

# まだ謎が多い「骨格筋」の発生と再生を追究し 生命維持そのものにかかわる 大きな役割を解き明かす

私たちにとって身近な臓器の一つでありながら、わからないことも多い「骨格筋」。骨格筋の発生・再生原理を解き明かし、幹細胞の持つ筋再構築能を引き出し操る技術を創出します。

## 筋再生の主役: サテライト細胞

刺激や負荷を与えると大きくなり、使わなければ小さくなる筋肉(骨格筋)。体を動かすための重要な臓器であり、ケガなどで損傷した時に再生することもよく知られています。骨格筋の幹細胞はサテライト細胞と呼ばれ、並外れた筋再構築機能を持っていることから、再生医療への応用が期待されています。しかし、その発生や再生のメカニズムには、まだわからないことも多いです。「サテライト細胞は、何もなければ筋線維にくっついて休止期の状態で眠っていますが、筋損傷が起こると、目覚めて活性化。増殖後に筋分化し、かつ、幹細胞が枯渇しないよう自己複製も行います。なぜ眠っているのか、目覚めさせ、筋分化や自己複製を制御するシグナル(分子)は何かということに興味を持ち研究を進めています」。この研究には筋損傷からの再生を時空間的にシステムとして捉えることが重要ですので、サテライト細胞と筋線維との相互作用や、再生ニッチなどの微小環境に注目して筋発生と再生のメカニズムを明らかにしようとしています。

## 筋疾患、サルコペニア、そしてがん治療にも

基礎研究に加え、難治性筋疾患である筋ジストロフィーの治療法確立も目標のひとつ。また、加齢に伴う筋萎縮の予防と治療もターゲットとしています。「これまで老化現象の一つとされてきた筋萎縮は、現在「サルコペニア」と定義され、その予

防や治療に介入する動きが世界的に広がっています。日本を含めた先進国にとって高齢化は大きな課題。寝たきりとなることを防ぐには骨格筋の維持が重要です。さらに、がんの末期において、患者は、骨格筋が急激に減少する「がんカヘキシア」と呼ばれる状態に陥ります。「これも、治療法はありません。しかし、がんを発症させたマウスに、筋肉が萎縮しない薬剤を入れると、がん細胞の増殖は止まりませんが、骨格筋が保たれて長生きすることがわかっています。がんを叩くだけでなく、骨格筋を維持することもがん治療になるとわかり、研究が進んでいます」。

骨格筋は生体内の主要な代謝臓器であるため、筋研究は2型糖尿病など生活習慣病の予防治療も、魅力的な研究標的だと小野教授。さらに、骨格筋はいろいろなものを分泌しており、「動作を支えるだけではなく、認知機能やうつ改善、あるいは代謝など、生体恒常性の維持にとって欠かせない臓器であるという考え方で研究が進んでいます。骨格筋の新たな可能性を見出し、難病治療、健康寿命の延伸、さらにはスポーツ科学にも応用できることが、この研究の大きな魅力です」。

## 時代が求める「骨格筋」研究

今はまだ、骨格筋の再生医療は実現していませんが、将来、その確立のためには、体の部位ごとの遺伝子マップが必要だと小野教授。骨格筋はどの部位も一見同じようにみえて、実は、代謝、収縮特

性、再生能、萎縮感受性などは異なるためです。「たとえば、私たちの頭部の骨格筋は、進化の過程で比較的新しく獲得したものであり、手足・体幹とは分子メカニズムが違います。たとえば足からとったサテライト細胞を顔に移植すれば、足の性質を持った筋線維が顔にできる可能性があります。そうではなく、サテライト細胞の質を考えた再生治療を考えないといけません」。体の部位で違うサテライト細胞の質をすべて網羅的に遺伝子レベルで把握したマップがあれば、部位特異性を理解したうえで、ES細胞やiPS細胞からサテライト細胞をつくり、それを使った再生治療が可能に。「発生起源を含めどの部位の骨格筋に近いかを推定できるアトラスを3年以内に完成させる予定です」。

小野教授が骨格筋に興味をもったきっかけは、幼いころから取り組んでいたサッカーでした。大学院に進学し、先輩が行っていたサテライト細胞の培養を見て、「細胞のダイナミックな形態変化をとっても美しいと感じ、おもしろいと思ったことが研究のスタートです」。当初は、心臓などの臓器ではなく、「なぜ骨格筋の研究なのか？」と問われることも多かったそうですが、「サルコペニアが社会的問題となったことで、筋研究が脚光を浴び始めました。さまざまな幹細胞研究を、サテライト細胞がけん引するような研究結果も出てきています」。時代が求めているのが、筋研究だと話してくれました。

