

2022年2月15日

報道機関 各位

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

試験管の中で培養筋細胞を動かす新規技術・細胞診断法を開発

－ 寝たきり患者でも筋細胞運動負荷テストを可能に －

【発表のポイント】

- 希少疾患である封入体筋炎^{注1}患者より単離した筋衛星細胞^{注2}を「特殊共培養システム」で分化・発達させ、その収縮能力を高めることに初めて成功した。
- 電気パルス刺激(EPS)により、その収縮活動量を人為操作して運動負荷を与えると、疾患原因タンパク(TDP-43)の異常局在が惹起されることを発見した
- 運動性に障害のある筋疾患の場合でも、「特殊共培養システム」を活用することで「運動負荷テスト」などの高次機能診断を行うことを可能にした。

【研究概要】

骨格筋細胞では、適切な「培養筋細胞系」に乏しいため、培養実験系において筋細胞の高次機能を調べるのが困難でした。

東北大学大学院医工学研究科病態ナノシステム医工学分野の神崎展准教授らの研究グループは、希少筋疾患を含めたさまざまな筋疾患を解析するための「特殊共培養システム」を確立し、それを用いた画期的な細胞診断手法を確立しました。封入体筋炎患者から採取した筋細胞では、運動負荷刺激により、疾患原因タンパクの一つである TDP-43 の異常な局在変化が引き起こされることが見いだされました。この“培養系でヒト筋細胞を運動させる”という「特殊共培養システム」を活用すれば、実際に走ったり運動したりすることが困難な筋疾患であっても、患者から採取した筋衛星細胞を「特殊共培養システム」へと適応することによって「運動負荷テスト」などを“培養系”で実施するなど、高次筋機能診断を行うことが可能となります。

この新技術は、さまざまな筋疾患においても、収縮活動に依存して引き起こされる障害の仕組みの解明に寄与するだけでなく、それらの疾患筋細胞の機能診断、治療薬剤のスクリーニング、さらに、将来的には筋疾患に対する個別化医療指針にも画期的な貢献をもたらすことが期待されます。

本研究成果は、2022年1月20日、国際科学誌 Scientific Reports 誌(電子版)に掲載されました。

【研究内容】

生体を模した特徴を持つ細胞を用いた培養実験系は、基礎的研究はもちろん薬効評価などの応用的研究に至るまで、様々な研究開発分野で利用されています。しかし、骨格筋細胞の場合、活発に収縮するという筋肉の特性を維持した「培養筋細胞系」に乏しく、その収縮能力の発達や収縮依存的に引き起こされる生理学的な応答といった、筋細胞の高次機能を調べるのが困難でした。特にヒト由来筋細胞では、その医療診断的な意義は高いものの、マウス筋細胞などに比べて様々な面で取り扱いが難しく、多くの克服すべき課題がありました。

今回、東北大学大学院医工学研究科病態ナノシステム医工学分野の神崎 展(かんだき まこと)准教授は、東北大学大学院医学系研究科整形外科学分野萩原嘉廣(はぎわら よしひろ)准教授・相澤俊峰(あいざわ としみ)教授、同神経内科学分野(鈴木直輝(すずき なおき)助教・青木正志(あおき まさし)教授との共同研究により、ヒト筋細胞とマウスのフィーダー細胞と一緒に培養する「特殊共培養システム」を新たに構築することにより、ヒト筋細胞の筋分化と発達を促進し、その収縮活動能力を飛躍的に高めることに成功しました(図 1)。ヒト筋細胞は、隣接するヒト筋細胞同士間でのみ細胞融合が起こり、多核で長い筋管細胞を形成します。しかし、生物種が異なるマウスフィーダー細胞とは融合することはありません。マウスフィーダー細胞に取り囲まれた状態のヒト筋管細胞に対して、適切な電気パルス刺激(EPS)を付与すると、その収縮能が飛躍的に発達していき、ヒト筋管細胞自身が生来持っている運動能特性や運動応答性を正確に捉えることができるようになります。

