

【総説】

マイオカインによるサテライト細胞の制御機構

古市 泰郎、藤井 宣晴

首都大学東京 人間健康科学研究科 ヘルスプロモーションサイエンス学域

要約

体性幹細胞である筋サテライト細胞は、生後の骨格筋の成長、再生、および肥大を担っている。通常は休止状態にあるサテライト細胞は、筋損傷時に活性化して増殖し、筋細胞に融合することで筋の修復を行う。この過程で、一部の細胞は自己複製して休止状態に戻り、未分化状態のサテライト細胞が維持されている。このような筋再生時におけるサテライト細胞の振る舞いは、外部からの刺激因子によって調節されていることが分かってきた。近年、骨格筋細胞からホルモン様物質が分泌されることが明らかにされ、それらは総称してマイオカインと呼ばれている。筋細胞は損傷すると成長ホルモンやサイトカインを放出し、それらは実際にサテライト細胞の活性化や増殖促進などの効果を生んでいる。また、サテライト細胞の機能に影響を与えるマイオカインの中には、加齢によって産生量に変化するものがあり、骨格筋の再生能低下や筋量減少との関連性が示唆されている。本稿では、骨格筋の再生能に影響を与えるマイオカインとその作用機序について紹介する。

キーワード：分泌、筋形成、筋再生、加齢

1. はじめに

骨格筋は過負荷や外傷による損傷を受けやすいが、それを再生する能力に優れた臓器である。筋の再生過程で中心的役割を担うのは、骨格筋特異的な体性幹細胞として知られるサテライト細胞である。サテライト細胞は普段は休止状態にあるが、近傍の筋線維が損傷するとその刺激を受容して活性化し、筋前駆細胞を形成する。分裂によって増殖した細胞は互いに融合、あるいは既存の筋線維に融合して、新たな筋線維の形成、修復、および肥大に貢献する。またこの過程で、筋前駆細胞の一部は再び休止期に戻って未分化な状態のサテライト細胞になる(図1)。これまで多くの研究によって、骨格筋の再生過程におけるサテライト細胞の振る舞い(運命決定)は多数の因子によって調節されていることが明らかにされてきた。サテライト細胞が存在する微小環境(ニッチ)を構成する細胞外マトリクス成分、機械的刺激、さらに成長ホルモンやサイトカインなどの液性因子がその代表例である。

近年、骨格筋はホルモン様の液性因子(総称してマイ

オカインと呼ばれる)を分泌することが明らかとなり、注目を浴びている。もともとマイオカインは、運動(筋収縮)を行うとそれが刺激によって骨格筋で合成され、細胞外に分泌されるものと認識されていた。しかし最近の研究によって、筋収縮以外にも機械的刺激や薬剤刺激によって分泌が調節されるマイオカインや、恒常的に分泌されているマイオカインが報告されている。既に同定されているマイオカインには全身の代謝調節や抗炎症作用などの多数の生理作用を有するものが報告されているが、本稿ではサテライト細胞の活性化や機能調節に関わるマイオカインを紹介し、骨格筋の再生や肥大に与える影響とその作用機序について概説する。

2. マイオカインの定義

マイオカイン(Myokine)という言葉は、筋という意味のMyoと作動物質という意味のKineから成る造語である。これまでの研究によって、マイオカインの中には内分泌的に全身の臓器(例えば、膵臓、脳、脂肪組織など)に作用するものや、傍分泌・自己分泌的に骨格筋自身に作用するものがあることが明らかとなった。骨格筋に働くものの中には、筋の肥大や萎縮、あるいは筋の再生に関わるものがいくつも発見されている。Pedersenはマイオカインの定義を「骨格筋線維に発現し、そこから分泌されるサイトカインおよびペプチドであり、傍分泌的・内分泌的に作用するもの」としている[1]。筆者たちは、細胞の受容体に結合することで種々の生理作用を有する

