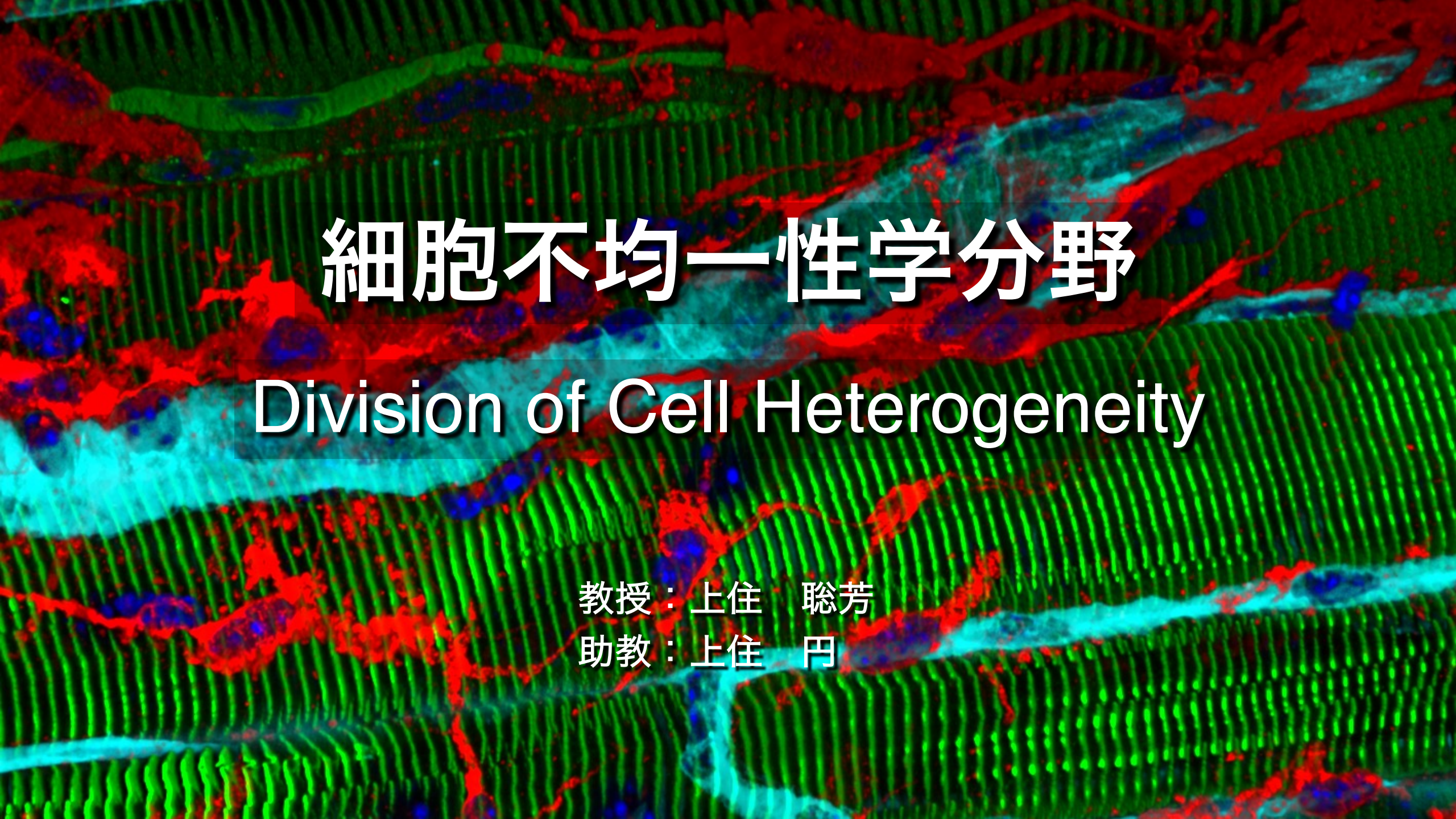


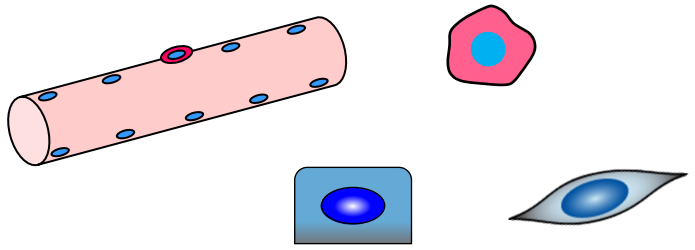
細胞不均一性学分野

Division of Cell Heterogeneity

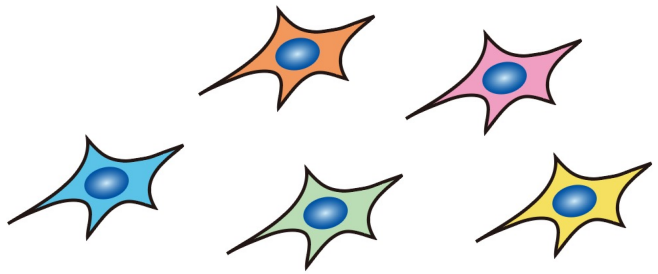
教授：上住　聡芳
助教：上住　円

研究分野の目的

私たちの体には様々な種類の細胞が存在し、一つの臓器も多様な細胞種で構成されています。また最近、これまでは一つの種類と考えられてきた細胞も均一ではなく、不均一な集団であることがわかってきています。生体の恒常性は、この**不均一な細胞群が連携し生み出す秩序**によって支えられています。