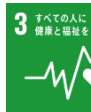




【本件リリース先】

文部科学記者会、科学記者会、
広島大学関係報道機関、名古屋教育記者会

令和 8 年 8 月 31 日



腱・靱帯の形成に関わる遺伝子の働きを調節する DNA 領域を発見 ～腱が筋肉を骨の正しい部位に導く仕組みの一端を解明～

【本研究成果のポイント】

- * 筋肉と骨をつなぐ腱・靱帯の形成に必要な遺伝子の働きを調節する DNA 領域（エンハンサー）を新たに発見しました。
- * このエンハンサーは、シーラカンスからヒトまで共通して受け継がれており、生物の進化の過程でも重要な役割を果たしてきたことが分かりました。
- * このエンハンサーを失ったマウスでは、上腕骨の骨隆起の一つである三角筋粗面が形成されず、筋肉が骨に付着する位置もずれることを確認しました。
- * 本成果は、腱や靱帯がどのようにつくられ、筋肉と骨が正しくつながるのかを理解する手がかりとなり、将来的には腱・靱帯の再生医療の開発につながることを期待されます。

【概要】

広島大学大学院医系科学研究科・生体分子機能学の山家新勢大学院生、宿南知佐教授らは、名古屋大学大学院生命農学研究科の隅山健太教授、京都大学医生物学研究所の渡邊仁美助教、近藤玄教授らとの共同研究により、腱・靱帯の成熟に不可欠な転写因子 *Scx*(※1)の発現を制御するエンハンサー(※2)を同定し、その役割を明らかにしました。

本研究グループは、まず、*lacZ*Tg マウス(※3)胚を用いて候補となるゲノム領域の活性を解析し、マウス *Scx* 遺伝子の一部とその下流領域を含む 5.3 kb のゲノム領域にエンハンサー活性があることを明らかにしました。さらに、この 5.3 kb 領域に含まれる進化的に高度に保存された領域（CSE）にもエンハンサー活性があることを見出しました。

次に、ゲノム編集技術により CSE を欠失したマウスを作製して解析したところ、四肢形成過程で *Scx* の発現が大きく低下していました。

また、通常は上腕骨に形成される三角筋(※4)粗面が消失し、三角筋と上腕筋の付着位置が上方へ移動していました。これらの結果から、CSE を介した *Scx* の発現は、三角筋粗面の形成だけでなく、筋肉を適切な位置へ導いて骨に付着させるためにも重要であることが明らかになりました。

本研究は、腱によって制御される骨隆起の形成と筋肉の付着位置決定の仕組みの理解につながる成果です。

本研究成果は、2026 年 6 月 1 日付けで、「Development」に掲載されました。

〈発表論文〉

論文タイトル

Divergent temporal control of deltoid tuberosity and limb tendon

development by an evolutionarily conserved scleraxis enhancer

著者

山家 新勢^{1†}、隅山 健太^{2†}、渡邊 仁美³、滝本 晶⁴、佐々木 隆子⁵、近藤 玄³、Denitsa Docheva⁶、宿南 知佐^{1*}

1. 広島大学・大学院医系科学研究科・生体分子機能学
2. 名古屋大学・大学院生命農学研究科・動物遺伝育種学
3. 京都大学・医生物学研究所・統合生体プロセス分野
4. 京都大学・再生医科学研究科・生体分子設計分野
5. 大分大学・医学部・薬理学講座
6. Department of Musculoskeletal Tissue Regeneration, Orthopaedic Hospital König-Ludwig-Haus, Julius-Maximilians-University Würzburg

([†]共同筆頭著者)(^{*}責任著者)

掲載雑誌

Development

DOI 番号

doi.org/10.1242/dev.205325

本研究成果は、同誌の Research Highlights の一つとして紹介され、研究内容に関する著者インタビュー記事“The people behind the papers – Chisa Shukunami, Shinsei Yambe and Kenta Sumiyama” (doi.org/10.1242/dev.205819) も掲載されています。

