

in vivo モデルでの腱の発達における メカニカルストレスの役割： スコーピングレビュー

埼玉県立大学大学院 博士後期課程大学院生 宇佐美優奈さん（第一著者）と、飯島弘貴助教（Harvard Medical School/Schoen Adams Research Institute at Spaulding：本学理学療法学科卒業生）、本学大学院 国分貴徳准教授（責任著者）のグループは、これまで明らかにされている腱発達メカノバイオロジー研究に関する知見に関して、メカニカルストレス^{*1}の定義、役割の視点からスコーピングレビュー^{*2}形式でまとめ、総説論文として公開しました。腱組織の発達においては、遺伝学的に制御された遺伝子発現に加え、機械的刺激いわゆるメカニカルストレスが必要とされています。スクリーニングにより選別された該当論文 16 本の中では、メカニカルストレスを操作するモデルとして遺伝子操作や外科的介入により筋収縮調整を行うモデルが多数を占めていました。さらに、メカニカルストレスの欠如は、腱発達に関連する転写因子^{*3}の発現減少につながっており、この結果から胚から生後初期にかけての腱の発達においては、メカニカルストレスが関連遺伝子の発現や物理的特性の成熟の促進などといったいくつかの役割を持つことが示唆されました。一方で、メカニカルストレスを制御する動物モデルの種差や方法論的な異質性が確認されたことから、今後、本分野の包括的な理解を確立するためには、メカニカルストレスを調整するモデルの方法論の共通性が必要であると指摘しました。さらに、動物種を超えた発生過程の時系列的変化をまとめることが、腱発生におけるメカノバイオロジー機構の本質理解に役立つと考えられ、今回まとめられた知見が、腱の発生・運動生物学およびメカノバイオロジーの分野における今後の研究の礎となることが期待されます。

この成果は、2023年11月10日に *Developmental Dynamics* 誌のオンライン速報版で公開されました。

1. ポイント

- 腱発達メカノバイオロジー研究に関する知見を統合するため、胎生期から生後早期の実験動物モデルによる腱発達研究の中から、腱に加わるメカニカルストレスをコントロールすることで腱発達への影響を探索している論文を網羅的に検索・抽出した。
- 腱発達過程におけるメカニカルストレスの必要性については、一定の肯定的結果が認められる一方で、この影響を精査するための方法論には現時点ではコンセンサスが欠如していた。
- 動物種を超えた発生過程における腱メカノバイオロジーの時系列的変化をまとめ、既存の知見を概観した共通性を確立していくことがこの分野の発展には不可欠であることを示唆。

2. 研究背景

腱は筋と骨の間に位置し、筋収縮力を骨へ伝え関節運動を可能とする役割を持つ結合組織です。発生段階において、腱は筋肉の収縮や骨の成長による引張力などのメカニカルストレスに繰り返しさらされ、発生過程から老年期までを通じてこれらストレスへの耐久性が要求されます。これまで発生期の腱ではメカニカルストレスが加わることで、生物学的遺伝子が発現し、腱前駆細胞の分化過程を制御しているとされてきました。しかし、現在の知見は、胚発生から生後早期の腱の発達においてメカニカルストレスがどのように腱の発達を調節しているのかについて、統一したモデルでは十分に検証されてきません。

した。よって、本レビューでは、これまで明らかにされている腱発達メカノバイオロジー研究に関する知見を、メカニカルストレスの定義、役割の視点からスコーピングレビュー形式でまとめました。

3. 研究内容

本レビューでは、スコーピングレビュー方式を採用し、(1)腱の発達に対するメカニカルストレスを調節するための現在の動物モデルと介入を要約、(2)現在の文献における腱発生初期から発現が見られメカニカルストレスに応答し腱成熟に重要とされる転写因子 Scleraxis (Scx) の発現制御を中心としたメカニカルストレスの役割を定義する、さらに、(3)腱の分化と成長に対するメカニカルストレスの影響に基づいた将来の方向性を提言すること、を目的としました。

そのため本レビューでは、(1)胎生期および出生後（出生日から4週間以内）の動物、(2)腱に対するメカニカルストレスを増加または減少させる介入、および(3)結果としての腱の発達を評価していることを研究抽出の条件とし、論文検索データベース PubMed での検索を実施しました。その後検索結果の論文の中から、異なる2名の評価者によるタイトル・抄録の確認、本文を確認した上で、真に合致する論文を選定し、研究結果の統合を行いました。

結果として、データベース検索で651件の論文がヒットしました。各段階のスクリーニング審査の結果、包含基準を満たす論文は16件残りました。本レビューで収集されたデータにおいては、メカニズムを解明するための研究において使用される動物種としてはマウス・ラット、ヒヨコ、ゼブラフィッシュが採用されていました。メカニカルストレスを減少させるモデルとしては、麻痺による筋収縮減少、筋切除による筋腱の物理的接続がもたらす伸張の減少、後肢を非荷重にすることでの荷重ストレスの減少モデルが報告されていました。一方、メカニカルストレスを増加させるモデルは、外的な電気刺激や薬剤による筋収縮増加、正常な発達過程で獲得する荷重ストレスによりメカニカルストレスのコントロールがなされていました。(図1)以上の結果から、腱に加えられるメカニカルストレスが腱発達におよぼす影響に関する現在までの研究では、方法論的なコンセンサスが欠如している事実が明らかとなりました。これらの研究の多くは、胎生後期の腱発生において、Scxをはじめとしたいくつかの関連因子の発現を誘導するためにメカニカルストレスが必要であることを明らかにしています。また、メカニカルストレスを増加させると腱の物理的特性が向上することが確認されました。しかしながら、結果にはいくつかの矛盾が観察され、動物種や介入方法の違いに起因するものと考えられました。(図2)

