JSBMG

日本基礎老化学会

Japan Society for Biomedical Gerontology

基礎老化研究 40 No.1 2016 日本基礎老化学会

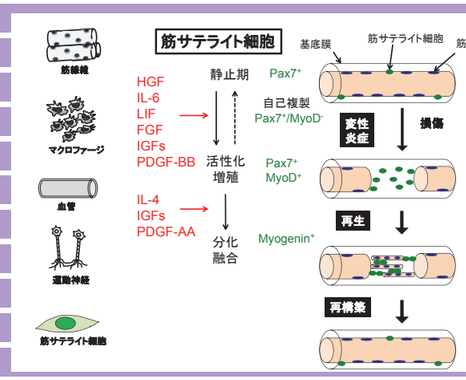
ISSN 0912-8921

Official Journal of
The Japan Society
for Biomedical Gerontology

40
No.1
2016

BIOMEDICAL GERONTOLOGY
基礎老化研究

特集企画 「サテライト細胞とサルコペニア」



日本基礎老化学会 ・ Japan Society for Biomedical Gerontology

基礎老化研究

40 巻　第 1 号 (2016 年)

日本基礎老化学会会誌

BIOMEDICAL GERONTOLOGY

vol. 40 No.1 2016

Official Journal of The Japan Society for Biomedical Gerontology

白

【日本基礎老化学会賛助会員一覧】

下記の諸団体が賛助会員として本学会を支えています。

賛助会員は随時募集しております。事務局にお問い合わせください。

あなたの会社も老化研究を支えてみませんか？入会をお待ちしています。

賛助会員

小林製薬　中央研究所　研究部

重岡胃腸科外科医院

日本水産株式会社

（株）ファンケル総合研究所

株式会社　不二工芸製作所

（株）明治　研究本部

Medical information network

医療法人　裕和会

合同会社　オータニ

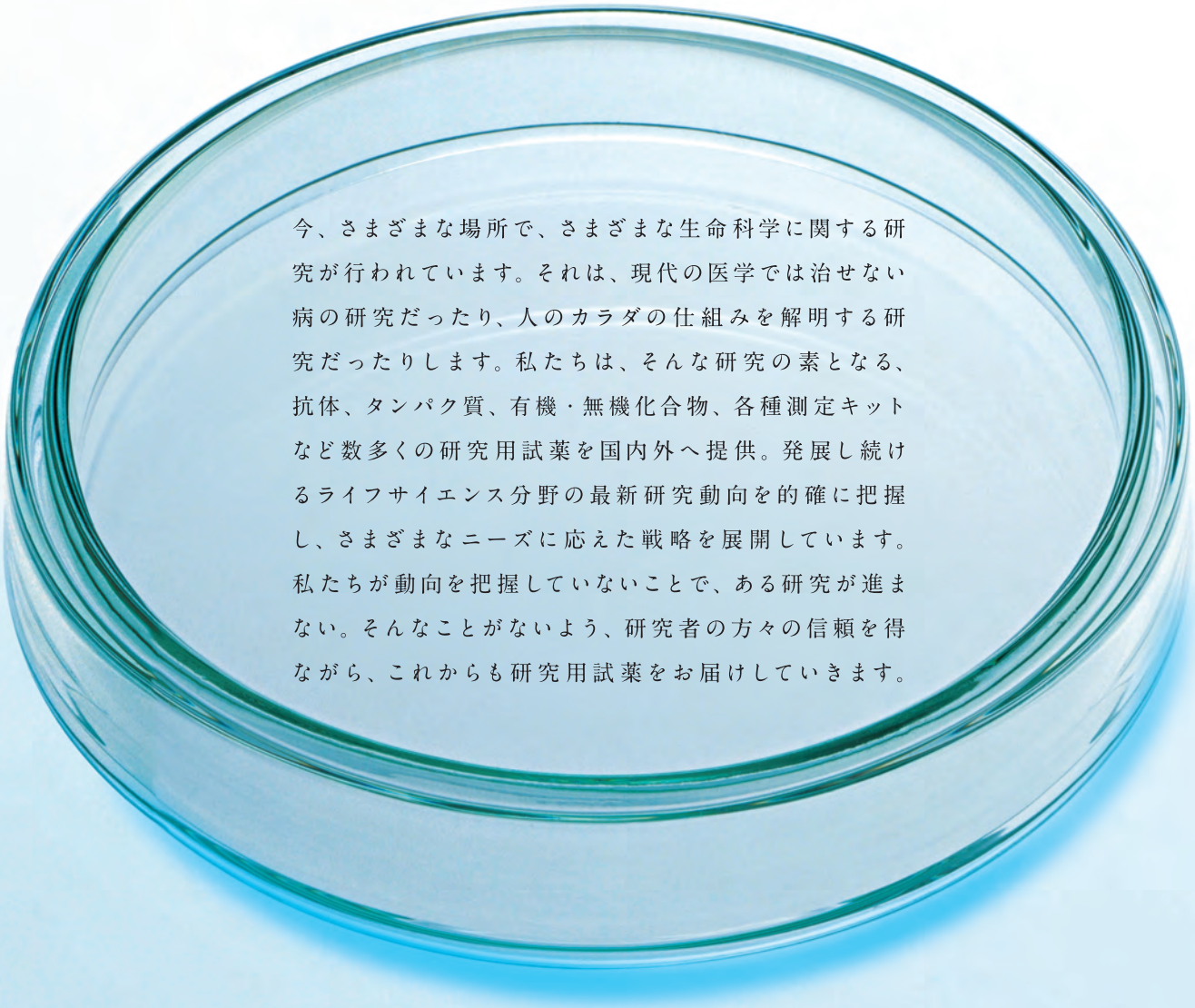
広告会員

岩井化学薬品株式会社

バイオリサーチセンター株式会社

（50 音順）

私たちの遅れが、
研究の遅れになってはいけない。



今、さまざまな場所で、さまざまな生命科学に関する研究が行われています。それは、現代の医学では治せない病の研究だったり、人のカラダの仕組みを解明する研究だったりします。私たちは、そんな研究の素となる、抗体、タンパク質、有機・無機化合物、各種測定キットなど数多くの研究用試薬を国内外へ提供。発展し続けるライフサイエンス分野の最新研究動向を的確に把握し、さまざまなニーズに応えた戦略を展開しています。私たちが動向を把握していないことで、ある研究が進まない。そんなことがないよう、研究者の方々の信頼を得ながら、これからも研究用試薬をお届けしていきます。

