

提供日 2025/5/12

タイトル マグネシウムイオンが筋幹細胞を
活性化-骨格筋の再生促進による健康長寿延伸
に期待-

担当 静岡県公立大学法人 静岡県立大学
発信担当者 054-264-5130



静岡県立大学記者提供資料

マグネシウムイオンが筋幹細胞を活性化 -骨格筋の再生促進による健康長寿延伸に期待-

静岡県立大学薬学部 統合生理学分野 原雄二 教授、平野航太郎 助教のグループは、骨格筋の再生を担う筋幹細胞（筋衛星細胞）におけるマグネシウムイオンの流入が筋衛星細胞の活性化を誘導する最初のステップとなり、筋再生を引き起こすことを見出しました。本成果は、「Science Advances」 電子版に2025年4月4日付で掲載されました。

私たちの体は骨格筋の働きによって運動することができますが、骨格筋を構成している筋線維はたえず物理的な負荷に伴う損傷を受けており、継続的な筋機能の維持のために筋線維を修復・再生する必要があります。骨格筋に存在する幹細胞（筋衛星細胞）は、筋損傷時に活性化され、筋線維の修復・再生を引き起こしますが、筋衛星細胞の活性化をもたらす機構は明らかではありませんでした。

今回、平野航太郎助教、薬学科卒業生・中林千華さん、薬学科5年生・佐々木万緒さんらは、筋衛星細胞内部へのイオン流入機構に着目し、TRPM7 とよばれるイオンチャネルが筋衛星細胞の活性化を誘導し、筋線維再生に重要な役割をはたすことを明らかにしました（概要図）。遺伝子改変マウスの作出・解析の結果、*Trpm7* 欠損マウス由来の筋衛星細胞は活性化を誘導できず、筋線維の再生が著しく損なわれました。さらに TRPM7 イオンチャネルはマグネシウムイオンを細胞内に流入させることで、筋再生をつかさどる情報伝達経路を活性化させることを明らかにしました。

骨格筋の再生不良は筋ジストロフィーなどの骨格筋疾患の発症にも関連するだけでなく、筋線維の機能維持を通じて私たちの生活の質の維持にも大きく関与しています。本研究成果をもとに、TRPM7 イオンチャネルやマグネシウムイオンを標的とした創薬研究が進展することで、加齢に伴う筋機能低下の予防や治療による健康寿命の延伸につながるものと期待されます。

【研究内容のポイント】

- ・骨格筋の再生には TRPM7 イオンチャネルが必要であることを発見しました
- ・TRPM7 を介したマグネシウムイオンの細胞内への流入が、骨格筋幹細胞の活性化に関わる様々な応答をもたらすことを明らかにしました