さらに、この「特殊共培養システム」を実際に活用し、希少筋疾患である封入体筋炎患者から採取した筋衛星細胞を分化・発達させて、その筋細胞機能診断を行いました。その結果、培養系での収縮能力の発達速度や収縮能に障害は認められず、マイオカイン発現上昇などの運動応答性も正常であることが観察されました(図 2)。また、封入体筋炎患者由来の筋管細胞では基本的な筋機能は十分に保たれているものの、運動負荷を続けると、疾患原因の一つと考えられているタンパク質(TDP-43)の異常な凝集が頻繁に引き起こされることを見出しました(図 3, 右上, 右下は白枠部の拡大図)。重要なことに、このような封入体筋炎筋管細胞における異常局在変化は運動負荷した時にだけ引き起こされ、非収縮状態では認められませんでした(図 3, 左図)。封入体筋炎患者の骨格筋線維でも類似の TDP-43 局在変化が観察されることから、封入体型筋炎患者さんの体内でも運動依存的に TDP-43 局在変化が引き起こされている可能性が示されました。

結論:運動依存性に惹起される筋疾患病理機序も数多く存在すると想定され、“培養系でヒト筋細胞を運動させる”という「特殊共培養システム」は、将来的な筋疾患の研究と医療に大きな貢献をもたらすと期待されます。

支援:本研究は日本医療研究開発機構(1805881)や文部科学省科学研究費補助金(17H02076, 20H04118, 20K21563)、厚生労働科学研究補助金(20FC1036)の支援を受けて行われました。

【用語説明】

- 注1. 封入体筋炎: 希少難治性筋疾患の一つであり日本には 1000~1500 人の封入体型筋炎患者がいるとされる。主に 50 歳以上で発症する慢性進行性の筋疾患で、筋力低下と筋萎縮が起きるが、その病態機序は不明である。
- 注2. 筋衛星細胞: 骨格筋組織内に存在する単核の筋幹細胞であり、筋損傷の修復時などに増殖・分化し細胞融合することで筋線維を再生・増強する。培養系においても分化誘導により互いに融合して多核の筋管細胞を形成することができる。