【背景】

私たちの身体は、筋肉で生じた収縮力が腱を介して骨へ伝わることで動いています。また、筋肉が腱を介して骨の適切な位置に付着することは、効率的な運動機能を発揮する上で重要です。Scx は、腱・靱帯およびその付着部に特異的に発現する転写因子であり、これらの組織の形成や成熟に重要な役割を果たすことが知られています。一方で、Scx がなぜ腱・靱帯とその付着部で特異的に発現するのか、その仕組みは明らかになっていませんでした。一般に、このような組織特異的な遺伝子発現は、エンハンサーと呼ばれる DNA 配列によって制御されます。これまでに、Scx 遺伝子を含む 10.86 kb のゲノム領域が、蛍光レポータートランスジェニックマウスにおいて腱・靱帯とその付着部での Scx の発現を再現できることが報告されていました。

しかし、この領域のどこに Scx の発現を制御する重要なエンハンサーが存在するのか、またそれがどのような役割を果たしているのかは明らかになっていませんでした。

【研究成果の内容】

本研究グループは、Scx の組織特異的な発現を制御するエンハンサーを同定するため、10.86 kb 制御領域を複数のゲノム断片に分割し、それぞれについて lacZ Tg マウス胚においてエンハンサー活性を解析しました。その結果、Scx 遺伝子の一部とその下流領域を含む約 5.3 kb のゲノム領域には、腱・靱帯およびその付着部に特異的な活性が検出されました。また、この 5.3 kb のゲノム領域内の進化的に高度に保存された領域 (CSE) にもエンハンサー活性があることを見出しました (図 1)。

そこで、ゲノム編集技術を用いて CSE を欠失させたマウス (Scx^{EnΔ/EnΔ}マウス) を作製し、その表現型を解析したところ、胎生 13.5 日齢および 14.5 日齢の Scx^{EnΔ/EnΔ}マウス胚では、四肢腱における Scx の発現が野生型マウスと比較して有意に低下していました (図 2)。また、生まれたての Scx^{EnΔ/EnΔ}マウスでは、Scx 欠失マウスと同様に、通常は上腕骨に形成される三角筋粗面が完全に消失していました (図 3)。興味深

いことに、 $Scx^{En\Delta/En\Delta}$ マウスおよび Scx 欠失マウスいずれにおいても、三角筋と上腕筋の付着部は上方へ移動していましたが、その移動の程度は Scx 欠失マウスでより顕著でした(図 3)。生後 3 ヶ月齢で骨格マイクロ CT 撮影(※5) および DiceCT 法(※6) による解析を行ったところ、出生時に認められた三角筋および上腕筋の付着部の上方移動は、その程度も含めて成体においても保たれていました(図 3)。

本研究により、 Scx の腱・靭帯特異的発現制御を担う 5.3 kb ゲノム領域内に見出された進化的に保存されたエンハンサーが、三角筋粗面の形成だけでなく、そこに付着する筋肉の付着位置の決定にも重要な役割を果たすことが明らかになりました(図 4)。

【今後の展開】

本研究では、 Scx の腱・靭帯特異的発現を制御するエンハンサーを同定し、その機能的役割を明らかにしました。今後は、このエンハンサーに結合して Scx の転写を制御する転写因子を同定することで、腱・靭帯およびその付着部の形成を制御する上流の分子メカニズムの解明を進めていきます。

また、腱・靭帯は損傷後に瘢痕組織を形成しやすく、本来の構造や機能を回復することが難しいことから、本研究で得られた知見は、将来的に腱・靭帯の機能的な再生を目指した新たな治療法の開発につながることを期待されます。

