

## 平成 29年度 科研費学内奨励金研究計画書

研究課題名	RANKLを介した新しい骨軟骨分化促進機構の解明とその関節軟骨欠損再生への応用
研究目的	9アミノ酸からなる合成ペプチドWP9QY(W9)がRANKLに結合すると、骨形成促進、軟骨基質産生促進されるという新しい情報伝達系の存在を明らかにした。この経路を解明する。我々が研究してきた骨髄間葉系幹細胞移植による関節軟骨欠損修復において良い修復をするために培養中にW9で軟骨分化を促進した細胞シートを移植する。また、W9の関節内投与での関節軟骨欠損修復促進効果を検証する。
<p>研究の概要および期待される成果</p> <p>(1)研究概要</p> <p>(2)研究経過</p> <p>(3)研究計画・方法・成果</p> <p>必要経費を含め、当該研究の特色や新規または独創性等を具体的に記入してください。</p>	<p>[研究の概要]</p> <p>9アミノ酸からなる合成ペプチドWP9QY(W9)はreceptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL)に結合しRANKへの結合を妨げ破骨細胞分化を阻害する。我々はW9が骨芽細胞、軟骨細胞上に発現されたRANKLに結合すると、シグナルが細胞内に伝わり骨形成促進、軟骨基質産生促進するという新しい情報伝達系の存在を明らかにした。これはこれまで発見されていない骨芽細胞—破骨細胞のカップリング因子の可能性があり、この経路を解明する。培養骨髄間葉系幹細胞あるいは軟骨細胞に対するW9の効果(細胞増殖、軟骨分化、基質産生)を検討する。さらにW9の受容体からのシグナル伝達経路を明らかにするために、候補となる受容体、その細胞内シグナル伝達物質の発現の有無を検討する。シグナル伝達阻害実験を行い、シグナル伝達経路を同定する。我々の開発した骨髄間葉系幹細胞から誘導した軟骨シート作成にW9を投与し、良好なシートが出来るかを確認し、移植実験を行う。家兎膝関節に関節軟骨全層欠損あるいは部分欠損を作成しW9を関節内投与し、関節軟骨全層欠損促進効果を再確認する。W9の最適投与量、投与間隔、投与時期を明らかにする。臨床応用を目指しビーグル犬の実験系で関節軟骨全層あるいは部分欠損を作成しW9の関節内投与による修復効果を検証する。このようにして関節軟骨欠損修復促進機構の一端を解明する。</p> <p>[研究経過・背景など]</p> <p>RANKLはリガンドであり受容体ではないと考えられてきた。しかし研究協力者の保田らはW9がRANKLに結合するとシグナルが細胞内に伝わることを明らかにした。軟骨細胞にはRANKLが発現していることを確認しており、我々はW9がRANKLを介して軟骨細胞の基質産生を促進することを確認した。学術的にも興味深く独創的である。</p> <p>これまで我々は様々な細胞移植、骨形成蛋白などの成長因子投与による関節軟骨欠損修復促進を世界に先駆けて発信し、関節軟骨欠損修復促進機構の解明に努力してきた。</p> <p>[研究計画・方法]</p> <p>骨髄間葉系幹細胞、軟骨細胞に対するW9の作用を明らかにする。我々の開発した骨髄間葉系幹細胞から誘導した軟骨シート作成にW9を投与し、良好なシートが出来るかを確認し、移植実験を行う。実験動物の膝関節に関節軟骨全層欠損あるいは部分欠損を作成しW9を関節内投与し、関節軟骨全層欠損促進効果を再確認する。W9の最適投与量、投与間隔、投与時期を明らかにする。</p> <p>[期待される成果]</p> <p>この新しい軟骨分化促進方法を併用することにより現在行われている各種細胞移植による関節軟骨欠損修復の成績を改善する可能性がある。また、直接関節内投与により修復を促進できれば臨床的意義は大きい。低分子量であるので軟骨基質を通過し直接軟骨細胞に作用し関節軟骨部分欠損修復に有効であれば、現在ほとんど有効な治療法のない初期変形性関節症の菲薄した関節軟骨を、厚い、マトリックスの十分ある正常に近い軟骨で再生する可能性がある。</p>
研究期間	予算配賦決定通知日 ～ 平成 30年3月23日 ※H30年3月23日までの期間で設定