

[研究内容]

私たちの体が動くために必要な筋肉（骨格筋）には、高い再生能力があります。それは激しい運動や疾病などで損傷した際、骨格筋専用の幹細胞が効率よく修復してくれる仕組みがあるからです。この骨格筋幹細胞は、いつもはじっとして（静止期と呼ばれます）、再生が必要になると活性化され、増殖・分化し、骨格筋を新たに作り再生させるのと同時に再び幹細胞を産み出して次の再生に備える、という巧妙な仕組みを携えています。このような仕組みを応用して、難治性筋疾患である筋ジストロフィーなどにこの幹細胞を移植することで再生筋における機能タンパク質の発現を促す治療開発が期待されています。しかしこのような医学応用において、骨格筋幹細胞は試験管培養すると幹細胞としての能力（未分化性）を失い、再生筋への移植効率が著しく低下する、という問題を抱えています。

本研究グループは、骨格筋幹細胞の成り立ちや基本的な性質、またこの幹細胞を用いた難治性筋疾患医療応用への問題解決を目指してきました。特に成体の骨格筋幹細胞は、腸や皮膚の幹細胞と違って恒常的に増殖しているわけではなく、再生時にだけ増殖して新たな骨格筋を作ります。この幹細胞は、赤ん坊や子供の時期には増殖能が高いのですが、おとなになると静止期への移行すること、骨格筋幹細胞中でマイクロ RNA（miRNA）と呼ばれる短い RNA 分子が働かないと静止期に入らず増殖し続けることがわかったことから、静止期への移行は成長に伴い獲得されること、またそのプロセスには miRNA が関与することが分かりました（図 1）。

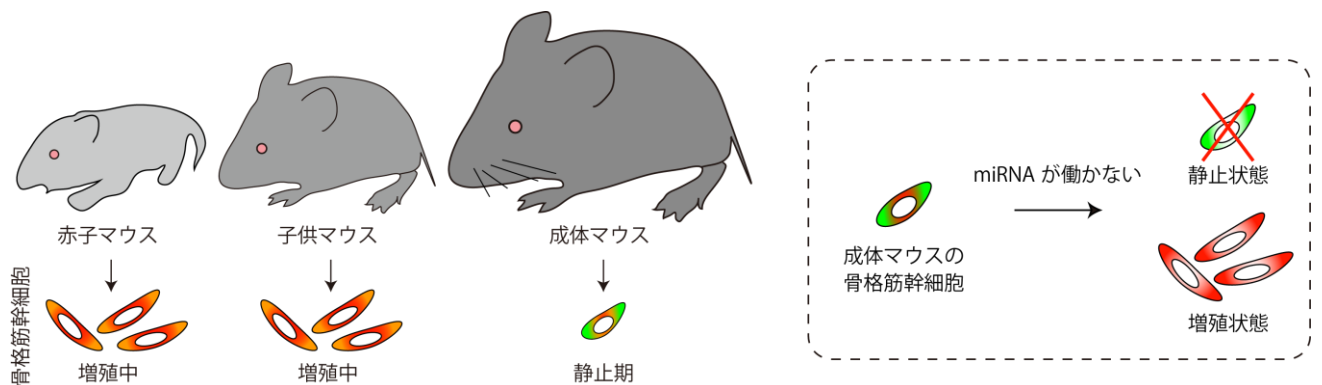


図 1 成長に伴い増殖能が変化する骨格筋幹細胞（左）は miRNA が働かないと増殖能が変化する（右）

そこで、本研究では成長に伴い骨格筋幹細胞内で発現が高くなる miRNA に注目し、成体マウスの骨格筋幹細胞に高発現するマイクロ RNA195 とマイクロ RNA497（miR-195/497）

が、細胞周期（増殖）に関わる遺伝子 *Ccnd* と *Cdc25* を抑制することにより、骨格筋幹細胞の静止期への移行を誘導すること、さらにこの miR-195/497 を導入すると培養骨格筋幹細胞は試験管内でも未分化性を保つ、ということを明らかにしました（図2）。

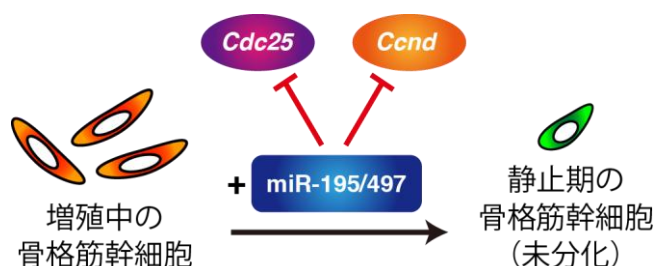


図2 骨格筋幹細胞は、発現する miR-195/497 によって細胞周期制御と未分化な静止期へと誘導される

さらに骨格筋幹細胞を試験管培養する際に miR-195/497 を導入し、筋ジストロフィーモデルマウス下肢の骨格筋へ移植すると、再生筋への高い移植生着能を示すことが明らかとなりました（通常の試験管培養した骨格筋幹細胞を用いても殆ど再生筋に寄与しません：図3）。このように本研究は、miR-195/497 の導入により、試験管内での骨格筋幹細胞の増殖・分化を抑え未分化性を維持することができ、移植された幹細胞の生着を向上させることができることを示しました。

