

## 筋肉の幹細胞が眠る仕組みを解明 ～筋疾患治療法の開発に貢献～

だれもが、激しい運動後の筋肉痛を経験したことがあるでしょう。ですが、痛みは数日程度で和らぎ、損傷した筋肉は修復されます。このように筋肉（骨格筋）は再生・修復能力に長けた組織ですが、その能力は加齢や病気により著しく低下します。これを防ぎ、修復機構を生涯にわたって維持するには、骨格筋組織内に存在する幹細胞（骨格筋幹細胞）の機能解明が欠かせません。

子供が成長する過程で、骨格筋幹細胞は盛んに増殖し、筋肉を形成します。成長が止まった大人の筋肉では、骨格筋幹細胞は眠った状態（休止期）に入りますが、激しい運動などで骨格筋が障害を受けると、眠りから目覚めて増殖し、筋肉を修復・再生します。再生が完了すると、再び眠りにつきます。ところが、加齢や慢性的な疾患に伴い、勝手に目覚めてしまう骨格筋幹細胞が増えます。このような状態が続くと、幹細胞の数や機能が徐々に低下し、加齢性の筋肉疾患につながると考えられます。

このため、本研究チームは、骨格筋幹細胞が眠る仕組みを解き明かし、将来的には幹細胞の減少や機能低下を予防する方法を確立したいと考えています。

本研究では、休止期の骨格筋幹細胞の表面に強く発現している接着型Gタンパク質共役受容体のGPR116に着眼し、骨格筋幹細胞が眠る仕組みの一端を解明しました。GPR116遺伝子を欠損したマウスを作製してその機能を調べた結果、GPR116とその標的となる下流因子β-arrestin1が骨格筋幹細胞の休眠状態に必須であることを同定しました。GPR116自体は、細胞の外側にある物質（細胞外基質）と結合し、細胞外の情報を細胞内部へ伝えることで休眠状態を維持することが示唆されました。

今後、GPR116やその関連経路を創薬ターゲットにすることで、加齢や病気によって異常に活性化した骨格筋幹細胞を眠りへと誘う新しい筋疾患治療法の開発に貢献することが期待されます。

### 研究代表者

筑波大学医学医療系/トランスボーダー医学研究センター（TMRC）再生医学分野

藤田 諒 助教（卓越研究員）

## 研究の背景

私たちの体の中でも、筋肉（骨格筋）は強靱な再生能力を持った組織の一つです。激しい運動や筋力トレーニングで傷ついても、速やかに修復・再生することができます。この筋組織再生の中心を担うのが、骨格筋幹細胞<sup>注1)</sup>です。一方で、骨格筋幹細胞による筋修復機構は、老化や糖尿病などを含む慢性的な病気によって徐々に低下することが知られています。

私たちの筋肉にある骨格筋幹細胞は、損傷がなければ細胞の活性化状態が低く抑えられ、細胞分裂などをほとんどしない眠った状態（休止期）で存在しています。ところが、加齢や慢性的な疾患に伴い、休止期状態が維持できず勝手に目覚めてしまう細胞が増えることが示唆されています。骨格筋幹細胞でこのような異常な活性化が継続すると、その数や機能が低下し、結果として加齢性筋肉減弱症（サルコペニア<sup>注2)</sup>）などの筋疾患の発症の素地となる可能性が想定されているのです。

このため、本研究チームは骨格筋幹細胞の休止状態、即ち眠りの状態を維持する分子メカニズムを解明することで、さまざまな筋疾患治療へと結びつけることを目指しています。

## 研究内容と成果

本研究では、骨格筋幹細胞が休止期状態を維持する仕組みの一端を明らかにしました。加齢や疾患などによって休止期状態から逸脱することを抑制し、長期的に私たちの生体内に存在する機能的な骨格筋幹細胞を維持するための鍵となる研究成果です。本研究結果はサルコペニアなどの筋疾患に対する予防的治療薬の開発に役立つ可能性があります。

骨格筋幹細胞は、筋肉が発生・成長する過程で非常に活発に増殖・分化しながら骨格筋を形成していきます。筋の成長が止まると、骨格筋幹細胞は増殖を停止し、骨格筋組織内で休止期状態（いわば眠りの状態）へと移行します。骨格筋幹細胞にとって、この状態は細胞のエネルギー産生状態を低く保ち、幹細胞の機能と数を長期的に維持する上で非常に重要です<sup>文献1-3)</sup>。しかし、骨格筋幹細胞の休止期状態が生体内でどのように保たれているか、とりわけどのように骨格筋幹細胞が細胞外部からのシグナルを受け取って休止期を維持しているのか、については不明な点が多く残されています。本研究チームは今回、休止期骨格筋幹細胞に強く発現し、細胞外部との連絡役を担う受容体として、GPR116 という接着型 G タンパク質共役型受容体<sup>注3,4)</sup> に着眼しました。