当分野では、健康維持に欠くことができない**骨格筋**に注目し、それを構成する細胞群が織り成す連関機構を解析することで筋の健全性が維持される仕組みの理解を目指しています。また、筋疾患や加齢に伴うサルコペニアなどの病態下において異常をきたす細胞種や細胞連関を明らかにし、疾患のメカニズムを解明します。遺伝子改変マウスやヒト細胞を駆使してこれらの目的達成を図り、得られた成果を予防・治療法開発につなげることで**健康長寿の実現に貢献**します。



多様な細胞種（細胞系譜）
による相互作用



一つの種類と考えられてきた
細胞の不均一性

不均一性から
秩序が生み出
される原理の
理解

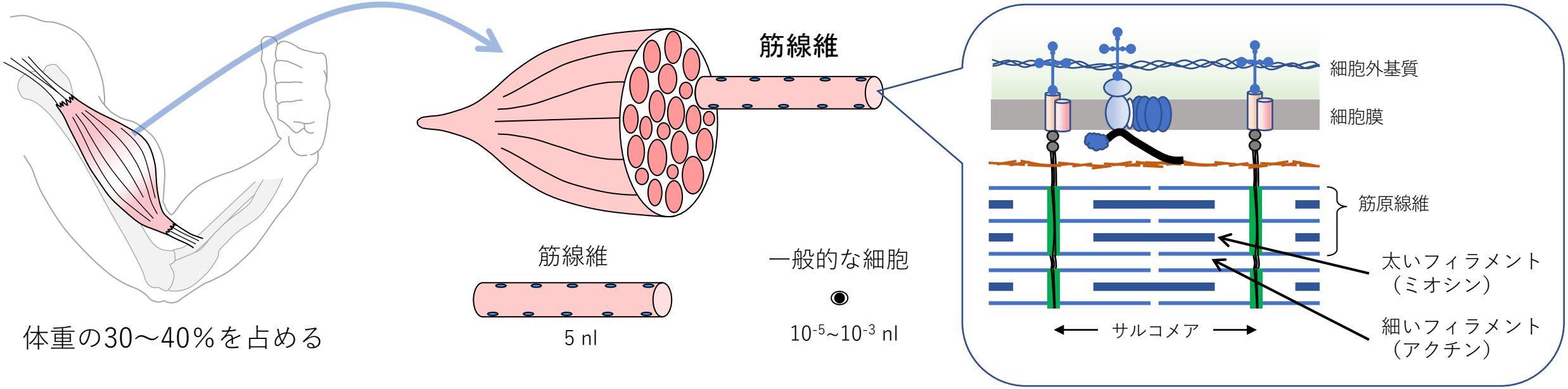
骨格筋のユニークさ

【骨格筋のユニークな特徴】

・全身に分布する巨大臓器

・骨格筋の実質細胞(筋線維)も巨大

・筋線維は収縮する(動きをもたらす)



