

| | |
|------|---------------|
| 研究区分 | 教員特別研究推進 地域振興 |
|------|---------------|

| | | | | | |
|-------|----------------------------|-------|----------|----|-------|
| 研究テーマ | 膜張力感知イオンチャネル群による骨格筋再生機構の解明 | | | | |
| 研究組織 | 代表者 | 所属・職名 | 薬学部・教授 | 氏名 | 原 雄二 |
| | 研究分担者 | 所属・職名 | 浜松医大・准教授 | 氏名 | 高林 秀次 |
| | | 所属・職名 | 薬学部・准教授 | 氏名 | 稲井 誠 |
| | | 所属・職名 | 薬学部・助教 | 氏名 | 鈴木 美希 |
| | 発表者 | 所属・職名 | 薬学部・教授 | 氏名 | 原 雄二 |

| | |
|-----------------|---|
| 講演題目 | 膜張力感知イオンチャネル群による骨格筋再生機構の解明 |
| 研究の目的、成果及び今後の展望 | <p>【目的】 骨格筋の機能破綻は、糖尿病の重篤化、癌におけるカヘキシーなど様々な病態に深く関与することから、骨格筋機能を維持する機構の解明は、超高齢化社会を迎えつつある現代において、喫急の課題と言える。本研究では骨格筋機能を維持する機構として、筋再生過程の最上流の現象として「骨格筋幹細胞が、物理的な力により活性化され、筋再生をもたらす機構」に焦点をあてた。特に膜張力により活性化されるイオンチャネル PIEZO1 による、細胞内へのカルシウムイオン流入機構の意義解明を試みた。さらに PIEZO1 のみならず、Transient Receptor Potential (TRP) チャネル群をはじめ、物理的な力により活性化されるイオンチャネル群についてもその役割解明を目指した。これらの研究による骨格筋再生を基軸とした生命恒常性維持の方策構築を通じ、静岡県民の健康長寿増進への貢献を目的とした。</p> <p>【成果】 PIEZO1 イオンチャネルの骨格筋幹細胞での役割を解明するため、骨格筋幹細胞特異的 <i>Piezo1</i> 遺伝子欠損マウスの作出、解析を行った。骨格筋融解作用をもつカルジオトキシンを筋肉へ注入し人為的に損傷を加えたのち、筋幹細胞依存的な筋線維の再生過程を検討したところ、<i>Piezo1</i> 欠損により有意に筋再生能の遅延が認められた。この原因として、幹細胞の増殖が遅延するとともに、同欠損に伴い未分化状態からの逸脱を介して、機能的な筋幹細胞の減少が考えられた。</p> <p>物理的な力を感じ取るイオンチャネルの筋幹細胞における発現を検討したところ、TRPM7 (TRP Melastatin 7) チャネルが高発現することを見出した。同様に遺伝子欠損マウスを作出、解析を行ったところ、<i>Trpm7</i> 欠損により顕著な筋再生不全とともに、<i>Piezo1</i> 欠損では見られなかった骨格筋幹細胞の細胞サイズの減少が見られた。この機構として、TRPM7 の下流シグナル経路 (AKT-mTOR 経路) が抑制されることで、幹細胞の機能が著しく損なわれることが示された。</p> <p>これらの結果のもと、膜張力により活性化されるチャネルに対する制御剤の開発とともに、<i>Piezo1</i> 点変異を有する新たなモデルマウスの作出を進めている。</p> <p>【今後の展望】 これらの結果により、膜張力感知イオンチャネル群は骨格筋再生に重要な役割を果たすことが示された。今後のさらなる研究により、骨格筋機能の増進を介した健康長寿の達成が期待される。</p> |