

令和 7 年 6 月 13 日現在

機関番号：12608

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2024

課題番号：22K19534

研究課題名（和文）マクロファージ多様性の拡大を起点とした筋再生・修復メカニズムの解明

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of muscle regeneration and repair starting from the expansion of macrophage diversity

研究代表者

大石 由美子 (Oishi, Yumiiko)

東京科学大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：80435734

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、加齢に伴う筋肉量や筋力の低下（サルコペニア）の発症メカニズムに着目し、特に筋損傷後の再生・修復不全に關与する細胞間ネットワークと制御機構を解明することを目的として実施した。シングルセルRNA-seq解析により、再生途上の筋間質に未知のマクロファージサブタイプが複数集積すること、マクロファージは時空間的および病態特異的に多様な機能を持ち、筋衛星細胞や線維芽細胞との相互作用を通じて組織修復を主導すること本研究では、これら新規マクロファージを機能と相互作用の観点から分類し、マクロファージの多様性が組織炎症の制御や修復・再生に果たす役割を分子レベルで解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、加齢関連疾患の病態理解を深めるとともに、再生医療や炎症制御の新たな研究基盤を提供する。また、サルコペニアをはじめとする加齢関連疾患の治療・予防法の開発に貢献する可能性をもつ。特に、高齢化社会における健康寿命の延伸や生活の質（Quality of Life）の向上に寄与し、医療費削減や社会的負担の軽減にもつながることが期待される。

研究成果の概要（英文）：This study focused on the pathogenic mechanism of age-related loss of muscle mass and strength (sarcopenia), particularly the intercellular network and regulatory mechanisms involved in impaired regeneration and repair after muscle injury. Single-cell RNA-seq analysis revealed that multiple unknown macrophage subtypes accumulate in the regenerating muscle stroma, that macrophages have diverse spatiotemporal and pathology-specific functions, and that they lead tissue repair through interactions with muscle satellite cells and fibroblasts. In this study, we classified macrophages in terms of function and interaction, and elucidated the role of macrophage diversity in the regulation of tissue inflammation and repair/regeneration at the molecular level.

Translated with DeepL.com (free version)

研究分野：循環器内科学

キーワード：マクロファージ

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。

## 様式 C-19、F-19-1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

骨格筋は運動器として機能するのみならず、物理的傷害や代謝変動に対して応答し、個体の恒常性を維持する。サルコペニアは「加齢に伴う骨格筋の質的・量的低下」と定義され、高齢者が生活の質を損なう主因となるため、サルコペニアの機序を解明し、治療・予防手法を開発することは、高齢化社会を迎えたわが国の重要な課題である。サルコペニアは、損傷と再生のインバランスを背景として発症する。筋肉が損傷を受けると、炎症、筋再生と組織修復とが同時に起こり、これら 3 つの機序が時空間的に連携し、協調して制御されることが、恒常性の回復に必須である。ところが、筋損傷後の修復において、炎症・再生・修復を実行する細胞間連携のネットワークとその制御機構は明らかではない。私はこれまでに、傷害応答の過程でマクロファージは経時的に機能を変えて炎症の進行と収束・組織修復を制御することを見出し、細胞自律的な機能変移を制御する、細胞代謝や細胞時計と連動したエピジェネティック機構を明らかにした。また、予備的なシングルセルトランスクリプトームの解析から、損傷後の骨格筋には 5 種類もの未知のマクロファージサブタイプが集結し、他の細胞種とのコミュニケーションを進めることを見出している。

### 2. 研究の目的

本研究では、①筋再生・修復を主導する新規マクロファージサブタイプの同定と分類、②1 細胞間相互作用の時空間解析、③マクロファージが筋衛星細胞や線維芽細胞の活性化を制御する分子機構の解明を通じ、マクロファージの多様性が、細胞間相互作用ネットワークを介して組織炎症を制御し、修復と再生を実現する分子機序を明らかにする。特に、マクロファージ-筋衛星細胞間の相互作用を担う肝細胞増殖因子(HGF)を介した時空間依存的な細胞間相互作用に注目して解析をすすめ、サルコペニアに対する治療・予防策の開発に向けた知識基盤を確立する。本研究によって得られる結果は、サルコペニアのみならず炎症と再生を主徴とする多彩な病態の発症・進展機序の理解にも結びつく可能性が高い。本研究成果を通じて加齢関連疾患の病態理解を深め、治療・予防に向けた基盤的知識を構築することを目的として実施した。

### 3. 研究の方法

本研究では、機能的に多彩なマクロファージと、筋衛星細胞・線維芽細胞の単細胞間相互作用が、損傷により引き起こされた炎症を制御し、筋再生、血管新生、細胞外基質の蓄積と分解のプロセスを経て組織恒常性を回復する細胞間連携のネットワークを解明する。さらに、加齢による細胞間連携の障害メカニズムを理解するために、以下の実験を行った。

①若齢及び 2 歳齢の加齢マウスの筋肉を、カルジオトキシンを用いて傷害し、間質細胞を分取してシングルセルトランスクリプトーム解析を実施する。損傷後に骨格筋に集結するマクロファージを、機能と細胞間相互作用の観点から新たに分類し、筋衛星細胞と相互作用し、筋再生を修復を進めるサブポピュレーションをまず同定する。並行して、組織透明化とコンフォーカルイメージング技術を組み合わせ、空間的な細胞間相互作用を明らかにする。

②同定したマクロファージサブポピュレーションが、筋衛星細胞や線維芽細胞との単細胞レベルでの相互作用を介して炎症と再生を協調して制御する分子機序を *in vitro* の再構築系を用い検証する。

#### 4. 研究成果

損傷前後の筋組織を対象としたシングルセルトランスクリプトーム解析の結果から、傷害部位に動員されるマクロファージが極めてダイナミックに変動することを見出した。このうち、損傷 3 日目の筋組織に集結するマクロファージ (図 3, クラスタ ③) に注目した。細胞間相互作用解析 (CellphoneDB を用いたリガンド-レセプター相互作用解析) の結果、この集団は 8 種類のマクロファージサブタイプのうち、活性化され増殖中の筋衛生細胞との相互作用が最も強い細胞集団であった (図 1)。まず、このマクロファージ集団の表面抗原を探索し、骨格筋マクロファージのうち  $CD11b^+F4/80^+CD206^{dim}$  集団としてフローサイトメトリーで分取することが可能となった。

独自に確立した筋オルガノイドを用い、HGF+マクロファージの機能を解析した。具体的には、筋オルガノイドから  $CD11b^+F4/80^+CD206^{dim}$  マクロファージのみを除くと、オルガノイド中の筋線維の形成が抑制されたことから、このマクロファージサブタイプは筋分化に必須であることが明らかとなった (図 2)。

解析を進め、増殖中の筋衛生細胞は HGF レセプターとして知られる Met を一過性に発現すること、このマクロファージは HGF 産生能をもつことを見出した。In vitro での共培養系を用いた解析の結果、**HGF<sup>+</sup>マクロファージは HGF 受容体を発現する筋衛生細胞と相互作用し、その増殖と分化を促す**ことを明らかとした。これらの研究成果は、*Aging Cell* 2025 10.1111/acel.70042 として発表した。

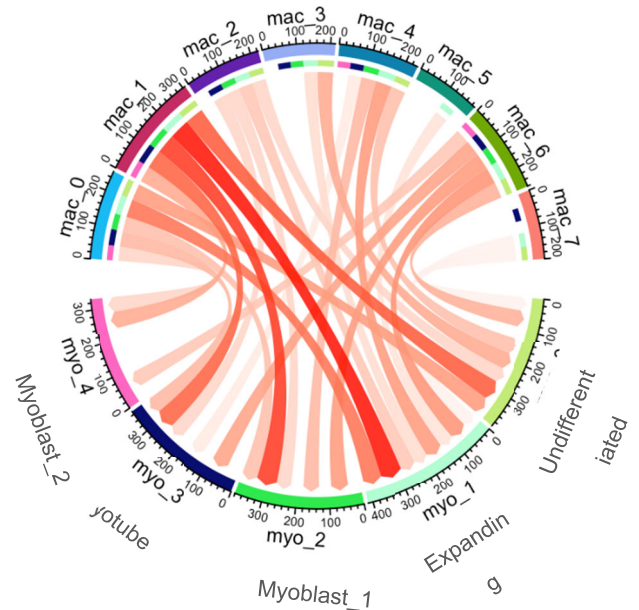


図 5 細胞間相互作用解析。Mac-1 は増殖・分化途上の筋衛生細胞と最も強く相互作用する

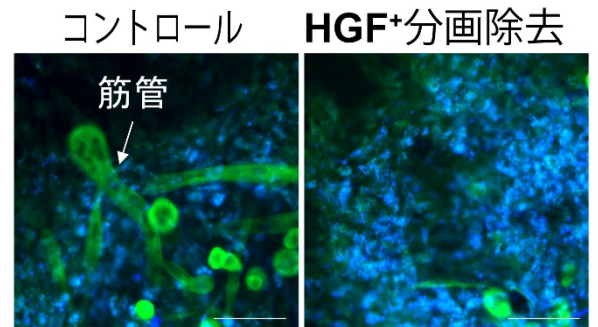


図 6 筋オルガノイドを用いた HGF<sup>+</sup>マクロファージの機能解析。HGF<sup>+</sup>マクロファージ分画のみを除去すると筋オルガノイド中の筋線維の分化が抑制された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Oishi Yumiko, Koike Hiroyuki, Kumagami Naoki, Nakagawa Yoshimi, Araki Masaya, Taketomi Yoshitaka, Miki Yoshimi, Matsuda Shigeru, Kim Hyeree, Matsuzaka Takashi, Ozawa Hitoshi, Shimano Hitoshi, Murakami Makoto, Manabe Ichiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Macrophage SREBP1 regulates skeletal muscle regeneration	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1251784
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2023.1251784	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 -

1. 著者名 Oishi Yumiko, Sohrabi Yahya, Xiao Peng	4. 巻 15
2. 論文標題 Editorial: Metabolic regulation of macrophage functions in inflammation	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1369896
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2024.1369896	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 Sugita Yosuke, Kuwabara Yoshimitsu, Katayama Akira, Matsuda Shigeru, Manabe Ichiro, Suzuki Shunji, Oishi Yumiko	4. 巻 13
2. 論文標題 Characteristic impairment of progesterone response in cultured cervical fibroblasts obtained from patients with refractory cervical insufficiency	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11709
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-37732-7	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 -

1. 著者名 Watanabe Aiko, Koike Hiroyuki, Kumagami Naoki, Shimba Shigeki, Manabe Ichiro, Oishi Yumiko	4. 巻 13
2. 論文標題 Arntl deficiency in myeloid cells reduces neutrophil recruitment and delays skeletal muscle repair	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6747
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-33830-8	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 -

1. 著者名 Cheng Y, Manabe I, Hayakawa S, Endo Y, and Oishi Y.	4. 巻 14
2. 論文標題 Caspase-4 contributes to Site-1 protease cleavage and SREBP1 activation in the inflammatory response of macrophages.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Front Immunol	6. 最初と最後の頁 1009973
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2023.1009973	査読の有無 有
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 Nawaz A, Bilal M, Fujisaka S, Kado T, Aslam M, Ahmed S, Okabe K, Igarashi Y, Watanabe Y, Kuwano T, Tsuneyama K, Nishimura A, Nishida Y, Yamamoto S, Sasahara M, Imura J, Mori H, Matzuk M, Kudo F, Manabe I, Uezumi A, Nakagawa T, Oishi Y and Tobe K.	4. 巻 13
2. 論文標題 Depletion of CD206+ M2-like macrophages induces fibro-adipogenic progenitors activation and muscle regeneration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 34191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-34191-y	査読の有無 有
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 該当する

1. 著者名 Hayakawa S, Tamura A, Nikiforov N, Koike H, Kudo F, Cheng Y, Miyazaki T, Kubekina M, Kirichenko T, Orekhov A, Yui N, Manabe I, Oishi Y.	4. 巻 7
2. 論文標題 Activated cholesterol metabolism is integral for innate macrophage responses by amplifying Myd88 signaling.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e138539
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.138539	査読の有無 有
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 該当する

1. 著者名 Nakagawa A, Hayakawa S, Cheng Y, Honda A, Yuzawa R, Ogawa R and Oishi Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 Cyclic stretch regulates immune responses via tank-binding kinase 1 expression in macrophages.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 13626
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.13526	査読の有無 有
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 Koike H, Manabe I and Oishi Y.	4. 巻 42
2. 論文標題 Mechanisms of Cooperative Cell-Cell Interactions in Skeletal Muscle Regeneration.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Inflammation and Regeneration	6. 最初と最後の頁 48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41232-022-00234-6	査読の有無 有
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 Hayakawa S, Ohishi T, Oishi Y, Isemura M, Miyoshi N.	4. 巻 11
2. 論文標題 Anticancer Effects of Dietary Polyphenols: Chlorogenic Acid, Curcumin, Epigallocatechin-3-Gallate, Genistein, Quercetin and Resveratrol.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Antioxidants	6. 最初と最後の頁 2352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox11122352	査読の有無 有
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12件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Oishi, Y
2. 発表標題 Macrophages in muscle repair and regeneration
3. 学会等名 INSERM-JSPS WORKSHOP “From basic discovery to preclinical modeling: at the forefront of muscle disease therapies” (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Oishi, Y
2. 発表標題 Identification of a novel subset of macrophages that regulate muscle repair and regeneration
3. 学会等名 The 52nd Annual meeting of the Japanese Society of Immunology (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大石由美子
2. 発表標題 コレステロールを標的とした新たな動脈硬化治療
3. 学会等名 第46回 日本分子生物学会大会 シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大石由美子
2. 発表標題 細胞内脂質代謝によるマクロファージ機能制御
3. 学会等名 第96回生化学会大会 シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大石由美子
2. 発表標題 循環器医が基礎研究を行ってダイバーシティを上げよう
3. 学会等名 第27回日本心不全学会学術集会 会長特別企画 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大石由美子
2. 発表標題 Identification of a novel subset of macrophages that regulate muscle regeneration
3. 学会等名 JSICR/MMCB 2023 合同シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大石由美子
2. 発表標題 筋再生・修復を主導する間質細胞間ネットワーク解析
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会大会ワークショップ（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大石由美子
2. 発表標題 細胞内コレステロールによるマクロファージ機能の制御
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会 シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大石由美子
2. 発表標題 Immunometabolism as a novel therapeutic target of atherosclerosis
3. 学会等名 第29回 国際高血圧学会ISH2022シンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大石由美子
2. 発表標題 転写因子KLF5による筋萎縮の制御と新規治療への展開
3. 学会等名 第8回筋学会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大石由美子
2. 発表標題 シングルセルトランスクリプトームから読み解く筋再生・修復メカニズム
3. 学会等名 第51回 日本心脈管作動物質学会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大石由美子
2. 発表標題 加齢による筋損傷後再生不全のメカニズム
3. 学会等名 第64回 日本老年医学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 慢性子宮内膜炎を治療するための組成物および方法	発明者 大石由美子、松田 繁、桑原慶充	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2023-194637	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科病態代謝解析学  <a href="https://www.tmd.ac.jp/mbc/">https://www.tmd.ac.jp/mbc/</a>          日本医科大学 代謝・栄養学  <a href="https://www.nms.ac.jp/college/schoolroom/kisoigaku/taisya-eiyougaku.html">https://www.nms.ac.jp/college/schoolroom/kisoigaku/taisya-eiyougaku.html</a></p>
--

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
---------	---------