

2019年5月7日

再生医学・再生医療の先端融合的共同研究拠点
平成30年度共同研究報告書

京都大学ウイルス・再生医科学研究所長 殿

研究代表者（申請者） 東谷 篤志
所属：東北大学 大学院生命科学研究科
職名：教授
氏名：東谷 篤志

下記のとおり共同研究課題の実施結果について報告します。

記

1. 研究課題： 骨格筋の形成と老化に関するモデル生物を利用した研究
2. ウイルス・再生医科学研究所共同研究者：
3. 研究期間：平成30年4月1日～平成31年3月31日
4. 研究経過及び研究成果：

本共同研究においては、主に、モデル生物の一つ線虫 *C. elegans* を用いて、その体壁筋の加齢やミトコンドリア活性の低下に伴う崩壊の機構を中心に研究を進めてきた。また、宇宙実験も実施し、宇宙の微小重力や地上での加圧の影響などについて、ゼブラフィッシュならびにマウスを用いて筋発生・再生の研究を行っている貴学、瀬原博士との共同研究を展開した。

その結果、線虫の老化や様々なストレス（代謝不全、高温、圧力変化、放射線障害など）に伴い、また、筋ジストロフィー症モデルの遺伝的変異体などにおいて、筋細胞のミトコンドリアが速やかに断片化する現象を見出した。また、その際、筋細胞質内で Ca^{2+} の過剰な上昇が生じることが、このミトコンドリアの断片化を誘導すること、さらに、 Ca^{2+} の過剰な上昇から筋細胞の **Extra Cellular Matrix (ECM)** の主成分である **Collagen** が分解され、最終的に筋細胞の崩壊に至る過程を明らかにすることができた。なかでも、この筋崩壊に至る過程では、 Ca^{2+} 依存的なプロセッシング酵素 **Furin** の活性化により、**Matrix metalloproteinase (MMP)** が活性化された結果であると、それぞれの酵素阻害剤を用いた実験から明らかにすることができた。さらに、遺伝学的な

解析から、 Ca^{2+} の過剰な蓄積は電位依存性カルシウムチャネル（EGL-19）からの Ca^{2+} 流入に伴って、最終的には筋小胞体上のリアノジン受容体（UNC-68）を介して生じることも明らかにすることができた。したがって、Furin や MMP などの ECM の分解に関わる酵素の阻害ならびに、その活性化につながる Ca^{2+} の過剰な放出を抑制することで、筋障害・萎縮を抑える可能性が強く示唆されてきた（図 1）。

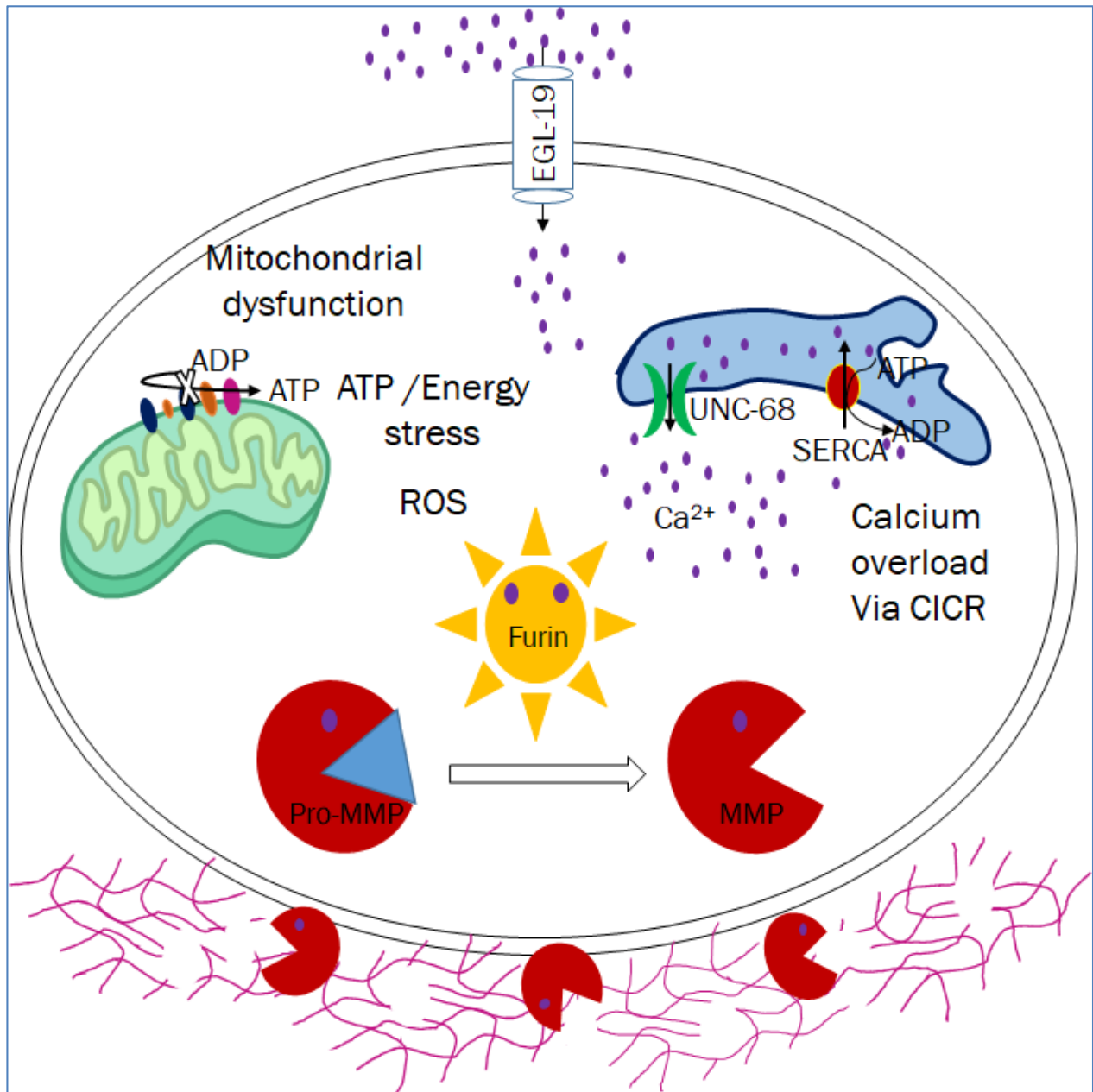


図 1 モデル生物線虫の筋細胞の崩壊に至る過程

5. 研究成果の公表

※発表論文リスト（掲載予定、プレプリントを含む。準備中も可）、学会発表、

特許取得等

学会等発表

Atsushi Higashitani, Physiological alteration in spaceflown *Caenorhabditis elegans*
International Symposium on Living in Space 2019 15th March, 2019. Kyoto