【参考資料】

図 1. 5.3 kb および 343 bp の Scx エンハンサーの活性

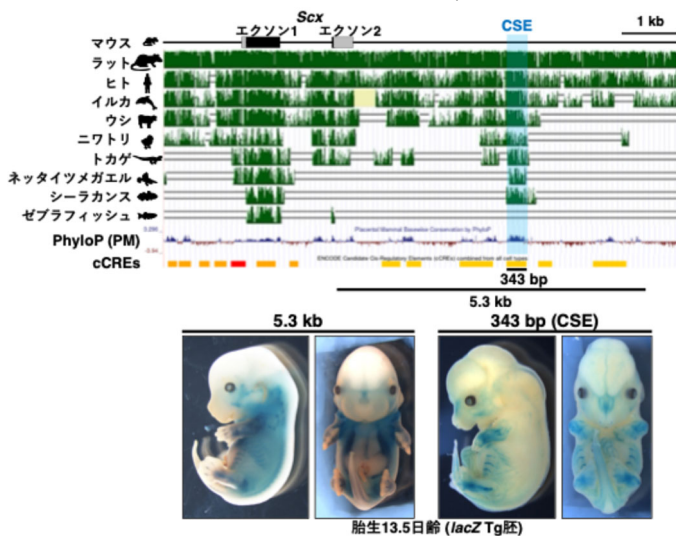


図 2. CSE 欠失マウスにおける Scx の発現低下

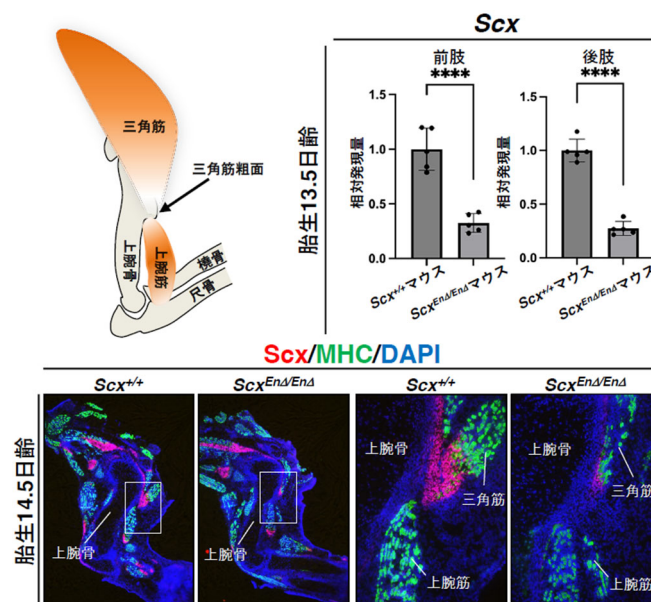


図 3. CSE 欠失による三角筋粗面の消失と筋付着部の上方移動

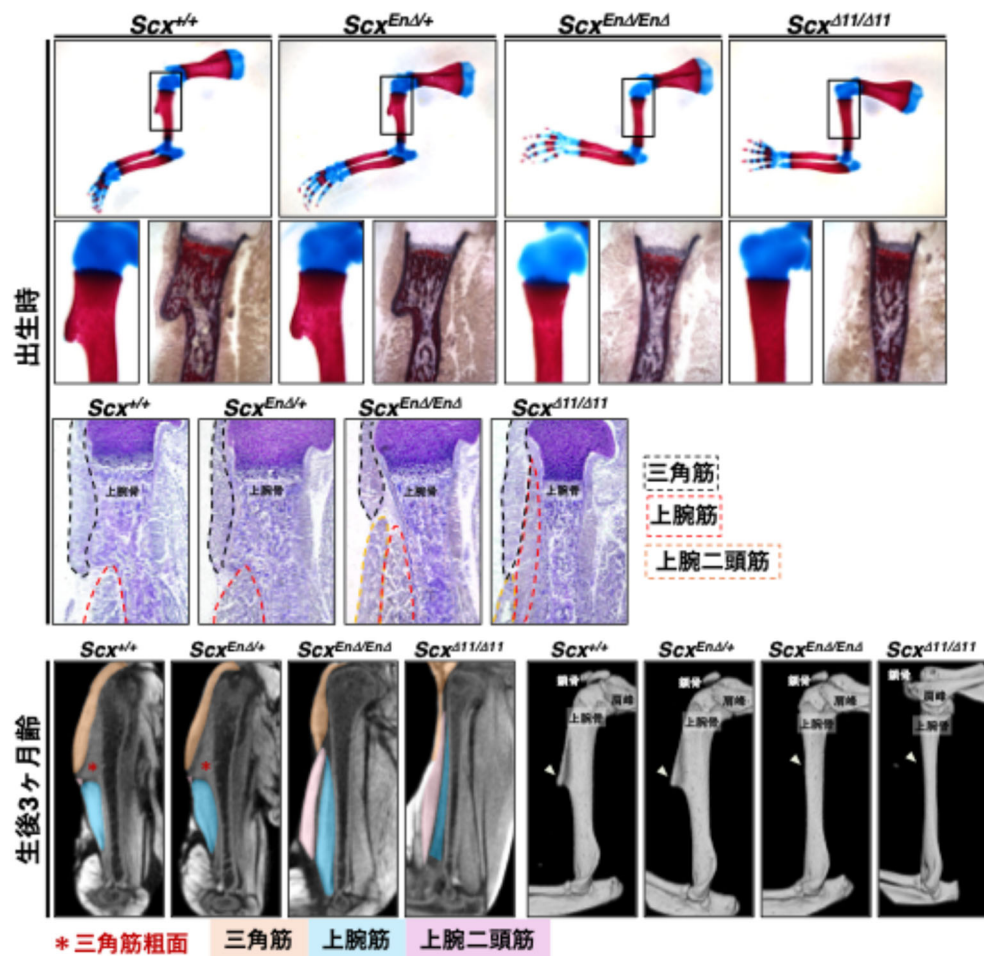


図 4. 進化的に保存された CSE による時期特異的な *Scx* の発現制御と三角筋粗面の形成

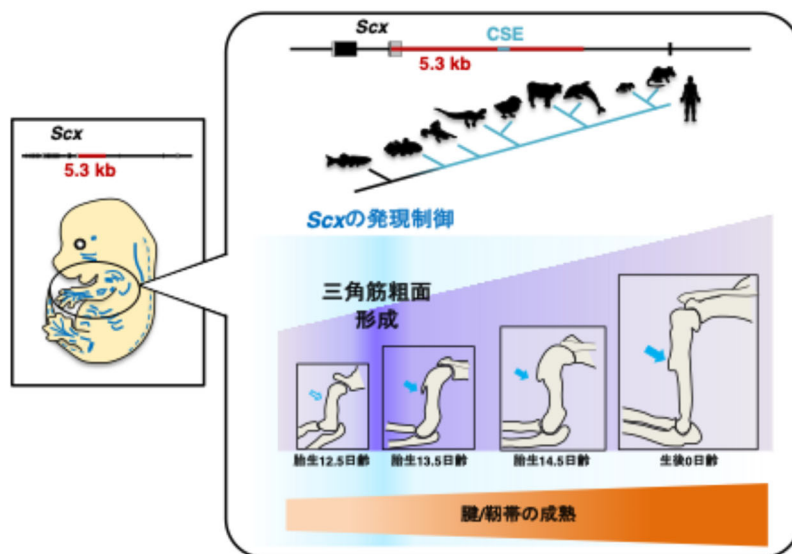


図 1～4 は、Development 誌に掲載された図を引用・改変したものである (doi.org/10.1242/dev.205325)。

〈用語説明〉

(※1) Scleraxis (Scx)

腱・靭帯前駆細胞、腱・靭帯細胞で特異的に発現する転写因子。Scxが欠失したマウスでは、腱・靭帯およびその付着部で著しい成熟不全が観察される。マウスでは、第15番染色体のblock of proliferation 1 (Bop1)の遺伝子座に反対向きに位置している。