連絡先：藤井宣晴 〒192-0397

東京都八王子市南大沢1-1

TEL：042-677-2966

FAX：042-677-2961

E-mail：fujiin@tmu.ac.jp

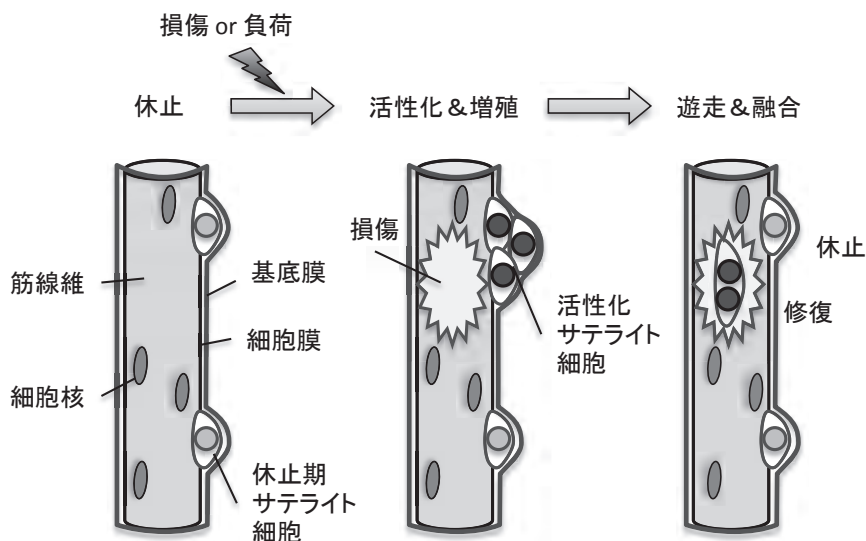


図1. 筋再生時のサテライト細胞の振る舞い

サテライト細胞は筋細胞膜と基底膜の間に存在し、休止状態にある。筋線維が損傷するとサテライト細胞は活性化、増殖し、筋線維に融合して損傷部位を修復する。活性化したサテライト細胞の一部は休止状態に戻る。

リガンドの働きを示すものであれば、タンパク質の他にも低分子ペプチド、脂質、および代謝産物といった分子もマイオカインの定義に含まれると考えている。また、運動時に血液中のマイクロRNA濃度が増加し、それらは骨格筋から分泌されていると報告があり [2, 3]、今後は small RNA のような分子もマイオカインの定義に含まれていくと思われる。

マイオカインという概念が出来上がったのは近年であるが、骨格筋の損傷時には細胞内の生理活性物質が漏出して、それらが傍分泌的な機能を果たしていることが認識されていた。1986年に Bischoff らは、動物から単離したサテライト細胞を破碎して損傷させた筋線維と共に培養すると、損傷していない筋線維と培養した場合と比べ

て、サテライト細胞の増殖が亢進することを報告した(図2) [4]。筋線維が損傷したことをサテライト細胞に伝えているのは筋細胞自身から放出されたタンパク質群であり、それらは現在定義されているマイオカインに当たる。

3. マイオカインによるサテライト細胞の機能調節

骨格筋が損傷を受けると、休止状態あるサテライト細胞は活性化され、増殖・分化の過程を経て筋線維と融合して、損傷部位を修復する。また、活性化した細胞の一部は、サテライト細胞が枯渇しないように自己複製して、休止状態に戻る。このようなサテライト細胞の振る舞いは、細胞外からの多くの刺激が協調的に作用することで調節されると考えられている [5]。例えば、筋組織内の免疫細胞、間質細胞、あるいは神経筋接合部は多数のサイトカイン群を分泌し、サテライト細胞の細胞周期や遺伝子発現を調節している [6]。また、サテライト細胞を取り巻く細胞外マトリクスも重要で、そこには HGF (Hepatocyte growth factor) などの増殖因子が結合保持されているだけでなく、その場に生じるメカニカルストレスもサテライト細胞の機能に大きく影響を与える [7]。さらに、若齢と老齢などの性質が異なる動物個体間で血液成分を交換すると、骨格筋の再生能が劇的に変化することから [8, 9]、循環血液に含まれる生理活性物質もサテライト細胞の機能を調節していると考えられる。その中で、骨格筋線維由来の刺激因子(マイオカイン)に焦点を絞って、現在報告されているものを紹介する(図3)。

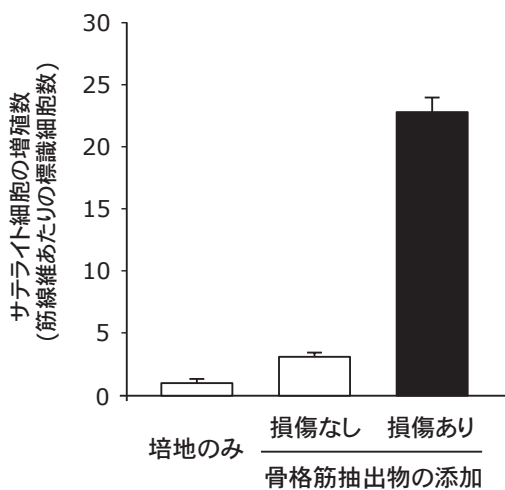


図2. 骨格筋の抽出物の添加がサテライト細胞の増殖に及ぼす影響 (文献4のデータを元に作図)

