

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K10822

研究課題名（和文）細胞膜損傷修復時に起こるマイオカインの分泌機構

研究課題名（英文）Mechanism of myokine release in response to plasma membrane disruption

研究代表者

三宅 克也（Miyake, Katsuya）

国際医療福祉大学・成田保健医療学部・教授

研究者番号：30219745

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：細胞は細胞膜によって守られているが、その膜は常に傷つき修復している。瞬時の細胞膜修復はカルシウム依存のエクソサイトーシスによって行われ、細胞内から粘液や様々なサイトカインも分泌される。本研究は、多光子レーザー顕微鏡を用いて運動による筋線維膜損傷修復とマイオカインの分泌過程を顕微鏡下に再現し、筋線維からのマイオカインの多様な分泌現象を、高速・高解像レベルで明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、運動をすることにより様々なマイオカインが分泌されていることが知られるようになった。しかしながら、どのような物質がどの細胞から分泌され、どのような働きをしているかまだわかっていない。本研究は、この現象は我々が提唱してきた筋線維の物理的な膜損傷とその損傷部からのマイオカインの分泌現象であることを明らかにしつつある。運動により分泌されたマイオカインはFGF2を中心としたサイトカインであり、他の細胞に伝達する機構があることを示した。運動が健康維持につながることを細胞生物学のレベルで解明する研究である。

研究成果の概要（英文）：Cells are protected by cell membranes, which are constantly being damaged and repaired. Instantaneous cell membrane repair is carried out by calcium-dependent exocytosis, which also secretes mucus and various cytokines from within the cell. In this study, sarcolemma damage repair and myokine secretion processes caused by exercise were reproduced under the microscope using multiphoton laser microscopy, revealing the diverse secretion phenomena of myokines from myofibres at high speed and high resolution levels.

研究分野：細胞生物学・組織学・解剖学

キーワード：細胞膜修復 細胞膜損傷 マイオカイン FGF 細胞膜融合 筋ジストロフィー 細胞外小胞 運動

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

Pedersen BKらが筋組織から分泌される IL-6などをマイオカインと提唱し、その他の候補があげられ今日定着しつつあるが、細胞膜損傷修復時に分泌されるマイオカインの分泌ルート、分泌機構、分泌後の働きについては全くわかっていない。Fibroblast Growth Factor (FGF)は細胞質内に一様に存在し、膜で閉じられた分泌顆粒内に存在しない。McNeilらは、運動などの生理的な物理的負荷によって骨格筋線維は3~20%が常に細胞膜損傷修復を繰り返していることを示唆し、この瞬時に開く膜損傷部から FGF が分泌される事を報告した。また FGF が細胞内カルシウム波を引き起こすことを報告している (Trends Cell Biol., 1993)。しかし、FGF がどのように細胞外に分泌されるのかは未だ不明であり、マイオカインとしての機能も未だ不明である。また、近年、炎症時に分泌されるエクソソームの研究が進み、細胞質が切り取られ分泌される細胞外小胞が報告されている。本研究の学術的「問い」は、「骨格筋に存在するマイオカインは、膜損傷修復時、どのような機構で分泌されるのか？」を形態学的に明らかにすることにある。

2. 研究の目的

McNeil PLは、運動によって細胞膜が傷つくと FGF2 が細胞質から漏れ、周りの筋衛星細胞が刺激され分裂し、膜修復した筋線維に融合して筋線維が成長すると提唱した (Trends Cell Biol., 1993)。我々はこの現象を心筋線維でも証明した (Circ. Rec., 1995)。この論文は多くの論文に引用されているが、未だ教科書レベルの理論として周知されていない。筋線維の細胞質に可溶性のタンパク質として大量に存在する FGF は、分子量が 15~25kDa の中程度の単鎖タンパク質であるが、どうやって細胞外に分泌されるのか未だ謎のままである。つまり、受動的な損傷部からの漏出なのか、積極的なエキソサイトーシス、またはエクソソーム形成して分泌するのか。その分泌形式は未だ謎である。本研究は高感度の多光子レーザー顕微鏡を用い LIVE イメージングによってこの分泌形式を明らかにすることを目的としている。