研究を、研究したい。

岩井化学薬品株式会社

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町3-2-10
TEL：03-3241-2572　FAX：03-3270-2444

www.iwai-chem.co.jp

最も使いやすい！

動物行動ビデオトラッキングシステム

Panlab | HARVARD APPARATUS

SMART© Version 3.0.00

用途や予算に応じて構成可能な
モジュール構造

動物の行動、軌跡を自動的に記録！

- 市販のウェブカメラ・アナログカメラ使用可能
- 実験動画記録機能を内蔵！
- 解析結果を Excel に出力可能！

社会行動評価
接触回数など社会行動評価
最大 8 匹までの複数個体認識

TriWise 3 点検出
頭部・重心・尾部の 3 点検出
立ち上がり・回転・物体探査評価

マルチエリア解析
最大 100 までの複数エリア
同時解析（1 エリアにつき 1 匹）

動・不動評価
不動状態を検出する
グローバルアクティビティ機能

カスタマイズモジュール

ゾーンの形状や解析項目を自由に設定可能！
幅広い実験に柔軟に対応できます！

カスタマイズモジュールのゾーン設定画面

⇔

実験別モジュール

ゾーンの形状や解析項目がテンプレート設定されています。
簡単な設定で、**安価**で購入することができます。


オープンフィールド


モーリス水迷路


高架式十字迷路


T 字・Y 字迷路


空間嗜好性試験


強制水泳試験

バイオリサーチセンター株式会社
www.brck.co.jp　sales@brck.co.jp

本社：〒461-0001　名古屋市東区泉二丁目 28-24（ヨコタビル4F）
TEL(052)932-6421　FAX(052)932-6755
東京：〒101-0032　東京都千代田区岩本町一丁目 7-1（瀬木ビル 2F）
TEL(03)3861-7021　FAX(03)3861-7022
大阪：〒532-0011　大阪市淀川区西中島六丁目 8-8（花原第8ビル）
TEL(06)6305-2130　FAX(06)6305-2132
福岡：〒813-6591　福岡市東区多の津一丁目 14-1（FRCビル6F）
TEL(092)626-7211　FAX(092)626-7315

白

この雑誌について（投稿される方へ）

「基礎老化研究」（Biomedical Gerontology）は、日本基礎老化学会のオンライン会誌で、年3回:1月（1号）、5月（2号）、9月（3号）に発行される。大会号は、大会時に別冊号として発刊する。内容は、本学会員より投稿された、または、本学会員及び編集委員会より依頼を受けた者からの巻頭言、総説（老化理論を含む）、トピックス、原著論文、随筆、書評、その他で構成される。但し、3号には基礎老化学会シンポジウムの抄録も掲載される。会員は無料で本オンライン誌が閲覧できるほか、希望に応じて頒価（送料込みで5,500円／1年）で冊子体（大会号を除く）が販売される。

投　稿　規　定

1．全ての原稿の採用については、編集委員会で決定する。総説、トピックス、及び原著論文については、編集委員または編集委員会で依頼した審査委員による査読を行う。
2．著者による校正は、初校時に1回行う。その際に投稿内容の大幅な追加や変更は認めないものとする。
3．本誌に掲載された記事の著作権は、日本基礎老化学会に帰属する。但し、自身の著作を使用する場合には、本学会に断り無く自由に使用できる。
4．目次、総説の要旨、およびトピックスの題目は日本基礎老化学会のホームページに掲載される。発行後2年経過した総説、トピックス等はインターネット上に無料で公開される。
5．総説、トピックス、および原著論文の著者には、該当PDFファイルを無料で進呈する。別刷り希望の場合は有料（実費）となるので、投稿・原稿提出時にその旨連絡すること。
6．原稿の執筆に際しては、本誌の執筆要領に従うこと。

執　筆　要　領

原稿は全てワードプロセッサーを使用し、横書きで作成する（原稿はデジタルファイルで提出する）。1）第1頁には、原稿の表題、著者名、所属機関、所在地を和文と英文で、また、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレスを記載する。著者が複数の場合は、連絡先の著者を明記する。2）第2頁にも初めに、表題、氏名を書き、その後に本文を書く。3）本文に節を設ける場合、1.、2.、3.、・・・を付けて節を示す。以下の項目は1）、2）、3）・・・、a)、b)、c)・・・とする。また、イタリック体、ギリシャ文字、記号が正しく出力されていることに注意する。原稿はテキストファイルまたはMSワードファイル等で作成したデジタルファイルで提出する（欧語・数字は半角を用いる）。同時に提出する図・表および写真は、PDF、PPT、TIFF、JPEG形式等のデジタルファイルで提出する。オンライン版はカラー図も受け付ける。冊子体への印刷は原則、白黒またはグレースケールで行うが、カラー希望の場合は著者の負担とする。図表の挿入部位は本文中に示す。尚、本誌1ページは約1,600字に相当する。図の大きさを考慮して、全体の長さを調節すること。原稿（デジタルファイル）はE-mailに添付して送付するか、USB記憶媒体等で送ることができる。コンピュータファイルについては、印刷所あるいは編集委員会で対応できない場合は、著者に協力を求めることがある。

1．巻頭言（展望）　刷り上がり1頁に収まるようにする。本文の長さは1,500字以内（タイトルと氏名を除く）。
2．総説　一つのテーマについて、専門的知識に基づき、関連する多くの研究論文を総括、解説、評価した、所謂ミニレヴュー。和文。
　1）本文の長さ：図、表も含めて刷り上がりで6ページ（9,600字）程度を基本とする。
　2）題名：40字以内とし、内容を的確に表したもので、且つ、読者の興味を引くよう工夫する。
　3）要約およびキーワード：要約およびキーワード（5個以内の英語）を必ず付す。要約は日本語（400字以内）、およびその英訳（200words以内）とする。
　4）用語:本文中の用語はなるべく日本語にする。但し、欧語の方が一般的なもの、解りやすい場合は欧語でよい。外国の人名は原語、地名はカタカナで表記する。
　専門術語：それぞれの専門分野の用語集に従う。動植物の学名、遺伝子名などでイタリック体で印刷されるべきものについては、原稿に下線をつけるなどして区別する。
　略語：初出箇所にフルタームの後に括弧で括った略語を記入する。可能なら日本語を入れる。 文体：「である」調とする。
　数字・単位：数字はアラビア数字とし、単位は国際単位系を用いる。
　5）引用・参考文献：引用文献は論文中に引用した順に番号をつけて表示する。本文中では該当する位置に［　］で括って表示する。1つの事柄に複数の論文を引用する場合には［1,5,7］または［2-6］のように記述する。著者名を引用する場合で3名以上の連名の時は、それ以下を“ら”を用いて省略する。末尾文献リストは引用した順とし、記載は以下の通りとする。未発表論文、私信は末尾文献リストには加えず、本文中の該当す

