

報道関係各位

平成28年2月24日  
国立大学法人 東京医科歯科大学

## 「運動に応答する腱の遺伝子メカニズムの解明」 — 腱・靭帯の治療・修復、再生医療への応用が期待 —

### 【ポイント】

- 腱は運動や物理的刺激によって成熟します。
- 腱の成熟に必要な遺伝子と分子メカニズムを遺伝子改変マウスやラットの腱細胞を用いて解明しました。
- 腱・靭帯の治療・修復、および再生医療への応用が期待されます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科システム発生・再生医学分野の浅原弘嗣教授と嘉山智大特別研究生の研究グループは、東京慈恵会医科大学整形外科学講座との共同研究で、物理刺激と腱を構成するコラーゲンとプロテオグリカンの発現を結びつける遺伝子ネットワークを解明しました。この研究は国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)の戦略的創造研究推進事業(CREST)ならびに米国国立衛生研究所(NIH,NIAMS)の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Molecular and Cellular Biology に、2016年2月16日付でオンライン速報版が公開され、2016年4月に完全版が発表されます。

### 【研究の背景】

腱・靭帯の病気は若年者から高齢者まで問題となります。痛みを伴う炎症では長期の安静に加え頻回の注射が必要となります。腱・靭帯の断裂ではしばしば手術が必要となり、ギブスや装具による固定、長期の行動制限と厳しいリハビリが必須です。若い人では長期休職、関節の変形の進行、高齢者では健康寿命の短縮の原因となります。

腱・靭帯は血流に乏しく、再生・修復不良な組織です。断裂した組織は元の正常構造に戻すことが困難であり、瘢痕が代償的に組織の結合を保つ役割を果たしますが、その強度は正常の腱・靭帯には及ばないため、再断裂の原因となります。これらはスポーツ選手にとって長期離脱の原因となり、復帰まで

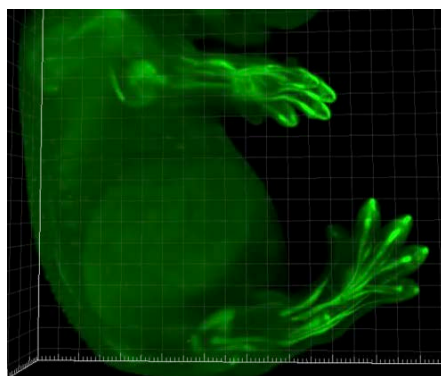


【図1】臨床で頻繁に遭遇する腱・靭帯の病気・怪我

時間を有し、パフォーマンスの低下や選手生命脅かすことも少なくありません。また、筋肉や骨によって引っ張られている腱・靭帯はしばしば退化し萎縮することもあります。

これらの現象などから腱・靭帯には力学的ストレスが重要であると示唆されてきました。しかし、腱・靭帯に重要な遺伝子が不明であったことから組織に加わる外力がどのように細胞内を伝達し、腱・靭帯遺伝子の発現へと繋がる原因の解明が急務となっていました。

以前、当研究室では腱・靭帯特異的遺伝子 Mohawk (*Mkx*) を発見し、報告しています (Ito et al., 2010)。この *Mkx* 遺伝子は腱を構成する I 型コラーゲンや腱線維を繋ぐプロテオグリカンの産生に必須な遺伝子です。そして *Mkx* ノックアウトマウスを作成した結果、腱・靭帯の菲薄化が確認され、さらにはこれらが関節の変形や炎症などにも関わることを示唆されています (Nakahara et al., 2013)。



【図2】*Mkx*-GFP の発現が腱で確認されました(マウス胚)

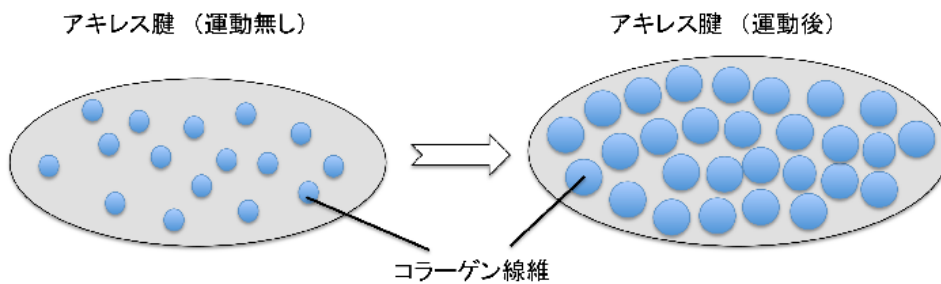


【図3】*Mkx* ノックアウトでアキレス腱の低形成が認められました (Ito et al., 2010)