また、動物種を超えた発生過程の時系列的变化をまとめる必要性が整理されておらず、この分野の発展には不可欠であることが示唆されました。さらに、腱の発生においてメカニカルストレスが必要とされる理由であるメカニズムについては十分な知見が得られていないことがわかりました。よって本総説が今後の腱メカノバイオロジー研究の基礎となり、包括的な理解が得られることが期待されます。



図1 : 動物種ごとの介入方法一覧

メカニカルストレスの減少モデルとして荷重ストレスの減少、外科的介入や遺伝子操作による麻痺が生じることでの筋機能障害、筋腱接続の欠如による物理的な伸張ストレスの減少があり、一方、増加モデルとしては電気刺激や薬剤注入による筋収縮増加、正常に獲得する四肢荷重が挙げられた。

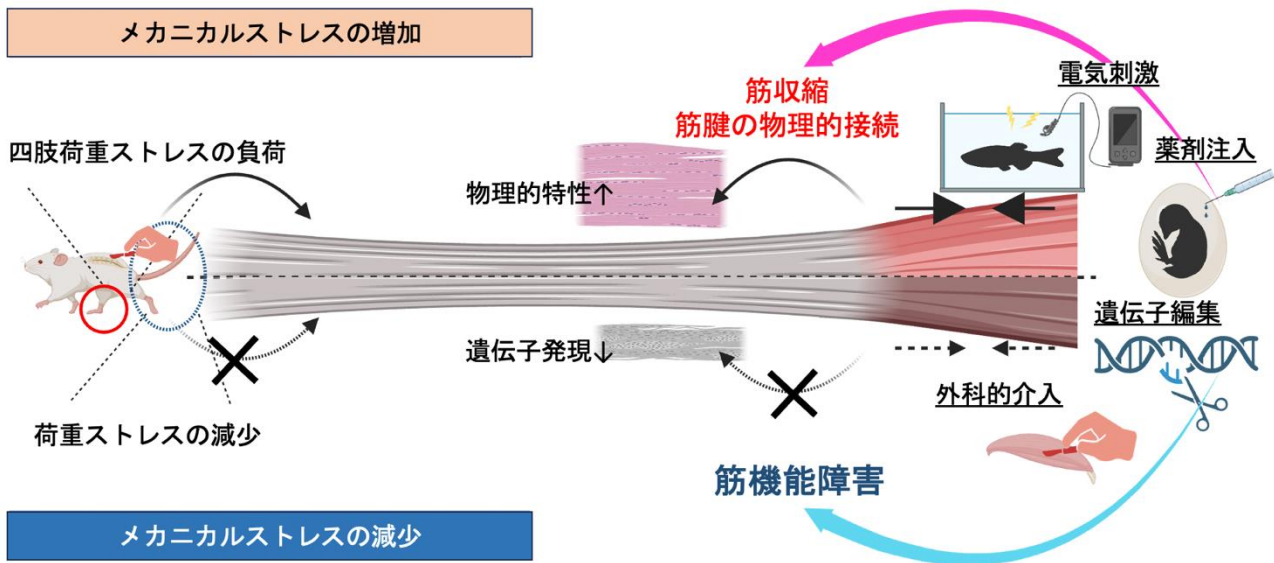


図2：介入方法とその影響

メカニカルストレスが減少すると腱発達に關与する遺伝子やタンパク発現の減少が見られ、増加させた場合は物理的特性の向上が見られることが明らかとなった。一方で、それらの結果にはモデル間・動物種間を超えるばらつきが見られ、方法論的な統一性や動物種をまたいだ成長過程の時系列変化の理解が必要とされることが示唆された。

4. 用語解説

※¹メカニカルストレス

細胞や組織が体内で受ける機械的刺激。

※²スコーピングレビュー

幅広い知見を網羅的に概観することを主な目的とし、検索手順やデータ抽出の方法を明確にした上で、研究データを統合する方法。

※³転写因子

遺伝子の発現を制御するタンパク質。

5. 謝辞

本研究は科研費 国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(A)（助成番号：19KK0411）の助成を受け実施されました。

6. 論文情報

掲載誌名：Developmental Dynamics

論文タイトル：Exploring the role of mechanical forces on tendon development using in vivo model: A scoping review

著者・所属：Yuna Usami¹, Hiroataka Iijima^{2,3}, Takanori Kokubun^{1,4}

¹Graduate School of Health, Medicine, and Welfare, Saitama Prefectural University, Koshigaya, Japan.

²Discovery Center for Musculoskeletal Recovery, Schoen Adams Research Institute at Spaulding, Charlestown, Massachusetts, USA.

³Department of Physical Medicine & Rehabilitation, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA.

⁴Department of Physical Therapy, School of Health and Social Services, Saitama Prefectural University, Koshigaya, Japan.

DOI : doi.org/10.1002/dvdy.673

URL : <https://anatomypubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/dvdy.673>

7. 問い合わせ先

埼玉県立大学大学院 保健医療福祉学研究科/保健医療福祉学部 理学療法学科
准教授 国分 貴徳

E-mail : kokubun-takanori@spu.ac.jp

*"at"を@に変更してください。