



骨格筋の量や質を決定する分子メカニズムを筋発生・筋再生過程から解明し、老化や筋疾患の克服に挑む！



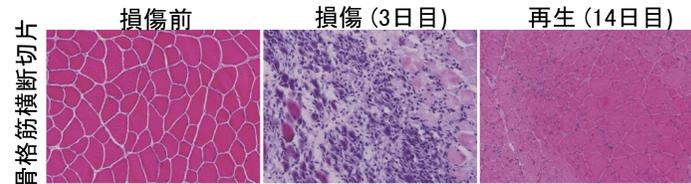
超高齢化社会が進む現代、骨格筋の老化が原因となるサルコペニアは、健康寿命を大きく阻む課題の一つです。サルコペニアは筋肉量と筋力の低下を特徴とし、特に筋力の低下は日常生活の質 (QOL) を直接的に低下させます。そのため、筋肉の「量」と「質」の両方を維持することが、健康な生活を支える鍵と考えられています。

骨格筋は身体を動かす役割に加え、体内で最も大きなエネルギー代謝臓器として、2型糖尿病などの代謝性疾患とも深く関係しています。さらに、骨格筋は「内分泌器官」としての役割も持ち、血流を介して他の組織と情報をやり取りすることで、認知機能や心機能を含む全身の健康や恒常性を調節していることが明らかになっています。

私たちの研究では、骨格筋の「量」と「質」を制御する分子基盤の解明を中心に、サルコペニアの予防や治療法の開発を目指しています。また、これらの基盤研究を通じて、ヒト骨格筋の進化的背景を探りながら、健康長寿の実現だけでなく、骨格筋の新たな機能拡張の可能性を追求しています。この目標を達成するため、以下のような大きく二つの研究テーマに取り組んでいます。

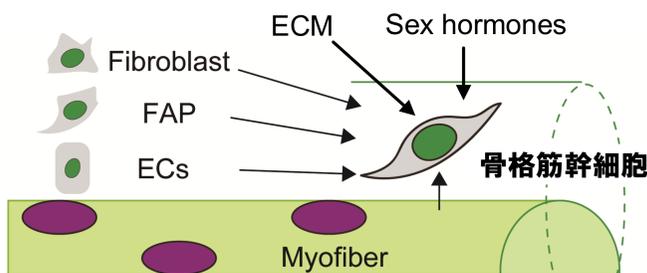
(1) 骨格筋幹細胞を支える分子基盤の解明

骨格筋の再生を支える鍵となる「骨格筋幹細胞」の微小環境と非均質性に着目し、そのメカニズムを解明することを目指しています。骨格筋幹細胞は、骨格筋の再生に不可欠な存在ですが、単独ではその能力を最大限に発揮することができません。周囲の細胞や環境と共同することで、幹細胞としての性質を維持していると考えられています。しかし、骨格筋組織内での細胞とどのように相互作用することが重要なのか、またそれを支える分子メカニズムについては十分に解明されていません。この微小環境に関する理解を深めることは、骨格筋幹細胞の維持や機能強化だけでなく、幹細胞移植医療の進展にもつながる可能性があります。



図のように骨格筋は運動等で損傷しても、骨格筋幹細胞によって数週間で再生できます。

骨格筋幹細胞の性質を制御する微小環境の解明

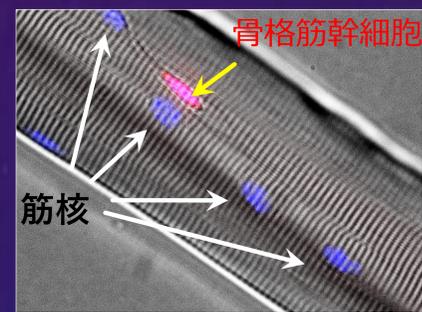


この高いポテンシャルをもった骨格筋幹細胞も加齢や筋ジストロフィーなどの病気でその数や機能が低下する。

骨格筋幹細胞の数や機能を制御する分子基盤の確立し、予防策や補充方法の確立。

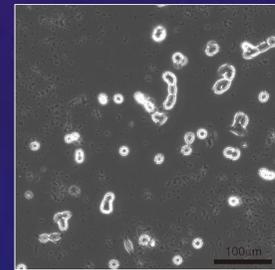
サルコペニアや筋ジストロフィーの予防・治療、さらにスポーツ分野への展開を目指す。

単一筋線維 (筋細胞)

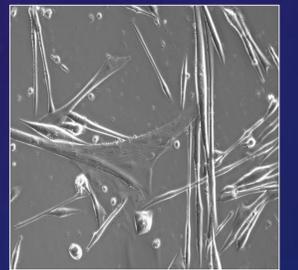


骨格筋組織は数百の筋芽細胞が融合して形成される多核の筋線維 (細胞) によって構成される。この筋線維の細胞膜と基底膜との間に、単核の骨格筋幹細胞が存在する。図は筋線維1本を単離し、骨格筋幹細胞と筋核を免疫染色したもの。

