

[最近のトピックス]

軟骨細胞の生存に関わる低酸素応答因子と栄養輸送担体について

高橋 昌己, 坂倉 康則

北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系解剖学分野

軟骨内骨化は鋳型である硝子軟骨から骨に置換するもので、それは軟骨細胞の肥大化、基質軟骨の石灰化と吸収、その後の血管侵入に伴う骨芽細胞の分化によって生じる。軟骨組織は無血管組織で、実質的に低酸素状態にある。一般的に、酸素欠乏状態における細胞の代謝は、異化的代謝から嫌氣的解糖系への移行や血管新生の誘導をとともなう。しかし、低酸素環境下で軟骨細胞がどのように代謝エネルギーを産生し、生存するかはよく分かっていない。

酸素濃度の変化に応答する転写因子に低酸素応答因子(HIFs)が知られている。HIFsのうちHIF-1 α は細胞内酸素濃度に強く依存する。HIF-1 α は正常の酸素環境下ではユビキチン-プロテアソーム系で分解されるが、低酸素状態では安定し核内に移行する。一般に、低酸素はHIF-1 α を介して細胞の生存とアポトーシス、グルコースの輸送と代謝、血管新生に関与する遺伝子発現を誘導・制御することが知られている。

細胞内への栄養の供給はグルコース輸送担体(GLUTs)がよく知られており、グルコースやフルクトースなどの単糖を効率よく取り込む。軟骨組織ではGLUT1, 3, 5, 9の発現が報告されている。GLUTs以外の栄養輸送担体にモノカルボン酸輸送担体(MCTs)が知られている。MCTsは乳酸やピルビン酸などのモノカルボン酸を水素イオンと共輸送する輸送担体である。MCTsは解糖系で産生された乳酸やピルビン酸を細胞外に運び、細胞内のpHをコントロールする働きがあるといわれている。しかし、乳酸やピルビン酸を栄養源にしている組織も多数知られており、乳酸を細胞間でやり取りする「乳酸シャトル」がさまざまな組織で見られる¹⁾。軟骨組織ではMCT 4の発現が報告されているだけで不明な点が多い。そこで、マウスの軟骨内骨化における軟骨細胞におけるHIFsと栄養輸送担体の発現を免疫組織化学的に検索し、軟骨細胞の代謝や生存がどのように行われているか検討した。

1週齢から24週齢マウス脛骨の軟骨内骨化における軟骨細胞のHIFsとGLUTsの発現を調べたところ、どの週齢でも肥大軟骨細胞でHIF-1 α の発現が強くみられ、そ

れとほぼ一致してGLUT 3の発現が強くみられた(図1)。さらに血管侵入を誘導する血管内皮増殖因子(VEGF)、破(軟)骨細胞の分化に関わるRANKLが肥大軟骨細胞で認められた。このことから、軟骨細胞はHIF-1 α によってGLUT 3の発現を上昇させ、低酸素状態であってもグルコースを活発に細胞内へ取り込むことで細胞の生存を維持し、同時に進行する骨髄側からの血管侵入の誘導と軟骨基質の吸収を促していることが示唆された。

MCTsの発現の検討は現在進行中であるが、マウスのメッケル軟骨において乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)の活性がみられる報告²⁾もあることから、乳酸やカルボン酸が軟骨細胞の代謝に深く関わっていると予想している。軟骨細胞の肥大化に伴ってMCTの発現に違いがあった場合、乳酸シャトルの有無の検討を考慮することや、週齢が進むにつれてMCTの発現に違いがあった場合、代謝経路の変遷も検討する必要があるだろう。

参考文献

1) Bergersen LH. Is lactate food for neurons? Comparison of monocarboxylate transporter subtypes in brain and muscle. *Neuroscience* 145: 11-19, 2007.

2) Sakakura Y, Shibui T, Irie K, Yajima T. Metabolic mode peculiar to Meckel's cartilage: immunohistochemical comparisons of hypoxia-inducible factor-1 α and glucose transporters in developing endochondral bones in mice. *Eur J Oral Sci* 116: 341-352, 2008.

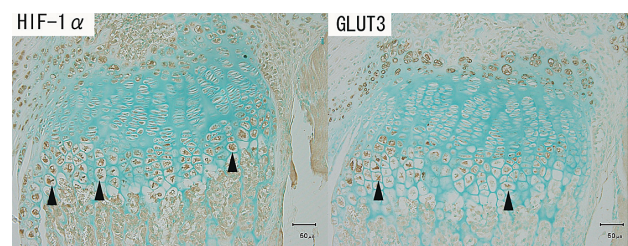


図1 4週齢におけるマウス脛骨近位骨端部の免疫組織学的染色。矢印：肥大軟骨細胞における抗体の発現を示す。