

ストレス活性化miR-204は軟骨細胞の 老化表現型を制御して、変形性関節症の発症を促進する

Kang D, Shin J, Cho Y, et al.

Stress-activated miR-204 governs senescent phenotypes of chondrocytes to promote osteoarthritis development.

Sci Transl Med. 2019 ; 11. pii : eaar6659.

変形性関節症(OA)の病因は多因子性であり、年齢などの全身的要因と過剰な体重や関節の不安定性に起因する機械的ストレスなどの局所的要因が関与する。加齢と過度の機械的ストレスは、軟骨細胞での酸化ストレスの蓄積を促進し、細胞の老化、脱分化およびアポトーシスを引き起こすことが明らかになってきた。

軟骨基質の進行性の喪失は、OAの発症に繋がる。軟骨細胞による軟骨特異的基質の産生の減少および異化メディエーターの分泌の増加の結果として、軟骨基質の恒常性はOA軟骨で障害される。軟骨細胞の老化は、OA進行中の軟骨基質代謝のこのような不均衡を促す重要な細胞イベントと考えられており、老化作用に対するアプローチは、異化メディエーターの源を絶つことにより、OAの進行を効果的に防ぐ。

マイクロRNA(miRNA)は、シード配列を介して標的mRNAの3'非翻訳領域と塩基対合することにより遺伝子発現を調節する内因性非コードRNAである。miRNAによる遺伝子調節は、発生など多くの不可欠な生物学的プロセスで極めて重要な役割を果たしており、その調節不全は様々な疾患に関連している。miRNAの発現パターンの違いはOAの発症機序において注目されており、軟

骨基質分解酵素や炎症性サイトカインなどのOA関連遺伝子を標的とするいくつかの重要なmiRNAの同定に繋がった。OA軟骨における著しくアップレギュレートされたmiRNAとして、miR-204が同定された。miR-204は、老化シグナルに応答して、転写因子GATA4およびNF- κ Bによって誘導された。さらにアップレギュレートされたmiR-204は、硫酸化プロテオグリカン(PG)生合成経路の複数の成分を同時に標的とし、PG同化作用を効果的に遮断した。miR-204をマウス膝関節に投与すると自発的な軟骨喪失とOAの発症を引き起こしたが、一方で実験的に作製したOAモデルにおいてmiR-204を阻害すると、軟骨におけるPG合成の回復と炎症性老化関連分泌表現型(SASP)因子の抑制を伴い、OAを改善させた。本研究はOA軟骨の大きく乱れた軟骨基質恒常性の根底にあるストレス活性化老化経路を解明した。これらは、老化した軟骨細胞における軟骨基質合成と炎症性表現型間の不均衡を緩和することを目的とした新たなOA治療法の開発に向けての有益な知見である。

神戸大学大学院医学研究科外科系講座整形外科

黒田 良祐