骨格筋幹細胞分離・培養



筋形成誘導

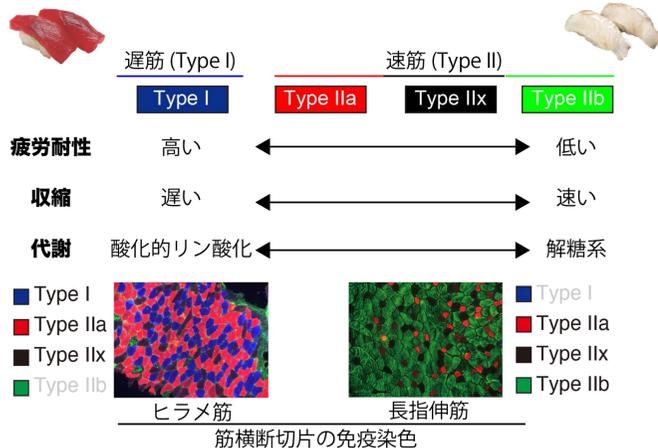


骨格筋幹細胞には特異的なマーカー遺伝子がすでに同定済であるため、100%ピュアな幹細胞集団の単離が可能である (図左)。そのため、*In vitro* 実験等による筋形成メカニズムにアプローチしやすい (図右)。

(2) 骨格筋の質と量を制御する分子機構の解明

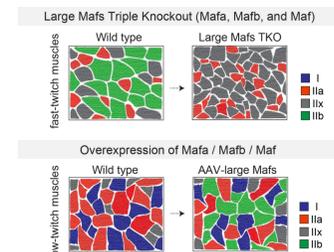
骨格筋の「量」だけでなく「質」を制御することは、健康で機能的な骨格筋を維持する上で重要です。骨格筋線維 (筋細胞) は、幹細胞が増殖・融合することで形成され、その後、遅筋 (Type I) と速筋 (Type II) に成熟します。特に速筋 (Type II) は、発現するミオシン重鎖 (MyHC) の種類によってさらに細分化され、筋肉の質を表す主要な指標の一つです。筋線維タイプの比率や多様性は、筋力や疲労耐性に影響するだけでなく、代謝性疾患リスクにも関与しています。また、動物種によって筋線維タイプの構成や特性が異なることから、その進化的背景や生物学的意義を探ることは非常に重要です。

骨格筋線維タイプ (遅筋と速筋)



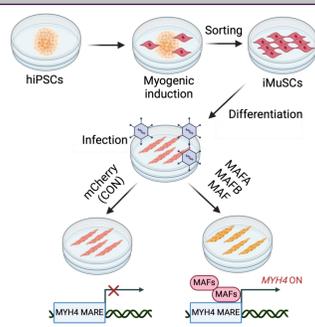
私たちは、筋線維タイプを制御する転写因子や分子メカニズムを明らかにすることで、骨格筋の質を左右する仕組みを解明しています。さらに、ヒトにおける一塩基多型 (SNP) に着目し、個体差が筋線維の特性や疾患リスクにどのように影響するかを研究しています。これらの成果は、骨格筋の進化的背景を解き明かすと同時に、骨格筋のさらなる機能拡張を実現する基盤となると考えています

マウスを使った研究 (遺伝子改変マウス・分子生物学を用いたアプローチ)



ヒト遺伝学や筋生検データを用いた研究

ヒト筋細胞を使った研究



ヒト骨格筋疾患への応用、骨格筋の進化的背景、そして骨格筋の機能拡張を目指す



メッセージ

上記2テーマを柱に様々なプロジェクトが進行中です。研究テーマは、本人の興味を尊重しながら、相談のうえで一緒に決定していきます。骨格筋は、運動や環境の変化に応じて柔軟に変化する「可塑性」をもつ、とても身近で興味深い組織です。しかし、未解明な点が多く残されています。一緒に筋肉研究を盛り上げてくれる熱意のある人大歓迎です。

主な共同研究先

- 筑波大学解剖学発生学研究室 (骨格筋線維タイプ制御の研究、高橋智先生)
- 京都大学 (ヒトiPS細胞から骨格筋幹細胞を誘導する実験、櫻井英俊先生)
- 順天堂大学 (ヒト骨格筋研究、一塩基多型の探索、福典之先生)
- Institut Cochin, France (骨格筋線維タイプ、Pascal Maire 先生)
- LJMU, UK (ヒト骨格筋研究、Ildus Ahmetov先生)

最近5年間の主な研究業績

- Sadaki S, (16名省略), Fujita R*. *責任著者. Large Maf Transcription Factors Reawaken Evolutionarily Dormant Fast-Glycolytic Type IIb Myofibers in Human Skeletal Muscle. *bioRxiv*, 2024.
- Hayashi T, (14名省略), Fujita R*. *責任著者. Dual-specificity phosphatases 13 and 27 as key switches in muscle stem cell transition from proliferation to differentiation. *Stem Cells*, 2024, 42, 830-847
- Sadaki S, Fujita R* (13名省略), Takahashi S. *責任著者. Large Maf transcription factor family is a major regulator of fast type IIb myofiber determination. *Cell Reports*, 2023, 42, 112289
- Fujita R* (7名省略), Ieda M. *責任著者. Generation of a MyoD knock-in reporter mouse line to study muscle stem cell dynamics and heterogeneity. *iScience*, 2023, 26, 106592
- Fujita R* (7名省略), Crist C. *共同筆頭著者. The Adhesion G Protein-Coupled Receptor Gpr116 is Essential to Maintain the Skeletal Muscle Stem Cell Pool. *Cell Reports*, 2022, 41, 111645
- Fujita R (5名省略), Crist C. Satellite cell expansion is mediated by P-eIF2a dependent *Tacc3* translation. *Development*, 2021, 148 (2): dev194480.
- Fujita R* (3名省略), Ono Y. # 共同筆頭著者. Estrogen receptor beta regulates skeletal muscle mass and muscle stem cell proliferation in young female mice. *Stem Cell Reports*, 2020, 15, 577-586