3. 研究の方法

(1) 多光子顕微鏡を用いた GFP-FGF1 分泌の確認

GFP-FGF1 をトランスフェクションした培養細胞 (A549, C2C12, BS-C-1)、並びにエレクトロポレーションしたマウス (C57BL) 骨格筋線維を多光子レーザー顕微鏡 (LSM880, Aryscan, Zeiss) を用いて細胞膜損傷し、GFP-FGF1 の分泌を直接観察した。同時に、分泌された GFP-FGF1 の蛍光強度を測定した。

(2) 細胞内カルシウムのライブイメージング

培養細胞 (A431, HeLa, C2C12, BS-C-1, Raw264, MKN45) を使用し、Ca1520, AM または Rhod-4, AM (AAT Bioquest) を用いて、細胞内カルシウムを多光子レーザー顕微鏡 (LSM880, Aryscan, Zeiss) で分析した。また、損傷液やりコンビナント FGF1, 2 添加時の細胞外シグナル伝達の様子を観察した。

(3) 電子顕微鏡でのエクソソーム観察

大量の培養細胞をシリンジローディングで損傷後、エクソソーム単離試薬である Total Exosome Isolation (Thermo) を使用し、分泌されたエクソソームを収集した。その後、収集したエクソソームを固定し (2.5% グルタル/1% パラホルム/カコジル酸緩衝液)、透過型電子顕微鏡 (JEOL1400, 日本電子) で観察した。

(4) ウエスタンブロットによる損傷液からの FGF 検出

培養細胞 BS-C-1 に対してシリンジローディング (8strokes, 30G) にて細胞膜損傷を行い、ヘパリンセファロースを用いて損傷液中に分泌された膜を持たない FGF2 をビーズ上に吸着させた。その後、高塩濃度溶液 (2M NaCl) によって抽出し、アミコン (10K) を用いて脱塩回収を行った後、FGF2 抗体 (DG2, McNeil 提供) を用いてウエスタンブロットを実施した。

(5) ATP アッセイを用いたプロタミン硫酸塩による細胞膜修復阻害の確認

培養細胞 (BS-C-1, A549, C2C12, AB1079, KM155) および分化させた培養細胞 (AB1079, KM155) にプロタミン硫酸塩 (10mg/mL, 1, 2, 5, 10 μ L) を添加後、10 分間静置し、シリンジローディング (1stroke, 30G または 26G) で細胞膜損傷させた。損傷液を遠心 (200G, 3min) し、その上清を ATP 測定試薬 (CellTiter-Glo 2.0 Cell Viability Assay) を加え、マイクロプレートリーダー (BioTek Synergy HTX multi-mode reader) で蛍光強度を測定した。

4. 研究成果

(1) FGF の分泌現象

レーザーで培養細胞およびマウス骨格筋線維を損傷したところ、損傷部分から瞬時に GFP-FGF1 の蛍光強度が上昇するのが認められた。損傷部周辺の GFP-FGF1 の蛍光強度を測定し、その時間変化をグラフ化したところ、膜損傷後、瞬時に FGF1 が分泌され、その後速やかに分泌が治まることが認められた (図 1)。しかしながら、蛍光顕微鏡では小胞または顆粒状の FGF1 は観察されなかった。

(2) カルシウムライブイメージング

レーザーで直線状に損傷したところ隣り合う細胞に次々 Ca²⁺ 波が広がった。中心を損傷すると円形状に次々 Ca²⁺ 波が広がった。さらに孤立した 1 個の細胞を損傷した場合も、接していない細胞

胞に次々と Ca²⁺波が広がった。研究で使用した全ての細胞で同様の現象が見られた(図2)。また、細胞損傷液(上清)の添加のみでも、細胞内の Ca²⁺波を引き起こした。FGF2 を加えたところ、約 60 秒で Ca²⁺波が広がり始めた(図3)。しかし、損傷液から抽出した全エクソソーム、Hepatocyte Growth factor (HGF)、Interleukin-6 (IL-6)の添加時に Ca²⁺波は引き起こされなかった。無傷細胞洗浄上清(コントロール)からのヘパリン結合タンパクを添加した際には Ca²⁺波が広がらなかった。しかし骨格筋から抽出したヘパリン結合タンパク添加時には Ca²⁺波が広がった(図4)。

(3) エクソソームの形態学的解析

シリンジローディングによって Ca²⁺存在下で培養細胞を損傷し、損傷液から全エクソソーム単離キット(Thermo)を用いてエクソソームを収集し、透過型電子顕微鏡により観察した。その結果、膜に取り囲まれるエクソソーム(矢印・円内)は僅かしか観察されず、細胞膜を持たない構造物などの集積物が損傷液内に大量に観察された(図5)。

