

令和 3 年 10 月 18 日現在

機関番号：17301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K13046

研究課題名（和文）骨格筋機能評価に適した新規筋再構築法の確立

研究課題名（英文）Understanding of mechanisms of satellite cell self-organization in 3-dimensional (3-D) cell culture conditions

研究代表者

小野 悠介 (Ono, Yusuke)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・准教授

研究者番号：60601119

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、サテライト細胞の自己筋組織化を制御するメカニズムを解明し、より生体内に近い成熟した筋線維様の構造にまで誘導できる培養技術開発に向けた基礎研究を行った。自己組織化に欠かせない細胞接着分子としてインテグリンのアイソフォームを同定した。三次元培養環境下におけるサテライト細胞の自己組織化には、細胞骨格の伸長が極めて重要であることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

サテライト細胞は骨格筋の成長、肥大、修復、再生に重要である。したがって、サテライト細胞を制御するメカニズムを解明することは、健康増進や加齢にともなう筋萎縮症（サルコペニア）の予防・治療の方策を講じる上で重要な課題となる。メカニズムを解析する際、生体内現象を模倣する培養細胞を用いた実験系が必要不可欠である。しかし、現行の二次元培養法では、未熟な筋線維である筋管までが限界である。本研究により、サテライト細胞が自己筋組織化するプログラムを内在していることを明らかにし、より成熟した筋線維に近い形態まで分化させる方法を見出した。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated how satellite cells reconstitute myofibers under 3-dimensional (3-D) cell culture conditions. We found integrin isoforms necessary for self-organization of satellite cells to reconstitute myofibers in 3-D culture. We also showed that cytoskeletal remodeling-based cell-elongation plays a crucial for the self-organization ex vivo.

研究分野：筋生物学

キーワード：サテライト細胞 筋再生 3次元培養 骨格筋 自己組織化

1. 研究開始当初の背景

サテライト細胞は骨格筋の成長、肥大、修復、再生に重要である。したがって、サテライト細胞を制御するメカニズムを解明することは、健康増進や加齢にともなう筋萎縮症(サルコペニア)の予防・治療の方策を講じる上で重要な課題となる。メカニズムを解析する際、生体内現象を模倣する培養細胞を用いた実験系が必要不可欠である。しかし、現行の二次元培養法では、未熟な筋線維である筋管までが限界である。

2. 研究の目的

本研究は、サテライト細胞の自己筋組織化を制御するメカニズムを解明し、より生体内に近い成熟した筋線維様の構造にまで誘導できる培養技術開発に向けた基礎研究を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、三次元培養法を用いて、サテライト細胞の自己筋組織化を制御するメカニズムを調べた。

4. 研究成果

三次元培養法により、サテライト細胞が自己筋組織化するプログラムを内在していることを見出した。しかし三次元培養環境下でどのようなメカニズムでサテライト細胞が集合体を形成し、自己筋組織化するのかが不明である。そこで、特定の細胞外基質に絞って、自己組織化に必須の細胞外基質の特定を試みた。コラーゲン、ファイブロネクチン、ラミニンなどの細胞外基質を単独で用いてもサテライト細胞による自己筋組織化はみられなかった。また、アテロコラーゲンやラミニン-エンタクチンによる三次元培養法においても自己組織化はみられなかった。そのため自己筋形成にはさまざまなマトリックス成分の複合作用が重要であることが示唆された。

三次元培養による自己筋組織化に重要な細胞接着因子について調べた。その結果、インテグリンのアイソフォームを同定した。さらに、自己組織化には細胞骨格のリモデリングによる細胞伸長が必須であることを明らかにした。

本研究では、26-27カ月令の老齢マウスからサテライト細胞を単離し、三次元培養による自己筋組織化を検討した。その結果、老齢マウス由来のサテライト細胞は、若齢マウス由来細胞と比較したところ、自己組織化能には差がなかった。したがって、サテライト細胞の自己組織化能は加齢により失われないことが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3件)