【掲載論文】

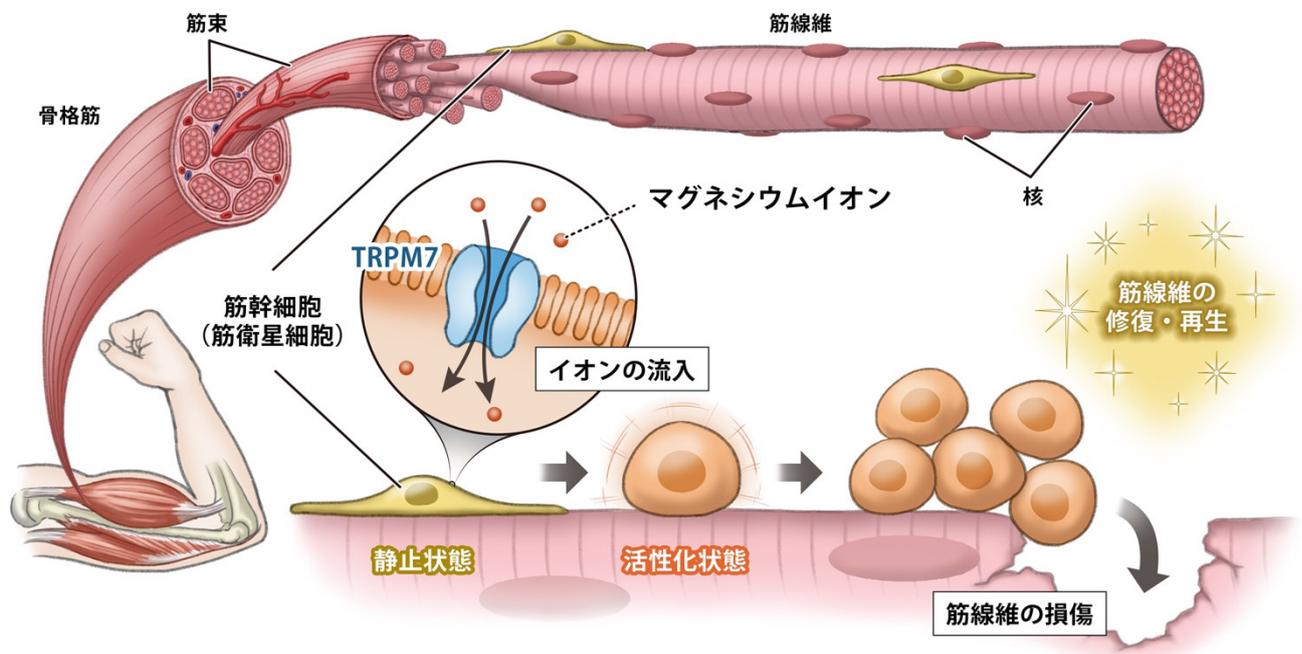
Kotaro Hirano, Chika Nakabayashi, Mao Sasaki, Miki Suzuki, Yuta Aoyagi, Kaori Tanaka, Akira Murakami, Masaki Tsuchiya, Eiji Umemoto, Shuji Takabayashi, Yasuo Kitajima, Yusuke Ono, Takehisa Matsukawa, Masayuki Matsushita, Yasuyuki Ohkawa, Yasuo Mori, & Yuji Hara
 Mg^{2+} influx mediated by TRPM7 triggers the initiation of muscle stem cell activation
Science Advances, 11(14): eadu0601. DOI: 10.1126/sciadv.adu0601.

【論文URL】

<https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.adu0601>

【概要図】

TRPM7によるマグネシウムイオン流入が、骨格筋幹細胞の活性化を介して筋線維の修復・再生をもたらす



【研究成果の社会的意義】

骨格筋の再生は、筋線維の機能維持を通じて私たちの生活の質の維持に大きく関与するとともに、筋再生不良にともない筋ジストロフィーをはじめとする骨格筋疾患の発症にも関連しています。骨格筋の機能は私たちの運動や呼吸能力だけでなく、からだ全体の機能を維持するうえでも重要な役割を果たしています。また加齢に伴う筋機能低下は、寝たきり状態や認知機能の低下など大きな社会問題を引き起こしています。本研究成果をもとに、TRPM7 イオンチャネルやマグネシウムイオンを標的とした創薬研究が進展することで、加齢に伴う筋機能低下の予防や治療による健康長寿延伸につながるものと期待されます。

【研究の概要（詳細内容）】

骨格筋は運動器官としての機能のみならず、生理活性物質の産生やエネルギー代謝など、生体恒常性の維持に重要な働きを有しています。骨格筋を構成する筋線維はたえず物理的な負荷

を受けており、継続的な筋機能の維持のためには、筋線維に導入された損傷を速やかに修復し筋線維を再生する必要があります。筋衛星細胞は骨格筋組織に内在する幹細胞として機能します。筋衛星細胞は通常時は静止状態を維持していますが、筋損傷時に活性化され細胞増殖や細胞分化が誘導されることで、細胞融合能を有する筋芽細胞を産生します。筋芽細胞は互いに融合し合うことで長大な多核細胞である筋線維を再生するとともに、損傷部位に融合し筋線維の修復をもたらします。これまでの研究により筋線維の再生・修復機構は解明されつつありますが、筋再生の最も初期の応答といえる筋衛星細胞の活性化をもたらす機構は長らく明らかではありませんでした。