(4) ウェスタンブロットによる損傷液からの FGF2 検出

抗体を用いたウェスタンブロット法により、全ての培養細胞、骨格筋、および細胞損傷液上清に FGF 2 が検出された(図6)。

(5) プロタミン硫酸塩による細胞膜修復阻害

培養細胞(未分化 C2C12、分化 AB1079)にプロタミン硫酸塩を添加し細胞膜損傷させたサンプルでは、ネガティブコントロールと比較して細胞内 ATP が多量に漏出した。添加したプロタミン硫酸塩が高濃度になるにつれて、ATP の値も上昇した(図7、8)。漏出した細胞内 ATP 量から、細胞膜修復率を算出すると、添加したプロタミン硫酸塩の量に応じて、膜修復率も同様に低下することが認められた。

【図と説明】

図1. レーザー損傷時の GFP-FGF1 の蛍光強度(左:培養細胞、右:マウス骨格筋線維)

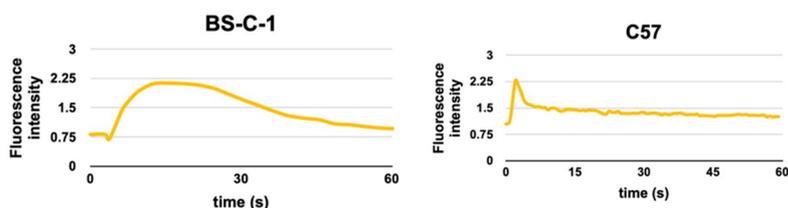


図2. レーザー損傷時のシグナル伝達の様子(C2C12)

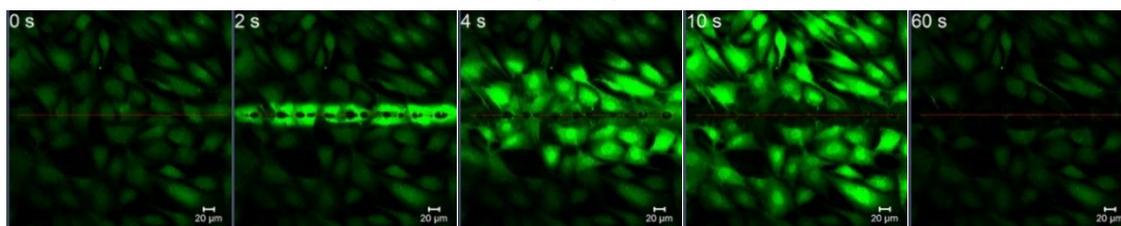


図3. FGF2 添加時のシグナル伝達の様子(C2C12)

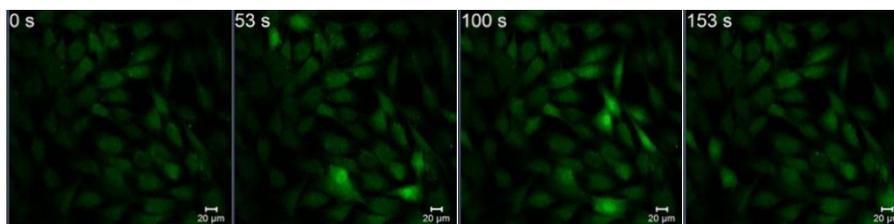


図4. 骨格筋線維から抽出したヘパリン結合タンパクによるシグナル伝達の様子(C2C12)

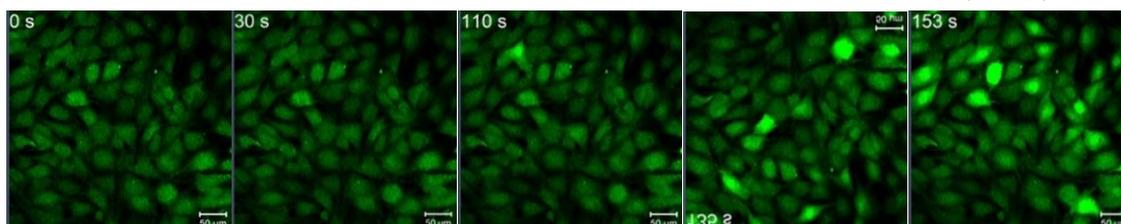


図5. 膜を伴うエクソソーム像(矢印・円内)と膜を伴わないエクソソーム像(円外)

