

2021年1月18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

筋肉形成におけるペプチド分解酵素の新たな役割を発見 - 筋細胞の増殖・分化制御の理解への貢献が期待 -

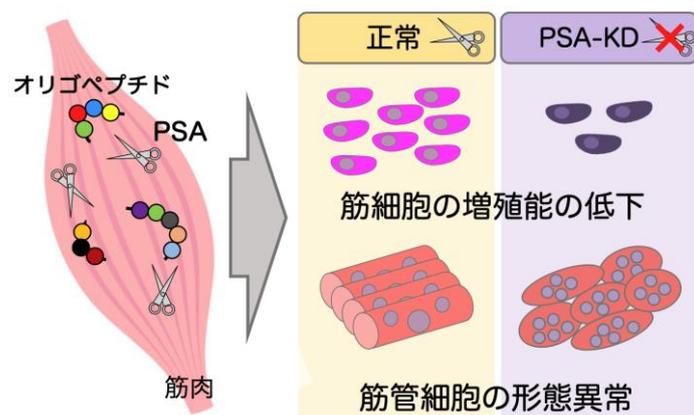
【研究のポイント】

- ペプチド^{注1}を分解する酵素であるピューロマイシン感受性アミノペプチダーゼ (PSA)^{注2}が筋細胞の増殖・分化制御に関与することを発見した。
- PSA 遺伝子の機能を抑制した筋細胞では、細胞増殖能の低下や細胞極性^{注3}の低下を伴った形態異常を引き起こすことを見出した。
- 筋細胞の増殖・分化を制御するペプチド分解酵素の新しい制御機構の解明につながることを期待される。

【研究概要】

骨格筋は軽微な損傷からの回復に優れた組織であり、日常生活や運動によって引き起こされる筋損傷は適切に修復再生されます。東北大学大学院医工学研究科健康維持増進医工学分野の長名シオン(おさな しおん)助教、永富良一(ながとみ りょういち)教授らの研究グループは、筋細胞の増殖や筋分化^{注4}には細胞内におけるペプチド分解酵素の一つであるピューロマイシン感受性アミノペプチダーゼ (PSA) が寄与することを発見しました。この研究成果は、ペプチド分解酵素が骨格筋の維持に寄与している可能性を初めて明らかにした重要な報告です。将来的に、骨格筋量の調節機構の解明やサルコペニア^{注5}などの筋萎縮予防に発展することが期待されます。

本研究成果は、2020年12月30日 Journal of Cellular Physiology 誌(電子版)に掲載されました。



【研究内容】

骨格筋は軽微な損傷からの回復に優れた組織であり、日常生活や運動により引き起こされる筋損傷は通常は適切に修復再生されます。再生には筋芽細胞^{注6}の増殖と、その分化・融合による筋線維の形成が重要であり、骨格筋を維持するためにはこのような筋形成過程が適切に行われることが不可欠であると言えます。我々はこれまでに、細胞内で不要となったタンパク質をペプチドに分解するプロテアソーム^{注7}が骨格筋の維持に必須であることを見出してきましたが、ペプチドをアミノ酸に分解する酵素であるアミノペプチダーゼの働きについては不明な点が多く残っていました。

今回、東北大学大学院医工学研究科健康維持増進医工学分野の長名シオン(おさな しおん)助教、永富良一(ながとみ りょういち)教授(兼:医学系研究科運動学分野)らの研究グループは、細胞内におけるペプチド分解酵素の一つであるピューロマイシン感受性アミノペプチダーゼ(PSA)が筋細胞の増殖・筋分化に寄与することを発見しました(図1)。

研究グループはまず初めに、マウス筋芽細胞株 C2C12^{注8}において PSA が主に細胞質に局在することを見出しました。続いて、RNA 干渉法^{注9}によって PSA 遺伝子の発現を抑制すると(PSA-KD)、ロイシンペプチドやアラニンペプチドを分解する能力が低下することを明らかにしました。また、PSA-KD では細胞周期に異常が生じること(図2)、および、筋管細胞の形態異常が引き起こされることを見出しました(図3)。さらに詳細な検証を行った結果、PSA-KD では分化誘導時に細胞極性因子である CDC42^{注10}の発現量が低下することを見出し、ペプチド分解酵素である PSA が細胞極性の制御に寄与するという非常に興味深い新たな役割を発見しました。

結論:これらの研究結果は、ペプチド分解酵素である PSA が筋芽細胞の増殖・分化制御に寄与することを示しており、骨格筋の維持に不可欠であることを示唆しています。本研究成果は超高齢社会における喫緊の課題であるサルコペニアの予防法や骨格筋量の制御メカニズム解明に貢献できる可能性があります。