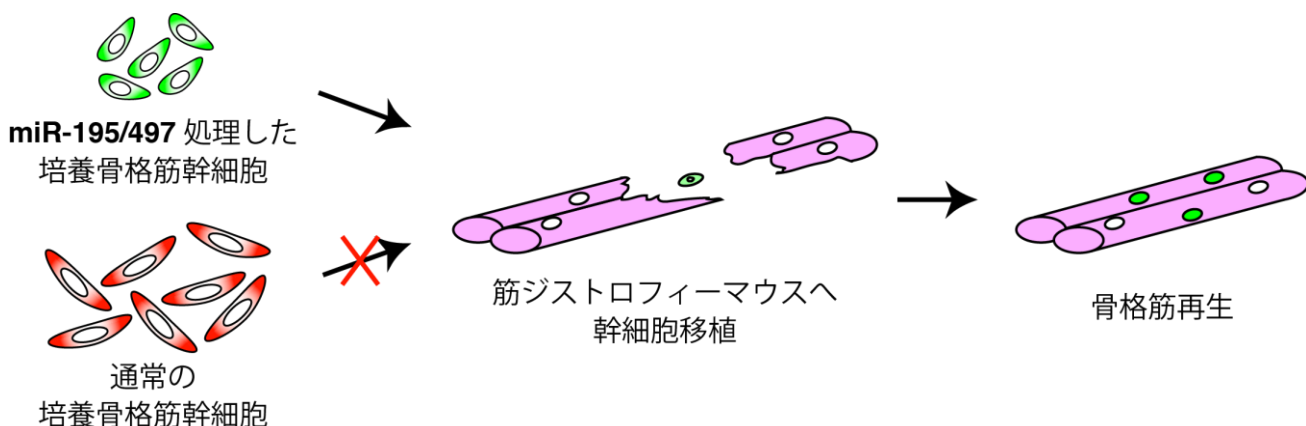


図3 miR-195/497 を添加して（上段）試験管培養した骨格筋幹細胞を用いての細胞移植実験の概略図

[波及効果と今後の予定]

今回の結果はマウスを用いて明らかとなったものであり、ヒトではどうなのか、あるいは全身の骨格筋組織で同じ分子レベルの機構が存在するのかなど、分かっていない事も残っており今後調査を進めていく必要があります。またヒト骨格筋組織より幹細胞を都度単

離する作業は困難ですので、iPS 細胞等から骨格筋幹細胞を作製、あるいは少量の骨格筋幹細胞を大量に増やすという再生医療研究に対して今回のマイクロ RNA 研究の知見が生かされると考えています。

移植細胞をいかに効率的に生着させ機能の回復を図るか、これは再生医療の最重要課題のひとつです。私達は、骨格筋幹細胞の移植生着能のさらなる向上を目指して今後も研究を進めるとともに、骨格筋幹細胞を含めた骨格筋再生の分子レベルでの仕組みの解明を進め、幹細胞を用いた治療や筋萎縮の予防等につなげたい、と考えています。

<用語解説>

骨格筋幹細胞：生体組織中では骨格筋繊維上に衛星のように近接しているので筋衛星細胞（サテライト細胞）とも呼ばれています。全身の骨格筋組織に存在します。

マイクロ RNA：20 塩基程の長さからなる小さな RNA の一種。マイクロ RNA はタンパク質へと翻訳されることはありませんが、他のタンパク質へ翻訳される遺伝子の発現を調節する役割を持っています。

細胞周期：細胞が増殖する際、細胞が分裂し新たな細胞が生み出されるという過程を何度も経ています。この過程を細胞周期と呼び、それぞれ細胞内の挙動の違いによって G1、S、G2、そして M 期と呼ばれる段

階を通過して増殖します。しかし、増殖しない細胞はこの周期をはずれて細胞分裂を停止することが知られています。この段階を静止期（G0 期）と呼びます。

筋ジストロフィー：全身の骨格筋細胞の細胞膜で発現しているジストロフィンと呼ばれるタンパク質などの異常により引き起こされる代表的な難治性筋疾患の一つ。徐々に骨格筋組織が弱くなり、筋再生が追いつかず、最終的には心不全や呼吸不全により死に至ります。現在まで根治可能な治療法がありません。

<注意事項>

本研究は、京都大学グローバル COE プログラム『生命原理の解明を基とする医学研究教育拠点』、文部科学省科学研究費補助金新学術領域『再生原理』、文部科学省『再生医療の実現化プロジェクト』、厚生労働省『精神・神経疾患研究開発費』、上原記念生命科学財団、武田科学振興財団などの支援により行われました。