

※医療・教育ルートへの配信をお願いいたします。
本紙を含め計5枚お送りしております。



ミトコンドリア・小胞体接着点の制御により 筋萎縮を改善することを発見

～筋萎縮時における再生医療として期待～

<研究の概要>

藤田医科大学国際再生医療センターの佐藤 貴彦講師（医学部解剖学 I 兼任）率いる研究チームは、微小重力環境下で筋萎縮が誘導される際に、ヒトの筋細胞においてミトコンドリアと小胞体の接合点（MAM）が減少することを明らかにしました。本研究では、ヒト筋細胞およびヒト iPS 細胞を用いて、MAM 形成に不可欠な Mitofusin2（MFN2）遺伝子の機能を解析しました。その結果、ミトコンドリアを含むオルガネラネットワークが破綻した際に、活性型 Notch が筋萎縮と関連していることが確認されました。これらの研究成果から、微小重力などが引き起こす様々な筋萎縮に対して、MAM の制御や Notch シグナル経路の抑制が改善効果をもたらす可能性が期待されます。

本研究結果は、eLife Sciences Publications, Ltd（Cambridge, UK）の学術ジャーナル「eLife」のオンライン速報版として2023年12月12日（イギリス時間12月11日）に公開されました。

論文 URL : <https://doi.org/10.7554/eLife.89381.2>

<研究成果のポイント>

- 筋の萎縮や再生抑制は老化の自然な結果ですが、その詳細なメカニズムは不明でした。
- 微小重力下での筋萎縮を防ぐために、ミトコンドリア・小胞体接着点（MAM）の適切な維持が重要であることが本研究で明らかとなりました。
- 微小重力による MAM の減少および MFN2 欠損ヒト iPS 細胞での解析の結果、Notch シグナル経路の活性化を引き起こすことが分かりました。
- Notch シグナル経路の抑制効果のあるガンマセクレターゼ阻害剤の投与により、微小重力下での萎縮筋やマウスにおける Mfn2 欠損筋幹細胞の再生能力が改善されたことから MAM と Notch シグナルの調節が、筋萎縮再生に重要な役割を果たすことが示されました。

<背景>

日本において長寿命社会が実現されつつある中、高齢者の運動機能維持は大きな社会的課題となっています。特に「寝たきり」は高齢者の生活の質を低下させるだけでなく、介護者の負担や社会保障費の増大にもつながっています。この状態の原因の一つに、廃用症候群などの運動器障害が挙げられます、その中でも筋が長期間使われないことで生じる廃用性筋萎

縮が重要視されています。この筋萎縮は外部からの力学的負荷（メカノストレス）が不足することが一因と考えられています。実際、筋力トレーニングなどの強制的メカノストレスは筋萎縮の症状を緩和することが知られています。しかし、メカノストレスが筋の恒常性維持にどの程度寄与しているか生命科学的な詳細についてはまだ十分に解明されていません。

宇宙実験によっても筋萎縮が観察され、その際には筋細胞内でミトコンドリアの形態異常などが報告されています。また、ミトコンドリア関連分子の遺伝子変異も筋萎縮が関連していることから、ミトコンドリアは筋萎縮と深く関わっていると考えられます。個体レベルでも、ミトコンドリア機能の変調が筋萎縮を引き起こすことが明確です。このことから、骨格筋内のミトコンドリアが細胞膜下で筋線維を機械的にサポートし合っている可能性が高く、骨格筋におけるメカノセンシング過程においてミトコンドリアが関与するものと考えられています。

<研究手法・研究成果>

研究チームではこれまでに遺伝子改変ヒト iPS 細胞からの分化筋細胞作製、人為的な遺伝子リプログラミングによりヒト筋幹細胞の誘導を可能にしてきました (Stem Cell Rep 2019, 2020, Int J. Mol Sci 2019, 2022)。これらの成果を基に、培養可能なヒト筋細胞における標的遺伝子の改変体を作製し、様々な解析が出来るようになってきました。