る位置に［　］で括って表示する。

1．Shimokawa I, Komatsu T, Hayashi N, et al. The life-extending effect of dietary restriction requires Foxo3 in mice. Aging Cell 14：707-709, 2015.

2．Roth GS, Ingram DK and Cutler RG. Primate models for dietary restriction research. In:Biological Effects of Dietary Restriction, edited by Fishbein L. Berlin：Wiley, 1991, p. 193-204.

3．仲村賢一，下村－泉山七生貴，田久保海誉　ヒト組織の加齢に伴うテロメア短縮．基礎老化研究　24：72-76，2000.

6）図、表、写真：そのまま印刷できるものに限る（手書きのものは受け付けない）。文献から引用する場合は、引用を明記すると共に、引用の許可が必要な場合には、著者の責任で許可を取っておくこと（許可証のコピーを原稿と共に提出すること）。白黒またはグレースケールが原則だが、オンライン版はカラー図も受け付ける。

7）図、写真にはタイトルと説明文を付ける。

3．トピックス　最近の話題性のある研究（または雑誌記事）の紹介。長さは刷り上がり 4 頁以内（1,600 － 6,400 字）。その他は総説に準じる。但し、要旨は不要である。

4．原著論文　基礎老化研究に関連するオリジナル性の高い研究論文。他誌で公表された内容は受け付けない。内容は、要約、目的、方法、結果、考察、引用文献、図表、およびその説明文からなる。その他は総説に準じる。

5．学会報告、海外便り　国内外の学術集会の紹介記事。長さは 1,600 字以内。留学などで滞在しているまたは過去に滞在していた研究室、訪問した研究施設の見聞の紹介記事。

6．書評　最近出版された書籍の紹介。1,600 字以内。

7．原稿の送付およびその他の問い合わせ、下記宛てに e-mail で。

編集委員会：editor@jsbmg.jp

目　　次

表紙図の説明：筋損傷・再生過程における筋サテライト細胞を取り巻く環境（13-17 ページの総説を参照）。

白

巻 頭 言

下川　功
長崎大学医学部病理学

日本基礎老化学会の前身である日本基礎老化研究会が昭和52年（1977年）８月５、６日に東京大学薬学部記念講堂で開催されて以来、40年目に入った。学会誌は、その間、切れ目なく出版され、今回、40巻第１号という区切りの学会誌を会員の皆様にお送りすることとなった。

第１巻の冒頭に、「予想をはるかに上まわる講演申し込みがありましたので、やむを得ず会期を半日延長いたしました。悪しからず御了承下さい」とある。老年医学ではなく、基礎老化学という新しい研究領域に取り組もうとする当時の国内の研究者の熱気を感じる。

発表者の中には、現在でも本学会に関わり、第一線で研究を続けておられる方々のお名前や、現在は引退されているが、学会の指導的立場におられた先生方のお名前を見ることができる。プログラムの中に、私の病理学の先輩である土山秀夫先生のお名前を見つけ、驚いている。土山先生が基礎老化研究会の創成期に関わっていたことをこれまで知らなかった。土山先生（長崎大学名誉教授）は、副腎を中心とした内分泌病理学を専門とされ、長崎では核兵器廃絶運動のシンボル的存在として90歳の今もお元気である。

基礎老化研究は、加齢動物の特徴を観察することによって、老化を引き起こす原因を探求する時代から、老化や寿命を制御する分子、シグナルの解析へと進んできた。途中、細胞分裂の限界が発見され、細胞老化の概念が導入された。当初、個体の老化や寿命と細胞老化の直接的関連性が不明であったが、老化や関連疾患の発症基盤に、組織内の細胞老化が関与していることが報告されるようになった。さらに、異なる生物の老化現象の観察と進化生物学的推論によって、老化の必然性が議論されてきた。老化を引き起こす原因は多様で、複雑であるとする考え方は変わらないが、老化や関連疾患の発症を制御し、健康寿命を延伸することは可能であると考える時代に入っている。長寿化を誘導するシグナルや分子を活性化する化合物の探索、組織内の老化細胞を選択的に除去する方策は、国際的な競争の中にある。

基礎老化研究をテーマとする国際学会や研究会がずいぶん増えた。従来の老化学会関連以外にも、Gordon Conference、Cold Spring Harbor Symposium、Keystone Symposium などにおいて、基礎老化研究のテーマが取り入れられるようになった。アジアでは、日本と韓国に基礎老化学会があり、研究者の交流も2000年から始まっているが、近年、中国や台湾にアメリカ帰りの有能な若手老化研究者が増えている。中国では、Cold Spring Harbor Asia として２年に一度、蘇州において基礎老化研究のシンポジウムを開催し、国内の研究者や大学院生が国際的な老化研究者と交流する機会を設けている。加えて、欧米の研究者に研究資金と研究室を提供し、中国国内での国際的医学、生物学的研究、学生指導を加速するよう国策として推進している。シンガポールはこのような研究のグローバル化を先行して行ってきたことは言うまでもない。

アジアの国々の基礎老化研究のレベルが上昇してくる中で、日本の基礎老化研究の先進性を維持し、発展させ、独自性を明確にすることができるのか、この節目の時に私たちは改めて考える必要があると思う。

革新的な研究や科学者は、彗星の如く現れる。しかし、そこにいたるまでは、様々な偶然あるいは必然的な事象とそれを発見した研究者がジグソーパズルのように組み合わさっている。本学会の 40 年にわたる取り組みの中から、世界をリードする研究成果が近い未来に出現することを望みながら冒頭の言葉とする。