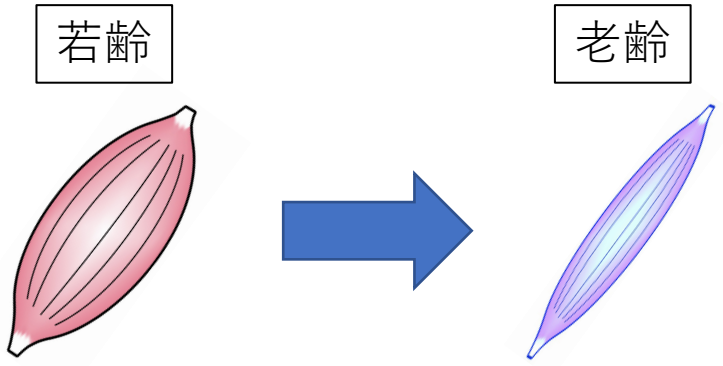
体重の30～40%を占める

- 骨格筋は最も大きな臓器(私たちは主に骨格筋でできている！？)
- 骨格筋細胞(筋線維)は最も巨大で最もダイナミックに動く(収縮する)細胞
- 骨格筋があるから私たちは動くことができる

骨格筋は健康長寿実現の鍵！

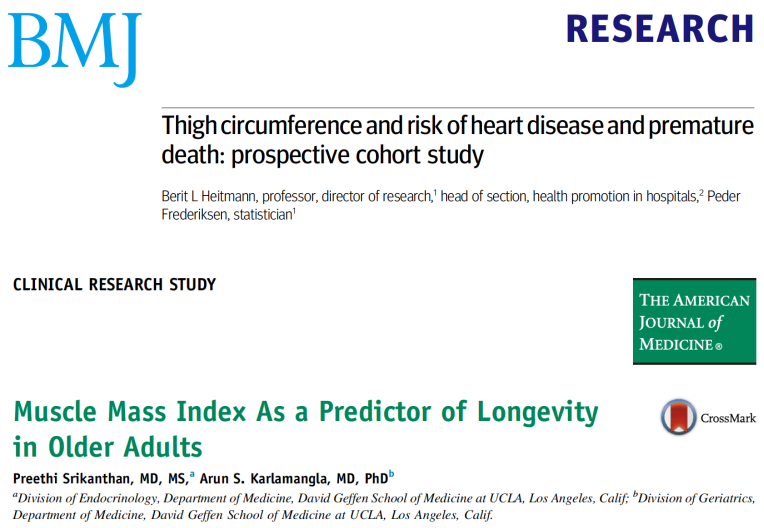
【骨格筋の老化（サルコペニア）】

「サルコペニア」＝加齢に伴う筋量・筋力の低下



筋疾患や老化などで骨格筋は痩せ衰える。
特に、骨格筋の老化はサルコペニアと呼ばれ現在、大きな社会問題となっている。

【骨格筋の維持と健康】


BMJ

RESEARCH

Thigh circumference and risk of heart disease and premature death: prospective cohort study

Berit L Heitmann, professor, director of research,[1] head of section, health promotion in hospitals,[2] Peder Frederiksen, statistician[1]

CLINICAL RESEARCH STUDY

THE AMERICAN JOURNAL of MEDICINE®

Muscle Mass Index As a Predictor of Longevity in Older Adults

CrossMark

Preethi Srikanthan, MD, MS,[a] Arun S. Karlamangla, MD, PhD[b]