注力して研究してきた誘導型ヒト iPS 細胞由来筋細胞および初代培養ヒト筋細胞を用いて、伸展刺激や模擬微小重力環境などのメカノストレスなどによってどのような変化が現れるのか調査した結果、微小重力時にヒト筋細胞中で、ミトコンドリア・小胞体接合点 (MAM) が減少することが明らかとなりました (図 1)。

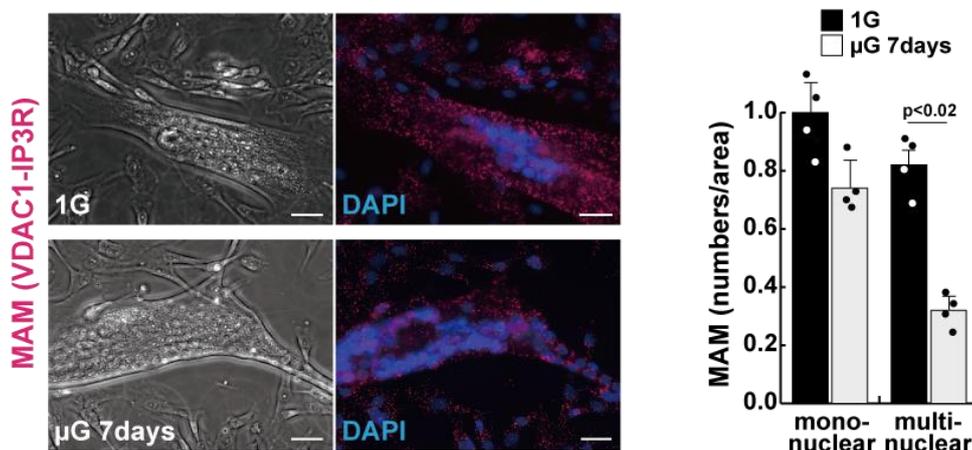


図 1 微小重力環境で培養したヒト筋細胞では MAM (図左中の赤色部分) が減少 (左下 ; μG 7days)

MAM を形成する上で必要不可欠な分子として、MFN2 が重要な役割を果たすことが知られています。MFN2 はミトコンドリア同士の融合に関与することが示されていますが、この遺伝子の欠損時には MAM の量が減少するという報告があります。そこでヒト iPS 細胞を使用して MFN2 を人為的に欠損させた細胞を作成し、その結果、微小重力下での筋細胞同様に MAM の減少が確認されました。さらに解析を進めたところ、Notch シグナル経路が亢進することも明らかとなりました (図 2)。

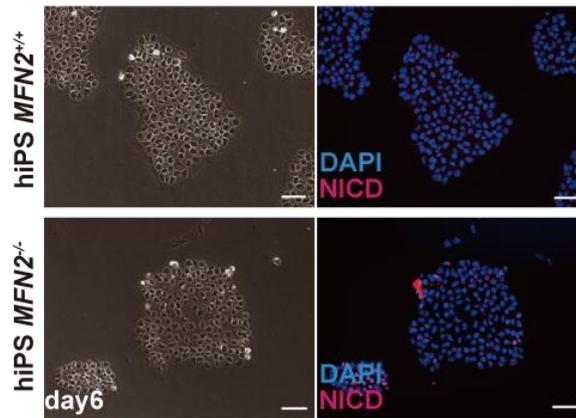


図2 MFN2 欠損ヒト iPS 細胞中での NICD (Notch 細胞内ドメイン) 発現の上昇 (図下赤)

Notch シグナル経路の制御が MAM やミトコンドリアに及ぼす影響を調査するため、Notch シグナル経路を抑制するガンマセクレターゼ阻害剤 (DAPT) 処理を行いました。その結果、ヒト iPS 細胞ならびに微小重力時の筋細胞に対して MAM の回復ならびにミトコンドリアの機能改善が示されました。