1. Fujita R, Yoshioka K, Seko D, Suematsu T, Mitsuhashi S, Senoo N, Miura S, Nishino I, and Ono Y\*. "Zmynd17 controls muscle mitochondrial quality and whole-body metabolism" FASEB Journal 2018 in press doi.org/10.1096/fj.201701264R \*Corresponding author. (査読有)
2. Fujimaki S, Seko D, Y Kitajima, K Yoshioka, Tsuchiya Y, Masuda S, Ono Y\*. "Notch1 and Notch2 coordinately regulate muscle stem cell function in the quiescent and activated state" Stem Cells. 2018 Feb;36(2):278-285. doi: 10.1002/stem.2743. Epub 2017 Nov 26. \*Corresponding author. (査読有)
3. 吉岡潔志, 小野悠介「がん悪液質における身体部位特異的な筋応答」基礎老化研究. 巻: 41 (3) 41-43, 2017. (査読有)

[学会発表] (計 11件)

1. 北嶋 康雄, 小野 悠介【筋サテライト細胞に発現する Pax7 の可視化と応用】2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017), 2017年
2. 瀬古 大暉, 北嶋 康雄, 廣瀬 智威, 秋本 憲和, 大野 茂男, 小野 悠介【筋サテライト細胞における細胞極性因子 PAR3 および PKCι の役割】2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017), 2017年
3. 小野 悠介【骨格筋幹細胞による筋再生の分子制御メカニズム】第35回日本骨

- 代謝学会学術集会シンポジウム, 2017年
4. Yusuke Ono 【Molecular and cellular regulation of skeletal muscle plasticity】Asian Society for Aging Research. 2017年
  5. 北嶋 康雄, 小野 悠介 【筋サテライト細胞を生きのまま可視化する】第72回日本体力医学会大会, 2017年
  6. 吉岡 潔志, 瀬古 大暉, 藤巻 慎, 土屋 吉史, 北嶋 康雄, 小野 悠介 【身体部位特異的ホメオティック遺伝子の筋再生制御】第72回日本体力医学会大会, 2017年
  7. 瀬古 大暉, 小野 悠介 【サテライト細胞における極性因子 PAR 複合体の役割】第72回日本体力医学会大会, 2017年
  8. 藤巻 慎, 瀬古 大暉, 土屋 吉史, 北嶋 祐, 河野 史倫, 小野 悠介 【細胞極性因子 Scribble による筋線維組成制御】第72回日本体力医学会大会, 2017年
  9. Kiyoshi YOSHIOKA, Yasuo KITAJIMA, Yoshifumi TSUCHIYA, Shin FUJIMAKI, Ryo FUJITA, Daiki SEKO, Shizuka OGAWA, Yusuke ONO 【Body-region-specific muscle atrophy in a mouse model of cancer cachexia】第40回日本基礎老化学会大会, 2017年
  10. 小野 悠介 【放射線生体組織影響の理解に向けた幹細胞生物学】第59回放射線影響学会, 2016年

11. 小野 悠介 【骨格筋修復・再生の分子メカニズム～サテライト細胞の運命選択と部位特異性の分子基盤～】第24回日本運動生理学会, 2016年

〔図書〕(計1件)

1. 吉岡潔志, 小野悠介 「サテライト細胞の部位特異性と筋の肥大・萎縮(特集骨格筋の肥大・萎縮・再生の不思議をさぐる)」 体育の科学 66 巻 9 月号. 659-663, 2016年. (査読なし)

〔産業財産権〕

○取得状況 (計 1 件)

名称：筋力低下症および代謝性疾患の治療薬  
発明者：小野悠介  
権利者：国立大学法人 長崎大学  
種類：特許権  
番号：W02017043630  
取得年月日：令和3年3月9日  
国内外の別： 国外

○取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等  
<http://www.de.nagasaki-u.ac.jp/mmb/>

6. 研究組織

- (1) 研究代表者  
小野 悠介 (ONO, Yusuke)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科 (歯学系)・准教授  
研究者番号：60601119

- (2) 研究分担者  
なし

(3)連携研究者  
なし

(4)研究協力者  
なし