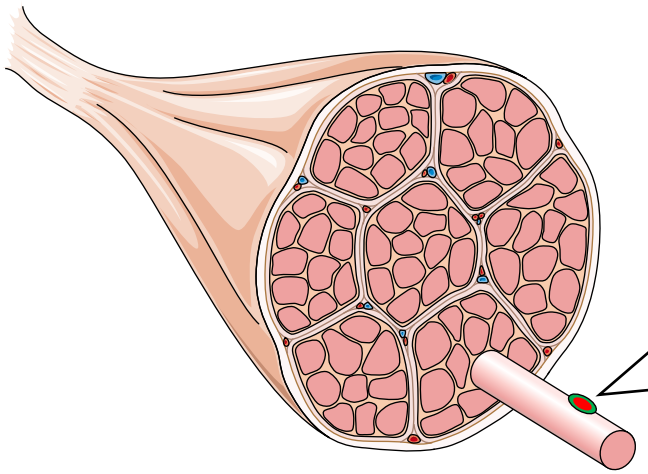
[a]Division of Endocrinology, Department of Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, Calif; [b]Division of Geriatrics, Department of Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, Calif.

骨格筋を維持できている人は、疾病の罹患率が低く長生きしている！

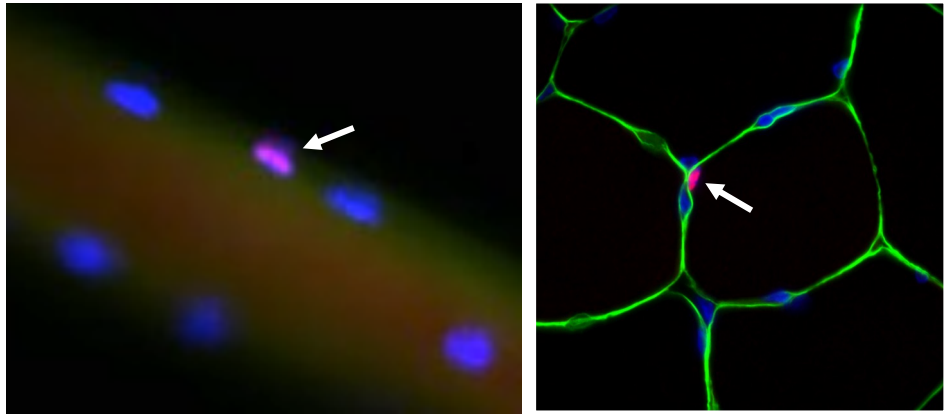
➢ **骨格筋の維持はアスリートやスポーツ愛好家だけでなく我々全員にとって重要！**