(※2) エンハンサー

特定の細胞や時期において、標的となる遺伝子の発現を調節・増強するDNA領域。転写因子などのタンパク質がこの領域に結合することで標的遺伝子の転写活性を制御する。

(※3) lacZトランスジェニックマウス (lacZ Tg マウス)

lacZレポーター遺伝子を導入した遺伝子改変マウス。lacZ発現部位がX-gal染色によって青色になり可視化される。lacZ遺伝子とともにミニマルプロモーター・エンハンサー候補領域を導入し、lacZの発現パターンを解析することで、エンハンサー候補領域の転写活性を検証できる。

(※4) 三角筋

鎖骨・肩甲骨から上腕骨に付着する筋肉。上腕を水平・上下方向に動かす役割がある。肩関節のなかで最も強力な外転筋であると同時に、肩関節を覆うことで衝撃を吸収する保護の役割がある。

(※5) 骨格マイクロCT撮影

試料を360°方向から連続的にX線撮影し、その情報をもとに試料の内部構造を二次元・三次元的に解析する技術。骨などの硬組織の解析で広く用いられる。

(※6) DiceCT法

ヨウ素系染色剤などを用いて試料を染色・造影し、筋肉などの軟組織をマイクロCTで撮影し解析する技術。任意の断面で組織構造を観察でき、筋組織の走行などを詳細に評価できる。