



がん生物学から再生医療へ ～細胞極性因子の新たな機能を発見～

要旨

長崎大学原爆後障害医療研究所の小野悠介テニユアトラック助教らは, Scrib とよばれる細胞極性因子が骨格筋の再生において重要な役割を担うことを発見しました。Scrib は, 細胞極性因子の1つであり, 整然とした上皮構造の維持および上皮細胞の増殖を抑制する「がん抑制遺伝子」として知られています。研究グループは, 骨格筋の再生治療応用で期待されている骨格筋の組織幹細胞に着目し, Scrib の役割を調べました。その結果, Scrib は幹細胞の運命決定を強力に制御する機能を持つことが明らかになりました。本研究は, これまで報告されてきた上皮細胞における Scrib の機能とは異なり, 組織幹細胞の運命制御という細胞極性因子の新たな側面を見出しました。本研究成果は, がん生物学分野への新たな知見をもたらすのみならず, 筋ジストロフィーなどの遺伝性筋疾患や加齢性筋肉減弱症（サルコペニア）における病態解明あるいは筋再生治療開発の手がかりになる可能性があります。

研究背景

Scrib は, ショウジョウバエから哺乳類まで保存されている細胞極性¹⁾を制御するタンパク質（細胞極性因子）の1つです。Scrib は, 整然とした上皮構造の維持および上皮細胞の増殖を抑制する「がん抑制遺伝子」として知られています。実際, 大腸がんや乳がんなどほぼ全ての上皮性がんに共通して Scrib の発現低下や局在異常が観察されており, がん生物学の研究領域で注目されています。しかし, 生体組織の修復・再生を司る組織幹細胞における Scrib の役割については分かっていませんでした。そこで今

回、研究グループは、骨格筋の成長、肥大、修復・再生に重要な役割を果たす「サテライト細胞」と呼ばれる骨格筋の組織幹細胞に着目しました。

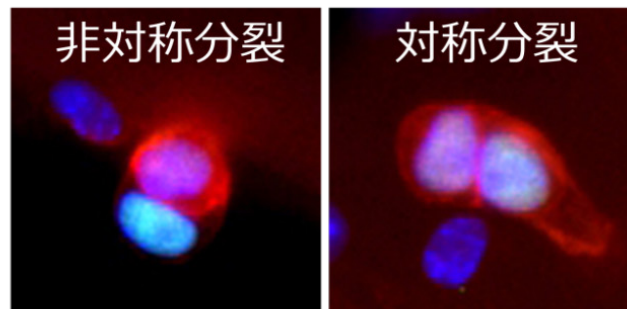
通常、サテライト細胞は、筋線維の形質膜と基底膜の間に休止期の状態で存在しています。サテライト細胞は、筋損傷等により速やかに活性化し、筋芽細胞となり増殖を繰り返します。その後、ほとんどの筋芽細胞は増殖を停止後に筋分化を開始し、互いにあるいは既存の筋線維へ融合し、最終的に横紋構造を持つ筋線維へ成熟します。一方、一部の筋芽細胞は筋分化することなく自己複製を行い、再び休止期のサテライト細胞に戻ります。この自己複製により、筋肉を酷使し筋損傷を繰り返しても、サテライト細胞を枯渇することなく修復・再生能力を維持できるものと考えられています。しかし、サテライト細胞の増殖、分化、自己複製など幹細胞の運命決定を制御する分子メカニズムについては、まだあまり理解が進んでいません。研究グループは、サテライト細胞の運命決定における Scrib の役割を調べました。

研究成果

成体マウス骨格筋におけるサテライト細胞の Scrib 発現動態を観察したところ、サテライト細胞は活性化すると Scrib を発現増加し、非対称性または対称性に娘細胞へ分配されることが分かりました(図 1)。増殖中の細胞は Scrib を低発現しており、筋分化に決定した細胞は Scrib を高発現していました。一方、自己複製した細胞では Scrib の発現はほぼ消失していました。続いて、遺伝子改変マウスを用いてサテライト細胞特異的に Scrib 遺伝子を欠損させたところ、サテライト細胞の増殖は著しく抑制され、薬剤により筋損傷を誘導すると再生不全を呈しました(図 2)。さらに培養系により詳細に解析したところ、