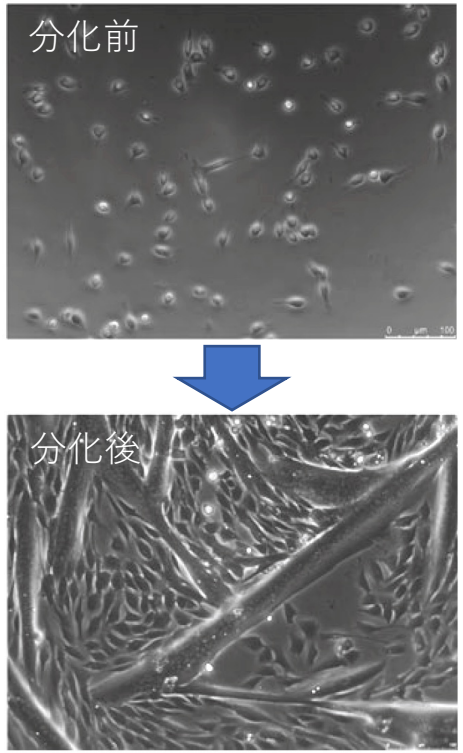
骨格筋の維持メカニズムを研究し健康長寿の実現を目指します

骨格筋の再生と筋幹細胞（筋衛星細胞）

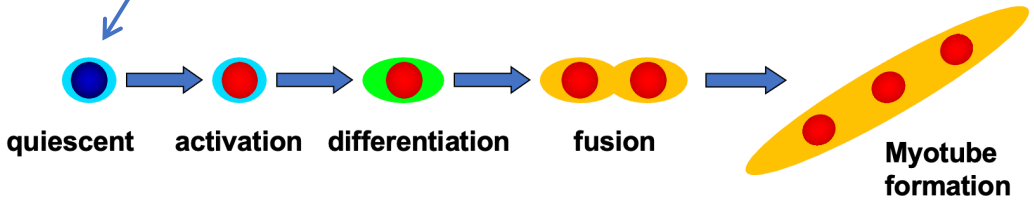


筋幹細胞（筋衛星細胞）





骨格筋は最も優れた再生能力を持った組織の一つ。その再生は、筋衛星細胞と呼ばれる筋幹細胞が担っている。



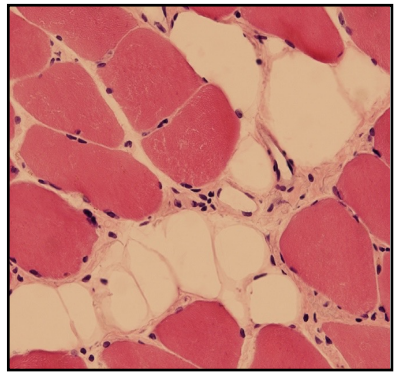
in vitroでの筋衛星細胞による筋形成

➢ **筋衛星細胞は骨格筋を再生・肥大させることができる唯一の幹細胞**

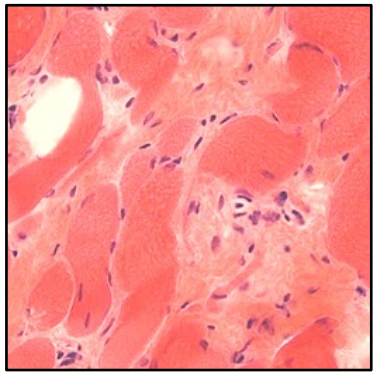
筋衛星細胞の維持機構や筋再生のメカニズムを研究しています

骨格筋の間葉系間質細胞（MSC）の病的役割

Ectopic adipose tissue
(Aged patient)



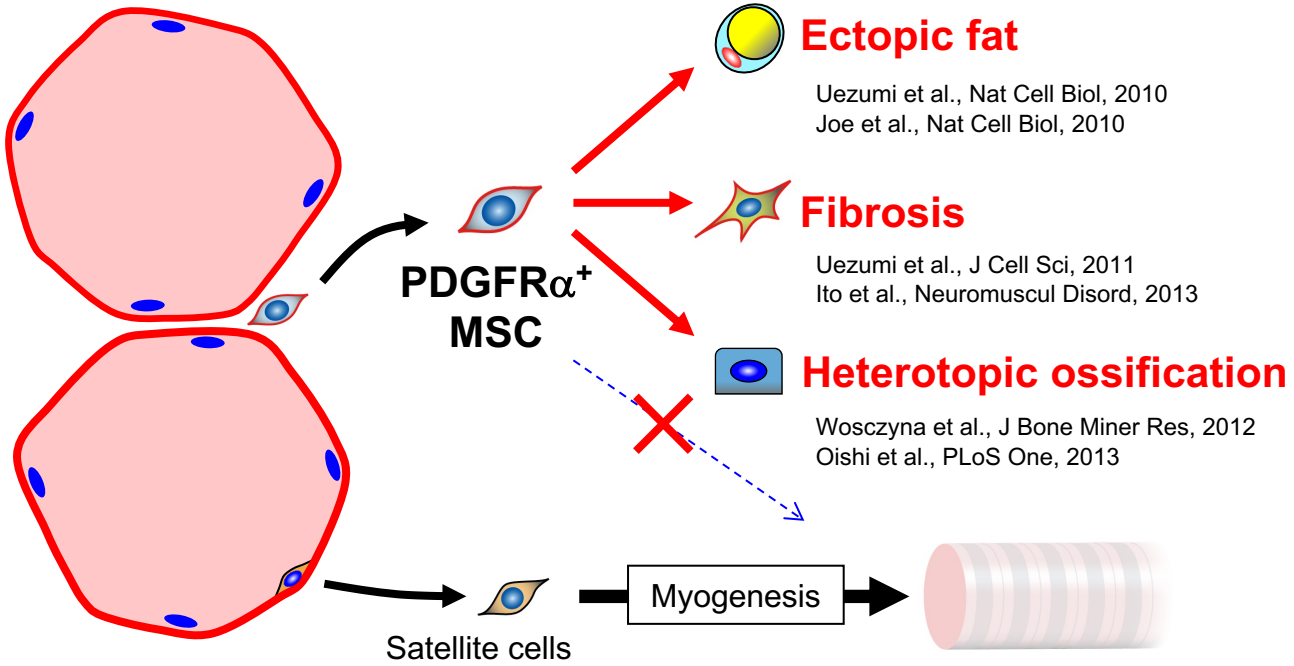
Fibrosis
(DMD patient)



