

転写コファクター Vgll2 による遅筋化制御機構の解析

本多賢彦 上田 健 古室暁義 天野恭志 岡田 斉
生化学教室

骨格筋を構成する筋線維は、収縮特性に基づいて遅筋線維と速筋線維に分類される。遅筋線維と速筋線維では代謝特性も異なるため、個々の筋肉における筋線維タイプの混在比は、筋機能の調節を介して個体の運動能力や代謝環境にも重大な影響を与える。また筋線維タイプや筋重量は筋使用の増減に応じて修飾されるため、それを制御する分子機構を理解することは生活習慣病予防などへの貢献が期待されている。TEADファミリー転写因子のコファクターである vestigial like family member 2 (Vgll2) は成熟動物において骨格筋に選択的に発現しており、Vgll2 の機能は骨格筋機能の制御に深く関与していることが推測されたが、生理的な機能の解析は十分に行われていなかった。そこで、この発表では、Vgll2 遺伝子を欠損するマウス (Vgll2 KO) を用いた解析を行って得られた、筋線維タイプ調節機構の検討結果について概説したい。まず安静時の筋機能について解析を行ったところ、Vgll2 KO マウス骨格筋において遅筋線維比率が低下し、持久力の低下も認めら

れることなどを見出した。次いで、筋使用の増加に伴う骨格筋の適応について検討したところ、協働筋切除を施した足底筋の重量および筋線維断面積は、野生型、KO マウスともに増加しており、Vgll2 の筋肥大への関与は薄いことが示唆された。一方、野生型マウスでは Myh7 や Myh2 などの遅筋に多く発現する遺伝子が顕著に増加し、遅筋線維比率も増加 (遅筋化) が認められたのに対し、KO マウスでは増加は認められなかった。この結果は、Vgll2 を介した転写調節機構が筋肉使用の増加によって活性化されることを示唆している。そこで、Vgll2 が活性化されるメカニズムについて培養筋芽細胞を用いた実験系で検討を行った。その結果、カルシウムイオンフォア投与時、Vgll2 は TEAD 転写因子依存的な転写活性を上昇させることが明らかになり、Vgll2 の上流シグナルについて示唆する興味深い知見を得た。現在は、Vgll2 の好氣的代謝制御への関与について解析を計画している。

Efficacy of antiretroviral therapy in HIV positive patients in Nepal

Sundar Khadka 尾村誠一 佐藤文孝 朴雅美 藤田貢
崎山奈美江 中村優美和 甲木蒼紫 角田郁生
微生物学教室

In Nepal, HIV is epidemic with a prevalence of 0.17% in 2016; the National Center for AIDS and STD, Kathmandu, Nepal, estimated 32,853 people living with HIV (PLHIV). The laboratory-confirmed number of HIV cases is 18,130 (55% of PLHIV), of which 13,069 HIV patients (72%) are on antiretroviral therapy (ART). ART is composed of nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI). NRTI-based drugs are tenofovir (TDF), lamivudine (3TC), emtricitabine (FTC) and zidovudine (AZT). NNRTI-based drugs are efavirenz (EFV) and nevirapine (NVP). In Nepal, a preferred option to initiate ART is a combination of TDF + 3TC/FTC + EFV; combinations of AZT + 3TC + EFV/NVP and TDF + 3TC/FTC + NVP are also used. We aimed to determine the efficacy of ART, for the first time, in Nepal nationwide by quantification of HIV RNA genome (viral load) using reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR).

We collected 5,756 blood samples from HIV patients on ART at the HIV reference unit,

National Public Health Laboratory, Kathmandu, Nepal. To quantify HIV RNA copies, we extracted viral RNA by the QIAamp Viral RNA Mini Kit (QIAGEN) or High Pure Viral Nucleic Acid Kit (Roche Diagnostic) and quantify the RNAs using an RT-PCR Corbett Rotor-Gene 6000, COBAS®TaqMan® 48 Analyzer.

The samples were categorized into “virological suppression” and “virological failure” when the viral load was less than and more than 1000 HIV RNA copies per mL, respectively. Among the samples, we found 5,173 (90%) virological suppression samples and 583 (10%) virological failure samples.

The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) has established the 90–90–90 goals for the HIV care cascade, aiming for 90% of PLHIV to know their status, of whom 90% link to and initiate ART and of whom 90% achieve virological suppression by 2020. Although the 90–90–90 goals will achieve virological suppression in 73% (90%×90%×90%) of PLHIV, Nepal currently achieved virological suppression in 36% (55%×72%×90%) of PLHIV.