



第 433 回 つくば分子生命科学セミナー

TSUKUBA MOLECULAR LIFE SCIENCE SEMINAR

演題: 腱特異的転写因子 M_{kx} のノックアウトラット作成による腱組織の発生・恒常性維持機構の解析

演者: 浅原 弘嗣 先生 (あさはら ひろし)

東京医科歯科大学 医歯学総合研究科 システム発生・再生医学分野 教授

日時: 2017年1月25日 (水) 17:00~18:30

会場: イノベーション棟 8階 講堂

要旨:

腱・靭帯は身体の各組織を繋ぐロープのようなもので、この組織が全身の動きを支え、力を伝えることで、“動く”ことが可能になる。その発生・再生のメカニズムはまだ不明の点が多く、腱・靭帯の損傷や疾病の完全かつ早期の治癒は未だ困難である。私たちは腱・靭帯の再生の要となる遺伝子Mohawk (M_{kx})を同定し(1)、腱におけるマスター転写因子としての重要な機能を明らかにしてきた(2-5)。しかし、より詳細な生理学的、分子生物学的、組織学および医学的な研究においては、マウスより大型のラットでの遺伝子改変動物の作製と解析が必要となっていた。今回、遺伝子編集技術であるCRISPR/Cas9システムを導入することで、ラットの遺伝子を改変することに成功し、マウスでは困難であった研究を進めることができた(6)。M_{kx}が欠損すると全身の腱が脆弱になっていることがわかった。さらに、ノックアウトラットをさらに詳細に解析すると、出生後まもなくアキレス腱が骨化することが明らかになった(6)。このメカニズムとして、腱細胞に対する機械的な伸展刺激(メカノ刺激)が、M_{kx}という遺伝子スイッチを押すことで、腱・靭帯を守り、骨化を妨げることが示唆された(6)。さらに、このノックアウトラットから得られた十分量の腱細胞を用い、クロマチン免疫沈降と次世代シーケンサーを組み合わせた研究手法によって、腱を再生し維持する遺伝子のプログラムを詳細に明らかにした(6)。今回、ノックアウトラット(遺伝子を改変したラット)を作成することで、ノックアウトマウスでは十分解析できなかった、生理学的な検査や組織学的な解析、さらには最先端の分子生物学的な手法を用いた研究が可能となった。また、本研究は力学的刺激(メカノ刺激)が生体の中でどのように伝わるかという医学・生物学の大きなテーマにも新しい理解を与えた。この発見を応用することで、腱・靭帯にかかわる傷害や疾病の診断や治療が大幅に進むと考えられる。

文 献

1. Ito Y, et al. (2010) Proc Natl Acad Sci USA.
2. Nakahara H, et al. (2013) Arthritis Rheum.
3. Koda N, et al. (2016) Development.
4. Nakakichi R, et al. (2016) Nat Commun.
5. Kayama T, et al. (2016) Mol Cell Biol.
6. Suzuki H, et al. (2016) Proc Natl Acad Sci USA.

*TSMCセミナーは、フロンティア医科学専攻(修士)「医科学セミナーII」(担当:久武幸司)、生命システム医学専攻 & 疾患制御医学専攻(博士)「最先端医学研究セミナー」(担当:熊谷嘉人、島野仁)及び「医学セミナー」(担当:専攻各教員)の関連セミナーに相当します。

連絡先: 筑波大学医学医療系 高橋 智 (内線 7516、satoruta@md.tsukuba.ac.jp)

【筑波分子医学協会(TSMC)】HP <http://www.md.tsukuba.ac.jp/public/tsmm/>

TSMCセミナー担当 筑波大学医学医療系 塩見健輔(kshiom@md.tsukuba.ac.jp)