3.1 サテライト細胞を活性化するマイオカイン

筋線維が損傷すると、まずは損傷部位に遊走してきた

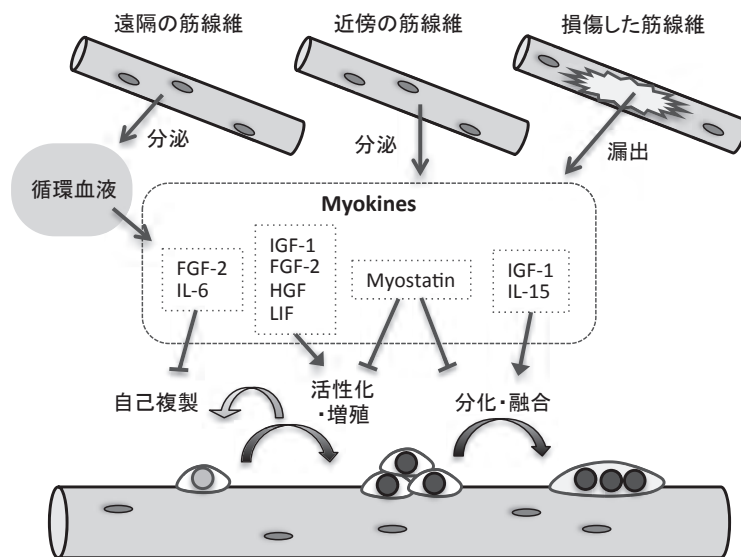


図3. サテライト細胞の機能調節に関わるマイオカイン

マクロファージからサイトカインやケモカインが分泌されるが、さらに損傷した筋線維からも成長因子が放出され、それらはサテライト細胞に作用して筋再生を引き起こす。成長因子はサテライト細胞の増殖と分化を調節する役割を担っている [10]。

IGF-1 (Insulin-like growth factor-1) は主に肝臓で産生されるホルモンで、成長因子に反応して循環血液中に分泌される。骨格筋においても IGF-1 の発現は確認されており、ストレッチ、過負荷、あるいは伸張性収縮のような細胞膜を損傷させるような刺激によって筋線維から放出される [11]。骨格筋の IGF-1 は傍分泌的作用によってサテライト細胞に作用し、筋の肥大に貢献する [11, 12]。損傷によって筋線維から分泌された IGF-1 は、サテライト細胞の受容体 IGF1R に結合し、Ras-ERK (Extracellular signal-regulated kinase) シグナルおよび IRS-PI3 シグナルを介して増殖と分化を促進させる [13, 14]。

FGF-2 (Fibroblast growth factor 2) も細胞膜の損傷によって漏出する成長因子である [15, 16]。FGF-2 は多くの細胞で MAPK (Mitogen-activated protein kinase) シグナル経路を活性化することで、細胞の増殖や分化を調節する役割を担う。サテライト細胞では、休止状態から細胞周期に入る際に p38 α / β MAPK が活性化し、それは FGF-2 がトリガーとなっている [17]。また、増殖中の筋細胞においては、細胞周期の G1 期から S 期の間で FGF-2 による Erk1/2 経路の活性化が不可欠であることが明らかにされている [18]。

HGF も筋損傷によって細胞外に放出され、サテライト細胞を活性化させる [19]。Rodgers はマウスの片脚だけに損傷刺激を与えると、その脚だけでなく反対脚のサテライト細胞にも変化が生じることを見出した。反対脚のサテライト細胞は通常のサテライト細胞と比較して

(損傷を与えていない別個体のマウスがコントロールとなる)、細胞の径が大きい。その細胞を詳細に解析すると、実際に細胞増殖は始まっていないものの、細胞分裂に関わる遺伝子群の発現が高まっていることが分かった。休止 (G_0) 期と G_1 期間の細胞周期に入ることでこの予備的状态は G_{Alert} と表現された。Rodgers の報告では、反対脚のサテライト細胞が G_{Alert} へと進むのは、損傷した脚から放出された HGF が mTOR (mammalian target of rapamycin) シグナリングを活性化するためと説明されている [20]。このように、損傷によってサテライト細胞が筋再生を起こす過程には、損傷した筋線維から放出されるマイオカインが伝令役として働いている。