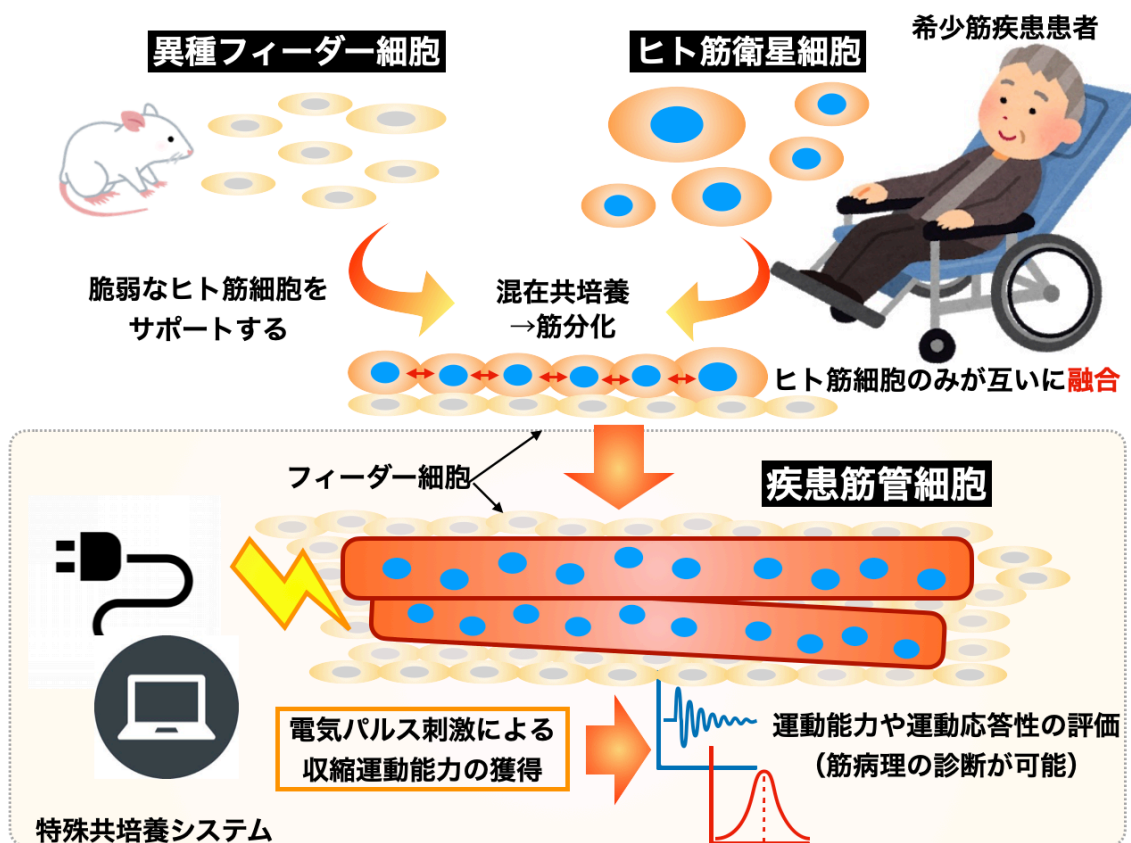


図 1. ヒト筋管細胞の収縮能発達を促す特殊共培養システムとその応用

sIBM 疾患の筋管細胞

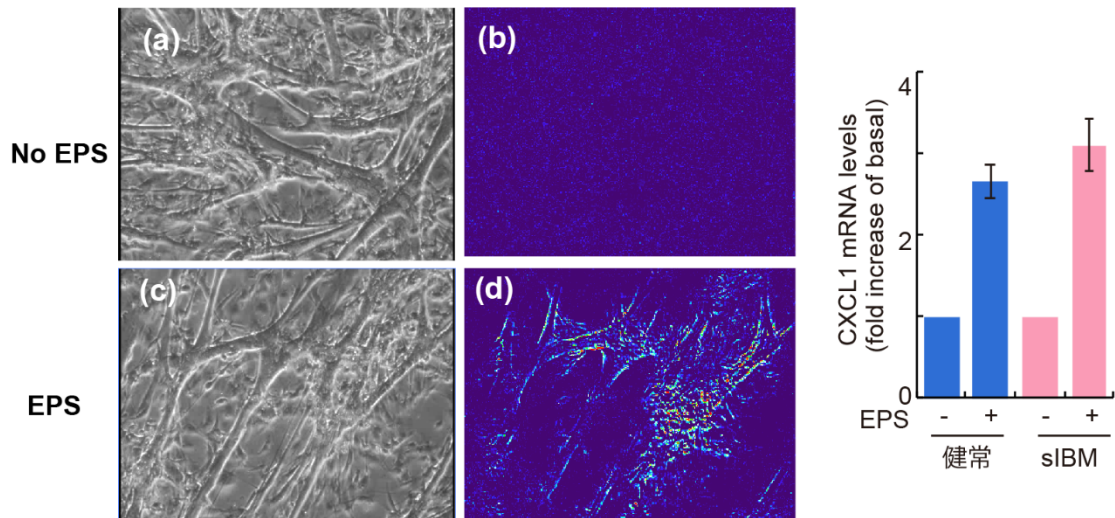


図 2. 封入体筋炎 (sIBM) 疾患由来筋管細胞の細胞機能診断

(a)(c)フィーダー細胞上で発達した封入体筋炎筋管細胞の明視野画像。
 (b)(d)左図の収縮活動を視覚化処理した画像 (収縮部分を色表示, 濃青領域は収縮なし)。電気パルス刺激がない (no EPS) と筋管細胞は収縮しないが (b)、電気パルス刺激する (EPS) と筋管細胞が収縮する (d)。右グラフは運動依存性マイオカイン発現の比較。封入体筋炎 (sIBM) 疾患由来筋管細胞も健康者由来細胞と同様に電気刺激 (EPS) に応答する。