初めに、骨格筋幹細胞における GPR116 の機能を明らかにするために、薬剤（タモキシフェン）によって、骨格筋幹細胞特異的に GPR116 遺伝子を欠損できるマウスを作製しました。GPR116 欠損後の骨格筋幹細胞は、休止期状態では通常は発現しないタンパク質である MYOD を発現していました。さらに、野生型マウスと比較し、早期に幹細胞数の低下とそれに伴う筋再生不全を呈することを明らかにしました。これらの結果により、GPR116 は骨格筋幹細胞の休止期維持に必須の受容体であることが示唆されました。

次に GPR116 を逆に活性化することで骨格筋幹細胞の活性化を抑制し、眠りの状態に近づけることができるかどうかの検討を進めました。GPR116 のリガンドで刺激すると、MYOD の発現が抑えられ、活性化を抑制することに成功しました。続いて、GPR116 の下流シグナルの探索を行いました。Bioluminescence Resonance Energy Transfer (BRET)<sup>注5)</sup> という手法を用いることで、 $\beta$ -arrestin1 を GPR116 の下流因子として同定しました。 $\beta$ -arrestin1 欠損マウスの解析及び、 $\beta$ -arrestin1 を欠損した骨格筋幹細胞に対する GPR116 のリガンド刺激に対して、休止期維持効果が消失したことから、GPR116- $\beta$ -arrestin1 経路が骨格筋幹細胞の休止期維持メカニズムの一端を担う可能性が強く示唆されました。

これらのことから、骨格筋幹細胞は接着型 GPCR である GPR116 とその下流因子 $\beta$ -arrestin1 を介して、休止期の維持に関わる遺伝子プログラムを誘導することで、骨格筋幹細胞の眠りを制御している可能性が示唆されました。

#### 今後の展開

今後は、生体内で GPR116 がどのような分子と相互作用しているかを明らかにする必要があります。また、下流因子として $\beta$ -arrestin1 がどのように休止期プログラムに関わる遺伝子発現を制御しているかを同定すべく、本研究チームはさらなる研究や新しいツールの開発に挑戦しています。

これらの研究を通して、骨格筋幹細胞のより詳細な休眠メカニズムを明らかにすることが出来れば、現代日本の大きな社会問題ともなりつつあるサルコペニアの予防・治療法の開発に貢献することが期待されます。さらに、本研究成果を利用し、生体外で骨格筋幹細胞の運命制御を行うことで、多くの骨格筋細胞を生体外で必要とするような培養肉などへの応用も期待できます。

#### 参考図

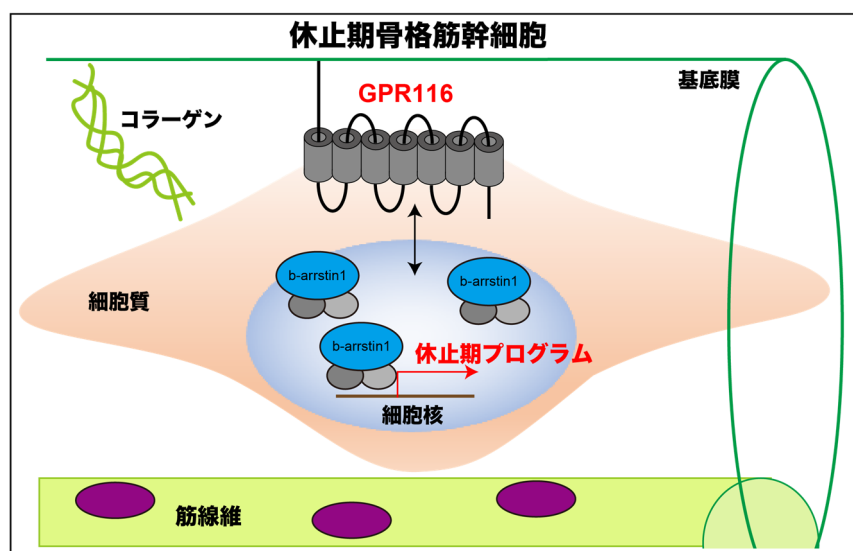


図 本研究結果のまとめ

接着型 G タンパク質共役型受容体 GPR116 によって、骨格筋幹細胞の休止期状態が維持されることが明らかとなりました。さらに、GPR116 の下流因子として  $\beta$ -arrestin1 を同定し、GPR116- $\beta$ -arrestin1 軸が休止期遺伝子プログラムを誘導することで、骨格筋幹細胞の休眠状態が維持されることが示唆されました。本研究成果を用いて、骨格筋幹細胞の運命選択機構を生体内外で操作することによって、サルコペニアや筋ジストロフィーなどの筋疾患に対する新たな介入が可能になると考えられます。

