

## 26H-am08

軟骨細胞において HSP47 を欠損したマウスはヒト軟骨無発生症様の表現型を示す  
○真砂 有作<sup>1</sup>, 河野 章悟<sup>2</sup>, 那須 輝<sup>3</sup>, 青山 朋樹<sup>3</sup>, 戸口田 淳也<sup>3</sup>, 藤田 克昌<sup>2</sup>,  
近藤 玄<sup>4</sup>, 永田 和宏<sup>1</sup> (<sup>1</sup>京大再生研・細胞機能, <sup>2</sup>阪大院工・精密科学・応用物理学,  
<sup>3</sup>京大再生研・組織再生, <sup>4</sup>京大再生研・付属再生)

【目的】ヒトにおいて様々な膠原病が報告されているが、それらはコラーゲンのアミノ酸変異等によるフォールディング異常が原因である場合が多い。今回、我々はコラーゲン特異的分子シャペロンである HSP47 によるフォールディング助が哺乳類の軟骨形成において必須であることを初めて示すと共に、HSP47 を中核とするコラーゲンフォールディングシステムを自在にコントロールすることで、様々な膠原病モデルマウスを作製する事、同時に繊維化疾患治療のモデルマウスを作製する事を目指している。

【方法】*Hsp47* floxed mouse を作製し、*Col2a1*-Cre mouse と交配することで、軟骨細胞特異的な *Hsp47* conditional knockout mouse (cKO) を作製した。このマウスの軟骨・骨について、骨格標本作製、 $\mu$ CT、免疫染色等による観察を行った。さらに、正常なコラーゲン繊維が SHG (second harmonic generation) シグナルを発する事に注目し、組織内におけるコラーゲンの質の評価を初めて実現した。

【結果】*Hsp47* cKO mouse は出生直後に死亡した。アルシアンブルー染色、免疫染色の結果、cKO では軟骨の重篤な形態異常と II 型コラーゲンの著しい減少が観察された。さらに cKO では線維軟骨である椎間板等において SHG シグナルがほとんど検出されず、コラーゲン分子が正常に繊維を形成できていない事が解った。また、 $\mu$ CT、von Kossa 染色の結果、cKO では内軟骨性骨化異常による重篤な骨形成異常が起こっており、この表現型は II 型コラーゲン遺伝子異常によるヒト軟骨無発生症患者の病態と非常に類似している事が解った。これらの結果より、HSP47 は哺乳類の軟骨形成に必須であることが初めて示され、*Hsp47* cKO system によりヒト軟骨無発生症を始め、様々な膠原病を再現できる可能性が示された。