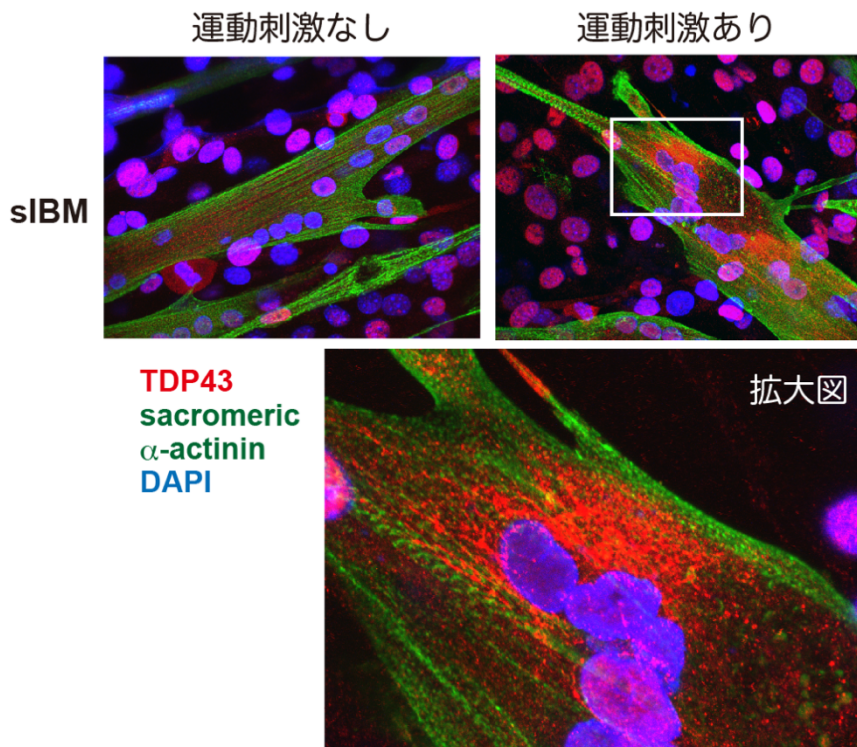


図 3. 封入体筋炎 (sIBM) 筋管細胞に特異的な運動依存的な TDP-43 の異常凝集 (赤色部分)

【論文名】

Title: Feeder-supported in vitro exercise model using human satellite cells from patients with sporadic inclusion body myositis.

Authors: Yuqing Li, Weijian Chen, Kazumi Ogawa, Masashi Koide, Tadahisa Takahashi, Yoshihiro Hagiwara, Eiji Itoi, Toshimi Aizawa, Masahiro Tsuchiya, Rumiko Izumi, Naoki Suzuki, Masashi Aoki, and Makoto Kanzaki

タイトル: 封入体筋炎患者の筋衛星細胞を用いた「フィーダー支持運動負荷モデル」

著者名: 李 雨晴, 陳 偉見, 小川和美, 小出将志, 高橋忠久, 萩原嘉廣, 井樋栄二, 相澤俊峰, 土谷昌広, 井泉瑠美子, 鈴木直輝, 青木正志, 神崎 展

雑誌名: Scientific Reports

DOI: 10.1038/s41598-022-05029-w

【研究者情報】

神崎展 東北大学大学院医工学研究科病態ナノシステム医工学分野 准教授

研究者 URL <https://tohoku.pure.elsevier.com/en/persons/makoto-kanzaki>

研究室 URL <http://www.ecei.tohoku.ac.jp/kanzaki/index.html>

【問い合わせ先】

東北大学大学院医工学研究科

病態ナノシステム医工学分野

准教授 神崎 展(かんばん まこと)

電話番号: 022-795-4860

Eメール: makoto.kanzaki.b1@tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医工学研究科

Eメール: bme-pr@grp.tohoku.ac.jp