3.2 サテライト細胞の増殖・分化を促進するマイオカイン

IL-15 (Interleukin-15) は骨格筋に多く発現するサイトカインであり、内分泌的に脂肪組織に作用し、全身のエネルギー代謝を調節するマイオカインとして認識されている [21]。一方で IL-15 はタンパク同化作用を有し、骨格筋の肥大に関わるとされている [22]。培養骨格筋細胞に IL-15 を作用させると、タンパク合成の亢進とタンパク分解の抑制が認められ、筋線維の肥大が生じる [23, 24]。IL-15 の筋肥大効果は、前述した IGF-1 とは独立した経路で生じることが明らかにされている [23]。興味深いことに、一過性の運動を行うと骨格筋の IL-15 mRNA が増加するだけでなく、血液中の IL-15 濃度も増えることが報告されている [25]。運動トレーニングによる脂肪量の減少や筋量の増加は、マイオカインとしての IL-15 が継続的に作用した結果である可能性が考えられる。

LIF (Leukemia inhibitory factor) は白血病細胞の

増殖抑制因子として見つかったサイトカインであるが、骨格筋細胞から分泌されるマイオカインとしても知られる [26]。持久的運動は骨格筋の LIF の mRNA を増加させること、および培養骨格筋細胞への運動模倣刺激（カルシウム）は LIF 産生を誘導することが報告されている [26]。骨格筋から分泌される LIF も骨格筋の肥大に効果があると認識されている。Spangenburg らは、LIF のノックアウトマウスでは過負荷による骨格筋の肥大が生じないが、LIF の投与によってそれがレスキューされることを発見した [27]。In vitro の実験で LIF をサテライト細胞に添加すると、JAK1 (Janus kinase 1)、STAT1 (Signal transducer and activator of transcription 1)、および STAT3 を介したシグナル経路で増殖が促進することが示されている [28, 29]。これらの事実から、LIF は骨格筋から傍分泌的にサテライト細胞に作用するマイオカインであり、筋力トレーニングによる筋肥大を引き起こす重要な役割を担うと考えられる。

3.3 サテライト細胞の機能を負に制御するマイオカイン

マイオスタチン (Myostatin/Growth differentiation factor 8) は TGF- β (Transforming growth factor beta) スーパーファミリーに属するサイトカインであり、主に骨格筋で産生・分泌されて骨格筋自身に作用するマイオカインとして知られている [30]。マイオスタチンの作用を阻害すると筋肥大が生じることから、マイオスタチンは筋組織の細胞増殖と分化を抑制して恒常性維持に貢献していると考えられる。

マイオスタチンの細胞内シグナルは、他の TGF- β スーパーファミリーと同様に Smad タンパクを介して伝達される。マイオスタチンが II 型受容体 (ActRIIB) に結合すると、I 型レセプターとの二量体化と活性化が生じ、Smad2 および Smad3 のリン酸化を介して、Smad4 を活性化させる。これらの活性化 Smads は核内移行し、筋発生に関わる遺伝子群の発現を調節する。骨格筋培養細胞株 C2C12 の筋芽細胞を用いた増殖実験においては、マイオスタチンは Cdk (Cyclin-dependent kinase) のインヒビターである p21 の発現増加、および Cdk2 の活性抑制を引き起こし、細胞周期の G1 期から S 期への移行を抑制させた [31]。マイオスタチンはサテライト細胞に対しても、p21 の発現を誘導させて休止期にとどめると同時に、自己複製能の低下を引き起こす [32]。さらにマイオスタチンは、Smad3 を介して筋分化の重要な転写因子である MyoD を抑制し、筋細胞の融合を抑制する [33]。このように、マイオスタチンは筋の成長を負に制御することから、その働きを抑えることによって筋ジストロフィー症の治療に応用できる可能性も考えられている [34]。