静岡県立大学薬学部 原雄二教授、平野航太郎助教のグループは、「筋衛星細胞に掛かる物理的な力が筋再生を促す最上流の因子である」という作業仮説を立て、特に細胞膜に掛かる物理的な力を感知し活性化されイオンを透過する「機械受容イオンチャネル」に着目しました。本研究では、機械受容チャネルの中でも筋衛星細胞にて特に高く発現する TRPM7 チャネルが筋衛星細胞の活性化を誘導する最上流の因子として機能し、筋線維再生に重要な役割をはたすことを明らかにしました。

まず、筋融解剤を用いて実験的に筋損傷を誘導し、筋衛星細胞におけるイオン動態を検討したところ、マグネシウムイオン (Mg^{2+}) 濃度が筋損傷後に有意に上昇しました (図 1A)。そこで Mg^{2+} 透過能を有する TRPM7 イオンチャネルに着目し、筋衛星細胞特異的な *Trpm7* 欠損マウスの作出および筋損傷後の組織学的解析を行ったところ、野生型マウスでは再生筋線維が生成されたのに対し、*Trpm7* 欠損マウスでは著しい筋再生不全が認められました (図 1B)。また筋損傷誘導後に筋衛星細胞の性状を解析したところ、*Trpm7* 欠損により細胞増殖能が著しく損なわれました (図 1C)。

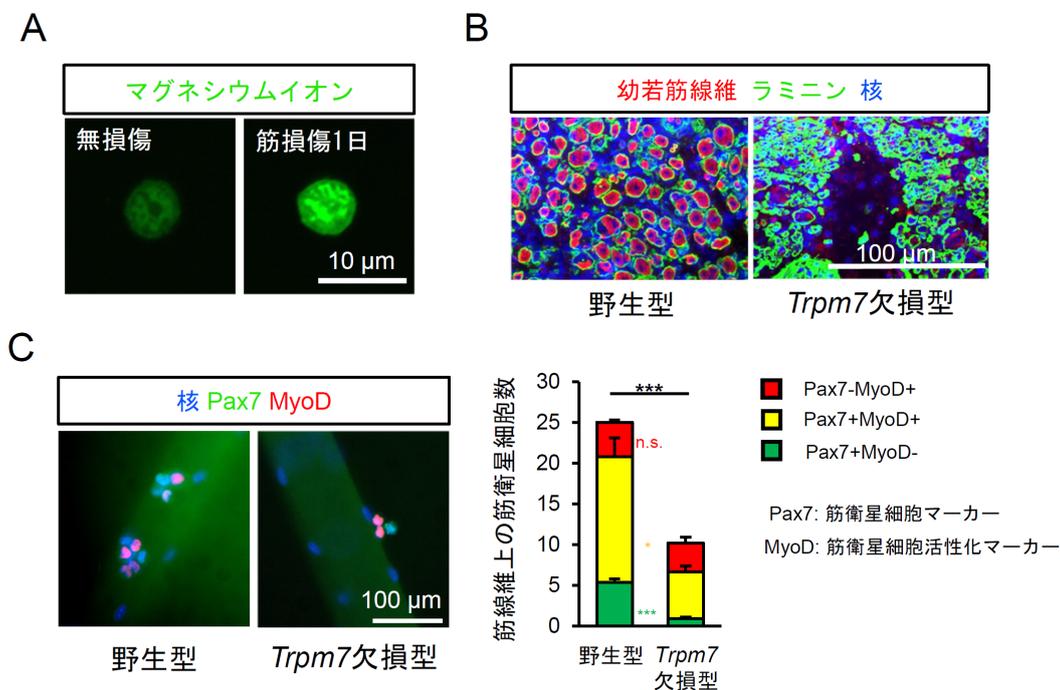


図 1 Mg^{2+} 透過型イオンチャネル TRPM7 は筋再生に重要である

- (A) マウスから単離した筋衛星細胞の Mg^{2+} 取り込みを評価した。筋損傷を加え筋衛星細胞の活性化を誘導したところ、活性化した筋衛星細胞では Mg^{2+} 取り込み量が増加した。
- (B) 筋衛星細胞特異的 *Trpm7* 欠損マウスでは、筋再生能が顕著に低下した。
- (C) 筋衛星細胞特異的 *Trpm7* 欠損マウスより単離した筋線維上で筋衛星細胞を増殖させたところ、増殖能が有意に低下した。