基礎老化研究 40（1）；3－9，2016

【総説】

私の基礎老化研究

廣川　勝昱
東京医科歯科大学名誉教授　東京医科歯科大学オープンラボ健康ライフサイエンス

要約

著者の老化に対する基本的な考え方は、個体老化が中心にあるが、細胞老化やモデル生物を使った研究も有用でかつ面白く、どんなモデルでも使う立場にある。老化研究に至る道筋として、学生時代から留学、老人研、大学の各時代の体験を述べ、基礎老化研究の一部である老化と免疫の研究に至る経緯を述べた。免疫系は自然免疫や獲得免疫からなるが、その老化のプロセスは胸腺を中心とする獲得免疫系を中心に起こることを要約した。次に現在取り組んでいるヒトの免疫機能の定量的測定法について紹介し、この免疫力測定法が、ヒトの健康維持や疾病の予後予測に有用であること、及びヒトにおける免疫力の加齢変化がヒトの寿命や疾患の発生に深く関わることを述べた。終わりに、これからの老化研究では、皆が、必ずしも老化を真正面にとらえる必要はなく、いろいろな生物学・医学の研究に関わる多くの研究者が老化という視点を持つことが必要である事を強調した。

キーワード：老化、免疫、研究領域の選択、免疫機能の定量的測定法、加齢に伴う疾患

1）はじめに

医学を学び、病理学を専門とし、さらに老化研究に進んで思うことは、今更ながら，生命の不思議さであり、それは生命だけに止まらず、地球・太陽系・銀河系・宇宙とは何なのであろうかという疑問につながる。生命は誕生に始まり、生殖そして老化を経て死に至るフルコースからなる。老化という過程はその中のラストシーンに過ぎない。言い換えれば、老化を理解するには、ラストシーンだけでは不十分で、フルコースを見る必要がある。

ヒトという無数の細胞と複数のシステムからなる生命体では、誕生から死に至るどのコースやシーンを見ても多様性に富み、個体差が大きい。ヒトの一部を細胞培養してみても、形や動きは細胞ごとに異なり、それなりに多様性に富んでいる。その培養細胞に見られる細胞老化（Hayflick［1］）という現象は、多細胞動物に見られる個体老化をどこまで説明できるのか、永い間論争が続いた。培養細胞ではなく、一つの細胞として生存する酵母とか、或いはシンプルな多細胞生物である線虫を用いた研究は、細胞老化と個体老化の論争を近づける役割を果たしてきた。遺伝子レベルで見た場合、単細胞生物やシンプルな多細胞生物では、遺伝子の違いが寿命と深い関連性があるのが分かる。しかし、ヒトのような複雑な生物では、その関連性は分かりにくい。でもヒトで見つけられた疑問遺伝子を単純な生物系に導入することにより、その機能を探ることが出来るので、それは極めて意味深い。また、逆に単純な生物系で見つけられた老化に関連する遺伝子や蛋白は人でも見つけられ、意外な機能を果たしていることが分かる。機能的に面白いものが見つかったら、是非、ヒトでは何をしているのだろうと、見ることが必要である。

ヒトのような複雑な生物では、多様なシステムが使われていて、その中の代表的なものが免疫系である。単純な生物では、自然免疫系やリゾチームのような抗菌ペプチドはあるが、免疫記憶のある獲得免疫系はない。単純な生物をモデルとした老化研究は理解しやすく面白い。しかし、そこで得られた現象を直ちに複雑な生物にはあてはめることはできない。同じ哺乳類に属してしていても、種が異なれば、起こってくる現象も異なる。免疫学の進歩は、はじめはマウスを使った情報が多かった。しかし、マウスで分かったことが、ヒトに直ちに応用できるとは限らない。また、同じヒトであっても、遺伝子の多様性がある為に、個人差が大きく、一人のヒトで見られたことが、他のヒト起こるとは限らない。ヒトでは、血液を用いて、血清中の生化学検査や白血球の検査をして、多数の情報を得ることが出来る。これらの免疫系を

連絡先：廣川勝昱　〒101-0062
東京都千代田区神田駿河台 2-3-10
東京医科歯科大学 22 号館 7 階オープンラボ
TEL：03-3518-9711
FAX：03-3518-9712
E-mail：hirokawa@nakanosogo.or.jp
http://www.h-ls.jp

含めた多数のパラメータは健康と病気を区別するうえで、大きな役割を果たしている。そして老化という観点からそれらのパラメータを多数の健康人で見ると、それらは統計的には加齢変化を示すものも少なくない。しかし、一見して分かることは、その加齢変化の差より個人差の方が大きいことは珍しくない。ヒトの老化と云う点で、なによりもはっきりしていて、だれでも分かることはヒトの姿・形の変化である。

2）老化研究への道筋

私が老化研究に入っていった経緯について散文的に書いてみた。私は中学校時代から、人の行動や表情についての性差、年齢差に興味をもっていた。外見、表情、態度の男女差は当たり前であるが、それは単純に性ホルモンの違いだけでは説明ができない。間違いなく、社会的な環境が大きな因子となっているに違いない。人は赤子として生まれ、幼児、小児、青年から老人への成長・変化は目覚ましいものがある。そして、一見して人の年齢差は、形、表情、態度ですぐに分かるものである。学校で云えば、先生と生徒の年齢差、先生と校長先生の年齢差は子供でも分かる。その年齢差は、時間差だけではない。人それぞれが過ごしてきた期間の個人的な経験差であり、環境差なのであろう。そして遺伝子差である。しかし、学生時代にはそれらがどのように関連しているか理解できなかった。今でも正確に答えることは出来ない。

その年齢差や個体差の答えを探るべく、医学部の学生時代いろいろな哲学書（Decartes, Sartre, Heidegger, Jaspers, Husserl など）を、あまり深く理解せずに読み漁った。しかし、はっきりとした答えは得られなかった。

