



骨・運動器領域のトップランナーが一堂に会し、国内外の動向、次の展望についてグローバルレベルに議論！

BONE
SUMMIT
今、そして次へ！



メンバー（五十音順）

浅原 弘嗣 Hiroshi Asahara
東京科学大学大学院医歯学総合研究科システム発生・再生医学分野 教授

宝田 剛志 Takeshi Takarada
岡山大学 学術研究院医歯薬学域（医学系）組織機能修復学分野 教授

妻木 範行 Noriyuki Tsumaki
大阪大学大学院 医学系研究科 / 生命機能研究科 生化学・分子生物学（組織生化学）教授

波多 賢二 Kenji Hata
大阪大学大学院歯学研究科生化学講座 教授
(本号p10ご参照)

軟骨発生・分化研究と再生治療への応用



妻木 範行 先生 (司会)



浅原 弘嗣 先生



波多 賢二 先生



宝田 剛志 先生

はじめに

妻木 (司会) 本日は、お忙しい中、骨サミット座談会のためにお集まりいただき誠にありがとうございます。「軟骨発生・分化研究と再生治療への応用」というテーマで、内容を考案し司会をとのお話をいただき、ぜひともお話をうかがいたい、最前線に立っておられるエキスパートの先生方、浅原先生、波多先生、宝田先生をお招きしました。

発生過程において軟骨は骨格の鋳型であり、多くの骨格組織において骨は内軟骨性骨化を経て形成されます^{1), 2)}。多くの読者は軟骨の発生・分化に興味を持たれていると存じます。からだのほとんどの軟骨は、発生過程において中胚葉の間葉系細胞を経て形成されます。一方、induced pluripotent stem cell (iPS細胞)は体細胞(例えば皮膚線維芽細胞)をリプログラミングして作られ³⁾、embryonic stem cell (ES細胞)と同様に、初期胚の次の段階である胚盤胞(blastocyst)の内部細胞塊のステージに相当します。ES細胞 / iPS細胞から軟骨を作るときに軟骨発生研究で得られた知見を応用できるこ

とから、発生研究と再生研究がよりつながってきた時代になったように考えています(図1)。

そこでまず前半で軟骨発生研究について解説をうかがった後、後半で再生研究について議論していただきたいと思います。再生の定義は非常に広いですが、本日は、よりscientificなところにフォーカスしていただきたいと思います。

1. 軟骨発生研究の歴史・方法

妻木 まず、軟骨発生研究の歴史を俯瞰したいと思います。1990年代、2000年代、2010年代、2020年代と研究方法は進化しており、それを牽引してきたのは浅原先生であると思いますので、是非とも浅原先生に解説していただきたいと願います。

浅原先生は軟骨発生・分化の分野にエピジェネティクス(epigenetics)研究を初めて導入された先生で、そのご登場は私にとって衝撃的でした。遺伝子改変マウス、エピジェネティクス、マイクロRNA、網羅的解析、遺伝子編集など、そしてさらに浅原研究室の現在のトピックスにも言及していただけま

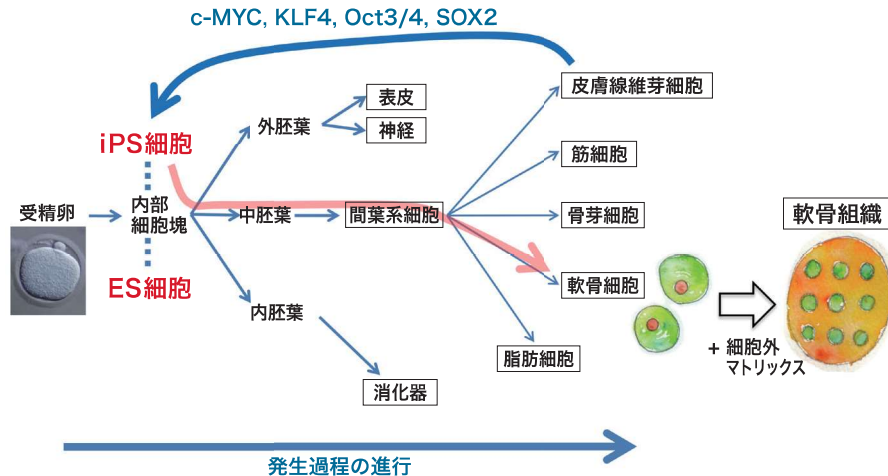


図1. 発生過程における軟骨への分化と、ES細胞/iPS細胞から軟骨への分化 (妻木先生ご提供)

したら幸甚です。注文が多いですが、よろしく願います。

浅原 ご指名にあずかりましたので、私が覚えている発生研究や軟骨の基本のところを紹介させていただきます。

● 発生研究事始め

浅原 まず、軟骨研究事始めとして、大阪大学の鈴木不二男先生が「軟骨の生化学」を主軸に打ち出して始めた研究があります。これにより多くの先生方が生み出されました。数え切れませんが、近いところでは西村理行先生、そして今、波多賢二先生につながっております。大阪大学の歯学部の方です。これが日本における、そして世界における軟骨研究の潮流の1つになっていると思います。

もう1つ、分子生物学的に行う軟骨研究も重要で、世界的に言えばBjorn R. Olsenが重要です。軟骨の発生においても再生においてもコラーゲンを主体としたマトリックスが主役の組織において、その構造物を分子・遺伝学レベルで解明していたことは大きかったと思います。ご周知のように、そこに参加された木村友厚先生、さらには妻木範行先生、中田研先生といった大阪大学整形外科の先生方が大活躍され、遺伝子そのものがどんどん同定されていって分子生物学の基礎をつくられたのは大きいと思います。

こうした2つの潮流がどちらも軸になって今の本当に華やかな軟骨研究がスタートしたと思います。整形外科出身で研究を始めたばかりの私には、大阪大学の先生方の活躍は大きかったですね。軟骨をモデルにして、生化学、分子生物学によって、見える形で示してくださったのですから。こんな美しいことが起きるのか！ 私も研究したいと思いました。

もう1つ忘れてはいけないのが、Benoit de Crombrugheによる、遺伝子の制御における軟骨のマスター転写因子の中心となるSox9遺伝子の同定⁴⁾です。ここでは岐阜大学の秋山治彦先生の貢献が非常に大きいと思います。多くの方がSox9の研究をされていますが、個体レベルで、あるいは遺伝子改変マ

ウスを用いて軟骨におけるSox9の重要性をクリアに示したのは教科書に載っている秋山先生のお仕事だと思います。

こうした生化学、分子生物学、さらに転写制御が軟骨における発生学の基本を構築し、そこから今に至っていると思います。

私自身の研究としては、遺伝子改変マウスが軟骨の発生研究において大きな一歩になったと思います。そもそもMario Capecchi⁵⁾が遺伝子改変マウスを次々につくりだしてノーベル賞に至る(2007年)までには、軟骨という形づくり、我々の体を形成する基盤となる軟骨がどのようにパターンニングされるかということもHox遺伝子をモデルにして解明してきました。それが遺伝子改変マウスの重要性を見事に示した一例だと思います。ひいては、先ほどのSox9、そしてその後の研究においても、特に軟骨発生研究においては、遺伝子改変、そしてそれを個体レベルでフェノタイプを解析するのは、常套手段に収まらない、他の分野の学問にも影響を与えるような、見てわかる、一目でそのフェノタイプの重要性がわかるというところで大きな影響を与えてきてくれたのだと思います。