これらの原因を探るため RNA-seq 解析等を行い TRPM7 チャンネルがもたらす細胞内情報伝達経路の解明を試みました。その結果、*Trpm7* 欠損マウス由来の細胞群では、(1) 筋再生を司る転写因子群 MyoD や Myogenin、(2) 細胞周期の促進に関わる Cyclin 関連因子群、(3) ミトコンドリアの構成因子 それぞれの遺伝子発現の顕著な減少が認められました (図 2A)。これらの遺伝子発現解析のもと、筋衛星細胞の機能解析を行い、*Trpm7* 欠損細胞では静止状態からの細胞周期の進入が損なわれ、筋再生に必要な細胞増殖や分化が停止したままであることが示されました (図 2B, C)。

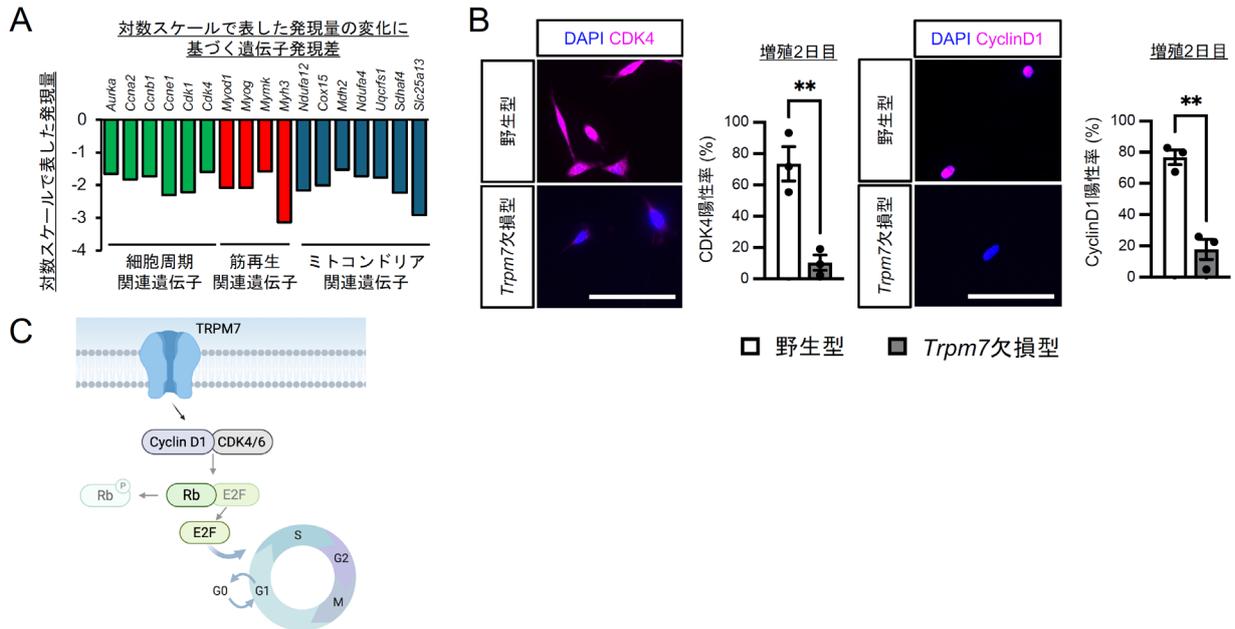


図 2 TRPM7 イオンチャンネルは筋衛星細胞の細胞周期制御に重要である

- (A) *Trpm7* 欠損時、筋衛星細胞の RNA-seq 解析より得られた遺伝子発現差比較
- (B) *Trpm7* 欠損時、筋衛星細胞にて細胞周期関連因子 (CDK4 や CyclinD1) 陽性率が低下した。
- (C) TRPM7 が細胞周期を制御する概念図

また、筋衛星細胞は「G_{alert} 期」とよばれる静止期から半覚醒状態に一過的に移行し (図 3A)、迅速な筋再生をもたらすことが知られていますが、*Trpm7* 欠損により G_{alert} 期への移行も抑制されていました (図 3B)。

