

論文の要約

報告番号	甲 医 第 1239 号	氏名	殿谷 一朗
学位論文題目	Osteoactivin Attenuates Skeletal Muscle Fibrosis after Distraction Osteogenesis by Promoting Extracellular Matrix Degradation/Remodeling		
<p>【目的】骨延長術は四肢短縮・変形などの治療として用いられる。しかし、骨格筋の延長によるコラーゲンをはじめとする細胞外マトリクスの増加、つまり骨格筋線維化により筋性拘縮や筋力低下などの合併症が起こる。四肢延長は成功したものの、日常生活動作に支障をきたすことがしばしばある。オステオアクチビンは 1 型の糖膜蛋白で、脱神経、尾懸垂などの状態に反応して活性化され、その細胞外ドメインが骨格筋において遊走線維芽細胞での matrix metalloprotease (MMP) -3、MMP-9 の遺伝子発現・蛋白産生を介して、骨格筋線維化を軽減させる可能性が示唆されている。本研究では、マウスの下腿骨延長モデルを用いて、オステオアクチビンが骨延長術の骨格筋に与える効果を検討した。</p> <p>【方法】8 週齢のオステオアクチビンを過剰発現させた遺伝子改変型マウス、野生型マウスの脛骨に創外固定を装着、骨切り術を施行した。1 週間より 0.42 mm/日にて 2 週間骨延長を行い、術後 0、2、4、6、8 週の各時点において足関節角度 90 度で腓腹筋へ経皮的電気刺激を加え、筋収縮能を反映する足関節底屈自動トルク、筋緊張を反映する足関節底屈受動トルクを測定し、機能的評価を行った。また、各時点において腓腹筋を採取し、組織学的解析を行った。さらに、骨格筋線維化の指標として骨格筋中のヒドロキsproリン含有量を測定した。細胞外マトリクスのリモデリングの指標として MMP-3、MMP-9 の遺伝子発現・蛋白産生を解析した。</p> <p>【結果】筋湿重量、筋線維横断面積、足関節底屈自動トルクは野生型群、遺伝子改変型群とも術後 2、4 週で減少し、術後 6、8 週で漸増した。両群間に有意差はなかった。足関節底屈受動トルクは、両群とも術後 2、4 週で増加した。術後 6、8 週で減少したが、遺伝子改変型群において術後 8 週で野生型群より有意に減少していた。骨格筋線維化は、両群とも術後 2、4 週で増加した。術後 6、8 週で減少したが、遺伝子改変型群において術後 8 週で野生型群より有意に減少していた。MMP-3、MMP-9 の遺伝子発現は、遺伝子改変型群において術後 2、4 週で野生型群より有意に増加していた。さらに MMP-3、MMP-9 の蛋白産生は、遺伝子改変型群において術後 2、4、6 週で野生型群より有意に増加していた。</p> <p>【考察】本研究では、骨延長術により活性化されたオステオアクチビンが、遊走してきた線維芽細胞における MMP-3、MMP-9 の遺伝子発現・蛋白産生を促すことにより、コラーゲンをはじめとする細胞外マトリクスのリモデリングを亢進させている可能性が示唆された。またそれに伴い、骨延長術後の骨格筋線維化が軽減し、増加した筋緊張が軽減し、骨格筋に柔軟性をもたらしている可能性が示唆された。</p>			