

レニン-アンジオテンシン系の活性化はマウスにおいて メカニカルストレスによる膝変形性関節症を促進させる

山岸 孝太郎 墳本 一郎 橋本 和彦 大谷 和裕 赤木 将男
整形外科

【目的】 幾つかの統計学的研究は高血圧症と膝変形性関節症 (OA) との関連性を示している。本研究の目的はマウスにおいてメカニカルストレスにより引き起こされる膝 OA はレニン-アンジオテンシン系 (RAS) の活性化により促進されるか検討することである。

【方法】 ヒトレニン、ヒトアンジオテンシノーゲンの遺伝子導入されたつくば高血圧マウス (THM) と、C57BL/6マウスを8週齢よりトレッドミルにて強制走行させた (25m/分, 30分/日, 5日/週)。0, 2, 4, 6, 8週で屠殺し左膝関節軟骨変性を組織学的に評価し, 0, 4, 8週でアンジオテンシンIIタイプ1レセプター (AT1R), AT2R, 10型コ

ラーゲン (Col X), マトリックスメタプロテアーゼ13 (MMP-13) の発現を評価した。また, ウシ膝軟骨細胞を使い AT1R の下流シグナルである JNK, Src のリン酸化レベルを周期的圧負荷, アンジオテンシンII (AngII) の添加による変化を調べた。

【結果】 THM 走行群には優位に非走行群, C57BL/6マウス走行群と比べ軟骨変性が進み, AT1R, AT2R, Col X, MMP-13 の発現が軟骨細胞で促進された。JNK のリン酸化レベルは圧負荷, また AngII の添加により促進され, また相乗効果を認めた。

【結語】 遺伝子導入による RAS の活性化はマウスにおいてメカニカルストレスが引き起こす膝 OA 進行を促進させた。

テロメア損傷は, Sirtuin 遺伝子群の発現を抑制し, 肝線維化を促進する

天野 恭志 上田 健 太田 一成 古室 暁義 岡 尚宏 岡田 斉
生化学教室

テロメアの短縮化や機能障害は, 老化に伴う組織の線維化や幹細胞の機能低下, および早老症などの遺伝性疾患と深く関わっている。また, ミトコンドリアの機能不全は老化を促進し, 肝臓を含む様々な臓器や組織における老化に関連する疾患を誘導する。これまでの研究から, テロメアが損傷を受けると, エネルギー産生や抗酸化作用などのミトコンドリア機能が低下することが明らかになっているが, その機構については十分に明らかになっていない。

今回, 我々は, テロメラゼ欠損 (TKO) マウスにおけるテロメアの機能障害が, ミトコンドリア機能を制御する Sirtuin 遺伝子群の発現を抑制することを見出した。TKO マウスの肝臓における Sirtuin 遺伝子群の発現は, p53 依存的に, 転写や 3'UTR を介した翻訳制御, および翻訳後修飾の段階で抑制されていた。実際に TKO マウスで p53 を欠損させる

と, Sirtuin 遺伝子群の発現と活性が回復した。また, 老化やテロメアの損傷は, 肝線維化を促進すると考えられている。そして, マウス肝障害モデルでは, TKO により線維化が顕著に促進されることが明らかになっている。そこで, 四塩化炭素によって肝障害を誘導したマウスに対し, Sirtuin 活性促進物質であるニコチンアミドモノヌクレオチドを投与して, 肝線維化における Sirtuin の機能を検討した。その結果, TKO マウスのみならず, 野生型マウスにおいても肝線維化が抑制され, ミトコンドリア関連遺伝子の発現の抑制が回復した。以上のことから, Sirtuin の遺伝子発現はテロメアの下流標的因子として制御されており, Sirtuin を活性化させるとミトコンドリア機能が回復し, テロメア依存的な肝障害を含む慢性疾患を予防する可能性が考えられた。