

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

2022 年度
年次報告書

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

加齢に伴う筋量・筋力の低下はサルコペニアと呼ばれ、現在、大きな社会問題となっている。健康長寿の実現にはサルコペニアの克服が必要だが、現在、サルコペニアのメカニズムは未解明であり、有効な予防・治療法も確立されていない。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)を発見し研究してきた。本細胞は骨格筋に分化しないが、他の細胞へ働きかけ筋の健全性維持に必須の役割を果たすことが明らかとなっている。この筋 MSC 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もわかってきた。さらに、研究代表者らは、筋 MSC による筋維持機構について研究を進める中で、筋 MSC は均一な細胞集団ではなく、筋組織内で主に3つの局在(①運動神経の近傍、②筋線維の周囲、③血管の周囲)をとることを見出した。この内、運動神経近傍の筋 MSC 特異的に発現する因子として Ngf 受容体(Ngfr)、筋線維周囲の筋 MSC 特異的に発現する因子として Keratocan(Kera)を同定している。重要なことに、これら2因子の発現は加齢に伴い顕著に低下し、遺伝子欠損マウスの解析から、それぞれが筋維持に機能していることを明らかにしている。以上から、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本研究を着想するに至った。まず、同定済みの因子である 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 および筋 MSC-近傍細胞間の相互作用の加齢変容を解析する。2022 年度は MSC 特異的 Ngfr 欠損(Ngfr^{cKO})マウスの解析を中心に行なった。その結果、運動神経近傍の筋 MSC における Ngfr の欠損が、筋線維全体に亘って強く影響すること示唆する結果を得た。