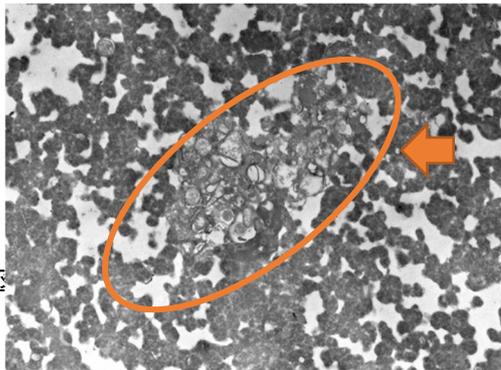


図6. ウェスタンブロット像

左: リコンビナント FGF2、中: 細胞から凍結融解によって得られた無傷細胞内の FGF2、右: 損傷細胞から分泌された損傷液内の FGF2



図7. 細胞内 ATP の漏出量(未分化 C2C12)

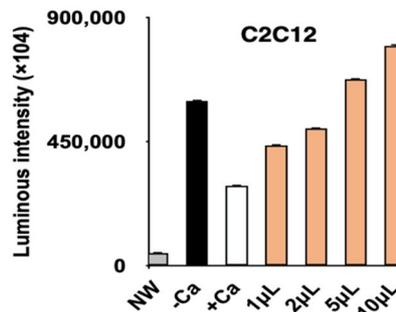
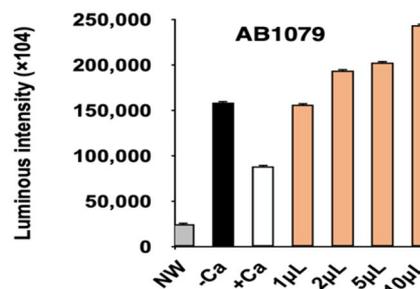


図8. 細胞内 ATP の漏出量(分化 AB1079)



【得られた成果の国内外における位置づけとインパクト】

Clarke ら (Circ Res. 1995) は拍動する心筋細胞が生理的な状態で膜損傷を起こし、損傷部から細胞外へ FGF が分泌されることを示している。本研究では、細胞膜損傷部より漏出分泌された FGF1,2 が、周囲の無損傷細胞のレセプターに結合することで、Ca²⁺波を伝達することが明らかになった。このことは、生体内でも膜損傷によって分泌された FGF1,2 が無損傷細胞へ伝達し、細胞内カルシウムシグナルを引き起こしていることが推察される。培養細胞およびマウス骨格筋線維の損傷部周辺の蛍光量が上昇したが、顆粒状の分泌 GFP-FGF1 が観察されなかった。また電子顕微鏡でも損傷液中に膜を伴うエクソソームが観察できなかった。これらのことから FGF はエクソソームによって運搬されず、損傷漏出分泌によって直接細胞外へ分泌され、他の細胞へシグナル伝達すると考えられた。さらに、FGF 阻害剤であるプロタミン硫酸塩を添加し、細胞膜損傷させると膜修復が阻害されたことから、FGF が細胞膜修復に関与していることが考えられた。

【得られた新たな知見と今後の展望】

Fibroblast Growth Factor (FGF1 および FGF2) は損傷漏出分泌により直接細胞外へ分泌され、周囲の無損傷細胞へ Ca²⁺波を引き起こすことが示された。また、FGF1 および FGF2 は細胞損傷シグナルを伝達するマイオカインであり、同時に細胞膜修復に必要な膜修復ホルモンであると考えられた。運動などの生理的な細胞膜損傷修復がどのようなマイオカインを分泌し、それが生体にどのように作用しているか、今後の研究発展が望まれる。