● クロマチンあるいは転写制御の研究の経験

浅原 私はMarc Montminyの下でエピジェネティクス(epigenetics)研究と言いますが、クロマチンの研究あるいは転写制御の研究をさせていただきました。特に、師匠の研究の中では、CBP(CREB-binding protein)のクロマチン制御にまで関わる、外界のシグナルから一連の遺伝子発現に至るまでを一貫通貫で示した最初の例——Tony Hunterいわく、人類が初めて外界と遺伝子発現をつなげた——とミレニアムのCell誌のReviewに書いていますが、そういうことをしたということで大変勉強させていただきました。

もう1つは、ちょうどその頃、UCSDのJames T. Kadonagaという日系人の教授がRobert Tjianのところから独立したばかりの時に、クロマチンを試験管内で再構成するという世紀の研究を達成したことです。長崎大学整形外科の伊藤敬先生が

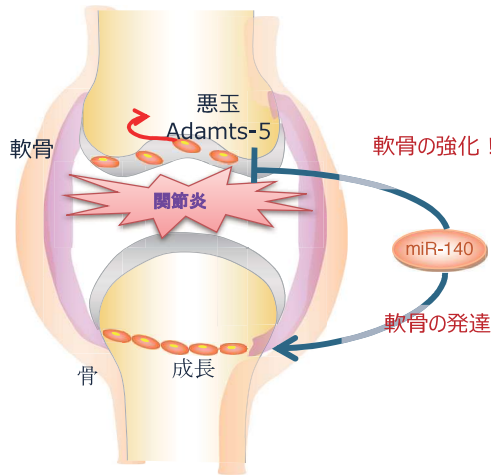


図2. miR-140は軟骨発生と関節症の抑制に働く

(浅原先生ご提供)

そこに参加していました⁶⁾。私もそこに勉強しに行かせていただいていたので、Sox9によるtype IIコラーゲンの発現もクロマチンで制御されることを手の中で見て大変感銘を受けました⁷⁾。

● 軟骨特異的なmiR-140で軟骨研究の面白さを再認識

浅原 その後、軟骨研究はいろいろな形で広がってきたと思います。自分の研究を振り返ってみて特に面白かったと思うのは、軟骨特異的なマイクロRNAであるmiR-140の重要性でした⁸⁾ (図2)。当時、マイクロRNAは個体レベルではまだ小さいだけにその働きもタンパク質のものに比べると小さいのではないかという印象を持っていた科学者が多い中で、軟骨特異的なmiR-140はその後ろに控えている遺伝子に勝るとも劣らない。ノックアウトマウスの結果からでは、軟骨へのフェノタイプはむしろmiR-140の方が大きいのではないかという結果を得るに至って、軟骨という形を持つ対象の研究として強みというか、ここから出てくる面白さを再認識しました⁹⁾。

もう1つは、テトラポッドというものが生まれてくるSox9に限って言えば、例えばSox9は性分化における精巣(testis)に関わる場所でも重要であり、その制御自体は近くにある一般的なエンハンサーで行われますが、軟骨におけるSox9の制御は遺伝子座からはるか遠いエンハンサーによって制御されていることがヒトの疾患からわかっています。そうした、いわば解き明かしの課題を軟骨は与えてくれて、そこをコアとすることで、CRISPR-Cas9やそれによるロングエンハンサーのルーピングといったような新しい研究手法にも触れることができました¹⁰⁾。これもなかなか他の分野に率先してと言いますか、他の分野よりも魅力を感じる軟骨発生研究のアспектだと思います。

● データベース「EMBRYS」構築

浅原 軟骨発生研究に絞ってみても、特に小児の先天性疾患といった面でヒトの医学においても重要な研究となっ

ています。体の形づくりのメカニズムは結局、軟骨がファーストです。軟骨を中心とした体づくりを見るため、ここに関わる全ての転写因子をカタログ化するwhole mount *in situ* hybridization (WISH)でのデータベースを構築し、それに「EMBRYS」という名前をつけました。これは、『日本書紀』などの記紀神話にルーツを求められる「えびす」神は国づくりのときに身体が不自由であったにもかかわらず、福の神として祀られてきたことにも通じるものがあります。

現時点では、先天性の発症による骨・軟骨形成異常は、妻木先生の*Nature*誌のすばらしい論文などにより、光が見えていますが、変わらず本人にも家族にも社会にも重い病気です。そういったことに我々は挑戦していく。軟骨発生のことわりを知るといことは、学問的興味はもちろんのこと、そのファイティングポーズを患者様に見ていただいて、いつか治療法を届けてあげようというところにもつながるのかなと思います。

また、軟骨発生は、これからお話があると思いますが、再生、恒常性、軟骨の関節炎との病気の最初の点ともなると思います。宝田先生、妻木先生はそうした再生の面でも世界をリードされていますので、そういう連携プレーのようなものも軟骨研究の学問の中で活発であることも、私はこの分野にいてとてもうれしく誇りに思っているところです。

妻木 研究方法・アプローチも含めて軟骨研究の歴史を大変わかりやすく解説していただき、ありがとうございます。

1990年頃、私が浅原先生と初めてお会いした当時は、遺伝子改変マウスが重要な研究ツールでした。そして、遺伝子発現制御の研究では、多くの研究者が軟骨特異的なプロモーターやエンハンサーといったDNA配列に着目していたところへ、エピジェネティクスという耳慣れない言葉とともに先生が現われました。その後の研究の方向がガラリと変わるような場面を目の当たりにしたような思いです。

そんな中、浅原先生から少し若い世代の研究者、波多賢二先生、宝田剛志先生が登場され、活躍が始まりました。

波多先生は軟骨発生における軟骨細胞分化を制御する分子をたくさん発見して機能解析し、分化制御メカニズムを分子レベルでの理解に多大な貢献をされています。

宝田先生は骨格の発生研究をされたのち、その知見をヒトiPS細胞の軟骨細胞分化に応用して、さらに関節軟骨再生や疾患iPS細胞モデルを用いた創薬研究をリードされています。

● 分化段階の詳細な分子メカニズムの解明を目指して

妻木 波多先生が軟骨研究を始められた契機を教えてくださいませんか。

波多 私が軟骨研究を始めたのはポスドクだった2003年からです。妻木先生がおっしゃったように、ちょうど遺伝子改変マウスが重要になるとともに分子生物学が急速に発展していく時代でした。当時、分子生物学は浅原先生のお仕事を参考に