支援:本研究は、日本学術振興会科学研究費助成金の支援を受けて行われました。

【用語説明】

- 注1. ペプチド:2 つ以上のアミノ酸が鎖状につながった分子の総称です。
- 注2. ピューロマイシン感受性アミノペプチダーゼ (PSA) :細胞内におけるペプチドをアミノ酸に分解するペプチド分解酵素の一つです。
- 注3. 細胞極性:細胞の構成成分は細胞内で空間的に異なる分布を示しており、細胞の非対称性を意味します。
- 注4. 筋分化:筋肉は多核の筋線維によって構成されます。最初は別々であった筋細胞が、融合し太くなった筋管細胞を作る過程を筋分化と呼びます。
- 注5. サルコペニア:加齢や疾患により筋肉量が減少することで、全身の筋力低下および身体機能の低下が起こることを意味します。
- 注6. 筋芽細胞:筋線維の元となる細胞であり、この細胞が多数融合して筋管細胞(筋線維)となります。
- 注7. プロテアソーム:細胞質や核内にある不要なタンパク質を分解する巨大な酵素複合体のことです。
- 注8. マウス筋芽細胞株 C2C12:マウス骨格筋由来の筋芽細胞であり、骨格筋研究では非常に使用頻度が高い細胞です。
- 注9. RNA 干渉法:標的とする遺伝子の mRNA を特異的に分解し、その遺伝子発現を抑制する実験手法のことを言います。
- 注10. CDC42:細胞極性や形態形成を制御するシグナル伝達の中心的な役割を果たす分子です。

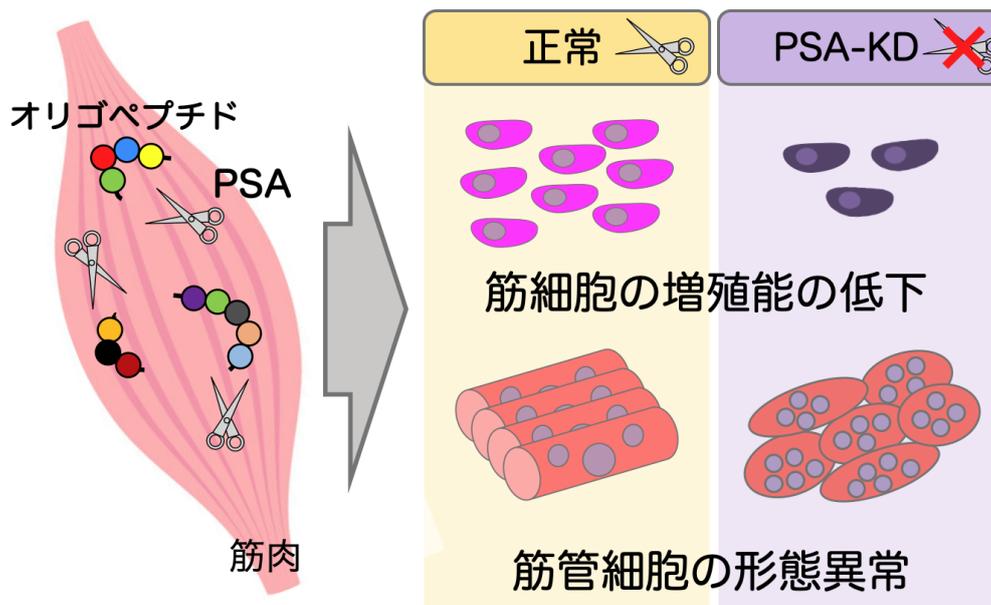


図 1. 本研究の概要図

PSA は細胞内のペプチド分解酵素の一つである。筋細胞における PSA 遺伝子の機能を抑制 (PSA-KD) すると、細胞増殖能が低下し、筋管細胞の形態異常を引き起こされる。