インターンを終えてから、病理学を専門とした。昔からの疑問が病理学で解決できるとは思わなかったが、臨床を避けたのは、私の性格が患者さんと付き合うのに向いていないと思ったからである。また、生化学、生理学、薬理学を選ばなかったのは、私は、基礎的な課題を深く掘り下げて、研究する性格でもない。結局、臨床と基礎にまたがった病理学を選んだ。その病理学で最初に経験したのが、病理解剖である。新生児から老人までの、いろいろな病気を持った多数の解剖例である。ご遺体の解剖例であるが、加齢変化を肉眼的、組織学的に見ることが出来た。その解剖例のいろいろな臓器を見ている間に、加齢と共に急激な変化をする胸腺という臓器に興味を持った。教科書をみても、その機能については、あまり説明がなかった。ドイツの Von Moellendorff［2］が編集した 20 冊以上もある組織学の教科書を見ると、胸腺は内分泌器官として扱われていた。そんな時に、Miller が Lancet（1961）［3］に発表した胸腺の免疫機能について述べた短い論文を見た。その頃、免疫の主役は抗体であり、マクロファージが細胞性免疫の主役であった。日本の北里と共にジフテリアに対する抗体を作成した von Behring は 1901 年、マクロファージの抗感染力を発見した Mechnikov は 1908 年にそれぞれノーベル賞を授与されている。リンパ球が免疫系の主役としてとして登場するのはずっと後になる。半世紀以上たってから、やっと、Miller により、胸腺・リンパ球が免疫の舞台に登場してきた。しかし、その免疫機能を担う胸腺がなぜか、加齢と共に萎縮するのが不思議であった。一方、私が学生時代の時は、末梢血液の白血球の 20％前後を占めるリンパ球は分裂増殖もしない、機能不明の細胞であった。1960 年代の後半になって、そのリンパ球が PHA や Con A などのレクチンの存在下で分裂増殖することが分かった。今は、血液中のリンパ球がＴ細胞とＢ細胞からなり、そのＢ細胞が抗体産生になることは周知のことであるが、50 年前は、抗体産生細胞は血管周囲から発生すると考えられていた。

1960 年代は、電子顕微鏡が生物学的な最先端の研究手段であった。私もそれを習って、人の胎児胸腺を電子顕微鏡で観察し始めた。その結果、気が付いた事は、胸腺では、リンパ球を支える複雑な形をした胸腺上皮細胞があり、それが、リンパ球の分化に大きな役割を果たしていることが分かった［4］。胸腺上皮とＴ細胞の分化の関係は、今でも免疫学のトピックスの一つである。

病理学の大学院を終了した 1969 年頃に、老化研究をやっているところを探したが、日本にはなかった。病理学の恩師である石井教授に相談したところ、米国にマキノダン博士がいることを教えてくれた。すぐに手紙を出して、問い合わせたところ、ポスドクのポジションが一つあり、利用できることが分かり、1972 年にボルチモアにある Gerontology Research Center（GRC）のマキノダン博士のところに留学した。マキノダン博士は私の話を聞き、すぐに、マウスをモデルとして、胸腺の免疫学的機能を調べる実験計画を立ててくれた。このころにすでに、GRC では、36 か月齢までの C67BL/6 マウスを使うことが出来た。その頃はヌードマウスも手に入らないし、まして、遺伝子改変マウスをつくる時代ではなかったので、Thymectomized, X-irradiated mice（TXB mice）を自分で作った。即ち、マウスを 4 週齢で胸腺摘出し、Ｘ線照射し、骨髄移植することで、Ｔ細胞の殆どないマウスを作ることができる。このマウスの腎被膜下に新生仔から 36 か月齢までの胸腺を移植し、脾臓に出てくるＴ細胞の数を測定するというシンプルな実験デザインである。Ｘ線照射以外は、近代器具は何一つなく、Ｔ細胞も蛍光抗体法で染め、顕微鏡下で数を数える手仕事でデータを出した。データは加齢と共に、胸腺のＴ細胞を分化誘導する能力が低下するという、予想通りのシンプルなものであったが、今でも通用する［5］。

マキノダン先生の考えはエイジングというのはどんなレベルの生物にも見られるものであり、従って、使える手段は免疫学に限らず、生化学、神経学、分子生物学など、なんでも使うべきという考えであった。当時、Ｔ細胞の増殖に関連する IL-2 が発見された。その時彼は既に、この IL-2 の神経系への影響を考えていた。何を知りたいのかということが大事であり、自分のラボでそれができるかどうか二の次であった。技術がなければ、どこにでも教わりに行けば良いという事であった。だから常にいう言葉は“just do it”であった。

マキノダン先生とは２年と３ヶ月の付き合いであった

が、その教えは生涯にわたって残るものであった。研究をする上で、どんな師につくかは極めて重要である。それにより、将来の研究方向や質もかなり決まるといっても言い過ぎではない。私自身について言えば、マキノダン先生のところへ留学したので、「老化と免疫」が、生涯のテーマとなった。加齢と共に進行する免疫機能の老化はＴ細胞を中心に起こり、その始まりは胸腺であるという事実は動かし難いものである。こうした事実が解明されたころは、胸腺内における上皮とリンパ球分化の関係はまだ、闇の中にあった。胸腺内におけるリンパ球のネガティブ・ポジティブ選択は遺伝子改変マウスの開発まで、待たなければならなかった。

その後、老人研時代、大学時代を通じて、主としてマウスをモデルとして、老化と免疫に関する研究をつづけた。それらは総説として出版されている［6-10］。

要約すると次のようになる。

① 免疫系は自然免疫系と獲得免疫系からなるが、加齢変化を明らかに示すのは獲得免疫系である。獲得免疫系を構成するリンパ球はＴ細胞とＢ細胞の２種類からなるが，機能の低下はＴ細胞に依存する免疫機能に主として起こる。それらは例えば，抗原によるＴ細胞の増殖反応，ウイルスや癌に対抗するキラーＴ細胞活性、或いはＴ細胞に依存する抗体産生能などで，その減少率は最大でピーク時の十分の一以下のレベルに低下する

② Ｔ細胞機能の加齢変化に先だって胸腺の機能低下と退縮が起こる。

③ 一方，Ｂ細胞については、その数は加齢と共に減少するが、その機能，例えばＢ細胞の増殖についてはＴ細胞のような大きな変化を示さない。低下してもピーク時の 80 ～ 90％レベルは維持されている。

④ 悪性腫瘍にはＴ細胞と NK 細胞が対抗するが、NK 細胞活性の加齢に伴う低下の程度はＴ細胞ほどではなく、大きくても 50％程度の低下である。この場合、NK 細胞数そのものは加齢と共に増加傾向を示す。