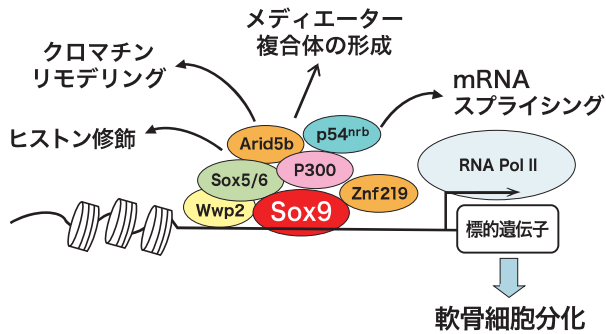


図3. 軟骨細胞分化における「転写ファクトリー」

Sox9は転写ファクトリーと呼ばれる巨大なタンパク複合体を形成することにより軟骨細胞分化に重要な標的遺伝子の発現を制御する。転写ファクトリーの構成因子はmRNAスプライシングやヒストン修飾などを制御する。
(波多先生ご提供)

させていただき、遺伝子改変マウスは妻木先生のお仕事を参考にさせていただいたので、本日の座談会で一緒にお話できることを光栄に思っております。

まず最初に行った軟骨研究は、私のメンターであった西村先生が立ち上げたSox9と協調的に作用する転写因子を探索するプロジェクトでした。Sox9単独で軟骨細胞分化が制御されているのではなく、それ以外にも重要な転写因子や転写コファクターがあるのではないかという仮説を基盤とした研究です。共同研究者にも恵まれて、幸いにも複数のSox9転写コファクターをクロニングし報告しました。そしてSox9とその転写共役因子が複合体を形成しまるで工場のように軟骨細胞に重要な遺伝子発現を促進するイメージから軟骨細胞分化における「転写ファクトリー」という概念を提唱しました¹¹⁾(図3)。それまで教科書でしか認識していなかったCol2a1遺伝子の転写におけるmRNAスプライシング¹²⁾やヒストン修飾¹³⁾などが、分子生物学の解析技術の進歩によって実際に証明できることに興奮したことを覚えています。その後、軟骨細胞の肥大化への橋渡しを行うSox9の標的遺伝子の探索やIhhシグナルを制御するFoxc1の役割¹⁴⁾、最近ではSox9の遺伝子発現を制御するエピジェネティクス研究へと研究を展開していきました。軟骨研究の発展には、次世代シーケンサーを用いたRNA-seq、シングルセルRNAseq、ATAC-seq、ChIP-Seqといった技術革新の貢献が大きいことは、他の研究領域と同じかと思えます。

妻木 ありがとうございます。波多先生のたくさんのご研究における取り組み方、モチベーションがよくわかります。Sox9のコファクターというとか何かSox9に付属するようですが、そんなことはなくて、Sox9と同じぐらい重要な働きをする因子をそれぞれたくさん見つけられて軟骨細胞分化の各段階の細かい制御を明らかにされ、それぞれの因子が相互作用もしながら関係しているという形でお仕事を進められてきたことがよくわかります。

● 薬効の評価から遺伝子改変マウス研究へ

妻木 宝田先生が軟骨研究を始められた契機はいかがでしたか？

宝田 私が研究を開始したのは2002年でした。私は薬学部出身であり、当初は薬効評価や遺伝子機能解析を主なテーマとして研究を行っていました。具体的には、ラットやマウスから肋軟骨を摘出し、薬剤処置や遺伝子導入を行うことで、軟骨細胞の分化がどのように変化するのかを解析するところから研究をスタートしました。浅原先生や波多先生が言われたように、軟骨研究は遺伝子組換え技術を用いて*in vivo*で解析していく方向へと大きくシフトしていく時代の流れにありました。その流れを目の当たりにし、自分もその最前線で研究を行いたいと思うようになりました。当時、私の恩師であった米田幸雄先生のラボでは、留学から帰国された檜井栄一先生が中心となって、徐々に遺伝子組換え技術が導入され、Cre-loxPシステムやレポーターマウスを用いた解析が進められていました。私はその技術を用いて、アルシアンブルー染色およびアリザリンレッド染色による骨格標本作製し、発生過程を詳細に観察しました。浅原先生が言われたように、身体の形づくりのあまりの美しさに強い衝撃を受けたことが、私が遺伝子組換えマウス研究に本格的に取り組む契機となりました。胚発生段階で多様な骨格標本作製する中で、体内のさまざまな部位に軟骨が存在し、骨化へと進む軟骨もあれば、最終的に骨化しない軟骨もあることを、自らの目で発生段階から追いつけた経験が、私の研究の原点となっています。

妻木 ありがとうございます。宝田先生は最初*in vitro*の研究から始められ、その後に遺伝子改変マウスに取り組まれたのですか。

宝田 細胞でのノックダウンなどの手法も行ってきましたが、それだけでは現象の全体像を十分に理解することは難しいのではないかと感じていました。そのように考えながらも、やはり*in vivo*で直接見ていくことの重要性を実感しつつ研究を進めてきた、というのが私のこれまでの流れです。私の理解では、軟骨研究はまず培養細胞から出発し、何らかの契機を経て*in vivo*解析へとシフトし、さらに多能性幹細胞研究や細胞レベルのより精緻な解析へと展開していく、という流れがあるように思います。そこでお伺いしたいのですが、先生方が遺伝子組換え技術を用いた研究に踏み込まれた背景には、何か大きなきっかけがあったのでしょうか。どのような動機や出来事が、その方向へと進まれる契機になったのか、ぜひお聞かせいただければ幸いです。

浅原 私が大学院で聖マリアンナ医科大学難病治療研究センターに国内留学していた際、山本一彦先生の後任として住田孝之先生が着任されました。住田先生はドイツ留学中に、のちに大きなブレイクスルーとなるノックアウトマウス技術の黎明

期に立ち会われ、その準備段階から関わっておられました。当時はまだ技術が確立する直前の時期で、留学時はトランスジェニックマウスを用いた研究で成果を挙げられていましたが、住田先生が、遺伝子改変マウスという新しい技術の重要性を語られていた姿は非常に印象的で、私は当時その意義を十分に理解していたわけではありませんが、「これからの時代を変える技術である」という先生の確信に触れ、自分のラボを持つ機会があればぜひ取り組みたいと自然に意識するようになりました⁷⁾。それが、現在に至る一つの原点であったと思います。

波多 私は西村先生の影響もあり、遺伝子組換えマウスの研究よりも細胞内シグナルや転写のメカニズムに関する分子生物学的な研究がメインでした。けれども、新しい転写のメカニズムやシグナルを発見しても最後は「個体レベルではどうなのか？」という疑問に行きつくわけですから、遺伝子改変マウスの研究を行っています。

妻木 私も宝田先生と同じように骨格標本からです。軟骨なのでアルシアンブルー染色で染めた骨格を見て、細かい突起まで精巧に緻密にできていて、実体顕微鏡で拡大して見れば見るほどこんな細かいところまで形ができていたんだと、何遍見てもすごいと思うほど興味深かったことを覚えています。

