

骨格筋の幹細胞は働き者？ 怠け者？

鈴木 貴弘

近年、多くの人々の健康に対する意識の変化から、スポーツ人口は急激に増加している。北海道大学の札幌キャンパスでは、日夜を問わず多くのランナーが見受けられる。真冬、降雪の中であっても一生懸命走り込む方々に敬意を表するとともに、凍結した路面の上を、なぜあれほど器用に走ることができるのかと考えに耽り、気付けば自分自身が通勤路で足を取られてすってんころりんしてしまうドジなど珍しくはない。それはさておき、本稿では運動・スポーツを司る最重要器官の骨格筋にフォーカスを当て、特にその組織特異的な幹細胞に関する話題を提供したい。

まずは、骨格筋の基本的な情報をおさらいさせていただく。動物の種類によって多少は異なるが、成熟した生体内における骨格筋量は体重の約40%近くを占めているため、最大級の器官として認識されている。骨格筋細胞は運動や姿勢保持などの機能を担うため、細長い形状を有しており“筋線維”と表現される。筋線維はその形状に大きな特徴があるだけでなく、1細胞あたりに細胞核を複数保有する多核細胞である。また、最終分化した状態にあるため自身で増殖することができない。つまり、筋線維が過度な運動などによって損傷を受け破壊されてしまった場合には、新たな筋線維が形成できず、再生が不可能であることが懸念される。しかし、答えはもちろんノーである。骨格筋は運動をして鍛えあげることによって再生し、かつ超再生を通じた肥大が可能な器官なのである。限られた再生可能な器官や組織のなかでも、骨格筋は特に高い再生能力を有すると評価されている。この優れたシステムの根幹を担うものが、本稿の主役である骨格筋の組織特異的な幹細胞なのである。

この幹細胞は、1961年にMauroによって筋線維を取り囲む基底膜と筋線維自身の細胞膜の間隙に位置する単核の細胞として発見された¹⁾。その局在性から、“衛星細胞 (satellite cell)”というユニークなネーミングがされている。通常、生体内において衛星細胞は休止状態にあるが、激しい運動などに伴う刺激を受けると活性化状態へと移行する。その後、遊走しながら増殖を繰り返し、筋芽細胞へと分化し、損傷を受けた筋線維へ融合して修復が行われる。再生後の筋線維では、融合した衛星細胞が筋線維の核として機能することで、筋タンパク質の合成が促されて筋線維の肥大にも貢献すると考えられてい

る。さらに、衛星細胞同士が融合して新生筋線維を形成することで再生が促され、結果として筋線維自体の数が増加するために骨格筋の肥大が誘発されるとも考えられている。なお、すべてが分化して細胞の枯渇が起らないようにするため、衛星細胞には他の組織特異的な幹細胞と同様に自己複製 (self-renewal) する能力も備わっている。この一連の細胞動態に関しては、多岐にわたる分野の研究者達によって明らかにされてきた。

以上のように、とても働き者なイメージである衛星細胞だが、その役割を疑う研究アプローチも出てきている。たとえば、老化に対して衛星細胞は怠け者な一面を見せるという主張である。成熟した後に衛星細胞を遺伝子工学的に欠損させたマウスを、特別な処置などを与えない環境下で約2年間飼育した場合では、骨格筋量、筋線維の断面積、および老化に伴う筋肉減少症 (サルコペニア) の程度が、衛星細胞を保有しているコントロールマウスと比較して変化がなかったという報告がある^{2,3)}。これは、衛星細胞が、老化に伴う筋萎縮が誘導される環境下であっても、骨格筋の維持のために働かずボーッとしていることを示唆している。さらにMcCarthyら (2011年) は、衛星細胞が筋肥大に貢献しない可能性を指摘した。すなわち、衛星細胞を欠損させたマウスにおいて骨格筋の肥大を誘導する外科的処置 (共同筋切除による負荷) を行った際、衛星細胞による筋核の供給がないにも関わらず筋線維の肥大が起こったと報告した⁴⁾。しかし、Egnerら (2016年) は、上述のMcCarthyらと同様な実験手法で検討したところ、筋線維の横断面積が増加しなかった、つまり筋肥大に衛星細胞は必要不可欠なのだとして反論報告をした⁵⁾。このように衛星細胞が働き者かあるいは怠け者であるか、天下分け目の大論争に関しては未だに統一された見解がない。そこで最近では、より精密に実験条件を設定して、この論争に決着をつけようと、世界中のさまざまな研究グループが興味深い知見を精力的に報告している。衛星細胞の本性が“バレる”日も近いのかもしれない。

- 1) Mauro, A.: *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **9**, 493 (1961).
- 2) Fry, C. S. *et al.*: *Nat. med.*, **21**, 76 (2015).
- 3) Keefe, A. C. *et al.*: *Nat. Commun.*, **6**, 7087 (2015).
- 4) McCarthy, J. J. *et al.*: *Development*, **138**, 3657 (2011).
- 5) Egner, I. M. *et al.*: *Development*, **143**, 2898 (2016).