

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

|       |                                       |       |         |    |        |
|-------|---------------------------------------|-------|---------|----|--------|
| 研究テーマ | 骨格筋の細胞力覚を基軸とした筋恒常性維持機構の解明ならびに健康増進法の開発 |       |         |    |        |
| 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 | 薬学部・助教  | 氏名 | 村上 光   |
|       |                                       | 所属・職名 | 薬学部・助教  | 氏名 | 平野 航太郎 |
|       |                                       | 所属・職名 | 客員共同研究員 | 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 骨格筋の細胞力覚を基軸とした筋恒常性維持機構の解明ならびに健康増進法の開発                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 研究の目的、成果及び今後の展望                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p>【目的】 骨格筋は単に運動器官としての機能だけでなく、生理活性物質の産生やエネルギー代謝など、生体全体の恒常性維持にも重要な役割を果たす。絶え間ない筋収縮・弛緩に伴い骨格筋を構成する筋線維は損傷を受けるが、骨格筋に内在する筋幹細胞の働きにより筋線維が再生され、骨格筋および生体における恒常性が維持される。本研究では、筋幹細胞に基づく筋線維の再生機構の全容解明を目的として、幹細胞に掛かる物理的な力（ちから）を感知する「細胞力覚」機構について、特にイオンチャンネル群に着目し、これらの機能的な関わり合いがどのように筋幹細胞にて作用し、骨格筋再生をもたらすのか解明を目指した。</p> <p>【成果】 R6年度は特に下記のテーマ・計画にて研究を実施した。</p> <p>1. 骨格筋幹細胞にて機能する、膜張力感知イオン TRPM7 に関する研究： TRPM7 イオンチャンネルは <math>Mg^{2+}</math> を透過する特徴を有するイオンチャンネルであり、筋幹細胞に高発現する。筋線維の再生過程における TRPM7 の役割解明のため、<i>Trpm7</i> 欠損マウスの解析を行った。実験的に筋損傷を誘導後、筋線維再生能の顕著な低下とともに、単離筋幹細胞では増殖能の低下やミトコンドリアの形態異常が認められた。RNA-seq 解析等の結果、同欠損細胞では mTORC1 シグナリング経路の機能不全を介して、幹細胞活性化の抑制や細胞周期関連因子の発現低下が惹起されることが示された。<i>Trpm7</i> 欠損により Fos, Jun などの初期応答遺伝子群の応答も顕著に減弱した。さらに TRPM7 が透過するイオンの役割に着目し、培地への <math>Mg^{2+}</math> 補充により <i>Trpm7</i> 欠損細胞で見られた増殖能等の表現型が有意に回復したことから、TRPM7 は <math>Mg^{2+}</math> 流入チャンネルとして機能し、筋幹細胞の活性化の最上流因子の一つとして重要な役割を果たすことが示された。本研究成果は <i>Science Advances</i> 誌に掲載される。</p> <p>2. 骨格筋幹細胞にて発現する「細胞力覚」関連イオンチャンネル群の役割解明： 上記の研究に関連し、筋幹細胞にて機能するイオンチャンネル群の発現解析を行った。その結果、TRPM7 以外にも数種類の候補チャンネルを同定した。現在、それらの遺伝子欠損マウスの解析を行ない、幹細胞の増殖等に関わることを見出した（論文投稿準備中）。</p> <p>【今後の展望】 これらの研究成果は、骨格筋幹細胞が力を感じ取る細胞力覚機構の重要性を示すものである。今後、細胞力覚機能の全容解明および骨格筋機能の維持方法の確立を通じて、健康長寿達成に対し重要な知見をもたらすものと期待される。</p> |