● 今に続く最初の研究経験

妻木 各研究者個人の研究テーマの変遷を考えたときに、最初に何を研究したかという経験は後々の自身の研究に影響を与え続けるのではないかと思います。そういう観点から、先生方が最初の研究を始めたときの分野、材料、その後の自分の研究のキャリアに与えている影響などについてうかがえたらと思いますが、いかがですか。

浅原 私が初めて行なった研究は、関節リウマチの患者さんからいただいた滑膜で、それから変形性関節症でした。炎症サーキットでTNF- α がかなり重要であるということがわかりつつあった頃です。それはIL-6ですが、転写制御のところ、例えばNF- κ Bが大切であるということがわかり始めたところでした。これも大阪大学のグループが大きかったです。

免疫染色で見たり、ウェスタンブロッティングで見たりすることに加えて、転写因子がスイッチオンにしているところを、もっとダイナミックに見る技術、ゲルシフトアッセイ(EMSA)もちょうどその頃出てきました。本当に見られるのかなと、NF- κ Bがくっつくサイトを構成してラベルして、患者さんの検体をNuclear Extractキットの、その頃出ていた簡単なシュライバーの方で試してみると、当然ですが関節リウマチの滑膜細胞ではNF- κ Bが中に入ってたかさんあるのでプローブにくっつき、驚くほどきれいに差が見えたのです。遺伝子の発現制御がこんなにダイナミックに、でも単純にスイッチオフにしていることが見えるんですね。小さな実験でしたが、楽しかったなという思いが今でも生きています。

波多 私は成長板軟骨の*in situ* hybridizationでした。*Col2a1* (2型コラーゲン遺伝子) の発現部位を*in situ* hybridizationで観察すると、増殖軟骨細胞ではmRNAの強い発現が検出されるのに対し、肥大化軟骨細胞では*Col2a1*を全く発現していません。Sox9はタンパク質レベルで肥大化軟骨細胞にも発現しているはずなのに、なぜ*Col2a1*の発現が突然無くなりそして*Col10a1* (10型コラーゲン遺伝子) が発現し始めるのか、組織学的な研究アプローチでは解明できないダイナミックな遺伝子のオン/オフに驚きました。そして、この軟骨細胞が持っている遺伝子発現の緻密なメカニズムは何だろうという思いが、今のエピジェネティクス研究につながっているのかなと思います。

妻木 そうですよ。ちなみに、生体内でCOL2、COL10を両方発現する細胞はないということですか？

波多 成長板軟骨しか観察していないのですが、増殖軟骨細胞から肥大化軟骨細胞への移行期にある前肥大化軟骨細胞は、*Col2a1*と*Col10a1*の両方を発現しているかと思います。また、シングルセルRNA-seq解析でも両方を発現する細胞クラスターがあります。もしかすると永久軟骨である関節軟骨ではCOL2、COL10を両方発現する細胞集団があるかもしれません。

妻木 *In situ*を見る限りでは、成長軟骨板のところではなさそうということですね。

波多 そう思います。

2. 再生研究～再生治療への応用

妻木 次に軟骨再生について議論したいと思いますが、本日はiPS細胞に特化した再生ということでお願いします。

まず、軟骨発生の知見をiPS細胞の分化に応用し、臨床応用に取り組んでおられる宝田先生にお話をうかがいたいと思います。宝田先生の講演では基礎についてわかりやすいお話が聞け、幹細胞を培養できるかどうかという解説も非常にわかりやすいです。それも含め、先生ご自身の取り組みの実際についてご紹介いただけたらと思います。

● 軟骨再生研究の2大軸

宝田 まず、幹細胞による軟骨再生からお話ししたいと思います。幹細胞は大きく、組織幹細胞と多能性幹細胞の二つに分類されます。骨格領域では近年、組織幹細胞に関するレビューが数多く発表されており、とくに日本人研究者の先生方が精力的に研究を進めておられます。現在では、骨格系幹細胞が骨髄内において骨芽細胞の供給源となるだけでなく、骨髄外においても、例えば成長板軟骨の供給源となるなど、幹細胞のポピュレーションが複数に分かれて存在していることが、シングルセ

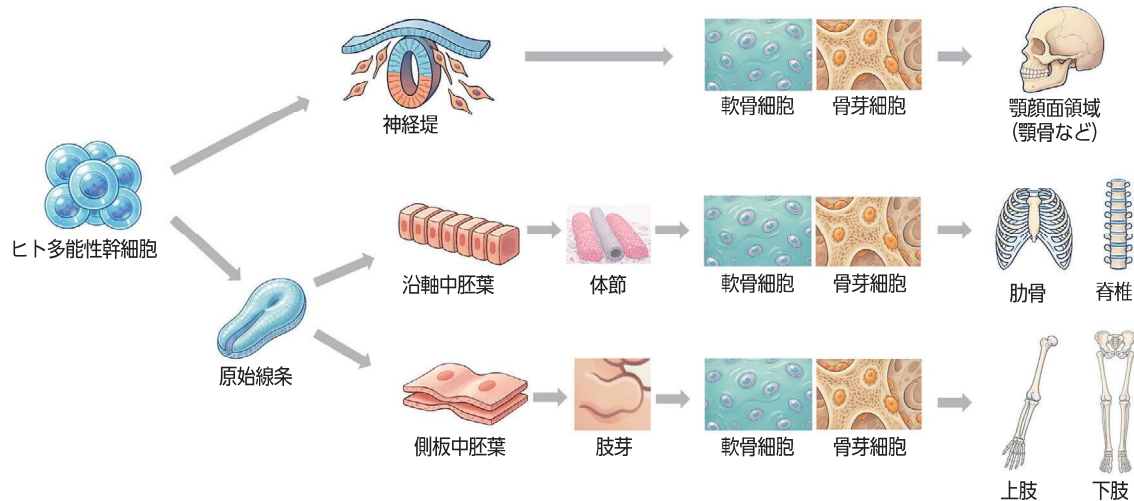


図 4. ヒト多能性幹細胞から領域特異的骨格系細胞への発生経路の模式図

ヒト多能性幹細胞 (hPSCs) から骨格系細胞への段階的分化経路と、その発生学的起源に基づく領域特異性を示す模式図。hPSCs は初期発生過程を経て、神経堤、沿軸中胚葉、側板中胚葉などの中間段階へと分化する。神経堤細胞は軟骨細胞および骨芽細胞へと分化し、顎顔面領域 (顎骨など) の骨格形成に寄与する。沿軸中胚葉は体節を形成し、そこから分化した軟骨細胞および骨芽細胞が肋骨や脊椎などの体幹骨格を構成する。側板中胚葉は肢芽を形成し、さらに軟骨細胞および骨芽細胞へと分化して、上肢および下肢などの四肢骨格を形成する。本図は、hPSCs からの骨格系細胞誘導において、発生学的起源に依存した領域特異的の分化経路が存在することを示している。(宝田先生ご提供)

ル解析レベルで明らかになってきています。その結果、エイジングとの関連、疾患病態との関連、さらには組織幹細胞と骨代謝・軟骨代謝との関係性といった文脈が、現在の研究の一つの大きな軸となっています。一方で、私の理解では、多能性幹細胞、すなわち ES 細胞や iPS 細胞を用いた軟骨再生研究も、これとは別の重要な軸として発展してきていると考えています。