大学で定年退職を迎え､その後何をするかについては、迷うことなく、それ迄、携わっていたマウスに関する研究をヒトの末梢血液を使って、続けることであった。とはいっても、マウスは全身を使えるが、ヒトで使えるのは末梢血液であるから、制限が多い。

ヒトで免疫系を老化研究の対象とする利点はいくつかあげられる。

① 比較的採取し易い末梢血液を使える。

② リンパ球は生体機能の調節系に関連するので、何か分かった時に臨床応用が可能である。

③ 他の調節系と関連性が深いので、いろいろな機能との関連性が分かる。

④ 疾患発生との関連性が深いので、疾患治療と結びつく可能性がある。

加齢と共に免疫機能が低下するということは、ヒトでも言えそうであるが、シッカリとしたデータがない。そこで、ヒトの免疫機能のレベルを定量的に測定する方法を確立することにした。

３）免疫機能の客観的評価判定法について

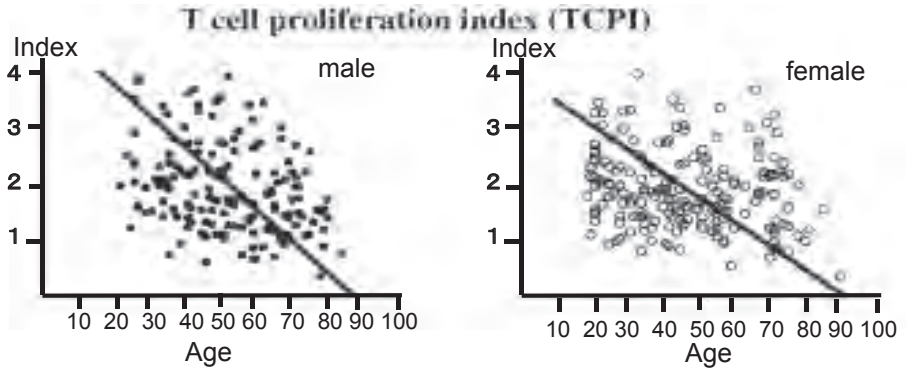
免疫機能といっても多種多様であり、担当する細胞も様々である。古くからの言葉をそのまま使えば、細胞性免疫とか体液性免疫という概念もある。細胞性免疫の代表はツベルクリン反応のような皮膚反応であり、また体液性免疫としては細菌感染するとリンパ球による抗体産生が行われ、その抗体により細菌を破壊するシステムと云える。この様に細胞性免疫と体液性免疫というと分かったような気持ちになるが、実際には 多種類の細胞がお互いに複雑に絡み合って機能している。そしてそれに樹状細胞、マクロファージ、好中球などからなる自然免疫系が複雑に絡み合っている。リンパ球系に限ってみても､Ｔ細胞、Ｂ細胞､NK 細胞､NKT 細胞などがあるが、それらはお互いに機能的に関連している。そのなかのＴ細胞だけを見てもたくさんの亜集団があり、新しい分子マーカーが発見されるごとに新しい亜集団 が誕生するといってよい。また機能についてみると、リンパ球の産生するサイトカインとしてのインターロイキンだけをみても、文献上、IL-1 から IL-38 まで報告されている。さらに大事なことは、リンパ球は各種インターロイキンを産生するだけでなく、内分泌系のホルモンや神経系の神経伝達物質を産生し、またそれらに対する受容体も発現する［11］。つまり、リンパ球は神経・内分泌・免疫系の重要な要素なのである。こうしてみると、免疫機能を測定するといっても､医師､研究者や患者の立場により、その見方は様々であり、簡単には行かない。

しかし、老化やストレスの免疫機能への影響を考える時は、免疫機能のなかで変化・低下しやすいものを中心に測定すればよいと考えた｡われわれの長い間の研究で、老化に伴う免疫機能低下はＴ細胞系の機能を中心として起こることを明らかにしてきた。従って、Ｔ細胞系の細胞数や機能を中心に測定すれば、老化やストレスに伴う免疫機能のレベルの指標になる［12-14］。そこで、免疫機能のレベルを測定するために以下の 10 項目のパラメータを選んだ。まず、フローサイトメトリーによる解析としては、Ｔ細胞数､$CD4^+$Ｔ細胞数､$CD8^+$Ｔ細胞数､$CD4^+$Ｔ細胞／$CD8^+$Ｔ細胞比、$CD8^+CD28^+$Ｔ細胞数、ナイーブＴ細胞数、メモリーＴ細胞数、ナイーブＴ細胞／メモリーＴ細胞比、NK 細胞数、Ｂ細胞数である。機能的な面からはＴ細胞増殖能である。アレルギーや自己免疫病があり、詳細な解析が必要な場合には、リンパ球を刺激する物質の存在下で培養し、その上清中に検出される 10 種類以上のサイトカインの測定も行っている。

Ｔ細胞増殖係数という新しい指標を作った。Ｔ細胞の増殖能は一定数のリンパ球を培養して測定する。即ち、得られた値は一定数のリンパ球の培養条件下機能である。それを個体レベルの機能にするために、以下のように、末梢血液中のＴ細胞数を考慮して、補正することにした。