“何故”を大切に、オープンエンドで。

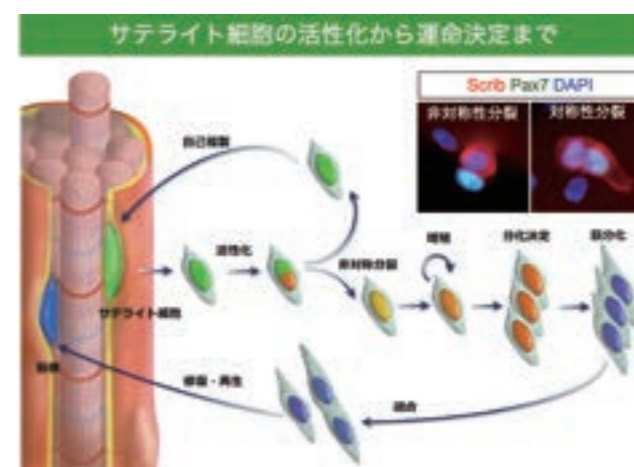
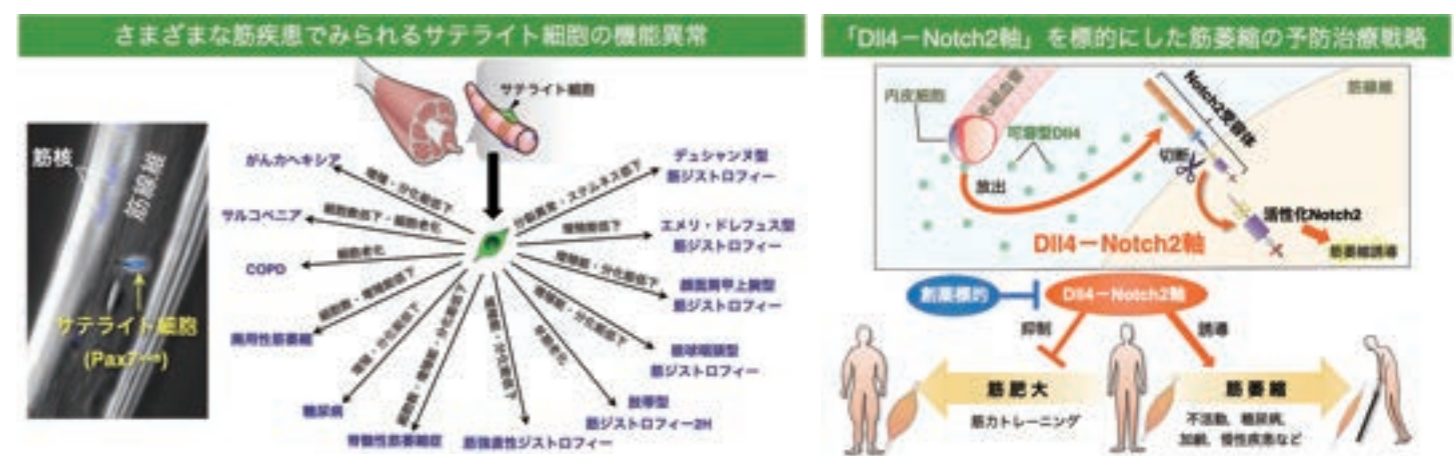
教授  
小野悠介 おの ゆうすけ  
ono-y@kumamoto-u.ac.jp

## Profile

2002年 山梨大学教育人間科学部卒業  
2007年 東北大学医学系研究科博士課程修了・医学博士  
2007年 ロンドン大学キングスカレッジ・リサーチアソシエイト  
2010年 国立精神・神経医療研究センター・外来研究員  
2011年 モナッシュ大学豪州再生医学研究所・客員研究員  
2012年 長崎大学歯薬学総合研究所・助教、講師、准教授  
2018年 熊本大学発生医学研究所・独立准教授  
2022年 熊本大学発生医学研究所・教授 現在に至る

## References

- Fujimaki S et al., The endothelial Dll4-muscular Notch2 axis regulates skeletal muscle mass. *Nature Metabolism*, 4(2): 180-9, 2022.
- Tsuchiya Y and Ono Y, An in vitro mechanical damage model of isolated myofibers in a floating culture condition. *Bio-Protocol*, 12(1):e4280, 2022.
- Yoshioka K et al., Hoxa10 mediates positional memory to govern stem cell function in adult skeletal muscle. *Science Advances*, 7: eabd7924, 2021.
- Yoshioka K et al., The body-region-specificity in murine models of muscle regeneration and atrophy. *Acta Physiologica*, 231:e13553, 2021.
- Tsuchiya Y et al., Damaged myofiber-derived metabolic enzymes act as activators of muscle satellite cells. *Stem Cell Reports*, 15(4): 926-40, 2020.
- Seko D et al., Estrogen receptor  $\beta$  controls muscle growth and regeneration in young female mice. *Stem Cell Reports*, 8(15): 577-586, 2020.
- Fujita R et al., Zmynd17 controls muscle mitochondrial quality and whole-body metabolism. *FASEB Journal*, 32(9):5012-5025, 2018.
- Kitajima Y and Ono Y, Visualization of PAX7 protein dynamics in muscle satellite cells in a YFP-knock-in-mouse line. *Skeletal Muscle*, 8(1):26, 2018.
- Fujimaki S et al., Notch1 and Notch2 coordinately regulate muscle stem cell function in the quiescent and activated state. *Stem Cells*, 36(2):278-285, 2018.



## Teaching Staff



助教  
藤巻 慎 ふじまき しん

人体最大の臓器である骨格筋は、まだまだ多くの謎を秘めています。新たな知見を自らの手で見つけ出す研究の醍醐味を楽しみながら、筋恒常性の制御機構を明らかにすることで健康長寿社会に貢献したいと思います。