#### 参考文献

1. Fujita et al. Fragile X Mental Retardation Protein Regulates Skeletal Muscle Stem Cell Activity by Regulating the Stability of Myf5 mRNA. *Skeletal Muscle*. 2017, 7(1):18.
2. Fujita et al. Satellite cell expansion is mediated by P-eIF2 $\alpha$  dependent Tacc3 translation. *Development*, 2021, 148 (2): dev194480.
3. 筑波大学プレスリリース <https://www.tsukuba.ac.jp/journal/medicine-health/20210106140000.html>

## 用語解説

### 注1) 骨格筋幹細胞

骨格筋組織に存在する組織幹細胞で、骨格筋再生に必須の役割を担う。サテライト細胞とも呼ばれる。筋肉の損傷がなく再生が必要ない状態では通常、筋線維と基底膜の間に位置し、眠った状態（休止期）で存在している。しかし、運動や打撲などの損傷刺激が入ると速やかに活性化し、増殖する。その後、増殖した細胞は骨格筋へと分化することで筋組織を再生する。骨格筋幹細胞が持つこの強靱な再生能から、サルコペニア<sup>注2)</sup>や、筋ジストロフィーなどの遺伝性筋疾患治療への応用が期待されている。

### 注2) サルコペニア

加齢にともなう筋力・筋量減弱症のこと。超高齢社会に突入し、人生 100 年時代を迎えた我が国において、サルコペニア発症の分子機序やその予防策、治療方法の発見は喫緊の課題である。

### 注3) G タンパク質共役型受容体 (GPCR)

7 回膜貫通構造を持つ膜受容体。ヒトでは約 800 種類の GPCR を持つとされ、薬の約 30% が GPCR あるいは GPCR の下流経路を標的としている。GPCR は細胞の内側ではヘテロ三量体 G タンパク質 ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) と結合しており、リガンド（受容体に特異的に結合する物質）が G タンパク質共役型受容体に結合すると、立体構造の変化が起こり G タンパク質を活性化し、さまざまな細胞応答を引き起こす。

### 注4) 接着型 G タンパク質共役型受容体

GPCR の共通構成要素である 7 回膜貫通型受容体及び細胞内領域加え、細胞外に長く突出した機能（接着）ドメインを持つ。この細胞外ドメインを介して、細胞-細胞、あるいは細胞-細胞外基質の相互作用を担うと考えられている。

### 注5) BRET (Bio-Resonance Energy Transfer)

生体発光共鳴エネルギー転移。生きた細胞内でタンパク質間相互作用を検出する方法の一つ。生物発光分子であるルシフェラーゼの励起エネルギーが（ドナー）、近傍にある蛍光タンパク質（アクセプター）へと移動することで蛍光の放出が起こることを利用し、タンパク質間の相互作用を検出する。

## 研究資金

本研究は、日本学術振興会海外特別研究員、文科省卓越研究員事業、科研費スタートアップ支援(20K23283)のプロジェクトの一環として実施されました。

## 掲載論文

【題名】 The Adhesion G Protein-Coupled Receptor Gpr116 is Essential to Maintain the Skeletal Muscle Stem Cell pool. （接着型 G タンパク質共役型受容体は骨格筋幹細胞プールの維持に必須である）

【著者名】 S n chal C<sup>#</sup>, **Fujita R<sup>#</sup>**, Jamet S, Maiga A, Dort J, Orfi Z, Dumont NA, Bouvier M, Crist C.  
<sup>#</sup>These authors contributed equally to this work.

【掲載誌】 Cell Reports

【掲載日】 2022 年 11 月 15 日

【DOI】 <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111645>

問合わせ先

【研究に関すること】

藤田 諒（ふじた りょう）

筑波大学医学医療系/トランスボーダー医学研究センター再生医学分野 助教（卓越研究員）

URL: <http://www.md.tsukuba.ac.jp/tmrc/members/fujita/>

Trios: <https://trios.tsukuba.ac.jp/researcher/0000004354>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: [kohositu@un.tsukuba.ac.jp](mailto:kohositu@un.tsukuba.ac.jp)