Ｔ細胞増殖能×（末梢血中Ｔ細胞数／μＬ）÷ 1,000

という式を用いた。この指標は、個人差はあるが統計的には年齢との逆相関性が高く（図１）、この回帰直線の式に測定された個人のＴ細胞増殖係数を代入すると計算



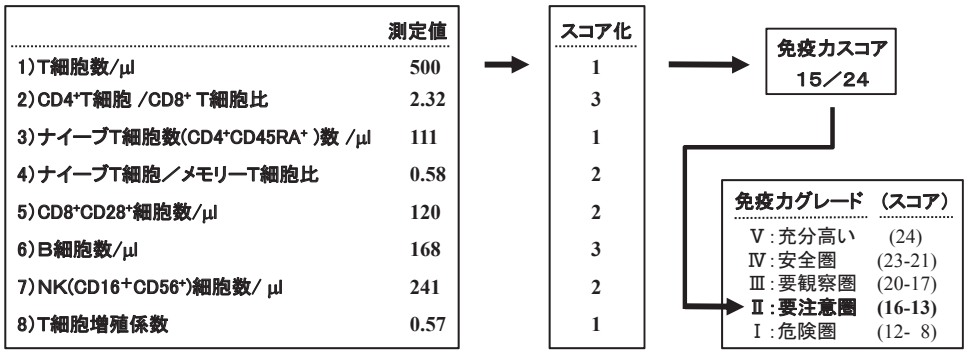
図－１：Ｔ細胞の増殖能を示すＴ細胞増殖係数は加齢と共に低下する。
男性（Y=-0.056X+4.904, R= 0.290 p<0.001）、女性（Y=-0.043X+3.910, R= 0.190, p<0.008）。
女性の加齢変化は男性に比べて緩やかであり、男女間で有意差がある（p<0.01）.
この相関式を使い、免疫機能の測定時に得られるＴ細胞増殖係数から年齢を算定できる。それを免疫力年齢として用いている［13,14］。（文献 14 の Fig. 1 を改変）[13)]

上の年齢（免疫力年齢）が得られる。この計算上の免疫力年齢を、図１の実線の上下に広がる標準偏差（SD）を考慮して、ある程度、幅のある免疫力年齢として表現する方法を確立した。

CD28 分子はほとんどすべてのＴ細胞に発現し、Ｔ細胞の活性化に重要な働きをする細胞膜表面分子である。しかし、$CD8^+$ Ｔ細胞についてみると、その発現は加齢と共に減少する。つまり、$CD8^+CD28^+$ Ｔ細胞数は確実に年齢と共に減少し、年齢と高い相関性を示す。この回帰式に個人の $CD8^+CD28^+$ Ｔ細胞数を導入することにより、計算上の年齢を求めることができる。それをＴリンパ球年齢として用いている。上述の免疫力年齢はリンパ球を３日間培養して求められるが、Ｔリンパ球年齢はフローサイトメトリーで簡単に得られるものである。免疫力年齢とＴリンパ球年齢の相関性も高く、リンパ球の培養ができない時には、Ｔリンパ球年齢を免疫力年齢の代わりに用いることができる。

個体の総合的な免疫機能を表現する時に、免疫力という言葉を用いている。この免疫力は上述の多種類の細胞の様々なパラメータからなる。しかし、それらの測定値を羅列しても何を意味するかわかりにくい（図２）。種類の異なるデータを比較し統計的に処理するには、標準化というプロセスが必要である。そこで、年齢の異なる多数の健常人について多数の免疫学的パラメータを測定し、データベースを作成した。個々の測定値をデータベースと照合して、３点満点のスコアを与えることにした。高いものは３、中程度なら２、低いものは１となる。このように、種類も基準値も異なるデータをスコア化することにより、それらのデータをまとめて統計的に処理することができる。

ヒトの免疫力を表現する場合、現在８項目の免疫パラメータを用いている。これらのスコアの合計を免疫力スコアとし、個体の総合的な免疫機能を表現する数値として用いている。免疫力スコアは 24 ～８点に分布し、まだ数が大きいので、さらに対数正規分布に則り５段階に分け、免疫力グレードとした（図２）。免疫力グレードは図２に示すように、Ⅴ：充分高い、Ⅳ：安全圏、Ⅲ：要観察圏、Ⅱ：要注意圏、Ⅰ：危険圏に分かれる。要注意圏とは、免疫機能の回復を図ることが必要なレベルであることを意味する。また、危険圏に入るといつ感染が起き



図－２：免疫機能の定量的測定方法。
免疫パラメータのスコア化と免疫力スコアと免疫力グレードの算定。各免疫パラメータについて、各年齢 50 人以上の健常人について、測定しデータベースを作成する。そのデータベースを参照して、各パラメータを高い（３）、中等度（２）、低い（１）の３段階にスコア化し、それらのスコアを加算したものを免疫力スコアとして用いる。免疫力スコアは更に、５段階にグレード化する。

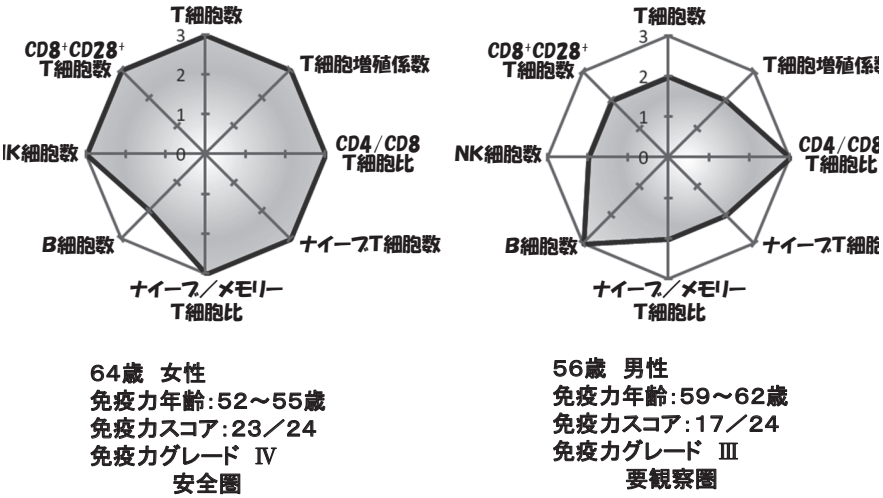
ても不思議ではないので、できるだけ早く免疫機能の回復を図るべきであり、さもなければ無菌テントを必要とするレベルである。問診で、アレルギー、自己免疫の傾向のある場合は、以上のパラメータに加えて培養下でリンパ球の産生するサイトカインの測定を行っている［９］。

図３には２人の健常人における免疫力をレーダーグラフで示し、下に実年齢、免疫力年齢、免疫力スコア、免疫力グレードを示した。免疫力年齢は、実年齢より若くなる場合もあれば逆に上になる場合もあるが、直感的に免疫力のレベルを理解しやすいのが利点である[12]。この様に、我々は、ヒトの総合的な免疫機能レベルを、誰にでも分かるように数字で表現する定量的免疫力測定法を開発した。（東京医科歯科大学特許第 4608704 号・第 5030109 号、US. Patent No.8,815,524）。この免疫力を指標とすることにより、薬剤やサプリメントの身体に及ぼす影響を見ることが客観的に可能となる。また、免疫機能の回復を目的としたいろいろな治療の影響もみることもできる［15-19］。