【参考文献】

- 1) McNeil PL. Cellular and molecular adaptations to injurious mechanical stress. Trends Cell Biol. 1993 Sep;3(9):302-7.
- 2) Clarke MS, Caldwell RW, Chiao H, Miyake K, McNeil PL. Contraction-induced cell wounding and release of fibroblast growth factor in heart. Circ Res. 1995 Jun;76(6):927-34.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ono Hiroya, Suzuki Naoki, Kanno Shin-ichiro, Kawahara Genri, Izumi Rumiko, Takahashi Toshiaki, Kitajima Yasuo, Osana Shion, Nakamura Naoko, Akiyama Tetsuya, Ikeda Kensuke, Shijo Tomomi, Mitsuzawa Shio, Nagatomi Ryoichi, Araki Nobukazu, Yasui Akira, Warita Hitoshi, Hayashi Yukiko K., Miyake Katsuya, Aoki Masashi	4. 巻 28
2. 論文標題 AMPK Complex Activation Promotes Sarcolemmal Repair in Dysferlinopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Therapy	6. 最初と最後の頁 1133 ~ 1153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymthe.2020.02.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ono Hiroya, Suzuki Naoki, Kanno Shin-ichiro, Kawahara Genri, Izumi Rumiko, Takahashi Toshiaki, Kitajima Yasuo, Osana Shion, Nakamura Naoko, Akiyama Tetsuya, Ikeda Kensuke, Shijo Tomomi, Mitsuzawa Shio, Nagatomi Ryoichi, Araki Nobukazu, Yasui Akira, Warita Hitoshi, Hayashi Yukiko K., Miyake Katsuya, Aoki Masashi	4. 巻 28
2. 論文標題 AMPK Complex Activation Promotes Sarcolemmal Repair in Dysferlinopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Therapy	6. 最初と最後の頁 1133 ~ 1153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymthe.2020.02.006	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kokubu Yuko, Nagino Tomoko, Sasa Katsunori, Oikawa Tatsuo, Miyake Katsuya, Kume Akiko, Fukuda Mikiko, Fuse Hiromitsu, Tozawa Ryuichi, Sakurai Hidetoshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Phenotypic Drug Screening for Dysferlinopathy Using Patient Derived Induced Pluripotent Stem Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 STEM CELLS Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 1017 ~ 1029
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/sctm.18-0280	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masuda Wataru, Yamakawa Tomoko, Ajima Rieko, Miyake Katsuya, Umemiya Toshifumi, Azuma Kazuhiko, Tamaru Jun-ichi, Kiso Makoto, Das Puspa, Saga Yumiko, Matsuno Kenji, Kitagawa Motoo	4. 巻 13
2. 論文標題 TM2D3, a mammalian homologue of Drosophila neurogenic gene product Almondex, regulates surface presentation of Notch receptors	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 20913
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-46866-7	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計75件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 T. Matsuda, K. Miyake
2. 発表標題 Dynamics of dysferlin and t-tubules during sarcolemma repair
3. 学会等名 ASCB (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 M. Konishi, Y. Egami, K. Kawai, N. Araki, K. Miyake
2. 発表標題 Plasma membrane disruption induce macropinocytosis and lysosome fusion after membrane repair.
3. 学会等名 ASCB (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yui Hirose, Rei Yamanaka, Katsuya Miyake
2. 発表標題 Endoplasmic reticulum is involved in cell membrane repair.
3. 学会等名 ASCB (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mai Konishi, Katsuya Miyake
2. 発表標題 Isolation membrane formation and exocytosis by plasma membrane disruption.
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yui Hirose, Katsuya Miyake
2. 発表標題 Shooting vesicles derived by endoplasmic reticulum fuse to plasma membrane in membrane repair.
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shizuka Majima, Katsuya Miyake
2. 発表標題 Calmodulin reacts rapidly to extracellular calcium influx by plasma membrane disruption.
