

令和 6 年 8 月 1 日  
公立大学法人 九州歯科大学

関節弛緩を伴う脊椎骨端骨幹端異形成症 2 型の責任遺伝子 KIF22 の機能を解明  
～難病の病因解明に一步前進～

【発表のポイント】

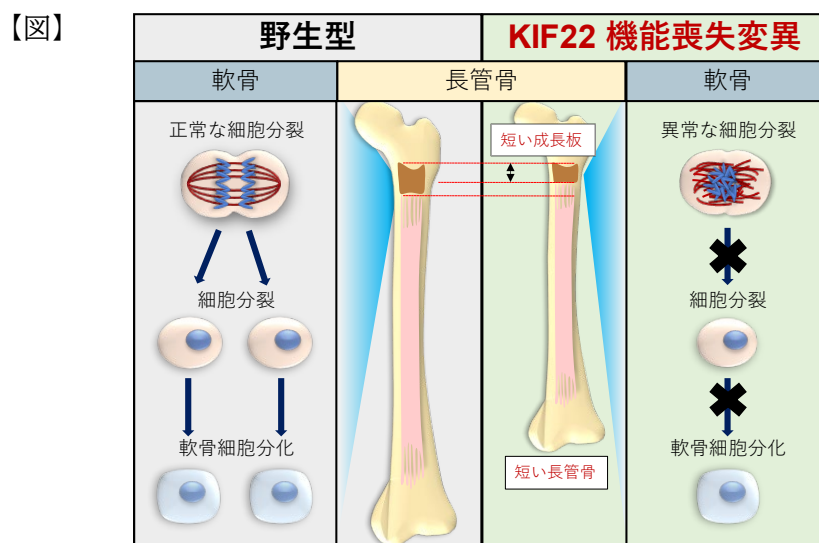
- KIF22 は軟骨細胞の分裂期において紡錘体の形成に必須である。
- 疾患の遺伝子変異により KIF22 の機能が低下する。
- KIF22 の遺伝子変異により成長板に存在する軟骨細胞の細胞増殖が抑制される。

【発表の内容】

骨が伸びるためには、まず骨の末端近くにある成長板と呼ばれる部位の軟骨が成長しなければなりません。成長関節弛緩を伴う脊椎骨端骨幹端異形成症 2 型(SEMDJL2)は低身長、四肢の低成長、顎顔面の形態異常、脱臼しやすい関節などの症状を有します。SEMDJL2 患者ではキネシンファミリータンパク質(※1)、KIF22 遺伝子の変異を認めることから KIF22 の機能が SEMDJL2 の病態に関わるのではないかと考えられていましたが、これまでその関連は解明されていませんでした。

九州歯科大学 分子情報生化学分野の川上紘佳 大学院生、松原琢磨 准教授、古株彰一郎 教授を中心としたグループは、KIF22 の機能を喪失した遺伝子変異モデルマウスを作製し解析を行いました。KIF22 変異マウスでは脛骨の成長板の厚さおよび骨全体の長さが短くなっていました。そこで、KIF22 変異マウスから軟骨細胞を採取し解析しました。すると、KIF22 変異マウス由来の軟骨細胞では、細胞分裂する際に出現する紡錘体(※2)がうまく形成されないことがわかりました。そのため、KIF22 変異マウス由来の軟骨細胞の増殖スピードは遺伝子変異がないマウス由来の軟骨細胞に比べ遅くなっていました。また、軟骨細胞の前駆細胞株(※3)ATDC5 細胞(※4)に、SEMDJL2 患者と同じ KIF22 の遺伝子変異を導入すると、やはり紡錘体の形成が起これば細胞増殖が遅くなりました。これらの結果から、SEMDJL2 患者では KIF22 の遺伝子が変異し軟骨細胞の分裂に必須の構造である紡錘体が正常に形成されないため、細胞分裂が遅くなり、結果として骨の伸長が妨げられることが考えられました(図)。SEMDJL2 ではこのような KIF22 の機能異常により低身長などの病態を呈すると考えられます。

SEMDJL2 の病態形成メカニズムならびに KIF22 の機能を明らかにした本研究は、まず SEMDJL2 の治療法開発に貢献できると考えています。さらに、KIF22 は軟骨細胞に多く発現しており、増殖を制御することから軟骨をターゲットとした再生医療への展開も期待しています。



本研究結果は米国東部時間の2024年7月19日にCell Pressが発刊するiScience誌(電子版)に掲載されました。

#### 【用語の解説】

- ※1 キネシンファミリータンパク質:細胞内でDNAやタンパク質などの輸送を担うタンパク質の一種。
- ※2 紡錘体:細胞分裂の際に染色体DNAを細胞の両極に移動させるための装置。
- ※3 軟骨の前駆細胞株:軟骨細胞になる直前の性質を保ったまま無限に培養できる細胞。
- ※4 ATDC5:代表的な軟骨の前駆細胞株の1つ。

#### 【論文題目】

題名:KIF22 regulates mitosis and proliferation of chondrocyte cells.

著者:Hiroka Kawaue, Takuma Matsubara, Kenichi Nagano, Aoi Ikedo, Thira Rojasawasthien, Anna Yoshimura, Chihiro Nakatomi, Yuuki Imai, Yoshimitsu Kakuta, William N. Addison, Shoichiro Kokabu

論文雑誌:iScience 誌

DOI:<https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.110151>

#### 【謝辞】

本研究は、日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤研究(C)21K09830、国際共同研究加速基金(国際共同研究強化(B))22KK0141、ならびに基盤研究(B)21H03144の一環で行われました。

#### 【問い合わせ先】

九州歯科大学 分子情報生化学分野

准教授 松原 琢磨(まつばら たくま)

E-mail: [r15matsubara@fa.kyu-dent.ac.jp](mailto:r15matsubara@fa.kyu-dent.ac.jp)