4. 加齢による筋再生能低下とマイオカイン

加齢によって骨格筋の量や質（筋力）は低下するとともに、骨格筋の再生能力も低下する。その原因はサテライト細胞の機能低下だとされているが、それは細胞自身

に内在する機構の変化 (Intrinsic mechanism) とは別に、ニッチを含む外部環境の変化 (Extrinsic mechanism) が大きく影響している [5]。例えば、高齢ラットの骨格筋組織を若い個体に移植すると、移植された筋の重量 (1.8 倍) および筋力 (2.6 倍) が増加する [35]。この事実は、骨格筋は存在する外部環境の影響を強く受けることを示している。また、Parabiosis と呼ばれる 2 個体のマウスの血管を縫合して循環血液を共有させる手法を用いると、高齢マウスに若齢マウスの循環血液を直接作用させることが可能である。若齢マウス (2-3 ヶ月齢) の血液を取り入れると高齢マウス (19-26 ヶ月齢) の骨格筋の再生能は若齢マウスのレベルにまで回復したため、加齢による血液中の液性因子の変化が筋機能に影響していることが示唆された [9]。

サテライト細胞の数は加齢によって減少することが報告されており [36]、筋再生能の低下との関連が示唆されている。これは加齢によってサテライト細胞の自己複製能が低下し、幹細胞の数を確保できないことに起因する。このサテライト細胞の機能変化を引き起こすメカニズムとして、FGF-2 経路を介したサテライト細胞の活性化が挙げられている。22-24 ヶ月齢の高齢マウスでは、サテライト細胞ニッチに FGF-2 の発現が増加し、FGF シグナリングを阻害する働きを持つ Sprouty1 が減少していた。また、FGF 経路を阻害すると加齢によるサテライト細胞の機能低下が回復した [37]。

炎症性サイトカインの 1 つである IL-6 (Interleukin-6) は、加齢によって血中濃度が増加する老化因子として知られ、骨格筋の萎縮との関連が示唆されている [38]。IL-6 受容体の下流にある JAK-STAT 経路も加齢 (18 ヶ月) によって活性化し、サテライト細胞の自己複製能を低下させる。この経路を阻害すると休止期のサテライト細胞が増加し、筋の再生能が回復した [39]。IL-6 は最も古くからマイオカインとして知られる分子であり、その生理作用は全身の代謝調節など多岐にわたる [40]。一過性の運動によって血中濃度は急激に増加するが、継続的に運動を行うと安静時の IL-6 濃度はむしろ低下することが知られている [41]。運動トレーニングは骨格筋の再生能の向上に有効であるが [42]、IL-6 などのマイオカインがどの程度貢献しているかは今後詳細な研究が必要である。

5. おわりに

マイオカイン研究は始まってまだ間もないが、次々と新規マイオカインが発見されている。骨格筋の質や量の調節に関わるマイオカインを同定し、その作用機序を明らかにできれば、サルコペニアなどの骨格筋の疾患の予防・治療につながる可能性がある。実際に、筋を負に制御するマイオスタチンの作用を抑制する因子として、Follistatin や GASP (GDF-associated serum protein) が報告され、それらは創薬の標的分子としても注目されている [43]。また、近年は培養骨格筋細胞を電気的に収縮させる実験系が確立され、運動によって分泌が調節されるマイオカインの解析が可能となった [44]。運動

がもたらす健康効果はマイオカインによって説明できる可能性があり、今後はその詳細な分子メカニズムの解明が求められている。マイオカインの研究は、サルコペニアや骨格筋疾患の原因の究明だけでなく、それら治療を目的とした薬品の開発、およびバイオマーカーの発見につながる重要な分野である。