この Scrib 欠損による増殖抑制には、IGF-1 などの増殖因子の感受性の低下が関与していることが分かりました。サテライト細胞に人為的に Scrib を過剰発現させると、増殖が抑制され、筋分化が促進されました。つまり、Scrib の発現量は、多すぎても逆に少なすぎてもサテライト細胞の増殖が抑制されることを示しており、適度な Scrib の発現量が増殖維持に欠かせないことが分かりました。また、サテライト細胞が自己複製する際には、Scrib の発現を失うことが必須のステップであることも見出しました。本研究から、Scrib は用量依存性に、サテライト細胞の増殖、分化、自己複製などの幹細胞の運命決定を巧妙に制御し、骨格筋の再生において重要な役割を担っていることが明らかになりました（**図 3**）。

図1

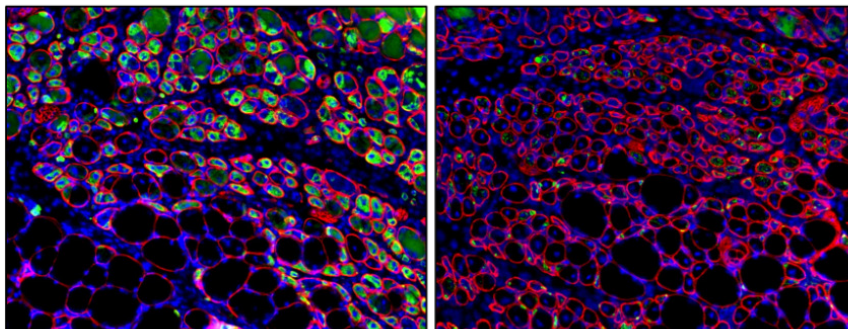


Scrib (赤蛍光) は非対称性または対称性に娘細胞に分配される。

図2

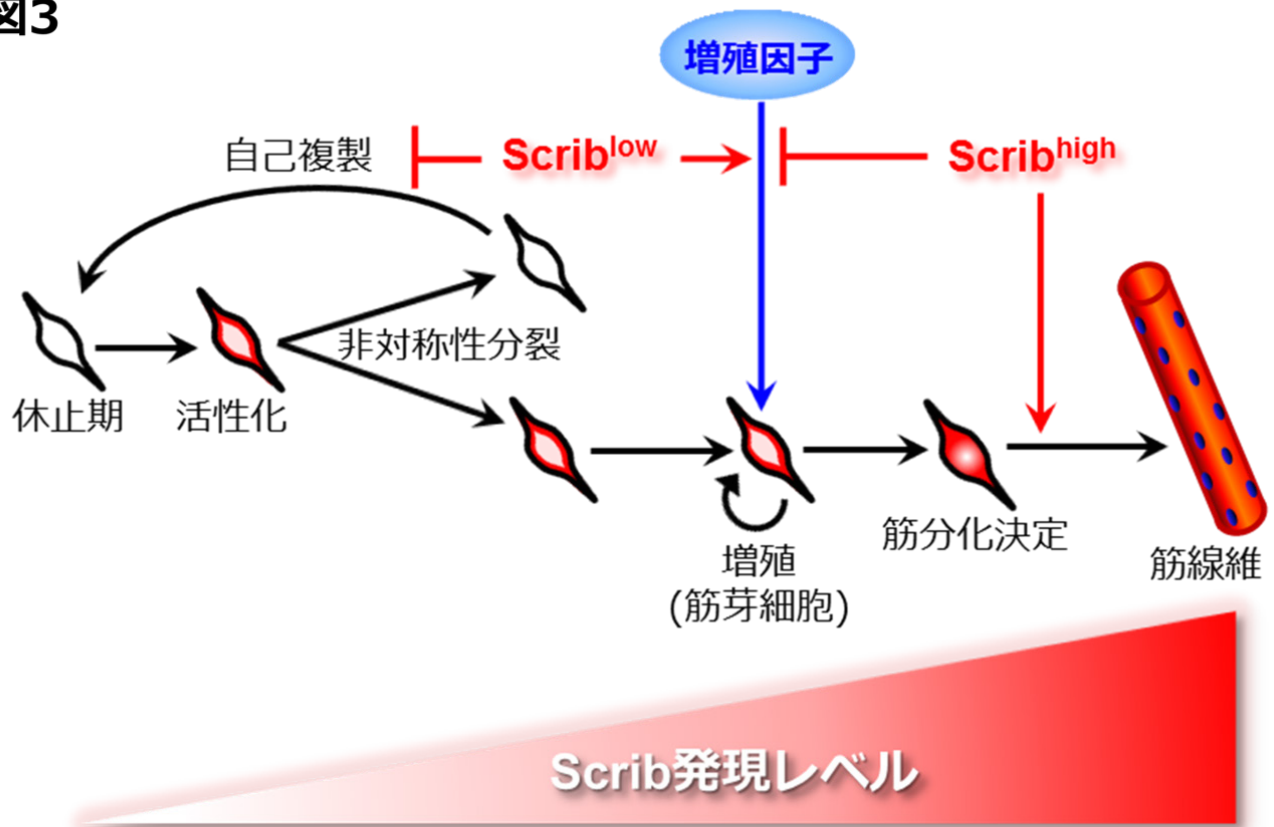
野生型

Scrib欠損



筋損傷後、野生型マウスでは多くの再生筋（緑蛍光）が見られるが、Scrib欠損マウスではほとんどみられず再生不全となる。

図3



サテライト細胞は活性化するとScribを発現増加させ、娘細胞に非対称性または対称性にScribを分配する。低レベルのScrib発現 (Scrib^{low}) は、サテライト細胞の増殖を維持し、自己複製を阻害する。一方、高レベルのScrib発現 (Scrib^{high}) は、増殖抑制と筋分化促進に働く。すなわち、Scribは用量依存的に、サテライト細胞の運命決定を巧みに制御する。

社会的意義