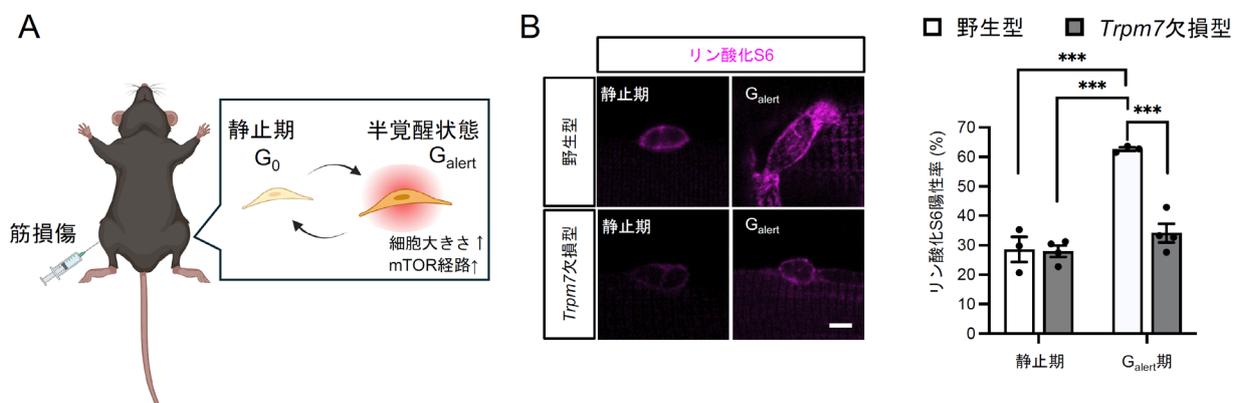


図 3 TRPM7 が筋衛星細胞の半覚醒状態を制御する

- (A) 筋衛星細胞は損傷を受けた場合、遠隔に存在する筋衛星細胞は半覚醒状態 (G_{alert} 期) に移行する
- (B) *Trpm7* 欠損により、静止期から G_{alert} 期へ移行する筋衛星細胞が減少した

筋衛星細胞は静止状態から活性化状態に移行する際、数時間以内に最初期の応答が惹起されます。遺伝子レベルの応答として最初期応答遺伝子群（Fos、c-Jun）などの発現増強とともに、筋衛星細胞の劇的な形態変化が認められます。静止状態において神経細胞様の突起構造がみられ、鋭敏な刺激感知を担っていますが、筋損傷誘導時にその突起構造が退縮することで、幹細胞としての適切な細胞応答がもたらされます（図 4A）。*Trpm7* 欠損によりこれらの最初期応答も顕著に減弱したことから、TRPM7 は最初期の応答に必要不可欠であることが示されました（図 4B）。