Heterotopic ossification
(FOP patient)

Nat. Genet., vol.38, 525-527, 2006

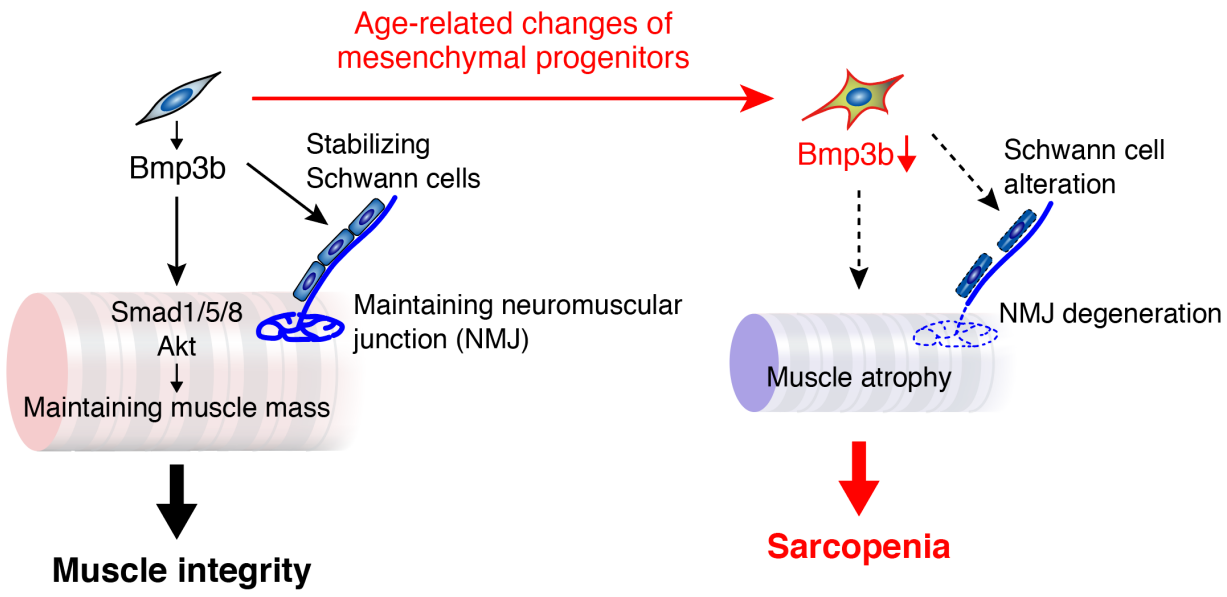
骨格筋は優れた再生能力を持っているにもかかわらず、いくつかの病的な状況下では、脂肪化や線維化、骨化が起こる。



