

2018年11月1日

東北大学大学院医工学研究科
東北大学大学院医学系研究科

筋肉の幹細胞を正常に保つ仕組みを解明 筋肉の再生医療への応用に期待

【発表のポイント】

- タンパク質分解機構(プロテアソーム系^{注1})の不全は、筋肉の幹細胞(サテライト細胞^{注2})の機能破綻を引き起こすことを明らかにした。
- 筋肉の幹細胞の機能破綻により、筋肉の再生能力が低下した。
- 今後の筋肉の幹細胞研究や再生医療への応用が期待される。

【研究概要】

日本学術振興会特別研究員 SPD(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科)の北嶋康雄(きたじま やすお)博士は、東北大学大学院医工学研究科健康維持増進医工学分野永富良一(ながとみ りょういち)教授(兼大学院医学系研究科運動学分野)、同大学大学院医学系研究科神経内科学分野青木正志(あおき まさし)教授、鈴木直輝(すずき なおき)助教らとの共同研究において、筋肉の幹細胞であるサテライト細胞の維持において、タンパク質分解系であるプロテアソーム系が必須であることを明らかにしました。本研究により、筋肉の幹細胞を正常に保つ仕組みの一端を明らかにしました。今後、筋肉の幹細胞研究や再生医療への応用が期待されます。

この研究成果は、2018年11月8日午前12時(米国東部時間、日本時間11月9日午前2時)に国際幹細胞学会(ISSCR)が発行する科学誌「Stem Cell Reports」にオンライン公開されます。

【研究内容】

ヒトの体において、筋肉は体重の約 40%を占める最も大きな臓器です。筋肉では健康な状態を保つために日々損傷と再生が繰り返されており、この筋肉の再生に欠かせないのが筋肉に存在する幹細胞であるサテライト細胞です(図 1)。筋肉のサテライト細胞を正常に保つ仕組みの解明は、筋肉そのものを正常に保つメカニズムの解明につながると考えられています。

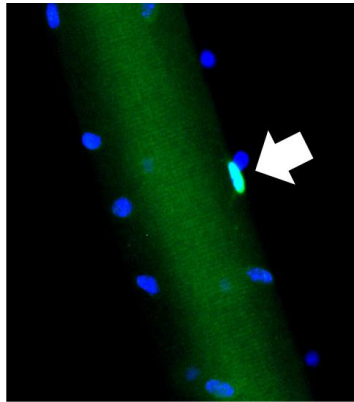
通常、健康な細胞では新しいタンパク質が作られる一方で不要なタンパク質は壊されています。この不要なタンパク質を分解する機構の一つがプロテアソームと呼ばれる機構で、プロテアソームの破綻は様々な疾患につながることが最近の研究で示されてきました。

本研究では、サテライト細胞とプロテアソームによるタンパク質分解との関係に着目しました。研究グループは初めに、プロテアソームを構成する Rpt3 というタンパク質の欠損をサテライト細胞でのみ誘導できるマウスを作出しました。この Rpt3 を欠損したマウスではプロテアソームによるタンパク質分解が抑制され、Rpt3 欠損を誘導してから約 2 週間でサテライト細胞が減少し、筋肉の再生が正常に行われないことが明らかになりました。さらに、培養細胞を用いて解析した結果、Rpt3 の欠損によりサテライト細胞の増殖および筋分化^{注3}が抑制され、細胞死が誘導されることが明らかになりました(図 2)。また、この増殖抑制や細胞死の際に、細胞増殖などに関わることが報告されている p53 というタンパク質の過剰な活性化が起こっていることを見出しました。そこで、p53 の機能を人為的に抑制すると、サテライト細胞の増殖抑制が軽減されたことから、タンパク質分解系の抑制により引き起こされるサテライト細胞の機能不全に p53 が関与していることを突き止めました(図 2)。これまでに、タンパク質分解系の不全や p53 は老化との関連も指摘されており、今回の発見は筋肉の幹細胞であるサテライト細胞とタンパク質分解系、さらには老化をつなぐ研究の端緒になると考えます。本研究では、タンパク質分解系が筋肉の幹細胞を維持するために必須であり、それらの破綻は筋肉の再生不全を引き起こすことを明らかにしました。これらの成果は、幹細胞研究の基礎的な理解と再生医療への応用が期待されます。

