

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

研究テーマ	骨格筋再生不全の新規克服法-細胞膜の物理特性に着目して-				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	村上 光
	研究分担者	所属・職名	食品栄養科学部・教授	氏名	三浦 進司
		所属・職名	食品栄養科学部・助教	氏名	佐藤 友紀
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	村上 光

講演題目
筋衛星細胞の細胞質分裂時に形成される特異な細胞膜ドメイン
研究の目的、成果及び今後の展望
【目的】骨格筋の高い再生能力は、組織幹細胞・筋衛星細胞により保証されている。筋衛星細胞は骨格筋を構成する筋線維上に存在し、筋損傷時に活性化・増殖（細胞分裂）する中で筋芽細胞へと運命決定され、最終的に細胞融合を介して筋線維を修復もしくは新生する。所属研究室では、PIEZO1 というイオンチャネルが筋衛星細胞の細胞分裂、特に細胞質分裂の進行に寄与することに加え、PIEZO1 が細胞質分裂時に中央体（2 つの娘細胞への分断が生じる部位）に集積することを見出してきた。また、筋衛星細胞特異的に <i>Piezo1</i> を欠損したマウスでは筋再生能が著しく低下することも報告している（<i>Life Sci Alliance</i> 2022）。これらは PIEZO1 依存的な細胞分裂制御の全容解明が筋疾患発症メカニズムの理解に資することを示している。私は、PIEZO1 が細胞膜の張力変化を感知する機械受容イオンチャネルであることに着想を得て、「PIEZO1 が細胞分裂時に集積する中央体には、特異な物性を有する膜ドメインが形成されるのではないかと仮説を立てた。そこで本研究では、細胞膜脂質のパッキング状態に応じて蛍光特性を変化させる Flipper-TR に着目し、同分子を用いて筋衛星細胞の細胞質分裂時における膜張力の変化を可視化することを目的とした。 【成果】マウス骨格筋より単離した初代筋衛星細胞を Flipper-TR により染色し、蛍光寿命顕微鏡により観察および定量解析を行なった。まず、Flipper-TR の蛍光寿命が培地中の浸透圧の上昇に伴って低下することを確認し、本実験系が細胞膜張力を評価できることを実証した。そこで、細胞質分裂中の膜張力を解析したところ、中央体領域ではその他の細胞膜領域よりも低い膜張力を示すことを見出した。先行研究では、収縮環および中央体内部にて 2 つの娘細胞を繋ぐ細胞骨格に加わる張力が議論されているものの、細胞膜張力を直接評価した例は殆どない。 【今後の展望】今回見出した現象が細胞質分裂の達成にいかなる意義を有するのか追求する。具体的には、これまでの仮説を「PIEZO1 が中央体領域の膜張力を適切なレベルに維持することが重要である」と一段階進め、<i>Piezo1</i> 欠損マウスから単離した筋衛星細胞の膜張力解析を実施する。さらに、PIEZO1 の下流経路として同定している RhoA/Rock 経路と細胞膜張力との関連、もしくは同経路と PIEZO1 のチャネル活性との関連を解析することにより、筋衛星細胞の適切な細胞分裂において中央体膜ドメインの形成と PIEZO1 のいずれが上流にあるのか調査する。