

マウス胎仔皮膚におけるヒアルロン酸関連遺伝子の発現について

今 淳
青森県立保健大学

Key Words ①ヒアルロン酸 ②胎仔創傷治癒 ③遺伝子発現

I. はじめに

肝臓などの一部の臓器を除き、哺乳類の臓器は強い損傷を受けると再生できず、瘢痕を残して治癒する。これを成獣創傷治癒機構という。その一方で、哺乳類の胎仔期のある時期までは、酷い損傷を受けても瘢痕一つ残さずに完全に臓器が再生できる機構が存在する。これを胎仔創傷治癒機構という。胎仔創傷治癒機構を制御している代表的な物質の一つはヒアルロン酸であり、胎仔創傷治癒機構における皮膚のヒアルロン酸含量は、成獣創傷治癒機構におけるヒアルロン酸含量と比較して多いことが知られている。また、ヒアルロン酸を生体内に投与すると、臨床的にも瘢痕形成は抑制されることも知られている¹⁾。

II. 目的

今回筆者は、ヒアルロン酸の生合成に関わる3種類のヒアルロン酸合成酵素 (Has-1, -2, -3) 及び異化分解に関わるヒアルロニダーゼ (Hyal-1, -2, -3) の遺伝子発現が胎仔創傷治癒機構をどの様に制御されているのかを解析した。特に臓器損傷における初期の段階で分泌され、創傷治癒機構を促進させる炎症性サイトカインの TNF- α 及び IL-1 β による発現変動を中心に解析した。

III. 研究方法

1) 細胞培養

胎仔創傷治癒機構を認める胎生 14.5 日のマウス及び成獣創傷治癒機構を認める新生児マウスの真皮線維芽細胞を培養し、以下の解析に使用した。最初に、各マウスの真皮線維芽細胞に炎症性サイトカインの TNF- α 及び IL-1 β を添加し、37°C で 24 時間反応させた。反応後に培地を回収し、培地中に遊離しているヒアルロン酸を定量した。次に TNF- α 及び IL-1 β で刺激した各マウス真皮線維芽細胞の RNA を抽出し、reverse transcriptase により cDNA を合成した。次いで cDNA を template として、ヒアルロン酸合成酵素 (Has-1, -2, -3) 及びヒアルロン酸分解酵素であるヒアルロニダーゼ (Hyal-1, -2, -3) の各遺伝子の発現変動をリアルタイム PCR 法により定量化した。

IV. 結果・考察

胎仔創傷治癒機構を認める胎生 14.5 日マウスの真皮線維芽細胞の培地中には、成獣創傷治癒機構を認める新生児マウスより多くのヒアルロン酸が存在していた。この機序を明らかにするため、各マウスにおけるヒアルロン酸合成酵素の遺伝子発現を解析した。炎症性サイトカインで刺激していないコントロールの真皮線維芽細胞では、両

マウスとも Has-2 遺伝子が最も強く発現していた。マウス間で比較すると Has-2 遺伝子で差異を認め、胎生 14.5 日マウスでは新生児マウスより非常に強く発現していた。また、炎症性サイトカインで細胞を刺激すると、マウス間での各ヒアルロン酸合成遺伝子の反応性の差異は認めなかった。

次にヒアルロニダーゼ遺伝子の発現を解析した。胎生 14.5 日マウスにおけるコントロールの真皮線維芽細胞では Hyal-1 が、一方新生児マウスでは Hyal-2 遺伝子が最も強く発現しており、各マウスで異なっていた。個々の遺伝子の発現量を両マウス間で比較すると、予想に反して、胎生 14.5 日マウスでは全てのヒアルロニダーゼ遺伝子の発現が新生児マウスよりも増強していた。しかも炎症性サイトカインに対する感受性もマウス間で異なっていた。

以上から、胎仔創傷治癒機構においてヒアルロン酸含量が多いことは、胎仔創傷治癒機構では成獣創傷治癒機構よりもヒアルロン酸合成酵素遺伝子及びヒアルロニダーゼ遺伝子の両方の発現は促進するが、そのバランスで異化分解よりも生合成の機構の方に強く傾いているために生じている可能性が考えられた。

VI. 文献

1)Kon A: Trends in Glycosci & Glycotech, 22, 68-79 2010.

VII. 発表

1)田中 翠,今 淳:胎仔創傷治癒機構におけるヒアルロン酸関連遺伝子の発現調節, 2013 年度青森県保健医療福祉研究発表会, 青森.