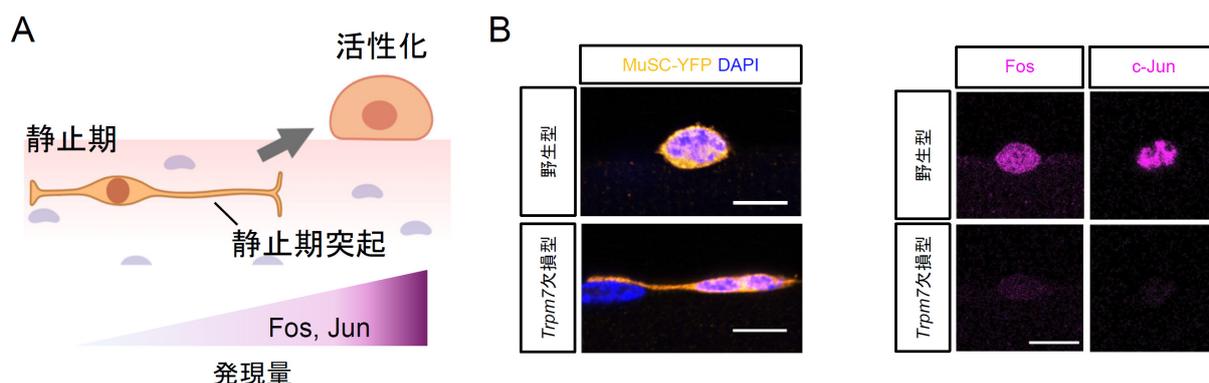


図 4 TRPM7 は筋衛星細胞の活性化時の最初期応答受容体である

- (A) 筋衛星細胞の最初期応答活性化の概念図。筋衛星細胞は活性化に伴い、わずか数時間で静止期突起を失い球形になる
- (B) *Trpm7* 欠損により筋衛星細胞における突起構造の退縮が抑制され、Fos や Jun の発現が抑制された

最後に、TRPM7 は Mg^{2+} だけでなくカルシウムイオン (Ca^{2+}) や亜鉛イオン (Zn^{2+}) を細胞内に透過することが知られています。*Trpm7* 欠損の表現型に関与するイオンを同定するため、単離筋衛星細胞にこれらのイオンを添加したところ、 Mg^{2+} を過剰に添加した細胞群では *Trpm7* 欠損の表現型を補ったのに対し、 Ca^{2+} や Zn^{2+} 添加ではそのような効果は認められませんでした（図 5A）。すなわち他の Mg^{2+} 透過経路により細胞内に Mg^{2+} が運搬されることで、*Trpm7* 欠損の表現型を相補したことを意味しており、TRPM7 イオンチャネルを介する Mg^{2+} 流入が、筋再生をつかさどる最初期の応答のひとつであることを証明しました（図 5B）。

以上の結果より、TRPM7 を介する Mg^{2+} 流入が骨格筋再生に必須であることが示されました。骨格筋の再生過程は、私たちの身体機能をしなやかに維持するうえで必要不可欠な現象です。本研究成果をもとに、TRPM7 イオンチャネルや Mg^{2+} 流入に注目した創薬研究が進展することで、加齢に伴う筋機能低下の予防法構築により健康寿命の延伸につながるものと期待されます。

