

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

研 究 テーマ	細胞力覚の多様性を基軸とした筋線維再生機構の全容解明				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	原 雄二
	研究協力者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	土谷 正樹
		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
	発 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	原 雄二

講演題目
骨格筋線維の再生における機械受容イオンチャネル群の役割
研究の目的、成果及び今後の展望
【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を感じ取る機械受容イオンチャネル群に着目し、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、筋再生をもたらすのか解明を目指した。 【成果】 R7 年度は特に下記のテーマ・計画にて研究を実施した。 1. <u>骨格筋幹細胞にて機能する、膜張力感知イオンチャネル PIEZO1 に関する研究</u>： PIEZO1 イオンチャネルは骨格筋幹細胞の細胞分裂の進行をはじめ、多様な機能を有する。我々は筋衛星細胞の亜集団にて不均一な発現を示すことを明らかにした。PIEZO1 がもたらす筋衛星細胞の多様性の意義を解明すべく、内在性 PIEZO1 に蛍光タンパク質 tdTomato が融合した PIEZO1-tdTomato マウスを用い、PIEZO1 高発現群と低発現群の筋衛星細胞にて網羅的遺伝子解析を行った。その結果、PIEZO1 高発現群にて顕著な発現増加を示す因子の同定に成功した。当該遺伝子欠損マウスの作出、解析を行ったところ、Piezo1 欠損と同様な表現型を呈することが示された。これらの結果より、当該因子は、PIEZO1 チャネルの下流にて機能し、筋衛星細胞の増殖能を制御する可能性が示唆された。 2. <u>骨格筋幹細胞にて発現する「細胞力覚」関連イオンチャネル群の役割解明</u>： 上記の研究に関連し、筋幹細胞にて機能するイオンチャ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ネルを同定した。それらの遺伝子欠損マウスの解析を行なったところ、あるイオンチャネルの欠損に伴い、筋損傷に対する再生能の低下とともに、筋幹細胞の増殖遅延が認められた。さらに機械受容イオンチャネルは局在分布も異なっており、これらのイオンチャネル群が協働して筋幹細胞の機能を正に制御し、筋再生を促すことが示唆された（論文投稿準備中）。 【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。