ヒト多能性幹細胞は、組織幹細胞とは異なり、人工的に樹立された幹細胞です。ES 細胞と iPS 細胞は、機能的にも形態的にもほぼ同等と考えられていますが、その樹立方法が異なります。概観すると、1998年に James A. Thomson らがヒト ES 細胞を樹立し¹⁵⁾、2007年には山中伸弥先生がヒト iPS 細胞を樹立された¹⁶⁾ことを契機として、ヒト多能性幹細胞研究は飛躍的に発展しました。発生過程を模倣しながら特定の分化細胞へと誘導する研究が進み、その先には再生医療への応用¹⁷⁾、さらには疾患モデリングを基盤としたドラッグディスカバリーや品質評価へと展開しています。近年では、米国の FDA における薬効評価・毒性評価の文脈にまで応用が広がっている¹⁸⁾のが現状です。

特に軟骨や骨格という観点から考えると、「体の形づくり」が最も重要なポイントであると考えています(図4)。顎顔面領域、体幹領域、そして付属肢である四肢領域では、いずれも COL2 陽性軟骨が形成されますが、その発生学的起源は異なります¹⁹⁾。この点は、ヒト多能性幹細胞を用いた軟骨再生研究において常に意識すべき重要な視点です。具体的には、顎顔面領域は神経堤細胞由来、体幹の軸性骨格は沿軸中胚葉由来、そして四肢(上肢・下肢)は側板中胚葉由来の肢芽を起源としています。この発生学的背景の違いを踏まえたうえで分化誘導

や再生戦略を設計することが、ヒト多能性幹細胞を用いた骨格・軟骨再生研究の本質的な課題であると考えています。

このように発生過程を模倣するという文脈に、iPS 細胞を含むヒト多能性幹細胞研究者が本格的に参入してきたのは、ヒト多能性幹細胞研究が始まった当初からではなかったと理解しています。当初は、ヒト多能性幹細胞から目的とする細胞へ分化誘導し、それを再生医療へ応用する、という比較的直線的なアプローチが中心であったと思います。その後、より生理的・発生学的な妥当性を追求する中で、「発生の文脈を取り入れる」という考え方が強まり、さらに三次元培養系やオルガノイド技術を活用しながら、ヒトの組織構造により近いものを *in vitro* で再現しようとする流れが生まれてきました。

● 再生医療に資するための取り組み

宝田 遺伝子組換えマウスを用いた研究においては、骨代謝・骨格系の研究者の多くが、まず flox マウスを作製し、Prx1-Cre を掛け合わせて表現型を観察する、というアプローチをとられてきたのではないかと思います。一方で私は、Prx1 プロモーターにより GFP を発現するトランスジェニックマウスに着目し、四肢領域や頭蓋冠における発生過程での GFP の動態を観察していました²⁰⁾。共焦点顕微鏡で GFP シグナルを観察し、そのあまりの美しさに感銘を受け、切片標本を作製して詳細に解析していました。そうした中で、この GFP 陽性細胞、すなわち Prx1 陽性細胞を、ヒト iPS 細胞から自らの手で誘導したいという思いが強くなり、2016年に京都大学 CiRA の戸口田淳也先生のラボで研究員として研究させていただくことになりました。当時は応用面よりもむしろ、「いかにして Prx1

陽性細胞を誘導するか」という基礎的な問いに集中していました。ラボ内で議論を重ねる中で、四肢であれば側板中胚葉から limb bud (肢芽) を経て Prx1 陽性細胞が出現すること、さらに骨格のパターニングにおいては、側板中胚葉、沿軸中胚葉、神経堤細胞といった異なる起源が存在することを改めて強く意識するようになりました。

現在の私のラボでは、こうした発生過程を模倣しながら骨格系細胞を誘導することを、一つの研究軸として展開しています²¹⁾。発生過程を再現するという観点では、例えば limb bud を誘導した後に軟骨が形成され、その先に成長板軟骨や関節軟骨へと分化していく流れがあります。また、Prx1 陽性細胞からは、軟骨のみならず、腱、靭帯、皮膚線維芽細胞など多様な骨格系関連細胞が生み出されます。こうした中間段階の細胞を的確に捉えながら多方向へと分化誘導し、ヒト体内で実際に起こっている形成過程を培養皿上でどこまで忠実に模倣できるか、そしてそれをいかに再生医療へと結びつけるか。その点を現在、重点的に取り組んでいるところです。

妻木 ありがとうございます。宝田先生は Prx1 のプロモーターに思い入れがおありで、それが先生の研究の一つのモチベーションになっておられるのかなと思いました。

体幹と四肢では違うということは使われるプロモーター・エンハンサーが違うということだと思います。

先ほど浅原先生から、Hox 遺伝子によるパターニングというお話がありましたが、その観点から、軟骨発生についてお考えがあればいかがでしょうか、いかがですか。

● 軟骨研究者に分がある“異種格闘技戦”

浅原 宝田先生がおっしゃったように、体の形成では、大きく組織のみの分化ではなくて、形を持った四肢などの分化を考えていく上でまだまだわかっていないことが多いと思います。例えば、先ほど Capecchi 先生の Hox 遺伝子のノックアウトの話をしたのですが、HoxA13 と HoxD13 をノックアウトすると autopod で手ができなくなります。どうしてできなくなるか。そのフェノタイプと、最初のパターニングから Hox 遺伝子との間にはブラックボックスがあります。ノーベル賞受賞の理由にもなったようにショウジョウバエから我々まで基本的なパターニングの遺伝子は同じようなシステムですが、違うのはなぜなのかというところは謎として横たわったままだと思います。神経、心臓、肝臓他、いろいろな研究者がいらっしゃる中で、軟骨研究者のテーマの強みと言いますか。形ができる PRX も含めて、例えば Hox があり、そこからいろいろなネットワークがあり、ブラックボックスもあるけれども、手が出てくる、軟骨が出てくるというところのギャップを埋める、differentiation とはまた違う軸になるパターニングという課題を最初に解決する“異種格闘技戦”です。これは軟骨研究者に分があるのではないかと楽しみにしております。

私自身、Hox 遺伝子を片っ端から、CUT & Tag や CUT & RUN のマウスをつくり、その下流を全部並べて、そこから何らかの新しい法則なりそういったものが見えてこないかと、現在も大学院生と一緒に取り組んでいます。そういった研究は発生から来ていますけれども、妻木先生、宝田先生が行っておられるような発生を模倣していくという新しい時代の再生医療とどこかで交わってくれたらと思います。波多先生が言われていましたが、階層性になっていてわかりやすいというところで、我々は他の組織・臓器の研究者よりもアドバンテージを持っていると思います。