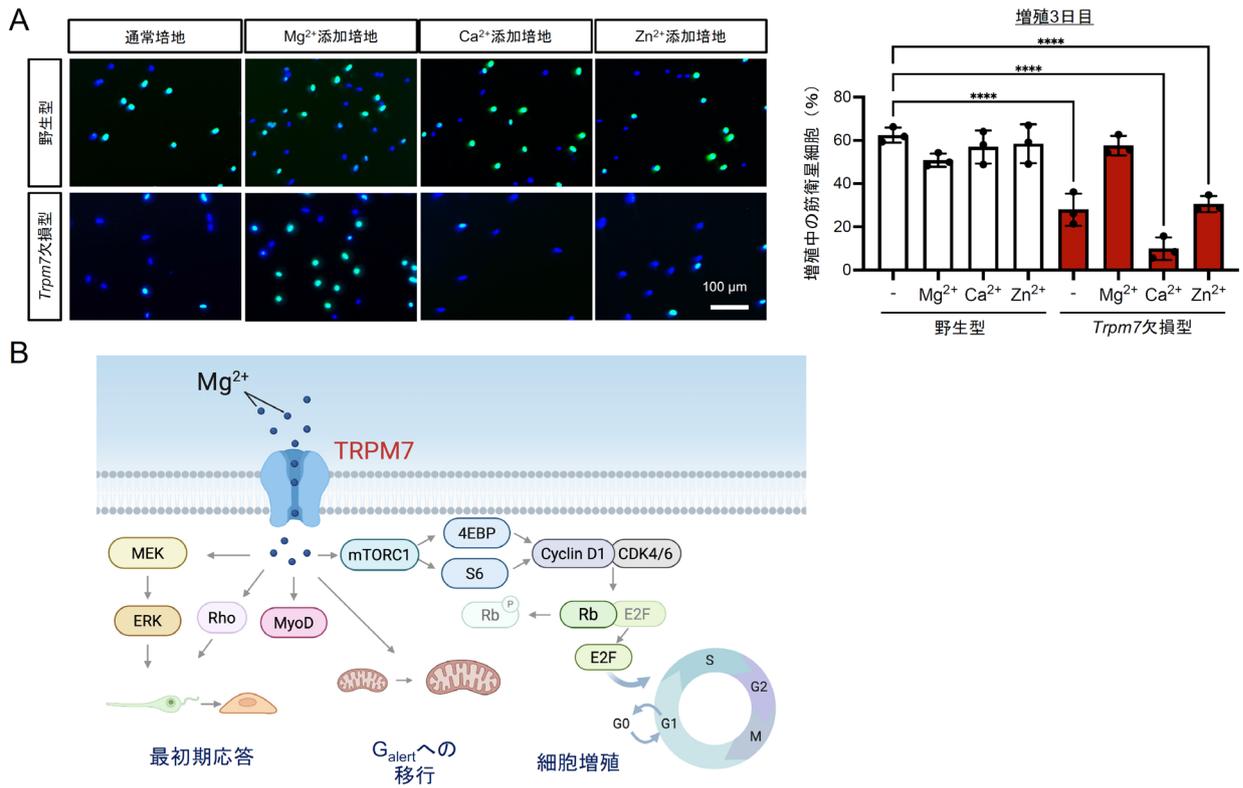


図5 Mg²⁺の補充により、*Trpm7* 欠損筋衛星細胞の機能が回復する

(A) *Trpm7* 欠損筋衛星細胞の RNA-seq 解析より得られた遺伝子発現差比較

(B) TRPM7 を介する Mg²⁺ 流入が、様々な細胞現象に関与し筋再生をもたらす

雑誌名: Science Advances

論文タイトル:

Mg²⁺ influx mediated by TRPM7 triggers the initiation of muscle stem cell activation

著者:

Kotaro Hirano^{1*}, Chika Nakabayashi¹, Mao Sasaki¹, Miki Suzuki^{1,2}, Yuta Aoyagi¹, Kaori Tanaka³, Akira Murakami¹, Masaki Tsuchiya^{1,4}, Eiji Umemoto¹, Shuji Takabayashi⁵, Yasuo Kitajima⁶, Yusuke Ono⁷, Takehisa Matsukawa², Masayuki Matsushita⁸, Yasuyuki Ohkawa³, Yasuo Mori⁹, & Yuji Hara^{1*}

所属:

¹ School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, Shizuoka 422-8526, Japan.

² Faculty of Pharmacy, Laboratory of Hygienic Chemistry, Juntendo University, Chiba, 279-0013, Japan.

³ Department of Medicine and Bioregulatory Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan.

⁴ PRESTO, JST, Kawaguchi, Saitama 332-0012, Japan.

⁵ Institute of Photonics Medicine, Hamamatsu University School of Medicine, Shizuoka 431-3192, Japan.

⁶ Department of Immunology, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, 734-8551, Japan.

⁷ Department of Muscle Development and Regeneration, Institute of Molecular Embryology and Genetics, Kumamoto University, Kumamoto 860-0811, Japan.

⁸ Department of Molecular and Cellular Physiology, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, Okinawa, 903-0213, Japan.

⁹ Department of Synthetic Chemistry and Biological Chemistry, Graduate School of Engineering, Kyoto University, Kyoto 615-8510, Japan.

共同研究グループ:

¹ 静岡県立大学薬学部

² 順天堂大学薬学部

³ 九州大学 生体防御医学研究所

⁴ 科学技術振興機構 さきがけ

⁵ 浜松医科大学 光医学総合研究所

⁶ 広島大学 大学院医系科学研究科

⁷ 熊本大学 発生医学研究所

⁸ 琉球大学 大学院医学研究科

⁹ 京都大学 大学院工学研究科

助成金等:

本研究は、日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業「メカノバイオロジー機構の解明による革新的医療機器及び医療技術の創出 (JP19gm5810016)」、日本学術振興会 科学研究費助成事業 (22H03484、23K19898、24K20602、20J22984)、学術変革領域研究(B)「しなやかさ生物学: 生命はなぜ「しなやか」なのか?」(23B305、23H03856)、精神・神経疾患研究開