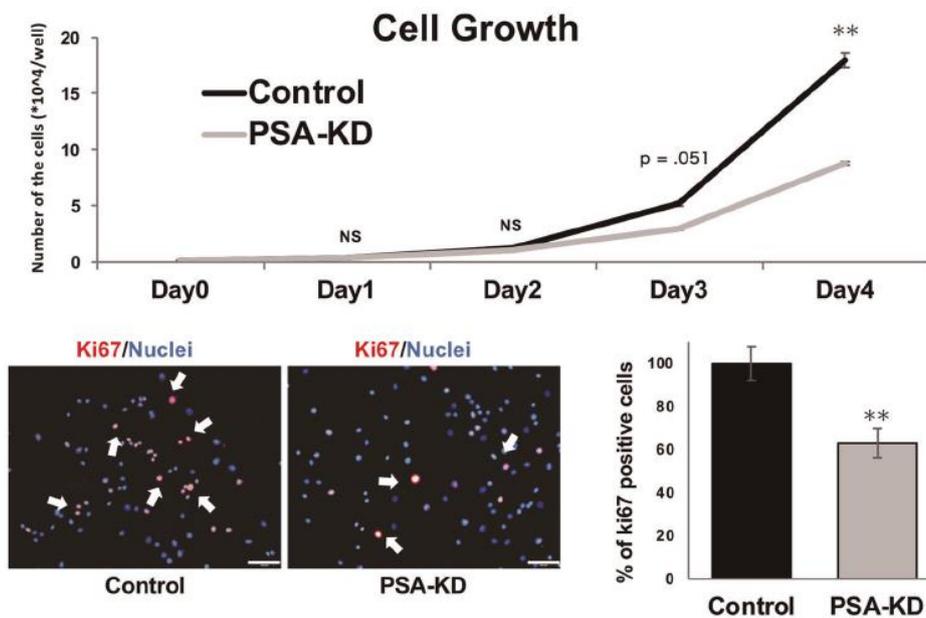


図 2. PSA 遺伝子発現抑制は筋細胞の増殖能を低下させる

正常な筋細胞 (Control) では培養期間に伴い細胞数が増加しているのに対して、PSA 遺伝子の機能を抑制した筋細胞 (PSA-KD) では 3 日目以降に細胞数が減少しており、Control と比べて細胞増加率が低下することが観察された。

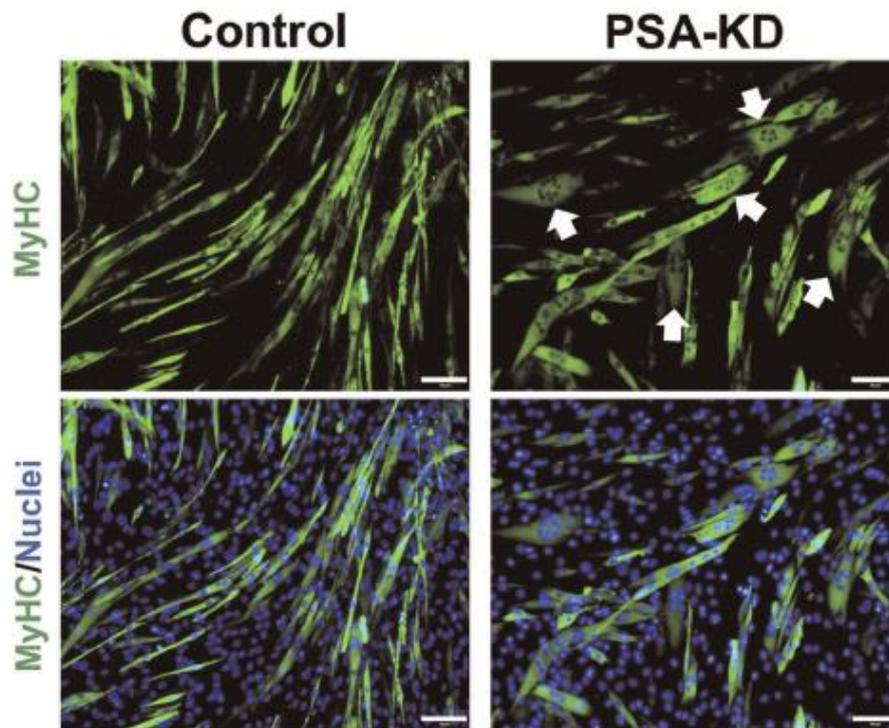


図 3. PSA 遺伝子発現抑制は筋管細胞の形態異常を引き起こす
 正常な筋細胞 (Control) における筋分化では、多核で細長い形態が観察されるのに対し、PSA 遺伝子の機能を抑制した筋細胞 (PSA-KD) では、多核で円形様の形態異常を示した。

【論文題目】

Title: Puromycin-sensitive aminopeptidase is required for C2C12 myoblast proliferation and differentiation

Authors: Shion Osana*, Yasuo Kitajima, Naoki Suzuki, Aki Nunomiya, Hiroaki Takada, Takahiro Kubota, Kazutaka Murayama, Ryoichi Nagatomi*

タイトル:ピューロマイシン感受性アミノペプチダーゼは筋芽細胞の増殖・分化に必須である

著者名:長名シオン*, 北嶋康雄, 鈴木直輝, 布宮亜樹, 高田拓明, 久保田雄大, 村山和隆, 永富良一* (*責任著者)

掲載誌名:Journal of Cellular Physiology

DOI: 10.1002/jcp.30237

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医工学研究科健康維持増進医工学分野

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)

東北大学大学院医工学研究科

電話番号: 022-795-5826

Eメール: bme-pr@grp.tohoku.ac.jp