またこれらの結果がマウスの生体内でも同様の効果を示すのかを調査するため、MFN2 欠損骨格筋幹細胞を用いた筋再生に焦点を当てました。培養細胞と同様に、マウスの骨格筋幹細胞においても特異的に MFN2 を欠損させた場合、MAM の減少と筋再生の遅延が観察されました。さらに、この条件下で再生された筋に DAPT 処理を行った結果、MAM の減少が回復し、筋再生が亢進することが示されました (図3右)。

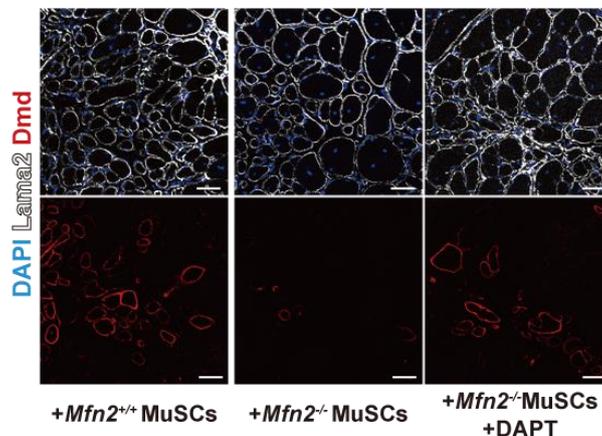


図3 ジストロフィン (DMD) 欠損の再生筋中に移植した MFN2 欠損筋幹細胞による筋再生への寄与の差 (左: 野生型筋幹細胞移植、中央: MFN2 欠損筋幹細胞移植、右: MFN2 欠損筋幹細胞移植後に DAPT 処理、図赤色部分: 移植幹細胞が発現した DMD)

<今後の展開>

本研究において、筋萎縮時にミトコンドリア融合を司り MAM 結成に不可欠な MFN2 と、Notch シグナル経路との関係が明らかになりましたが、今後はこれらと相互作用する可能性のある新たな分子機構を解明していきます (図4)。その成果は、筋萎縮の実態解明にとどまらず、リハビリテーションや加齢研究への応用が大いに期待できます。また今回明らかになった MAM および筋萎縮時の標的分子となる Notch シグナル経路の制御は薬剤の新規治療ターゲットにつながるものと思われます。

研究チームは、これまで遺伝性筋疾患に対する治療研究に取り組んできましたが、より広汎に引き起こる怪我や加齢による筋萎縮研究にもヒト iPS 細胞含めた筋細胞研究が有効になると考えています。また、筋の恒常性維持や発生・再生に關与する力学と生物学との関係を理解することで、様々な組織の再生を含む他の医学領域の発展に寄与したいと考えています。