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kana Murai, Youhei Egami, Katsuhisa Kawai, Nobukazu Araki, Takeshi Endo, Katsuya Miyake
2. 発表標題 Rab23 and Rab34 are regulators of sarcolemma repair
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松田武士・三宅克也
2. 発表標題 Intracellular localization of Dysferlin/Amphiphysin2 in striated muscle and requirement of the intracellular vesicle fusion in membrane repair.
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木下みのり・三宅克也
2. 発表標題 筋ジストロフィーモデルマウスからの細胞株樹立とその細胞膜修復能力
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 バトウチメグ テムーレン・三宅 克也
2. 発表標題 スタチンの細胞膜修復阻害効果と横紋筋融解症との関連
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小西真衣・江上洋平・川合克久・荒木伸一・三宅克也
2. 発表標題 細胞膜損傷によるマクロパイノサイトーシス誘導と開口排出機能
3. 学会等名 日本解剖学会第110回関東支部学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山中 玲・土谷香蓮・藤巻立生明・大月康弘・松田知栄・三宅克也
2. 発表標題 筋線維膜損傷修復時に起こるマイオカイン (FGF1/FGF2) の分泌機構
3. 学会等名 日本解剖学会第110回関東支部学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松田武士、三宅克也
2. 発表標題 DysferlinとT細管膜による骨格筋線維膜修復の可能性
3. 学会等名 日本解剖学会第110回関東支部学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山中玲・三宅克也
2. 発表標題 筋線維膜損傷修復時に分泌されるマイオカインFGF1,2の働き
3. 学会等名 第128回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三宅克也・江上洋平・川合克久・松田知栄・嘉納萌・林由起子・Paul L.McNeil・荒木伸一
2. 発表標題 多光子顕微鏡による筋ジストロフィーに関わる細胞膜修復タンパク質の動態
3. 学会等名 第12回 国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Katsuya Miyake, Shizuka Majima, Katsuya Miyake
2. 発表標題 Calmodulin reacts rapidly to extracellular calcium influx by plasma membrane disruption
3. 学会等名 第12回 国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Katsuya Miyake, Yui Hirose, Katsuya Miyake
2. 発表標題 Shooting vesicles derived by endoplasmic reticulum fuse to plasma membrane in membrane repair
3. 学会等名 第12回 国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Katsuya Miyake, Kana Murai, Youhei Egami, Katsuhisa Kawai, Nobukazu Araki, Takeshi Endo, Katsuya Miyake
2. 発表標題 Rab23 and Rab34 are regulators of sarcolemma repair
3. 学会等名 第12回 国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Katsuya Miyake, Mai Konoshi, Youhei Egami, Katsuhisa Kawai, Nobukazu Araki, Takeshi Endo, Katsuya Miyake
2. 発表標題 Isolation membrane formation and exocytosis by plasma membrane disruption
3. 学会等名 第12回 国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三宅 克也, バトウチメグ テムーレン・三宅 克也
2. 発表標題 スタチンの細胞膜修復阻害効果と横紋筋融解症との関連
3. 学会等名 第12回 国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Katsuya Miyake, Yuliani Putri, Shinnosuke Yamada, Kyutaro Kawagishi
2. 発表標題 Electron microscope findings of calcification-like structures in the spinal arachnoid mater
3. 学会等名 第12回 国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三宅克也・山中玲・濱田智歩・高橋まい・村井花奈・小西真衣・藤巻立生明・土谷香蓮
2. 発表標題 細胞膜損傷によるFGF分泌機構の形態学的解析
3. 学会等名 第12回 国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Katsuya Miyake, Hiroki Shimizu
2. 発表標題 Directly observed membrane disruption and resealing during centrifugation of sea urchin eggs.
3. 学会等名 第12回 国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Katsuya Miyake, Vitalii Katsuyama, Chiho Hamada, Mai Takahashi, Joshua Zimmerberg
2. 発表標題 Plasma membrane disruption using the piezo system and study for the repair functions.
3. 学会等名 第12回 国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shizuka Majima, Katsuya Miyake
2. 発表標題 Calmodulin reacts rapidly to extracellular calcium influx by plasma membrane disruption
3. 学会等名 ASCB (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kana Murai, Youhei Egami, Katsuhisa Kawai, Nobukazu Araki, Takeshi Endo, Katsuya Miyake
2. 発表標題 Rab23 and Rab34 are regulators of sarcolemma repair.
3. 学会等名 ASCB (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yui Hirose, Katsuya Miyake
