

【基盤研究(S)】

大区分 I



研究課題名 関節組織を繋ぐ要：腱・靭帯ホメオスタシスの分子メカニズムの解明

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

あさはら ひろし

浅原 弘嗣

研究課題番号： 20H05696 研究者番号：70294460

キーワード： 腱・靭帯、Mkx、運動機能、遺伝子発現

【研究の背景・目的】

腱は筋肉から骨へ力を伝達し、靭帯は関節の適切な可動性と安定性を維持する機能を有している。腱・靭帯は老化とともに組織の恒常性が失われ、その機能が低下する他、その損傷においては、再生能力に乏しいため、完全な機能回復が困難であり、アスリートはもちろん、一般人の日常生活における運動能力の低下の原因となることが多い。また、腱・靭帯の機能低下は、長期的に変形性膝関節症などの運動器疾患を引き起こすことも知られている。

近年、我々を含む複数の研究者によって、転写因子 Mkx が腱・靭帯に特異的に発現し、腱・靭帯の発生に重要な機能をもつことが示されてきた。

これらの知見に基づき、本研究計画においては、腱・靭帯の恒常性維持や再生メカニズムの解明のため、この転写因子 Mkx に注目し、複数の遺伝子改変マウス・ラット作製による研究と一細胞レベルの分子生物学的解析を有機的に組み合わせることで、Mkx を起点とした腱・靭帯における遺伝子発現ネットワークとその生理学的意義を明らかにする。

【研究の方法】

腱・靭帯組織に存在する細胞集団を同定するため、マウスアキレス腱を用いた、1細胞レベルでのトランスクリプトーム解析を行い、腱・靭帯を構成する、それぞれの細胞群を抽出、それぞれの細胞群の機能の特異的な遺伝子発現パターンより検討する。

特に腱組織の恒常性維持を担う腱細胞分画を抽出し、その細胞群において、Mkx を標的としたクロマチン免疫沈降-シークエンス解析、および Mkx 遺伝子のコンディショナルなノックダウンによるトランスクリプトーム解析などを行い、腱細胞における Mkx の遺伝子発現ネットワークを詳細に解析する。

個体レベルでは、腱・靭帯の成熟後の Mkx の機能をコンディショナル Mkx ノックアウトマウス・ラットを用いることで、分子生物学的、組織学的、生理学的に解析する。

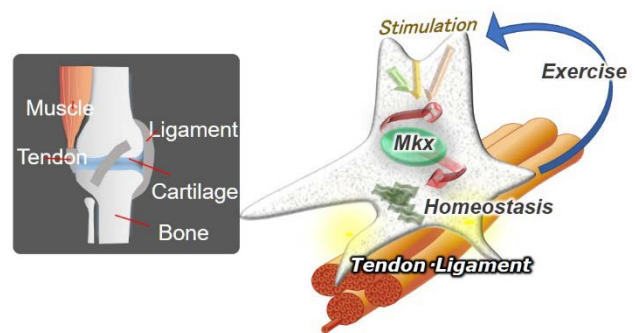
さらに、Mkx の遺伝子発現を強めるカスケードを探索し、その不活化による腱・靭帯の恒常性維持および組織再生の検討を行う。

【期待される成果と意義】

腱・靭帯の損傷の修復に重要な分子機構の解明は、将来的な再建・再生医療への足掛かりとなる可能性がある。

また、適切な運動刺激が運動器の機能向上に及ぼすメカニズムの解明は、動物の運動機能の生理学的な意義に重要な知見をもたらすと思われる。

以上、腱・靭帯の遺伝子・分子レベルでの解析は、運動を司る組織の統合的な理解に寄与し、ヒトの健康寿命の亢進に貢献することが期待される。



関節を構成する腱・靭帯の分子基盤の解明

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Nakamichi R, Ito Y, Inui M, Onizuka N, Kayama T, Kataoka K, Suzuki H, Mori M, Inagawa M, Ichinose S, Lotz M, Sakai D, Masuda K, Ozaki T, Asahara H. Mohawk promotes the maintenance and regeneration of the outer annulus fibrosus of intervertebral discs. *Nat Commun.* 7:12503. 2016
- ・ Suzuki H, Ito Y, Shinohara M, Yamashita S, Ichinose S, Kishida A, Oyaizu T, Kayama T, Nakamichi R, Koda N, Yagishita K, Lotz M, Okawa A, Asahara H. Gene targeting of the transcription factor Mohawk in rats causes heterotopic ossification of Achilles tendon via failed tenogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 113(28):7840-5. 2016

【研究期間と研究経費】

令和2年度～6年度 145,000千円

【ホームページ等】

<https://www.tmdusystemsbiomedicine.com/>