

2024 年度年次報告書

加齢による生体変容の基盤的な理解

2022 年度採択研究代表者

上住 聡芳

九州大学 生体防御医学研究所

教授

間葉系間質細胞の局在依存的特性による筋維持機構の解明

研究成果の概要

研究代表者らは、骨格筋の間質に存在する間葉系間質細胞(筋 MSC)を発見し研究し、本細胞の筋維持機能が加齢により変化しサルコペニア発症に寄与することを明らかにしてきた。興味深いことに、筋 MSC は均一な細胞集団ではなく、その局在に基づき異なる機能的分子を発現することを見出している。そこで本研究では、筋 MSC の局在依存的な特性、および、それによって制御される筋健全性維持機構の加齢変容を解明し、得られた知見をサルコペニア克服に向け応用することを目指す。まず、同定済みの局在依存性の分子である Ngfr と Kera の機能解析から開始し、続いて、空間トランスクリプトミクスを用いて局在別に筋 MSC の加齢変容を解析する計画である。筋周膜および筋上膜の MSC に高発現する Kera については、KO マウスを用いた機能解析から、Kera が正常な結合組織を構成することで、筋量・筋力の維持に機能していることを示し、その成果を論文発表した¹⁾。運動神経近傍の筋 MSC に発現する Ngfr に関しては、MSC 特異的 Ngfr 欠損 (Ngfr cKO) マウスを作製し、筋量低下や運動終板の形態変化といった老化様表現型を呈することを見出し、この表現型の背景を成す分子メカニズムを明らかにするため、シングル核 RNA-seq (snRNA-seq) を行なった。この snRNA-seq では Ngfr 自体がほとんど検出されないという問題が浮上した。一方、snRNA-seq から筋 MSC は 4 つのクラスターに分類できることがわかり、それぞれのマーカーを免疫組織学的に解析した結果、4 つのサブクラスターの局在が明らかになり、Ngfr(+)筋 MSC に相当するサブクラスターを同定できた。現在、4 つのサブクラスター全ての単離方法も確立されつつあり、これにより局在別筋 MSC のプロファイリングとその加齢変容解析を加速させることができると考えている。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Kurosawa T, Ikemoto-Uezumi M, Yoshimoto Y, Minato K, Kaji N, Chaen T, Hase E, Minamikawa T, Yasui T, Horiguchi K, Iino S, Hori M, Uezumi A. Tissue-specific functions of MSCs are linked to homeostatic muscle maintenance and alter with aging. *Aging Cell*. 23(11):e14299. 2024