2. 発表標題 Shooting vesicles derived by endoplasmic reticulum fuse to plasma membrane in membrane repair
3. 学会等名 日本解剖学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mai Konishi, Katsuya Miyake
2. 発表標題 Isolation membrane formation and exocytosis by plasma membrane disruption
3. 学会等名 日本解剖学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kana Murai, Youhei Egami, Katsuhisa Kawai, Nobukazu Araki, Takeshi Endo, Katsuya Miyake
2. 発表標題 Rab23 and Rab34 are regulators of sarcolemma repair.
3. 学会等名 日本解剖学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 バトウチメグ テムーレン、三宅克也
2. 発表標題 スタチンの細胞膜修復阻害効果と横紋筋融解症との関連
3. 学会等名 日本解剖学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木下みのり、三宅 克也
2. 発表標題 筋ジストロフィーモデルマウスからの細胞株樹立とその細胞膜修復能力
3. 学会等名 日本解剖学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Matsuda T.and Miyake K.
2. 発表標題 Intracellular localization of Dysferlin/Amphiphysin2 in striated muscle and requirement of the intracellular vesicle fusion in membrane repair.
3. 学会等名 日本解剖学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Majima S., Miyake K.
2. 発表標題 Calmodulin reacts rapidly to extracellular calcium influx by plasma membrane disruption.
3. 学会等名 日本解剖学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小西真衣、三宅克也
2. 発表標題 細胞膜損傷による隔離膜形成と開口分泌
3. 学会等名 日本解剖学会第109回関東支部学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 廣瀬由衣、三宅克也
2. 発表標題 細胞細胞膜修復に関わる小胞体由来の膜供給の可能性
3. 学会等名 日本解剖学会第109回関東支部学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 真島 静、三宅克也
2. 発表標題 細胞膜損傷時のカルモジュリンとアネキシンファミリーの動態
3. 学会等名 日本解剖学会第109回関東支部学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村井花奈、三宅克也
2. 発表標題 Rabファミリー低分子量Gタンパク質による膜修復機構
3. 学会等名 日本解剖学会第109回関東支部学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三宅克也、木下みのり
2. 発表標題 筋ジストロフィーモデルマウスからの細胞株樹立とその細胞膜修復能力について
3. 学会等名 第11回国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 MiyakeK.and HiroseY.
2. 発表標題 Shooting vesicles derived by endoplasmic reticulum fuse to plasma membrane in membrane repair.
3. 学会等名 第11回国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Matsuda T. , Miyake K.
2. 発表標題 Intracellular Localization of Dysferlin/Amphiphysin2 in striated muscle and requirement of the intracellular vesicle fusion in membrane repair.
3. 学会等名 第11回国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三宅克也、高橋まい
2. 発表標題 多光子顕微鏡による筋ジストロフィーに関わる細胞膜修復タンパク質の動態
3. 学会等名 第11回国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三宅克也、村井花奈
2. 発表標題 Rabファミリー低分子量Gタンパク質による膜修復機構
3. 学会等名 第11回国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Miyake K. and Batchimeg T.
2. 発表標題 The requirement for cholesterol in membrane repair indicates a possible mechanism by which statins cause muscle injury.
3. 学会等名 第11回国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三宅克也、チョ ハヨン、カナヤ・ランダ、キン・チュウチュウナイン
2. 発表標題 細胞膜損傷法によるラット細胞株樹立とその形態学的特徴
3. 学会等名 第11回国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三宅克也、小西真衣
2. 発表標題 細胞膜損傷による異常細胞質からの隔離顆粒形成と脱顆粒
3. 学会等名 第11回国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三宅克也、木下みのり
2. 発表標題 細胞膜損傷法によるA/Jマウスからの免疫系細胞株樹立とその超微形態学的特徴
3. 学会等名 第10回国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三宅克也、袴田大輝
2. 発表標題 細胞膜損傷修復における膜ダイナミックスの機能
3. 学会等名 第10回国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三宅克也、仁平直人、清水宏樹、勝山ピタリー、野上健一郎、鈴木友子、武田伸一
2. 発表標題 透明化法（CUBIC法）と二光子レーザーを用いた骨格筋線維膜修復の観察
3. 学会等名 第10回国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三宅克也、廣瀬由衣
2. 発表標題 細胞膜修復に関わる小胞体由来の膜供給の可能性
3. 学会等名 第10回国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三宅克也、佐藤優晃、川合克久
2. 発表標題 細胞内管状構造を形成するソーティングネキシンのLIVEイメージングによる観察
3. 学会等名 第10回国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三宅克也、清水宏樹
2. 発表標題 多光子顕微鏡による筋ジストロフィーに関わる細胞膜修復タンパク質の動態
3. 学会等名 第10回国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三宅克也、土谷香蓮
2. 発表標題 Apercytosis: 細胞膜損傷による細胞外シグナル伝達