参考文献

1. Pedersen BK, Akerström TCA, Nielsen AR, Fischer CP. Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol* 103 : 1093-8, 2007.
2. Baggish AL, Hale A, Weiner RB, et al. Dynamic regulation of circulating microRNA during acute exhaustive exercise and sustained aerobic exercise training. *J Physiol* 589 : 3983-3994, 2011.
3. Guescini M, Canonico B, Lucertini F, et al. Muscle Releases Alpha-Sarcoglycan Positive Extracellular Vesicles Carrying miRNAs in the Bloodstream. *PLoS One* 10 : e0125094, 2015.
4. Bischoff R. A satellite cell mitogen from crushed adult muscle. *Dev Biol* 115 : 140-147, 1986.
5. Dumont NA., Wang YX, Rudnicki MA. Intrinsic and extrinsic mechanisms regulating satellite cell function. *Development* 142 : 1572-1581, 2015.
6. Dhawan J, Rando TA. Stem cells in postnatal myogenesis: molecular mechanisms of satellite cell quiescence, activation and replenishment. *Trends Cell Biol* 15 : 666-673, 2005.
7. Gilbert PM, Havenstrite KL, Magnusson KEG, et al. Substrate elasticity regulates skeletal muscle stem cell self-renewal in culture. *Science* 329 : 1078-81, 2010.
8. Conboy IM, Conboy MJ, Smythe GM, Rando TA. Notch-mediated restoration of regenerative potential to aged muscle. *Science* 302:1575-7, 2003.
9. Conboy IM, Conboy MJ, Wagers AJ, et al. Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature* 433 : 760-4, 2005.
10. Ten Broek RW, Grefte S, Von den Hoff JW. Regulatory factors and cell populations involved in skeletal muscle regeneration. *J Cell Physiol* 224 : 7-16, 2010.
11. Adams GR. Invited Review: Autocrine/paracrine IGF-I and skeletal muscle adaptation. *J Appl Physiol* 93 : 1159-67, 2002.
12. DeVol DL, Rotwein P, Sadow JL, Novakofski J, Bechtel PJ. Activation of insulin-like growth factor gene expression during work-induced skeletal muscle growth. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 259 : E89-95, 1990.
13. Machida S, Spangenburg EE, Booth FW. Forkhead transcription factor FoxO1 transduces insulin-like growth factor' s signal to p27Kip1 in primary skeletal muscle satellite cells. *J Cell Physiol* 196 : 523-31, 2003.
14. Chakravarthy M V, Davis BS, Booth FW. IGF-I restores satellite cell proliferative potential in immobilized old skeletal muscle. *J Appl Physiol* 89 : 1365-1379, 2000.
15. Clarke MS, Feedback DL. Mechanical load induces sarcoplasmic wounding and FGF release in differentiated human skeletal muscle cultures. *Faseb J* 10 : 502-509, 1996.
16. Yablonka-Reuveni Z, Seger R, Rivera AJ J. Fibroblast growth factor promotes recruitment of skeletal muscle satellite cells in young and old rats. *J Histochem Cytochem* 47 : 23-42, 1999.
17. Jones NC, Tyner KJ, Nibarger L, et al. The p38alpha/beta MAPK functions as a molecular switch to activate the quiescent satellite cell. *J Cell Biol* 169 : 105-16, 2005.
18. Jones NC, Fedorov Y V, Rosenthal RS, Olwin BB. ERK1/2 is required for myoblast proliferation but is dispensable for muscle gene expression and cell fusion. *J Cell Physiol* 186 : 104-15, 2001.
19. Tatsumi R, Anderson JE, Nevoret CJ, Halevy O, Allen RE. HGF/SF is present in normal adult skeletal muscle and is capable of activating satellite cells. *Dev Biol* 194 : 114-128, 1998.
20. Rodgers JT, King KY, Brett JO, et al. mTORC1 controls the adaptive transition of quiescent stem cells from G0 to G(Alert). *Nature* 509 : 393-6, 2014.
21. Quinn LS, Anderson BG, Strait-bodey L, Stroud AM, Argile M. Oversecretion of interleukin-15 from skeletal muscle reduces adiposity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296:E191-202:2009.
22. Furmanczyk PS, Quinn LS. Interleukin-15 increases myosin accretion in human skeletal myogenic cultures. *Cell Biol Int* 27 : 845-51, 2003.
23. Quinn LS, Amderson BG, Drivdahl RH, et al. Overexpression of Interleukin-15 Induces Skeletal Muscle Hypertrophy in Vitro: Implications for Treatment of Muscle Wasting Disorders. *Exp Cell Res* 280 : 55-63, 2002.
24. Quinn LS, Haugk KL, Damon SE. Interleukin-15 stimulates C2 skeletal myoblast differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 239 : 6-10, 1997.
25. Tamura Y, Watanabe K, Kantani T, et al. Upregulation of circulating IL-15 by treadmill running in healthy individuals: is IL-15 an endocrine mediator of the beneficial effects of endurance exercise? *Endocr J* 58 : 211-5, 2011.
26. Broholm C, Mortensen OH, Nielsen S, et al. Exercise induces expression of leukaemia inhibitory factor in human skeletal muscle. *J*

