

腱・靭帯形成の制御

宿南 知佐

京都大学 再生科学研究所 生体組織工学研究部門

運動器の連結の要となる腱・靭帯は栄養血管が極めて乏しいので、外傷などによって、一旦、損傷されると癒痕修復に移行し、機能的、生体力学的に十分に再生させることは困難である。とりわけ、靭帯の機能障害は変形性関節症の発症とも関連しており、運動器の中でも組織再生の重要な標的であると考えられている。しかしながら、長い間、特異的分子マーカーが知られていなかったため、腱・靭帯の形成や再生の分子機序に関する研究は立ち後れてきた。

近年、我々の研究グループは、II型の膜貫通型糖タンパク質 Tenomodulin が腱・靭帯を含む強靭結合組織に特異的に発現することを見出した。Tenomodulin は軟骨由来の血管新生抑制因子 Chondromodulin-I のC末端のシステインリッチな機能ドメインに高い相同性を有し、ヒトや齧歯類では317アミノ酸残基で構成されている。Tenomodulin のC-末端側のシステインリッチドメインでは、8つのうち7つのシステインが Chondromodulin-I と同じ位置に保存されていた。Tenomodulin のシステインリッチドメインを含むC-末端側116アミノ酸残基は、*in vitro*で血管内皮細胞の管腔形成を阻害し、*in vivo*では血管新生を抑制することにより悪性黒色腫の増大を阻害した。従って、Tenomodulin は、C-末端側に血管新生抑制活性を有する膜貫通型の血管新生抑制因子であると考えられる。

胚発生過程では、Tenomodulin の発現は腱・靭帯形成に伴って誘導され、成熟した腱細胞で高いレベルで発現している。一方、basic helix-loop-helix型転写因子である Scleraxis は、腱、靭帯細胞だけでなく前駆細胞でも発現している。ニワトリ胚の肢芽で Scleraxis を過剰発現させても異所性の腱や靭帯は形成されないが、後肢腱の腱細胞における Tenomodulin の発現は促進された。Scleraxis のノックアウトマウスでは、腱に重篤な異常が認められるが、腱・靭帯そのものは形成されることから、腱や靭帯細胞への分化を制御する転写因子が他に存在することが強く示唆されている。そこで、現在、Tenomodulin の腱・靭帯特異的な発現を調節するエ

ンハンサーの同定、そこに結合する転写因子の解析を進めている。マウスの *Tenomodulin* 遺伝子は、7つのエクソンから構成されているが、LacZ reporter を用いたトランスジェニックマウスの解析から、これまでにプロモーター近傍とイントロン2の中に、*Tenomodulin* の腱・靭帯特異的な転写を制御する領域があることを見出している。

本講演では、**Tenomodulin** の血管新生抑制活性、転写制御に関する解析を含めて、腱・靭帯形成の制御に関する最近の知見を中心に概説する。