妻木 骨代謝の中でも、それはきっと骨よりは軟骨にありませぬ。骨は軟骨を鋳型にできていますから。確かに軟骨分野の研究者の強みですね。

● iPS 細胞由来の軟骨はどこまで再現できているか

波多 発生研究から再生に進んだということで、私も先生方にかがたいことが2つあります。1つは、先生方が作製した軟骨組織は、今まで妻木先生と宝田先生が見てこられた個体の軟骨祖域にまでどれだけ近づいているのかということです。もう1つは、特に宝田先生に伺いたいのですが、軟骨再生を考えた場合、起源となる幹細胞の違いによって誘導される軟骨組織に違いがあるかという点です。例えば、神経堤細胞由来の前頭骨と中胚葉由来の頭頂骨では、骨芽細胞の分化能や骨の硬さ、さらには骨修復が異なると言われていています。幹細胞の違いが骨や軟骨の特徴に影響するのでしょうか？

妻木 私から答えますと、iPS 細胞からつくった軟骨は、動物の皮下に植えると、その後に内軟骨性骨化をしますので、embryo の軟骨に相当すると考えています。In vitro で無理やり肥大化させることもできますが、無理やりの肥大化です。どこまでそれが発生を模倣するかということがあります。生後の成長軟骨板や関節軟骨ほど成熟していないという点で、まだ課題はあります。

宝田 「iPS と軟骨といえば妻木先生」、と言われるほど、この分野では妻木先生がフロントランナーとして道を切り開いてこられました。私たちが iPS 細胞から誘導している limb bud 由来の軟骨は、妻木先生らの2015年の報告²²⁾およびその後の Nature 誌掲載論文²³⁾のプロトコルをほぼ全面的に参考にしています。私たちが誘導した limb bud 由来の軟骨組織も、移植後に内軟骨性骨化を経て血管侵入が起こるという現象を示します。現在の課題は、このようにして得られた組織を、いかにヒトの骨格組織により近い構造・機能へと高めていくか、という点にあると考えています。

私たちが誘導した limb bud 由来の軟骨組織も、移植後に内軟骨性骨化を経て血管侵入が起こるという現象を示します。現在の課題は、こうして得られた組織を、いかにヒトの骨格組織により近づけるか、という点にあると考えています。実際、近

年ではバイオエンジニアリングの観点から、その再現性や成熟度を高める試みが盛んに行われています。例えば、最近の *Cell Stem Cell* 誌の報告²⁴⁾では、骨オルガノイドと血管オルガノイドを組み合わせて骨髄オルガノイドを構築し、HSCニッチを再現したとされています。このように、組織工学と発生生物学的アプローチを統合しながら、より生体に近い構造を作製しようとする流れが進んでいます。その際に重要視されているのは、発生過程を忠実に模倣することです。Hoxコードを踏まえ、anterior-posteriorやproximal-distalといった軸性マーカーをRNAシーケンスやシングルセルRNAシーケンスで丁寧に検証し、「今誘導している細胞は発生過程のどの段階に相当するのか」「次の段階に進めるには何が必要か」といった検証を行いながら進める手法が、一つの組織工学的トレンドになっていると感じています。

また、僭越ながら私が特に注目しているのは、永樂元次先生の研究室における堤璃水先生の研究です。Limb budから指(digit)を形成する過程をdigitオルガノイドとして*in vitro*で再構築する成果を*bioRxiv*に発表されています²⁵⁾。堤先生らのアプローチは「自己組織化」を軸としており、必ずしも人工的にassembleするのではなく、適切なサイトカインや増殖因子の条件設定によってパターンングを誘導する点が特徴であると理解しています。

二つ目のご質問についてですが、私は「絶対に違いはある」と考えています。最近では、京都大学iPS細胞研究所の池谷真先生らの報告²⁶⁾において、iPS細胞から誘導される間葉系間質細胞が、どの発生経路を経て分化するかによって、骨や軟骨への分化能や増殖能に差が生じることが示されています。骨の硬さそのものまで直接評価されたわけではありませんが、分化誘導の過程においてエピジェネティック制御、すなわちDNAメチル化をはじめとする遺伝子発現制御機構が関与している可能性が示唆されています。

波多先生がご指摘された「骨質の違いがあるのではないか」という問いは、非常に本質的で興味深いものだと思います。私自身も、発生過程の違いをどのように誘導系に組み込むかを研究軸の一つとして意識しており、大いに刺激を受けるご質問でした。

妻木 先生方ありがとうございます。

● QTL解析のデータのさらなる構築を

浅原 軟骨研究はまだまだ伸び代のある領域であることをもう少し述べてみたいですが、よろしいですか。

妻木 お願いします。

浅原 軟骨研究における貢献ということでは、池川志郎先生の発生と再生の間を結ぶような人類遺伝学に基づいた変形性関節症の研究は大きいと思います。ミュンヘンのグループが変形性関節症(OA)のゲノムワイド関連解析(GWAS)の大き

な国際共同研究の成果を*Nature*誌に出しましたが²⁷⁾、これも日本の池川志郎先生から始まった軟骨研究の集大成のようなものともいえます。そこにあるヒトの疾患に関わる遺伝子のデータは、軟骨発生研究にも再生研究にもまだまだヒントを与えてくれると思います。

今までは、遺伝子はGWASの研究であったところが、本当にこれは軟骨なのかといて、我々のところでは軟骨は大切だけれども関節のことを考えたときに、半月板に本当は変形性関節症の遺伝子の脆弱性があるのではないかと、あるいは腱ではないかと、靭帯はどうか、筋肉かもしれないし、脊髄かもしれないということ、運動器全体をもう一度、いわゆるeQTL解析を行いそのデータを構築していくことが必要ではないかと思っています。その点では残念でもあるしチャンスでもあります。他の臓器・組織の研究者がそうしたQTL解析のデータをGTEx Portalにしっかりと積み上げていることと比較しますと、運動器研究では軟骨で1~2本論文がありますがとてもとても完成には遠い状況にあります。こうした、まだ伸び代がある研究にも、特に若い世代の先生が率先して取り組んでいただけるような土壌を軟骨研究にも広げていければと思います。

妻木 貴重なご提言、ありがとうございます。OAのGWASから見つかっている、主にOAに関連するとされるlocusといえますかSNPは数百個ほどですかね。軟骨以外の関節の組織が原因かもしれませんが、それでも軟骨発生にとって重要な候補遺伝子になり得る宝の山だと理解させていただきました。波多先生のお話では、そういうSNPの多くはエンハンサー領域にあるということで、解析するのはなかなか難しいかもしれませんが、波多先生はアプローチしておられるのですか？

波多 先生方もご存じの通りSNPの約9割がタンパク質をコードしない非コード領域に、そして約6割が転写因子が結合するエンハンサーに存在することが知られています。また、私ではないですが、2024年に理研の村川泰裕先生らのグループが開発した1細胞エンハンサー解析法(ReapTEC法)をヘルパーT細胞に適用することで、様々なヒト免疫疾患の遺伝的多型をもつ免疫疾患エンハンサーを特定し報告しています²⁸⁾。今後は、eQTL解析とエンハンサー解析を組み合わせることで、非コード領域のSNPがどのようなメカニズムで疾患や形質、特に変形性関節症に関与するかを解明できるのではないかと思います。

