. フィラミンの役割

フィラミンはアクチン繊維の架橋、受容体と結合してシグナル伝達、転写調節などの機能を担う

技術シーズ保有者 名城大学 薬学部 薬学科 准教授 水本 秀二

技術シーズ照会先 名城大学 学術研究支援センター 052-838-2036/052-833-7200 sangaku@ccml.meijo-u.ac.jp

■知的財産

■試作品状況

無

提示可

提供可

作成日 2019 年12月13日