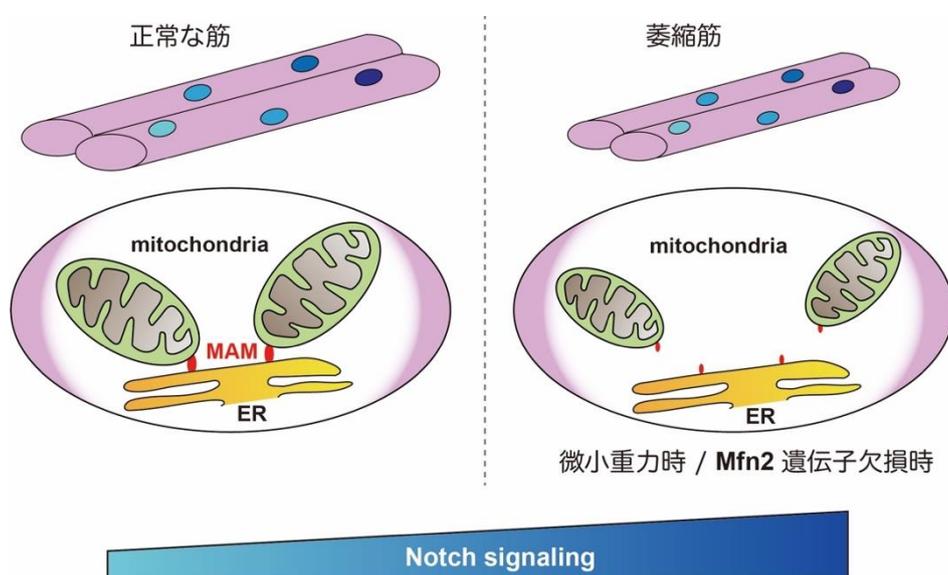


図4 本研究で明らかとなった筋萎縮時の MAM および Notch シグナル経路の概略図

<用語解説>

- ・ **ミトコンドリア・小胞体接合点 (MAM)** : 細胞内でミトコンドリアと小胞体の接地部分を指します。これらの細胞内小器官の間で物質の交換や情報伝達が行われる場所で、細胞内の代謝やシグナル伝達に關与します。特に細胞のストレス応答やエネルギー生産などの過程に影響を及ぼし、細胞内で重要な役割を果たしていると考えられています。
- ・ **MFN2 (Mitofusin2) 遺伝子** : ミトコンドリアの融合に關与するタンパク質をコードする遺伝子です。ミトコンドリアは細胞内のエネルギー産生に重要な役割を果たしており、MFN2 はファミリー遺伝子の MFN1 と共にミトコンドリアの融合を促進する役割を持っています。近年では、ミトコンドリア同士の融合のみならず、MAM 形成のためにも必須であることが明らかとなっています。
- ・ **Notch シグナル経路** : 細胞間相互作用によって調節される重要なシグナル伝達経路の一つです。Notch 受容体と呼ばれるタンパク質が隣接する細胞から送られるシグナルを受け取り、

それに応答して細胞内でシグナル伝達が起こります。この経路は、細胞の分化や増殖、生存などに関与しており、特に発生過程や組織形成、細胞の運命決定に重要な役割を果たすことが知られています。

<本研究への支援>

本研究は、AMED-CREST『革新的先端研究開発支援事業（メカノバイオ）』『筋萎縮の病態に迫るミトコンドリアのメカノバイオロジー』（代表研究者・東北大学 東谷篤志）、文部科学省科学研究費補助金『基盤研究C』、中富健康科学振興財団、堀科学芸術振興財団などの支援により行われました。

<文献情報>

論文タイトル：**The reciprocal regulation between mitochondrial-associated membranes and Notch signaling in skeletal muscle atrophy**

著者：Yurika Ito^{1#}, Mari Yamagata^{2#}, Takuya Yamamoto³, Katsuya Hirasaka⁶, Takeshi Nikawa⁷, Takahiko Sato^{8,9,10*}

所属：¹Faculty of Medical Sciences, Fujita Health University, Toyoake, Japan; ²Department of Biomedical Engineering, Faculty of Life and Medical Sciences, Doshisha University, Kyotanabe, Japan; ³Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University, Kyoto, Japan; ⁴Institute for the Advanced Study of Human Biology (WPI-ASHBi), Kyoto University, Kyoto, Kyoto, Japan; ⁵Medical-risk Avoidance based on iPS Cells Team, RIKEN Center for Advanced Intelligence Project (AIP), Kyoto, Japan; ⁶Organization for Marine Science and Technology, Nagasaki University Graduate School, Nagasaki, Japan; ⁷Department of Nutritional Physiology, Institute of Medical Nutrition, Tokushima University Graduate School, 3-18-15 Kuramoto-cho, Tokushima, Japan; ⁸Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan; ⁹Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Fujita Health University, Toyoake, Japan; ¹⁰International Center for Cell and Gene Therapy, Fujita Health University, Toyoake, Japan. #These authors contributed equally to this work.

DOI : <https://doi.org/10.7554/eLife.89381.2>

■ 本研究に関するお問い合わせ

藤田医科大学
研究推進本部 国際再生医療センター
講師 佐藤 貴彦
TEL : 0562-93-9388
MAIL : takahiko@fujita-hu.ac.jp

■ 報道に関するお問い合わせ

学校法人 藤田学園 広報部
TEL : 0562-93-2868
MAIL : koho-pr@fujita-hu.ac.jp