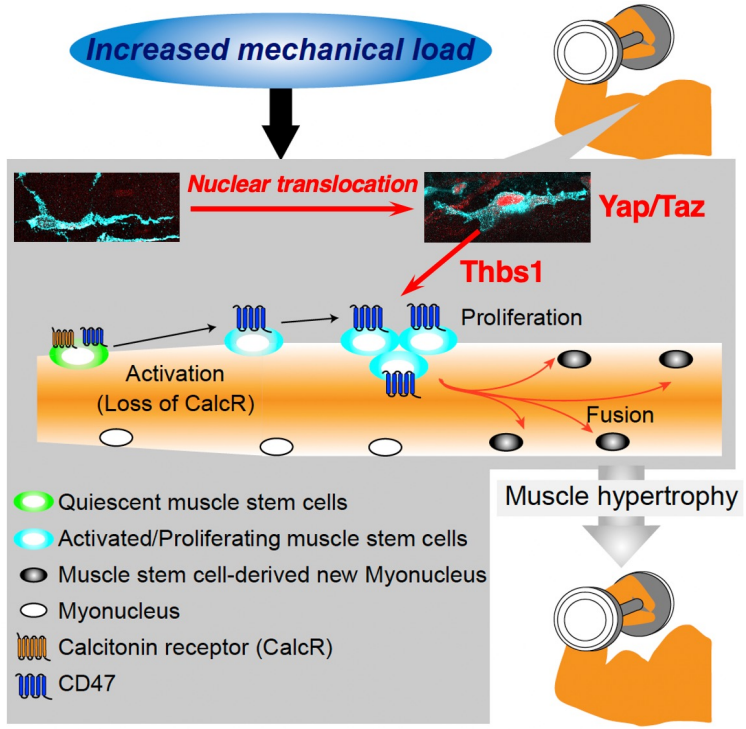
骨格筋の脂肪化、線維化、骨化の元になるMSCを発見！

➢**MSCは脂肪化や線維化、骨化を呈する筋疾患の重要な治療標的となる！**

骨格筋のMSCの生理的役割



Uezumi et al., ***J Clin Invest***, 2021



Kaneshige et al., ***Cell Stem Cell***, 2022

MSCがないと筋が萎縮すること（MSCは筋の維持に必須）、MSCの機能異常がサルコペニア発症の起点となることを発見！

MSCが機械刺激を感知し筋衛星細胞に指令を出すことで運動による筋肥大が起こるメカニズムを発見！

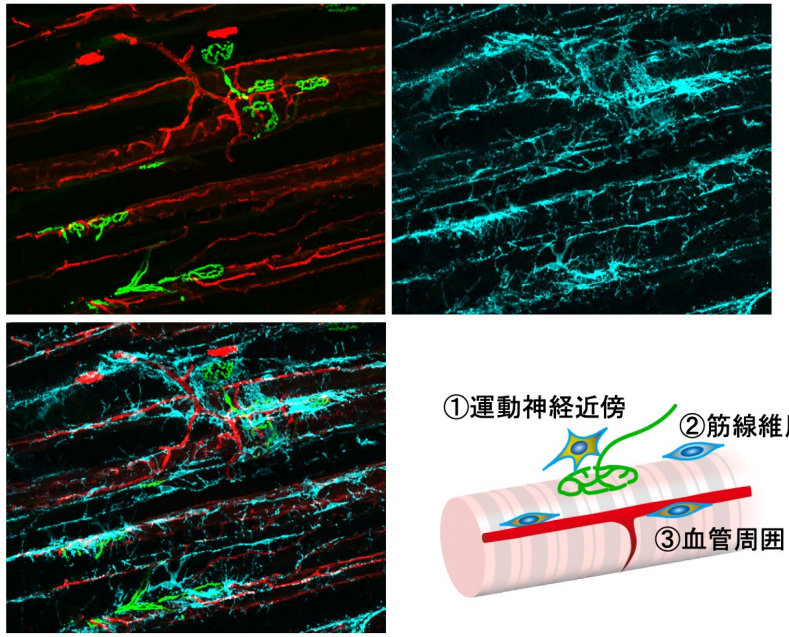
➢ **MSCは筋の維持や肥大に必要で生理的にも重要な役割を果たす！**

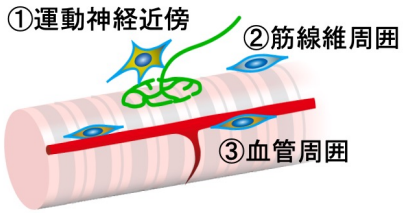
MSCの制御機構（生理的 vs 病的）や筋衛星細胞との相互作用を研究しています

MSCの不均一性

