

哺乳類の発生過程において骨の形が正確に規定されるメカニズムは未だ不明である。Sox9 遺伝子は軟骨の前駆細胞に発現し、軟骨、硬骨の形成に重要な役割を果たす転写因子であり、Sox9 遺伝子のヘテロ変異マウスやトランスジェニックマウスが骨格異常を示すことから、正常な骨格形成のために SOX9 の活性は定量的に厳密に制御される必要があると考えられる。本研究において我々は SOX9 のタンパク質翻訳後修飾による活性制御が骨格形成に果たす役割を解明するために CRISPR/Cas9 技術を用いて翻訳後修飾標的のアミノ酸 K396 に点変異を導入した SOX9K396R マウスを作製し、その骨格を解析した。SOX9K396R マウスでは内軟骨性骨化の遅延など SOX9 の機能亢進の表現型が見られ、また骨格の形に異常が観察された。軟骨細胞における SOX9 タンパク質の量に変化がなかったことから K396 に対する翻訳後修飾は分解性ではなく制御性であることが示された。K396 は SUMO 化の標的であることから SUMO 化 SOX9 の機能を解析したところ、SUMO 化 SOX9 は野生型 SOX9 の標的に対して抑制的に働くことが示された。また SOX9 の SUMO 化は SOX9 の DNA 結合ドメインに依存するのであることからネガティブフィードバックによる SOX9 の機能抑制機構である可能性が示唆された。

SOX9K396R 変異体のコンセプト（上段）と骨格における表現型（下段）