妻木 ありがとうございます。

3. 展望・抱負・目標

妻木 本日の最後に、先生方が再生領域の研究で取り組まれていることや、これから取り組もうとしておられることなどをご紹介いただけたらと思います。

● 核酸医療から再生医療をアシスト

浅原 私は妻木先生、宝田先生のご研究を勉強させていただいている立場ですが、今日の話をお聴きして期待を募らせていただきました。妻木先生や宝田先生によって一つのブロックとして関節が再生されるかな、もっと言えば、腕一本つくっていただけるかな、そういう感じでiPS細胞でlimbが造られる日も近いのかなと感じています。私は再生というよりも、関節炎の慢性炎症といったものの抑制に関わる、あるいは組織障害性因子の阻害に関わることをもう少し続けていけたらと思います。具体的には、核酸医療といったところから挑戦して再生医療のアシストをするような研究に従事してまいりたいと思います。

妻木 ありがとうございます。

● 顎顔面領域の骨格形成メカニズムの解明

波多 浅原先生がおっしゃった核酸医療による再生医療は今後絶対に広まってくると私は思います。というのも、今まで不可能であった転写因子の遺伝子導入がmRNAの核酸医療で可能になっているからです。すでに、大阪大学の位高先生らの研究グループはRunx1遺伝子を標的とした世界初のmRNA医薬による変形性関節症治療の開発と実用化に取り組んでおられます²⁹⁾。さらに、Runx2 mRNAとVEGF mRNAを同時に投与することで骨再生を促進するとの報告もされています³⁰⁾。将来的にはmRNA医薬を用いた軟骨細胞の*in vivo*ダイレクトリプログラミングなども可能になるかもしれません。また、私は歯科医師ですので、軟骨内骨化の視点から顎顔面領域の骨格形成のメカニズム解明にも取り組んでいきたいと思っています。

妻木 ありがとうございます。

● レギュラトリーサイエンス推進と研究者の欲望の両立

宝田 私はもともと、発生研究の面白さに魅せられてiPS細胞研究を始めました。しかし研究を進めれば進めるほど、自ら誘導した細胞を細胞治療や再生医療という実際の臨床応用の文脈へと持っていくことの難しさを強く実感しています。また、研究室を運営する立場として、社会や医療現場からの期待や要請も日々感じています。

そのような中で、この分野のフロントランナーであられる妻木先生から多くを学びながら取り組んでいます³¹⁾が、応用段階に進み、レギュラトリーサイエンスの領域に踏み込めば踏み込むほど、課題は一層複雑になります。製造コストは上昇し、最終的に保険償還の問題に直面するなど、科学的妥当性と社会実装とのバランスを取ることは非常に難しいと感じています。それでも、iPS細胞研究に携わる研究者である以上、ヒトの体内に医療として実装できる新しい治療法を創出したいという思いは強く持ち続けています。同時に、自分の研究の原点にある発生物学的なワクワク感や、「これは面白い」と心が動く瞬間を大切にしたいとも思っています。

先ほど浅原先生が言われたように、思わず「おっ」と思ってもらえるようなものを生み出したい。それがすぐに何の役に立つのかは分からないかもしれませんが、そうした純粋な探究心と、社会実装を目指す実践的な研究、この二本柱で進んでいきたいと考えています。

妻木 ありがとうございます。

本日は、軟骨発生研究の歴史から再生研究の現状、さらに応用への取り組みまで、若い先生方にとってキャリアを積んでいく上で大変参考になる貴重なお話をたくさんいただき、誠にありがとうございました。以上で、締めたいと思います。

(了)

参考文献

- Olsen BR, Reginato AM, Wang W. Bone development. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2000;16:191-220.
- Kozhemyakina E, Lassar AB, Zelzer E. A pathway to bone: signaling molecules and transcription factors involved in chondrocyte development and maturation. *Development.* Mar 1, 2015;142(5):817-31. doi:10.1242/dev.105536
- Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* Aug 25, 2006;126(4):663-76.
- Akiyama H, Chaboissier MC, Martin JF, Schedl A, de Crombrughe B. The transcription factor Sox9 has essential roles in successive steps of the chondrocyte differentiation pathway and is required for expression of Sox5 and Sox6. *Genes Dev.* 2002;16(21):2813-2828. doi:10.1101/gad.1017802.
- Capecchi MR. Gene targeting in mice: functional analysis of the mammalian genome for the twenty-first century. *Nat Rev Genet.* 2005;6(6):507-512. doi:10.1038/nrg1619.
- Ito T, Bulger M, Pazin MJ, Kobayashi R, Kadonaga JT. ACF, an ISWI-containing and ATP-utilizing chromatin assembly and remodeling factor. *Cell.* 1997;90(1):145-155. doi:10.1016/S0092-8674(00)80321-9.
- Furumatsu T, Tsuda M, Yoshida K, Taniguchi N, Ito T, Hashimoto M, Ito T, Asahara H. Sox9 and p300 cooperatively regulate chromatin-mediated transcription. *J Biol Chem.* 2005;280(42):35203-35208. doi:10.1074/jbc.M502409200.
- Miyaki S, Sato T, Inoue A, Otsuki S, Ito Y, Yokoyama S, Kato Y, Takemoto F, Nakasa T, Yamashita S, Takada S, Lotz MK, Ueno-Kudo H, Asahara H. MicroRNA-140 plays dual roles in both cartilage development and homeostasis. *Genes Dev.* 2010;24(11):1173-1185. doi:10.1101/gad.1915510.
- Inui M, Mokuda S, Sato T, Tamano M, Takada S, Asahara H. Dissecting the roles of miR-140 and its host gene. *Nat Cell Biol.* 2018;20(5):516-518. doi:10.1038/s41556-018-0077-4.

