

5 運動免疫連関による筋の代謝リプログラミング機構解明

上住 聡芳

【目的】 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り、筋量・筋力が増し、エネルギー代謝機構のリプログラミングも起こる。運動による筋の機能強化は、糖尿病をはじめとした生活習慣病予防に有効であり、また、体力・持久力が向上することからサルコペニアやフレイルといった老年症候群に対しても有効である。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。我々は、骨格筋の間質に、筋の幹細胞である筋衛星細胞とは異なる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になることを明らかにしてきた。また最近、間葉系前駆細胞を特異的に欠損するマウスを作製し、欠損マウスの表現型の解析から、本細胞が筋の恒常性維持に必須であることを明らかにした。さらに、間葉系前駆細胞特異的因子 *Bmp3b* を同定し、*Bmp3b* の発現低下を含む本細胞の加齢変化がサルコペニア発症に寄与することを示した。間葉系前駆細胞が筋の老化に深く関わるというこの結果を受け、老化とは逆に筋に有益効果をもたらす運動にも間葉系前駆細胞が関与しているのではないかという仮説に至った。そこで本研究では、運動時における間葉系前駆細胞の役割について調べることを目的とした。

【方法】 マウスの運動モデル（代償性筋肥大モデル）を用いて、運動と間葉系前駆細胞の関連を調べた。間葉系前駆細胞特異的欠損マウスや、関連シグナル遺伝子のコンディショナルノックアウト（cKO）マウスを用いて、運動時の間葉系前駆細胞の役割を精査した。また、老化は運動とは逆に筋に悪影響をもたらすが、老化で間葉系前駆細胞において発現低下する *Bmp3b* に注目し、間葉系前駆細胞特異的 *Bmp3b* トランスジェニック（Tg）マウスを作製し、筋老化に及ぼす影響を調べた。

【結果】 効率的な筋肥大には、筋衛星細胞が増殖し、筋衛星細胞が新しい筋核を供給する必要があるが、間葉系前駆細胞欠損マウスでは、代償性筋肥大刺激に応じた筋衛星細胞の増殖が効率的に起こらず、筋肥大も起こらなかった。間葉系前駆細胞で運動刺激に応答して発現変動する遺伝子を RNAseq によって調べた結果、代償性筋肥大刺激時に間葉系前駆細胞で *Yap* シグナル関連遺伝子の発現が増加することが明らかとなった。次に、間葉系前駆細胞特異的な *Yap/Taz* cKO マウスを作製したところ、代償性筋肥大刺激に応じた筋衛星細胞の増殖や筋肥大が起こらなかった。*Yap/Taz* シグナルの下流標的の解析を進め、*Thbs1* が間葉系前駆細胞において *Yap/Taz* シグナル依存的に誘導されること、*Thbs1* が筋衛星細胞表面に発現する CD47 を刺激し、その増殖とそれに続く筋肥大を促進することを明らかにした。一方、間葉系前駆細胞特異的 *Bmp3b* Tg マウスを作製し、骨格筋の老化への影響を調べるため、28~30 ヶ月齢まで飼育した。その結果、Tg マウスでは老化による筋量低下、および、速筋線維であるタイプ II B 線維の萎縮がコントロールマウスと比較して緩和された。

運動による筋肥大、および、加齢による筋の老化を仲介する間葉系前駆細胞