発費 5-6「筋レポジトリーの拡充と筋ジストロフィー関連疾患の病態解明」、九州大学高深度オミクス医学研究拠点整備事業、共同利用・共同研究システム形成事業～学際領域展開ハブ形成プログラム～（JPMXP1323015486）」、武田科学振興財団、小野医学研究財団、上原記念生命科学財団、中外創薬科学財団、旭硝子財団、大隅基礎科学創成財団の助成を受けて実施されました。

【用語解説】

筋ジストロフィー(Muscular Dystrophy)

遺伝子異常により筋線維が徐々に壊され、筋力が低下していく進行性の筋疾患のこと。遺伝子変異の導入により、ジストロフィンをはじめとする筋線維の構造維持に関わるタンパク質群の機能不全等をもたらされることが、筋ジストロフィーの発症原因となります。

イオンチャネル(Ion Channel)

細胞膜を貫通する膜タンパク質で、ナトリウム (Na^+)、カルシウム (Ca^{2+})、マグネシウム (Mg^{2+}) などのイオンを選択的に通すゲートのような構造体。細胞内外のイオンの流れや濃度をコントロールすることで、生体における様々な機能をもたらすとともに、細胞内の情報伝達にも重要な役割を果たします。

幹細胞(Stem Cell)

幹細胞は、幹細胞そのものを増やす「自己複製能力」と、別の様々な細胞に変化する「多分化能」をもつ、初期段階の細胞。骨格筋に存在する筋幹細胞（筋衛星細胞）は、筋損傷時に活性化され、筋細胞を生み出す能力を有し、筋線維の損傷に対する修復・筋再生に寄与します。

細胞分化(Cell Differentiation)

幹細胞や前駆細胞が、特定の機能を持つ細胞へと成熟する過程。筋分化においては、筋幹細胞が筋芽細胞、さらに多核細胞（筋管）を経て、機能的な筋線維へと成熟します。

RNA-seq 解析(RNA Sequencing Analysis)

細胞や組織内で発現している RNA を網羅的に解析する先進的なシーケンシング技術。この解析手法により、遺伝子発現の変動だけでなく、RNA がゲノム DNA からどのように加工（スプライシング）されるか、また新たな転写産物の同定が可能となります。また、野生型や欠損型の比較など、遺伝子発現の違いを比較検討することが可能となります。

MyoD

筋分化（筋線維がつくられる）過程にて、筋再生のもととなる筋衛星細胞が、筋芽細胞へと変化する際にはたらく代表的な転写因子。筋幹細胞の活性化直後に発現し、筋芽細胞への運命決定と筋特異的遺伝子の発現を誘導します。MyoD は、1980 年代に発見された細胞運命決定の主要制御因子として、iPS 細胞の発見にも影響を与えた重要な因子としても知られています。

Myogenin

MyoD に続いて発現し筋分化に関わる転写因子。筋芽細胞の分化を進行させ、筋管形成に関与する。筋分化の後期段階で高く発現することから、筋幹細胞の性状解析を行ううえで指標となるタンパク質としても知られています。

Cyclin 関連因子(Cyclin-related Factors)

細胞周期（細胞が分裂・増殖するサイクル）の進行を制御するタンパク質群。これらは CDK（Cyclin-Dependent Kinase）とよばれるリン酸化酵素と複合体を形成し、細胞分裂の各段階を精密に制御します。これらの因子は、筋幹細胞における細胞分裂や細胞増殖にも深く関与します。

最初期応答遺伝子(Immediate Early Genes, IEGs)

細胞が刺激を受けた直後に、短時間で発現が増加する遺伝子群。代表的なものに Fos や c-Jun などがあり、外的刺激に対する細胞の最初の応答を引き起こすことで、さまざまな細胞・生命現象に関わっています。

【本件に関するお問い合わせ先】

〒422-8526 静岡市駿河区谷田52-1

静岡県立大学薬学部 統合生理学分野

原雄二（電話：054-264-5733、E-mail: yhara[at]u-shizuoka-ken. ac. jp ）

平野航太郎（電話：054-264-5736、E-mail: hirano_k[at]u-shizuoka-ken. ac. jp）

上記の[at]は@に置き換えてください。