本研究は、これまで報告されてきた上皮細胞における Scrib の機能とは異なり、幹細胞の運命決定における細胞極性因子の新たな側面を見出しました。サテライト細胞は、再生医療への応用が期待されているため、本研究成果は、がん生物学分野への新たな知見をもたらすのみならず、筋ジストロフィーなどの遺伝性筋疾患や世界的に増加の一途を辿る加齢性筋肉減弱症（サルコペニア）における病態解明あるいは筋再生治療開発の手がかりになる可能性があります。

本研究は、文部科学省テニユアトラック普及・定着事業の支援を得て、帝京大学、ロンドン大学、メルボルン大学との共同研究として行われました。

発表論文

論文タイトル: **Muscle stem cell fate is controlled by the cell polarity protein Scrib**

著者: 小野悠介, 浦田芳重, 後藤信治, 中川俊介, Patrick Humbert, 李桃生, Peter Zammit

雑誌名: **Cell Reports**

掲載日: 2015年2月19日

問い合わせ先 (責任著者): 小野 悠介

長崎大学 原爆後障害医療研究所 幹細胞生物学研究分野

〒852-8523 長崎市坂本 1-12-4

Tel: 095-819-7099; e-mail: yusuke-ono@nagasaki-u.ac.jp

用語解説

1) 細胞極性: 細胞の構成成分は細胞内に不均一に存在しているため、空間的な極性が生じることを指す。

細胞極性因子はこの細胞内の空間的な制御において重要な役割を果たしている。規則正しく並ぶ上皮細胞は、厳密な極性を保つことが正常機能に必須である。また、免疫細胞の細胞移動や神経シナプスの形成においても細胞極性因子が重要である。