【MSCの臓器内不均一性】

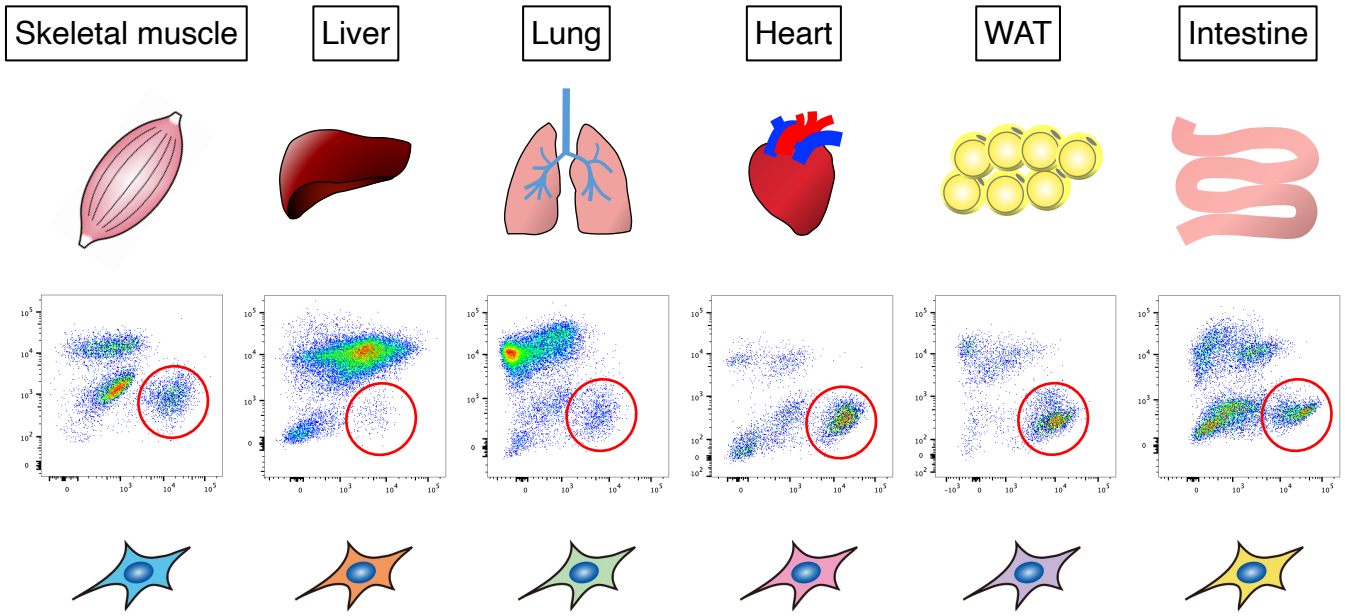
運動神経(Btx, Neurofilament) 血管(Isolectin) 筋MSC(PDGFRα)





筋MSCはいくつかの特徴的な局在をとり、
局在部位に特異的な分子を発現する

【MSCの臓器間不均一性】



様々な臓器に存在するMSCは似通っているが、
特性が異なることも分かってきた

➢ MSCには臓器内および臓器間不均一性が存在する！

MSCの不均一性の生物学的意義（機能）を研究しています

まとめ

【研究内容】

- 筋幹細胞（筋衛星細胞）の制御機構および筋再生のメカニズム
- MSCの制御機構（生理的特性 vs 病的特性）
- MSCを軸とした細胞間相互作用
- MSC不均一性の生物学的意義
- MSCの可塑性（不均一性は決定済みか？書き換え可能か？）

本スライドで紹介した以外にも

- 神経筋接合部の維持・加齢メカニズム
- 運動の有益効果（筋肥大のメカニズム、マイオカイン）

健康長寿の実現に貢献するユニークな基礎研究を一緒に行いませんか？