10. Mochizuki Y, Chiba T, Kataoka K, Yamashita S, Sato T, Kato T, Takahashi K, Miyamoto T, Kitazawa M, Hatta T, Natsume T, Takai S, Asahara H. Combinatorial CRISPR/Cas9 approach to elucidate a far-upstream enhancer complex for tissue-specific Sox9 expression. *Dev Cell*. 2018;46(6):794–806.e6. doi:10.1016/j.devcel.2018.07.024.
11. Nishimura R, Hata K, Matsubara T, Wakabayashi M, Yoneda T. Regulation of bone and cartilage development by network between BMP signalling and transcription factors. *J Biochem*. 2012 Mar;151(3):247–54. doi: 10.1093/jb/mvs004.
12. Hata K, Nishimura R, Muramatsu S, Matsuda A, Matsubara T, Amano K, Ikeda F, Harley VR, Yoneda T. Paraspeckle protein p54nrb links Sox9-mediated transcription with RNA processing during chondrogenesis in mice. *J Clin Invest*. 2008 Sep;118(9):3098–108. doi: 10.1172/JCI31373.
13. Hata K, Takashima R, Amano K, Ono K, Nakanishi M, Yoshida M, Wakabayashi M, Matsuda A, Maeda Y, Suzuki Y, Sugano S, Whitson RH, Nishimura R, Yoneda T. Arid5b facilitates chondrogenesis by recruiting the histone demethylase Phf2 to Sox9-regulated genes. *Nat Commun*. 2013;4:2850. doi: 10.1038/ncomms3850.
14. Yoshida M, Hata K, Takashima R, Ono K, Nakamura E, Takahata Y, Murakami T, Iseki S, Takano-Yamamoto T, Nishimura R, Yoneda T. The transcription factor Foxc1 is necessary for Ihh-Gli2-regulated endochondral ossification. *Nat Commun*. 2015 Mar 26;6:6653. doi: 10.1038/ncomms7653.
15. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998;282:1145–1147. doi:10.1126/science.282.5391.1145.
16. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007;131:861–872. doi:10.1016/j.cell.2007.11.019.
17. Kirkeby A, Main H, Carpenter M. Pluripotent stem-cell-derived therapies in clinical trial: A 2025 update. *Cell Stem Cell*. 2025;32:10–37. doi:10.1016/j.stem.2024.12.005.
18. Ingber DE. Challenges and opportunities for human Organ Chips in FDA assessments and pharma pipelines. *Cell Stem Cell*. 2026 Feb 5;33(2):176–183. doi:10.1016/j.stem.2025.12.022. Epub 2026 Jan 20.
19. Hojo H, Tani S, Ohba S. Modeling of skeletal development and diseases using human pluripotent stem cells. *J Bone Miner Res*. 2024;40:5–19. doi:10.1093/jbmr/zjae178.
20. Takarada T, Nakazato R, Tsuchikane A, Fujikawa K, Iezaki T, Yoneda Y, Hinoi E. Genetic analysis of Runx2 function during intramembranous ossification. *Development*. 2016; 143:211–218. doi:10.1242/dev.128793.
21. Yamada D, Nakamura M, Takao T, Takihira S, Yoshida A, Kawai S, Miura A, Ming L, Yoshitomi H, Gozu M, Okamoto K, Hojo H, Kusaka N, Iwai R, Nakata E, Ozaki T, Toguchida J, Takarada T. Induction and expansion of human PRRX1+ limb-bud-like mesenchymal cells from pluripotent stem cells. *Nat Biomed Eng*. 2021;5:926–940. doi:10.1038/s41551-021-00778-x.
22. Yamashita A, Morioka M, Yahara Y, Okada M, Kobayashi T, Kuriyama S, Matsuda S, Tsumaki N. Generation of scaffoldless hyaline cartilaginous tissue from human iPSCs. *Stem Cell Reports*. 2015;4:404–418. doi:10.1016/j.stemcr.2015.01.016.
23. Yamashita A, Morioka M, Kishi H, Kimura T, Yahara Y, Okada M, Fujita K, Sawai H, Ikegawa S, Tsumaki N. Statin treatment rescues FGFR3 skeletal dysplasia phenotypes. *Nature*. 2014; 513:507–511. doi:10.1038/nature13775.
24. Li Q, Nikolova MT, Zhang G, Cervenkova I, Valigi F, Burri D, Plantier E, Mazzoleni A, Lamouline A, Schwaller J, Treutlein B, Martin I, García-García A. Macro-scale, scaffold-assisted model of the human bone marrow endosteal niche using hiPSC-vascularized osteoblastic organoids. *Cell Stem Cell*. 2025;32:1941–1958.e8. doi: 10.1016/j.stem.2025.10.009.
25. Tsutsumi R, Diez AN, Plunder S, Kimura R, Oki S, Takizawa K, Akiyama H, Mii Y, Takada R, Takada S, Eiraku M. Self-organized fingering instabilities drive the emergence of tissue morphogenesis in digit organoids. *bioRxiv*. 2025. doi: https://doi.org/10.1101/2025.08.31.673315.
26. Nguyen L, Motoike S, Zujur D, Yoshizawa K, Takashima Y, Uezumi A, Furuhashi K, Maruyama S, Jin Y, Toguchida J, Sakurai H, Ikeya M. Embryonic lineage-specific iPSC-derived mesenchymal stem/stromal cells exhibit different morphologies and intrinsic functions. *iScience*. 2026;29:114482. doi:10.1016/j.isci.2025.114482.
27. Hatzikotoulas K, Southam L, Stefansdottir L, Boer CG, McDonald M-L, Pett JP, et al.; arcOGEN Consortium; ARGO Consortium; DBDS Genomic Consortium; Estonian Biobank Research Team; FinnGen; Genes & Health Research Team; HUNT All-In Pain; Million Veteran Program; Regeneron Genetics Center; Zeggini E. Translational genomics of osteoarthritis in 1,962,069 individuals. *Nature*. 2025;641(8065):1217–1224. doi:10.1038/s41586-025-08771-z.
28. Oguchi A, Suzuki A, Komatsu S, Yoshitomi H, Bhagat S, Son R, Bonnal RJP, Kojima S, Koido M, Takeuchi K, Myouzen K, Inoue G, Hirai T, Sano H, Takegami Y, Kanemaru A, Yamaguchi I, Ishikawa Y, Tanaka N, Hirabayashi S, Konishi R, Sekito S, Inoue T, Kere J, Takeda S, Takaori-Kondo A, Endo I, Kawaoka S, Kawaji H, Ishigaki K, Ueno H, Hayashizaki Y, Pagani M, Carninci P, Yanagita M; ITEC Consortium; Parrish N, Terao C, Yamamoto K, Murakawa Y; ITEC Consortium Members. An atlas of transcribed enhancers across helper T cell diversity for decoding human diseases. *Science*. 2024 Jul 5;385(6704):eadd8394. doi:10.1126/science.add8394.
29. Aini H, Itaka K, Fujisawa A, Uchida H, Uchida S, Fukushima S, Kataoka K, Saito T, Chung UI, Ohba S. Messenger RNA delivery of a cartilage-anabolic transcription factor as a disease-modifying strategy for osteoarthritis treatment. *Sci Rep*. 2016 Jan 5;6:18743. doi: 10.1038/srep18743.
30. Zhang M, Fukushima Y, Nozaki K, Nakanishi H, Deng J, Wakabayashi N, Itaka K. Enhancement of bone regeneration by coadministration of angiogenic and osteogenic factors using messenger RNA. *Inflamm Regen*. 2023 Jun 20;43(1):32. doi:10.1186/s41232-023-00285-3.
31. Takihira S, Takao T, Fujisawa Y, Yamada D, Hanaki S, Inoue T, Otake S, Yoshida A, Yamada K, Miyazawa S, Nakata E, Ozaki T, Takarada T. Bioengineered chondrocyte-products from human induced pluripotent stem cells are useful for repairing articular cartilage injury in minipig model. *NPJ Regen Med*. 2025;10:31. doi:10.1038/s41536-025-00420-3.

骨・軟骨・筋科学 Update 2026年春号(第10号)

発行日：2026年4月1日

発行：JSBMR 一般社団法人日本骨代謝学会 The Japanese Society for Bone and Mineral Research

制作：国際医学出版株式会社