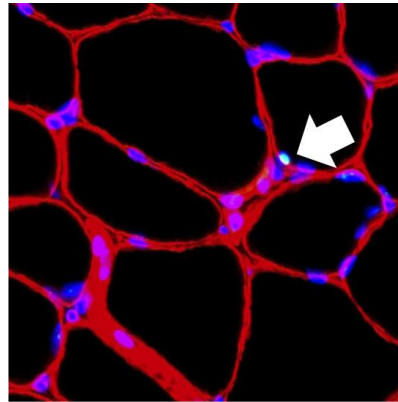
本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金(16J00431, 15K16486, 18H04080, 18K17857)、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(16bm0704010h0001, 18ek0109383h0001)、中富健康科学振興財団および上原記念生命科学財団の支援を受けて行われました。

【用語説明】

- 注1. プロテアソーム系:細胞質や核内の不要なタンパク質を分解する巨大な酵素複合体。
- 注2. サテライト細胞:筋線維の表面に衛星(サテライト)のように存在している細胞で、筋肉の幹細胞とも呼ばれる。筋肉が障害を受けた時に、その傷害された部分を治す役割を果たしており、筋肉の再生に欠かせない細胞である。
- 注3. 筋分化:筋肉は多核の筋線維によって構成される。最初は別々であった細胞が、融合し太くなった筋細胞を作る過程を筋分化と呼ぶ。



筋肉の単一筋線維
(青：核、緑：幹細胞)



筋肉の横断面の筋線維
(青：核、緑：幹細胞)

図1. 筋肉の幹細胞（白色矢印）

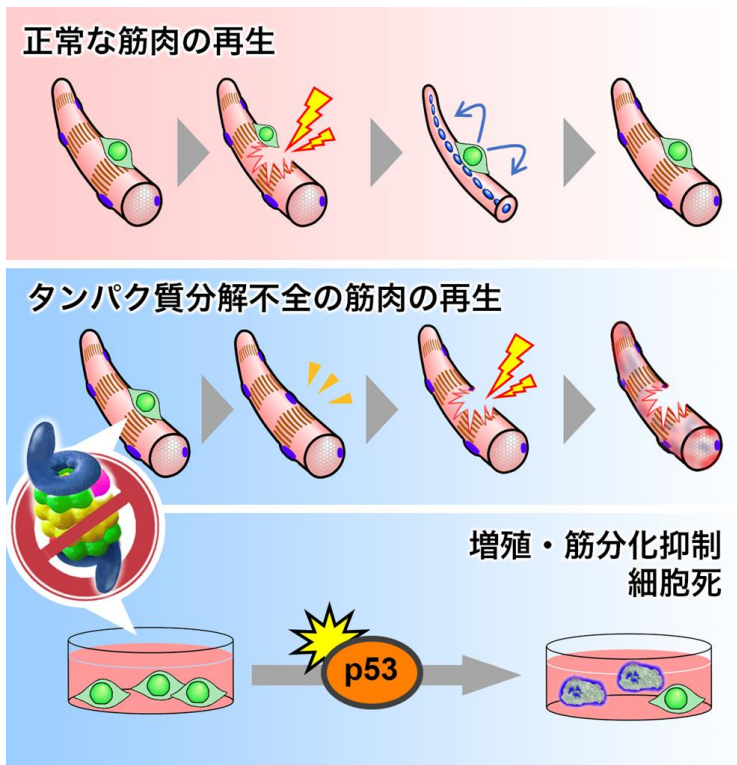


図2. 本研究の概念図

【論文情報】

Title: The Ubiquitin-Proteasome System Is Indispensable for the Maintenance of Muscle Stem Cells.

Authors: Yasuo Kitajima, Naoki Suzuki, Aki Nunomiya, Shion Osana, Kiyoshi Yoshioka, Yoshitaka Tashiro, Ryosuke Takahashi, Yusuke Ono, Masashi Aoki, Ryoichi Nagatomi

タイトル:「ユビキチン-プロテアソーム機構は骨格筋幹細胞の維持に必須である」

著者:北嶋康雄、鈴木直輝、布宮亜樹、長名シオン、吉岡潔志、田代善崇、高橋良輔、小野悠介、青木正志、永富良一

掲載誌: Stem Cell Reports

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

長崎大学医歯薬学総合研究科

日本学術振興会特別研究員 SPD 北嶋 康雄

電話番号: 095-819-7637

Eメール: y.kitajima@med.tohoku.ac.jp

東北大学大学院医学系研究科運動学分野

教授 永富 良一

電話番号: 022-717-8588

Eメール: nagatomi@med.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号: 022-717-7891

FAX 番号: 022-717-8187

Eメール: pr-office@med.tohoku.ac.jp