我々は機械的刺激がこの腱・靭帯を制御する遺伝子 *Mkx* に影響すると考え、今まで不明であった遺伝子制御ネットワークの解明を目的としました。

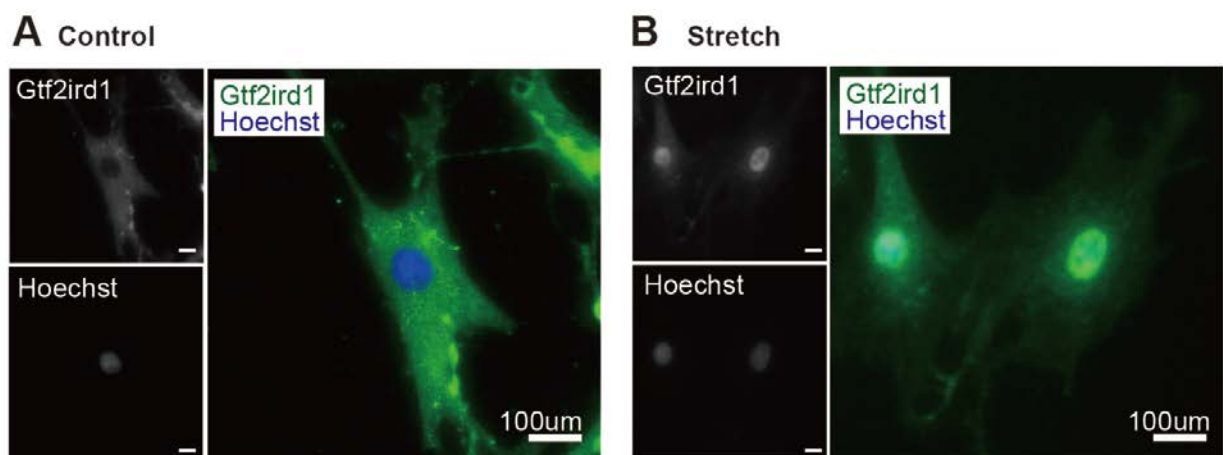
## 【研究成果の概要】

本研究ではマウスの適度なトレッドミル運動がアキレス腱で *Mkx* の発現を上昇させることが確認されました。また、I 型コラーゲンの発現も上昇し、コラーゲン線維の肥大化を認めました。さらにコラーゲン線維同士を繋ぐ役割を果たす Fibromodulin の発現も上昇することでコラーゲン線維密度の増加も確認されました。しかし *Mkx* ノックアウトマウスにおいては、同じ運動でも腱関連遺伝子の明らかな上昇は無く、コラーゲン線維径やコラーゲン線維密度の増加も認められませんでした。これらのことから *Mkx* 遺伝子は運動に应答し、腱の成熟に必要な遺伝子であることを明らかにしました。

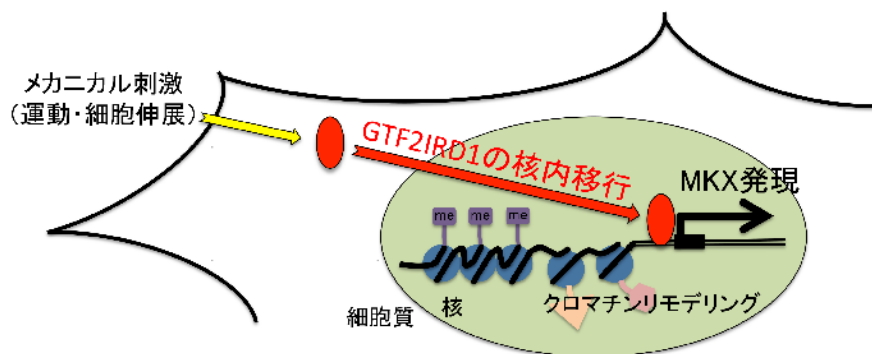


【図4】運動によるコラーゲン線維の肥厚と密度の増加(横断図)

この運動応答遺伝子 *Mkx* を制御する遺伝子を調べるためのスクリーニングで GTF2IRD1 遺伝子を同定しました。この遺伝子は通常、腱細胞では細胞質に存在しますが、物理的に引っ張ると、核内に移行することが確認されました。更に *Mkx* の上流領域に *Gtf2ird1* の結合領域を特定し、この領域においてクロマチンリモデリングが行われることを確認しました。これらのことから、腱細胞では外力刺激を感知し、*Gtf2ird1* 遺伝子が核内移行し *Mkx* を制御することで腱の成熟が促進されることが明らかとなりました。



【図5】Gtf2ird1 の細胞ストレッチ後の核内移行



【図6】メカニカルな刺激が GTF2IRD1 の核内移行を促し、MKX の転写を制御する

### 【研究成果の意義】

本研究において、はじめて M<sub>ck</sub> が機械的刺激に応答する遺伝子であることが明らかとなり、さらにその上流遺伝子まで同定することが出来ました。運動により腱関連遺伝子が上昇し、腱が成熟することは、断裂等の腱疾患の修復にも影響すると考えられることにより、適度なりハビリの重要性が再確認されました。腱の成熟はスポーツ選手のトレーニング、および断裂予防にも重要であると考えられます。さらに M<sub>ck</sub> は腱分化に重要であることから、現在は困難である人工の腱や靭帯の作成において不可欠であると考えられます。腱の成熟に必要な遺伝子とその分子メカニズムの解明は今後の臨床応用にも重要であり、またさらなる解析が期待されます。

Ito, Y., Toriuchi, N., Yoshitaka, T., Ueno-Kudoh, H., Sato, T., Yokoyama, S., . . . Asahara, H. (2010). The Mohawk homeobox gene is a critical regulator of tendon differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(23), 10538-10542. doi:10.1073/pnas.1000525107

Nakahara, H., Hasegawa, A., Otabe, K., Ayabe, F., Matsukawa, T., Onizuka, N., . . . Asahara, H. (2013). Transcription Factor Mohawk and the Pathogenesis of Human Anterior Cruciate Ligament Degradation. *Arthritis and Rheumatism*, 65(8), 2081-2089. doi:10.1002/art.38020

### 【問い合わせ先】

#### <研究に関すること>

東京医科歯科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 浅原弘嗣(アサハラ ヒロシ)  
TEL:03-5803- 5015 FAX:03-5803- 5810  
E-mail: asahara.syst@tmd.ac.jp

#### <報道に関すること>

東京医科歯科大学 広報部広報課  
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45  
TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272  
E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp