

令和 6 年 5 月 24 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19753

研究課題名（和文）骨格筋が運動刺激を感知する新規メカニズム

研究課題名（英文）Novel mechanisms by which skeletal muscle senses exercise stimuli

研究代表者

上住 聡芳（Uezumi, Akiyoshi）

九州大学・生体防御医学研究所・教授

研究者番号：60434594

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）：運動による身体適応の代表に骨格筋の機能強化がある。運動が骨格筋に与える有益な効果は、経験的に知られているだけでなく、科学的にも立証されている。しかし、運動を感知し骨格筋の適応のトリガーとなる機構、言い換えれば、運動が直接的に影響する最も上流の部分は依然として謎に包まれている。これまでは、運動による筋の適応のメカニズムを研究する際に、当然のように筋線維に焦点が当てられてきた。一方、骨格筋組織には筋線維以外にも非筋細胞が多く存在し、その中でも間葉系前駆細胞は特に重要と考えられる。本研究は、運動による筋適応における間葉系前駆細胞の役割を明らかにすることを目的とした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

運動が身体に様々な有益効果をもたらすことは、経験的に知られているだけでなく、科学的にも立証されている。しかし、運動が直接的に影響する最も上流の部分は謎に包まれてきた。本研究では、運動による機械刺激を間葉系前駆細胞が感知し、骨格筋の強化・適応を誘導するメカニズムを明らかにした。本研究の成果は、効果的な運動療法や、運動模倣薬の開発に資する情報を提供し、サルコペニアやフレイルといった老年症候群に対する効果的な解決策の立案につながると期待できる。

研究成果の概要（英文）：One of the most common physical adaptations of exercise is the improvement of skeletal muscle function. The beneficial effects of exercise on skeletal muscle are not only known experientially, but have also been proven scientifically. However, the mechanisms that sense exercise stimuli and trigger skeletal muscle adaptation, in other words, the most upstream events directly affected by exercise, remain enigmatic. Until now, muscle fibres have been the research focus when studying the mechanisms of exercise-induced muscle adaptation. Skeletal muscle tissue, on the other hand, contains many non-muscle cells in addition to muscle fibres, of which mesenchymal progenitors are considered to be particularly important. The present study aimed to clarify the role of mesenchymal progenitors in exercise-induced muscle adaptation.

研究分野：健康科学

キーワード：骨格筋 運動 間葉系前駆細胞

1. 研究開始当初の背景

運動は身体に様々な有益効果をもたらす。運動による身体適応の代表に骨格筋の機能強化がある。高負荷のレジスタンス系トレーニングによって筋量および筋力が増加する一方、低負荷・長時間の持久系トレーニングによっては、筋持久力の向上やエネルギー代謝機構のリプログラミングが起こる。筋量および筋力の増加は、サルコペニアやフレイルといった老年症候群に対して特に有効であり、また、筋の代謝リプログラミングは、心血管系疾患や糖尿病といった生活習慣病予防に極めて有効である。こうした、運動が骨格筋に与える有益な効果は、経験的に知られているだけでなく、科学的にも立証されている。しかし、運動を感知し骨格筋の適応のトリガーとなる機構、言い換えれば、運動が直接的に影響する最も上流の部分は依然として謎に包まれている。

骨格筋は実質細胞である筋線維が束を成した構造をしており、筋線維は骨格筋組織の大部分を占める。これまでは、運動による筋の適応のメカニズムを研究する際に、当然のように筋線維に焦点が当てられてきた。一方、骨格筋組織には筋線維以外にも非筋細胞が多く存在している。それら非筋細胞が、運動による筋の適応に役割を果たしている可能性は十分にあるが、筋線維以外の細胞については研究が乏しく、その理解は進んでいない。非筋細胞の中でも特に重要と考えられるのが、筋間質に存在する間葉系前駆細胞である。代表者らは、骨格筋の間質に間葉系前駆細胞を発見し、本細胞が筋の脂肪化や線維化の起源となることを明らかにしてきた (Nat Cell Biol, 2010; J Cell Sci, 2011)。間葉系前駆細胞の病的特性についての理解は進んだが、本細胞が何のために存在するのか、その生理的役割については不明のままであった。しかし、代表者らは間葉系前駆細胞を欠損するマウスの作出に成功し、本細胞がないと筋量、筋力が顕著に低下してしまうことを明らかにした (J Clin Invest, 2021)。つまり、間葉系前駆細胞は筋量、筋力を保つ上で必須の機能を有していることがわかった。このことから、運動による筋量や筋力の向上時にも、間葉系前駆細胞が上流で筋線維の表現型を制御しているとの仮説を立てるに至った。

2. 研究の目的

本研究は、運動による筋適応における間葉系前駆細胞の役割を明らかにすること、特に、間葉系前駆細胞が運動刺激を感知し上流で筋線維の表現型を制御する可能性について検証することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、筋量および筋力の増加が誘導される、高負荷のレジスタンス系トレーニングのマウスモデルを運動モデルとして用いた。具体的には、マウスの腓腹筋とヒラメ筋、もしくは、それらの腱を切除することで協働筋である足底筋に負荷を集中させるモデルである。本モデルは、足底筋に効率的に筋肥大を誘導できることが知られており、広く用いられている。本モデルを以下に挙げる遺伝子改変マウスに適用し、運動による筋適応における間葉系前駆細胞の役割を調べた。

間葉系前駆細胞欠損マウス：間葉系前駆細胞特異的 Cre driver マウス (Pdgfra-CreER マウス) と Cre 依存的にジフテリア毒素 A サブユニット (DTA) が発現誘導される R26-DTA マウスの交配により作製

間葉系前駆細胞特異的 Yap/Taz 欠損マウス：Pdgfra-CreER マウスと Yap-flox マウス、Taz-flox マウスの交配により作製

筋衛星細胞特異的 CD47 欠損マウス：筋衛星細胞特異的 Cre driver マウス (Pax7-CreER(T2)マウス) と CD47-flox マウスの交配により作製

4. 研究成果

骨格筋は筋力トレーニングのような過度な物理的負荷によって肥大する。筋肥大の実体は個々の筋線維が太くなる現象である。この適応はある程度までは筋衛星細胞非依存的に起こり得るが、さらなる肥大には筋衛星細胞が必要になる。即ち、物理的負荷に応じて筋衛星細胞が活性化・増殖し、筋線維へ融合して新しい筋核を供給することで効率的な筋肥大が可能になる。この時、筋線維に損傷は見られない。筋肥大時には損傷非依存的に筋衛星細胞が増殖して筋線維へ寄与する機構があり、それは筋線維が損傷を受け再生する時の筋衛星細胞の制御機構とは異なる (Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2020)。つまり、筋再生と筋肥大は異なる現象であると言えるが、この筋肥大のメカニズムには未だ不明な点が多い。上述したように、間葉系前駆細胞が筋の維持に生理的に極めて重要な役割を果たすことが判明したことから、筋肥大においても本細胞が重要になるのではと考え、その関連を調べた。マウスの腓腹筋とヒラメ筋 (またはそれらの腱) を切除することで協働筋である足底筋に代償性筋肥大を誘導する実験を、間葉系前駆細胞欠損マウスを用いて行ったところ、野生型マウスで見られる筋衛星細胞の増殖、そして、それに続く筋核の供給・筋肥大が著しく阻害された。つまり、物理的負荷による筋肥大に間葉系前駆細胞

が必要であることが明らかとなった。代償性筋肥大時の間葉系前駆細胞の変化を調べた結果、間葉系前駆細胞でメカノセンサーである Yap/Taz シグナルが活性化しており、間葉系前駆細胞特異的 Yap/Taz 欠損 (cdKO) マウスでも筋衛星細胞の増殖、それに続く筋核の供給・筋肥大が著しく阻害された。そこで、代償性筋肥大時の cdKO と野生型マウスの間葉系前駆細胞を比較することで Yap/Taz シグナルの下流を探索したところ、Thrombospondin-1 (Thbs1) が cdKO 間葉系前駆細胞で顕著に低下していた。一方、Thbs1 の受容体である CD47 は代償性筋肥大時に筋衛星細胞で高発現していることを見出した。間葉系前駆細胞で発現する Thbs1 と筋衛星細胞で発現する受容体 CD47 の間で伝達されるシグナルの重要性を明らかにするため、筋衛星細胞特異的 CD47 欠損マウスを作製したところ、やはり、代償性筋肥大時の筋衛星細胞の増殖、それに続く筋核の供給・筋肥大が阻害された。以上から、物理的負荷に応答する間葉系前駆細胞を起点として、筋衛星細胞との間で Thbs1-CD47 軸から成るシグナル伝達経路が活性化されることが、効率的な筋肥大に必要であることが明らかとなった (Cell Stem Cell, 2022)。

<引用文献>

Uezumi, A., Fukada, S., Yamamoto, N., Takeda, S., and Tsuchida, K. (2010). Mesenchymal progenitors distinct from satellite cells contribute to ectopic fat cell formation in skeletal muscle. *Nat Cell Biol* 12, 143-152. 10.1038/ncb2014.

Uezumi, A., Ito, T., Morikawa, D., Shimizu, N., Yoneda, T., Segawa, M., Yamaguchi, M., Ogawa, R., Matev, M.M., Miyagoe-Suzuki, Y., et al. (2011). Fibrosis and adipogenesis originate from a common mesenchymal progenitor in skeletal muscle. *J Cell Sci* 124, 3654-3664. 10.1242/jcs.086629.

Uezumi, A., Ikemoto-Uezumi, M., Zhou, H., Kurosawa, T., Yoshimoto, Y., Nakatani, M., Hitachi, K., Yamaguchi, H., Wakatsuki, S., Araki, T., et al. (2021). Mesenchymal Bmp3b expression maintains skeletal muscle integrity and decreases in age-related sarcopenia. *J Clin Invest* 131. 10.1172/jci139617.

Fukada, S.I., Akimoto, T., and Sotiropoulos, A. (2020). Role of damage and management in muscle hypertrophy: Different behaviors of muscle stem cells in regeneration and hypertrophy. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 1867, 118742. 10.1016/j.bbamcr.2020.118742.

Kaneshige, A., Kaji, T., Zhang, L., Saito, H., Nakamura, A., Kurosawa, T., Ikemoto-Uezumi, M., Tsujikawa, K., Seno, S., Hori, M., et al. (2022). Relayed signaling between mesenchymal progenitors and muscle stem cells ensures adaptive stem cell response to increased mechanical load. *Cell Stem Cell* 29, 265-280.e266. 10.1016/j.stem.2021.11.003.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Ikemoto-Uezumi Madoka, Kurosawa Tamaki, Minato Keitaro, Uezumi Akiyoshi	4. 巻 2640
2. 論文標題 Analyses of Mesenchymal Progenitors in Skeletal Muscle by Fluorescence-Activated Cell Sorting and Tissue Clearing	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol	6. 最初と最後の頁 117 ~ 127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-3036-5_9	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 Allah et al.	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 7058
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 Kurosawa Tamaki, Ikemoto-Uezumi Madoka, Kaneshige Akihiro, Fukada So-ichiro, Uezumi Akiyoshi	4. 巻 3
2. 論文標題 Whole-mount immunofluorescence staining of mesenchymal progenitors in murine plantaris muscle	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 STAR Protocols	6. 最初と最後の頁 101593 ~ 101593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xpro.2022.101593	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 Kaneshige Akihiro, Kaji Takayuki, Saito Hayato, Higashimoto Tatsuyoshi, Nakamura Ayasa, Kurosawa Tamaki, Ikemoto-Uezumi Madoka, Uezumi Akiyoshi, Fukada So-ichiro	4. 巻 3
2. 論文標題 Detection of muscle stem cell-derived myonuclei in murine overloaded muscles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 STAR Protocols	6. 最初と最後の頁 101307 ~ 101307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xpro.2022.101307	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 Yoshimoto Yuki, Uezumi Akiyoshi, Ikemoto-Uezumi Madoka, Tanaka Kaori, Yu Xinyi, Kurosawa Tamaki, Yambe Shinsei, Maehara Kazumitsu, Ohkawa Yasuyuki, Sotomaru Yusuke, Shukunami Chisa	4. 巻 10
2. 論文標題 Tenogenic Induction From Induced Pluripotent Stem Cells Unveils the Trajectory Towards Tenocyte Differentiation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2022.780038	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 Ikemoto Uezumi Madoka, Zhou Heying, Kurosawa Tamaki, Yoshimoto Yuki, Toyoda Masashi, Kanazawa Nobuo, Nakazawa Tatsu, Morita Mitsuhiro, Tsuchida Kunihiro, Uezumi Akiyoshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Increased MFG E8 at neuromuscular junctions is an exacerbating factor for sarcopenia associated denervation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Aging Cell	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/accel.13536	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 Kaneshige Akihiro, Kaji Takayuki, Zhang Lidan, Saito Hayato, Nakamura Ayasa, Kurosawa Tamaki, Ikemoto-Uezumi Madoka, Tsujikawa Kazutake, Seno Shigeto, Hori Masatoshi, Saito Yasuyuki, Matozaki Takashi, Maehara Kazumitsu, Ohkawa Yasuyuki, Potente Michael, Watanabe Shuichi, Braun Thomas, Uezumi Akiyoshi, Fukada So-ichiro	4. 巻 29
2. 論文標題 Relayed signaling between mesenchymal progenitors and muscle stem cells ensures adaptive stem cell response to increased mechanical load	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 265 ~ 280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2021.11.003	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 Minato Keitaro, Yoshimoto Yuki, Kurosawa Tamaki, Watanabe Kei, Kawashima Hiroyuki, Ikemoto-Uezumi Madoka, Uezumi Akiyoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Measurement of Lateral Transmission of Force in the Extensor Digitorum Longus Muscle of Young and Old Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222212356	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 Kurosawa Tamaki, Minato Keitaro, Ikemoto-Uezumi Madoka, Hino Jun, Tsuchida Kunihiro, Uezumi Akiyoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Transgenic Expression of Bmp3b in Mesenchymal Progenitors Mitigates Age-Related Muscle Mass Loss and Neuromuscular Junction Degeneration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms221910246	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 -

〔学会発表〕 計7件(うち招待講演 7件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 上住 聡芳
2. 発表標題 筋間質の間葉系前駆細胞とサルコペニアの関わり
3. 学会等名 第10回日本運動器理学療法学会学術大会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上住 聡芳
2. 発表標題 間質の間葉系前駆細胞による筋の維持・適応機構
3. 学会等名 第69回日本実験動物学会総会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上住 聡芳
2. 発表標題 再生と炎症の収束をカップリングする間葉系細胞の新機能
3. 学会等名 第7回日本筋学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上住 聡芳
2. 発表標題 間質の間葉系前駆細胞による筋の維持メカニズム
3. 学会等名 第39回日本骨代謝学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上住 聡芳
2. 発表標題 運動依存性の筋線維由来因子の同定と機能解析
3. 学会等名 第23回日本骨粗鬆症学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上住 聡芳
2. 発表標題 間質の間葉系前駆細胞による骨格筋の維持機構
3. 学会等名 第53回日本結合組織学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上住 聡芳
2. 発表標題 筋間質の間葉系前駆細胞の老化によるサルコペニアの発症機序
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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			
ドイツ	Max Planck Institute			