



10. 筋肉の発生と生理機構に関する最新のトピック

—筋肉の発生と再生，そして臨床応用へ—

Skeletal muscle development, regeneration and cell therapy

野上健一郎・鈴木 友子・武田 伸一

Kenichiro Nogami(研究生), Yuko Suzuki(室長), Shinichi Takeda(理事) / 国立精神・神経医療研究センター神経研究所

骨格筋は傷害されると骨格筋組織幹細胞である筋衛星細胞筋が活性化して増殖し、筋芽細胞となり互いに融合、あるいは傷ついた筋線維と融合し、骨格筋線維を再生する。本稿では、最近注目されているNotchシグナルによる筋衛星細胞の自己複製と維持機構のメカニズムに関する研究について紹介し、筋ジストロフィーに対する細胞移植治療の進展と今後の課題について概説する。

はじめに

ヒトでは大腿四頭筋や大臀筋などの大きな筋肉から表情筋などの小さな筋肉まで400以上のさまざまな大きさの筋が身体に広く分布し、体重の30~40%を占めている。骨格筋は運動や姿勢保持の他、エネルギー代謝においても重要であり、筋量の低下と生活習慣病とは関連が深い。

筋線維と呼ばれる多核細胞自体には再生能力はないが、筋衛星細胞 (muscle satellite cells) と呼ばれる幹細胞が筋線維と筋基底膜の間に存在し、骨格筋が傷害されると眠りから覚め、増殖し、融合することで骨格筋線維を速やかに再生する。筋衛星細胞は、1961年、Mauroにより電顕観察の過程

で発見されたが、FACSを用いた筋衛星細胞の調整、網羅的遺伝子発現解析、ChIP-seq解析、シングルセル解析、Cre-loxPシステムやCRISPR/cas9を用いたマウスの遺伝子改変など、解析技術の進歩に伴い、近年その制御機構の詳細が明らかになってきた。本稿では、骨格筋の発生・再生に関する最近の知見を概説し、筋ジストロフィーなどの遺伝性筋疾患に対する再生治療研究の進捗について述べる。

骨格筋の発生と再生

舌筋・眼筋以外のすべての頭部・咽頭部の骨格筋は、鰓弓中胚葉から作られる。体幹や四肢筋は沿軸中胚葉由来し、沿軸中胚葉から体節が形成され、

その一部が筋板へと分化していく。筋発生の過程では、筋芽細胞と筋管が絶え間なく融合していき、神経やホルモンの影響下に収縮能力を有する筋線維へと成熟する。

1987年に1つのcDNA (MyoD1と命名) を線維芽細胞に導入するだけで骨格筋細胞に転換できることが示されて以降、筋分化の分子レベルでの解明が飛躍的に進んだ¹⁾。単独で他の系譜の細胞を筋細胞に変換できるbHLH転写因子として、引き続きMyogenin, Myf5, MRF4が同定され、総称してMRFs(Myogenic regulatory factors) と呼ばれている。4つのMRFsは、筋発生の過程で発現パターンが異なっており、遺伝子改変マウスの解析から、複雑な制御ネットワークを形成し、少し

key words

筋ジストロフィー
筋衛星細胞
Notchシグナル
細胞移植治療
筋再生