- Physiol 586 : 2195–2201, 2008.
27. Spangenburg EE, Booth FW. Leukemia inhibitory factor restores the hypertrophic response to increased loading in the LIF(-/-) mouse. *Cytokine* 34 : 125–30, 2006.
 28. Spangenburg EE, Booth FW. Multiple signaling pathways mediate LIF-induced skeletal muscle satellite cell proliferation. *Am J Physiol Cell Physiol* 283 : C204–11, 2002.
 29. Diao Y, Wang X, Wu Z. SOCS1, SOCS3, and PIAS1 Promote Myogenic Differentiation by Inhibiting the Leukemia Inhibitory Factor-Induced JAK1/STAT1/STAT3 Pathway. *Mol Cell Biol* 29 : 5084–5093, 2009.
 30. Hittel DS, Berggren JR, Shearer J, Boyle K, Houmard JA. Increased Secretion and Expression of Myostatin in Skeletal Muscle From Extremely Obese Women. *Diabetes* 58 : 30–8, 2009.
 31. Thomas M, Langley B, Berry C, et al. Myostatin, a negative regulator of muscle growth, functions by inhibiting myoblast proliferation. *J Biol Chem* 275 : 40235–40243, 2000.
 32. McCroskery S, Thomas M, Maxwell L, et al. Myostatin negatively regulates satellite cell activation and self-renewal. *J Cell Biol* 162 : 1135–1147, 2003.
 33. Langley B, Thomas M, Bishop A, et al. Myostatin Inhibits Myoblast Differentiation by Down-regulating MyoD Expression. *J Biol Chem* 277 : 49831–49840, 2002.
 34. Bogdanovich S, Krag TOB, Barton ER, et al. Functional improvement of dystrophic muscle by myostatin blockade. *Nature* 420 : 418–21, 2002.
 35. Carlson BM, Faulkner JA. Muscle transplantation between young and old rats: age of host determines recovery. *Am J Physiol* 256 : C1262–6, 1989.
 36. Shefer G, Rauner G, Yablonka-Reuveni Z, Benayahu D. Reduced satellite cell numbers and myogenic capacity in aging can be alleviated by endurance exercise. *PLoS One* 5 : e13307, 2010.
 37. Chakkalakal J V, Jones KM, Basson MA, Brack AS. The aged niche disrupts muscle stem cell quiescence. *Nature* 490 : 355–60, 2012.
 38. Tierney MT, Aydogdu T, Sala D, et al. STAT3 signaling controls satellite cell expansion and skeletal muscle repair. *Nat Med* 20 : 1182–6, 2014.
 39. Price FD, von Maltzahn J, Bentzinger CF, et al. Inhibition of JAK-STAT signaling stimulates adult satellite cell function. *Nat Med* 20 : 1174–81 : 2014.
 40. Pedersen BK. Muscle as a secretory organ. *Compr Physiol* 3 : 1337–62, 2013.
 41. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev* 88 : 1379–406, 2008.
 42. Kadi F, Schjerling P, Andersen LL, et al. The effects of heavy resistance training and detraining on satellite cells in human skeletal muscles. *J Physiol* 558 : 1005–1012, 2004.
 43. Blau HM, Cosgrove BD, Ho AT V. The central role of muscle stem cells in regenerative failure with aging. *Nat Med* 21 : 854–862, 2015.
 44. Manabe Y, Ogino S, Ito M, et al. Evaluation of an in vitro muscle contraction model in mouse primary cultured myotubes. *Anal Biochem* 2015. in Press.

Regulatory mechanism of satellite cell function by myokines

Yasuro Furuichi and Nobuharu L. Fujii

Department of Health Promotion Sciences, Tokyo Metropolitan University

Abstract

The skeletal muscle stem cells, known as satellite cells, play a crucial role in postnatal skeletal muscle growth, regeneration, and hypertrophy. Satellite cells are quiescent in the resting state but are activated after muscle injury. Subsequently, they proliferate, differentiate, and fuse with damaged myofibers. A few activated myogenic cells return to the stem cell state (self-renewal) to maintain the satellite cell pool. The behavior of satellite cells during muscle regeneration is regulated by extrinsic factors. The skeletal muscle has been recently recognized as an endocrine organ that secretes bioactive factors called myokines. Skeletal muscle releases growth factors and cytokines in response to muscle injury, which in turn, triggers satellite cell activation and enhance cell proliferation. In addition, some myokines cause age-related changes in mass and function of skeletal muscles. Here, we describe the effects of myokines on satellite cell behavior in regenerating muscles and the underlying functional mechanism.

Keywords : secretion, myogenesis, muscle regeneration, aging