3. 学会等名 第10回国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三宅克也、松田武士
2. 発表標題 骨格筋線維膜修復に必要なDysferlinの局在と機能
3. 学会等名 第10回国際医療福祉大学学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 土谷香蓮、藤巻立生明、村井花奈、小西真衣、三宅克也
2. 発表標題 Apercytosis: 細胞膜損傷による FGF 分泌機構
3. 学会等名 日本解剖学会第108回関東支部学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 袴田大輝、松田武士、John E. Heuser、三宅克也
2. 発表標題 細胞膜損傷修復における膜ダイナミクスの機能
3. 学会等名 日本解剖学会第108回関東支部学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松田武士、袴田大輝、John E. Heuser、三宅克也
2. 発表標題 骨格筋線維膜修復に必要な Dysferlin の局在と機能
3. 学会等名 日本解剖学会第108回関東支部学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 ブトゥリ ユリアニ、山田 晋之介、川岸 久太郎、三宅 克也
2. 発表標題 脊髄くも膜下石灰化様構造物の電子顕微鏡による観察
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 廣瀬 由衣、三宅 克也
2. 発表標題 細胞膜修復に関わる小胞体由来の膜供給の可能性
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松田 武士、袴田 大輝、佐藤 優晃、三宅 克也
2. 発表標題 骨格筋線維膜修復に必要なDysferlinの局在と機能
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三宅克也, 藤巻立生明, 渡邊 強, 小西真衣, 村井花奈
2. 発表標題 細胞膜損傷修復に伴う細胞外小胞形成
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 仁平直人,三宅克也
2. 発表標題 全身組織透明化と二光子レーザーを用いた骨格筋線維膜修復の観察
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 廣瀬由衣,三宅克也
2. 発表標題 Airyscanによる細胞膜修復時の小胞体の小胞化と細管状修復
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Y. Putri, K. Miyake.
2. 発表標題 Electron Microscopy Findings In Spinal Arachnoid Mater Calcifications.
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Y. Putri, K. Miyake
2. 発表標題 Electron Microscopy Findings In Spinal Arachnoid Mater Calcifications.
3. 学会等名 ASCB EMBO, P1740, Dec 6-11, D.C., USA (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三宅克也
2. 発表標題 多光子顕微鏡による筋ジストロフィーに関わる細胞膜タンパクの動態
3. 学会等名 第9回国際医療福祉大学学会学術大会, P-237, 24, P. 149
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 V. Lytnev, K. Miyake
2. 発表標題 Plasma membrane disruption using the piezo system and study for therepair functions.
3. 学会等名 第9回国際医療福祉大学学会学術大会, P-237, 24, P. 148
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣瀬由衣, 三宅克也
2. 発表標題 Airyscanによる細胞膜修復時の小胞体の小胞化と細管状修復
3. 学会等名 第9回国際医療福祉大学学会, P-244, 24, p. 150
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仁平直人, 三宅克也
2. 発表標題 全身組織透明化と二光子レーザーを用いた骨格筋線維膜修復の観察
3. 学会等名 第9回国際医療福祉大学学会, P-244, 24, p. 150
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤巻立生明, 松田知栄, 三宅克也
2. 発表標題 細胞膜損傷による線維芽細胞成長因子の分泌機構
3. 学会等名 第9回国際医療福祉大学学会学術大会, P-245, 24, p. 150
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 袴田大輝, 三宅克也
2. 発表標題 ダイナミンと細胞膜損傷修復
3. 学会等名 第9回国際医療福祉大学学会学術大会, P-245, 24, p. 150
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松田武士, 三宅克也
2. 発表標題 骨格筋線維膜修復に必要なDysferlinとT細管
3. 学会等名 第9回国際医療福祉大学学会学術大会, P-245, 24, p. 150
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊強, 三宅克也
2. 発表標題 マイクロプレートリーダーによる細胞膜修復アッセイ法の開発
3. 学会等名 第9回国際医療福祉大学学会学術大会, P-240, 24, p. 150
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 V. Lytnev, K. Miyake.
2. 発表標題 Plasma membrane disruption using the piezo system and study for the repair functions.
3. 学会等名 ASCB EMBO meeting, San Diego, USA (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三宅克也、江上洋平、川合克久、松田知栄、荒木伸一
2. 発表標題 多光子顕微鏡による細胞膜修復に関わるMICAL1の動態
3. 学会等名 日本解剖学会関東支部
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三宅克也、江上洋平、川合克久、松田知栄、嘉納萌、Lytnev Vitalii, 林由起子、荒木伸一
2. 発表標題 骨格筋線維に必要なMICAL1とアクチン脱重
3. 学会等名 日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2018年～2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

National Institute of Health https://www.nih.gov Marine Biological Laboratory https://www.mbl.edu Augusta University/Medical College of Georgia https://www.augusta.edu/mcg/
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
米国	National Institutes of Health	Marine Biological Laboratory	Augusta University