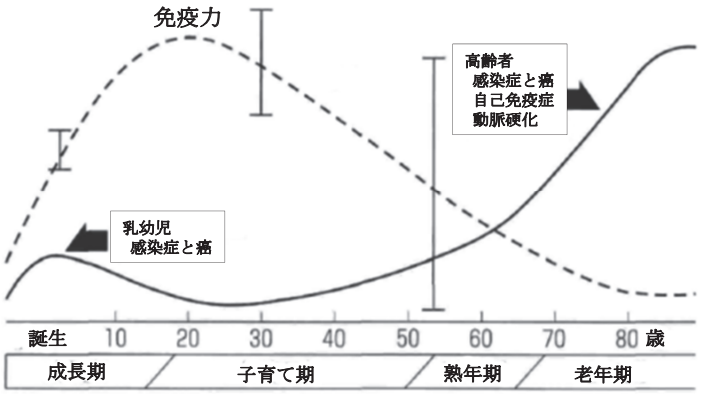
４）ヒトにおける免疫力の加齢変化

このように定量的に免疫力を測定し、健康人やいろいろな患者さんについて、測定してみると、日本の男女では、加齢に伴う免疫力の低下は明らかであるが、低下の程度は男性に比べて、女性の方が遅いことが分かる[14]。

免疫といっても、マクロファージ・樹状細胞・好中球などからなる自然免疫とリンパ球が主役となる獲得免疫がある。加齢変化が明瞭なのは、後者の獲得免疫で、中でも胸腺から始まるＴ細胞系の変化が目立つ。前節で紹介した免疫力はこのＴ細胞を中心として、測定している。獲得免疫系は、誕生して周囲環境に暴露されてから、急速に発達し、思春期にピークとなり、その後 40 歳代で、ピークの 50％位、70 歳代で、ピークの 20％くらいまで低下するが、既述したように個人差が大きく、70 歳代でも 20 歳代のレベルを保つ人もいれば、逆に 30 歳代で、70 歳代のレベルまで下がる人もいる（図４）。また、いろいろな状態で、免疫力を測定してみると、ストレスに敏感に反応して低下することも分かる。病気の中で癌をとりあげて精査すると、癌患者では確実に免疫力の低



図－３：ヒトにおける免疫力の算定例。
左の 64 歳女性では、免疫力年齢は実年齢より若い。右の 56 歳男性では、免疫力年齢は実年齢より高い。



図－４：免疫力の加齢変化と病気発症との関係。
免疫力は成長と共に上昇し、思春期にピークとなり、その後加齢と共に、徐々に低下する。免疫力の低い乳幼児では、感染症や癌が多少発症する。加齢が進んだ老年期には、感染症、癌、自己免疫症、動脈硬化の頻度が著明に増加する。（文献６の図－２を改変）

下が起こる［20］。日本人の３大死因は癌、脳や心臓の血管障害、そして感染症である。感染症が免疫力の低下と関連することはすぐ理解できる。免疫系が癌を認識し排除する機能を持つが、加齢に伴う機能低下により、癌の発症が増加することになる。動脈硬化は内膜内へのリピッドの沈着で進行するが、この沈着も免疫機能のバランスの乱れに寄ることが分かって来た。つまり、加齢に伴う免疫力の低下が、疾患の発生に関連し、寿命の長短に係ると云える。

５）おわりに

この稿を終える前にもう一度老化というものを考えて見たい。それにはいろいろな要素が影響するが、次の２つが重要である。１は遺伝子、２は環境である。環境は遺伝子に直接作用するだけでなく、epigenetic に作用し、遺伝子の発現に影響を与えるから、重要な要素である。

老化研究を進めるためには、老化に関心を持つ研究者が増えることが必要である。必ずしも老化研究だけをする必要はないと思う。自分にとって得意の研究分野を持ち、出来れば他人のまねのできないものを開発し、研究をする。それは老化研究でなくても良い。前にも述べたように、全ての生物現象には、老化が関連するので、研究対象の一つに「老化ではどうなのか」という一項目を付け加えるだけでよい。その結果はマイナーな記載で終わることもあろうし、または、意外な大発見につながる可能性もある。

老化研究は大事な分野であるが、老化或いは老人研究所のようなところだけでやる必要はなく、多数あるいろいろな分野で、「老化」を取り上げることが大事なのである。ヒトあるいは生物を対象に研究をする場合、それらは大きな未知の景色である。その景色を見ていくときには、いろいろなアプローチがある。そのアプローチの一つとして、老化と云う「窓」からはどう見えるかと思うことが大事なのである。「老化」というのは命というオペラや劇の終幕である。これなしには、終わりにはならない。

＜参考文献＞

1） Hayflick L..The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res*. 25：585–621, 1961.
2） Bargmann W, Hellman T and Watzka M. Thymus・Paraganglien・Epiphyse. Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen (ed. Von Moellendorf W) Springer Verlag. 1943
3） Miller JFAP. Immunological function of the thymus. Lancet 30：748–749, 1961
4） Hirokawa K. Electron microscopi observation of the human thymus of the fetus and the newborn. Acta Patholo. Jap. 19：1-13, 1969.
5） Hirokawa K and Makinodan T. Thymic involution：Effect on T cell differentiation. J. Immunol. 114：1659-1664, 1975
6） 廣川勝昱：病気に強くなる免疫力アップの生活術. 家の光協会、東京、2008、pp.1-211.
7） 廣川勝昱：老化と免疫.日老医誌 40：543−552、2003.
8） Hirokawa K, Utsuyama M, and Makinodan K.：Immunity and aging. In Principles and Practice of Geriatric Medicine (edited by Pathy, M.S.J., Sinclair, A.J. and Morley, J.E.) , 4th Ed, 2006, pp.19-36.
9） 廣川勝昱　加齢と免疫−メカニズム、評価と回復　お茶の水医学雑誌　61：17-35, 2003
10） Hirokawa K et al. Trade off situation between thymus and growth hormone. Biogerontology. 2015 Jul 14. [Epub ahead of print] PMID：26169108
11） Utsuyama M and Hirokawa K. Differential expression of various cytokine receptors in the brain after stimulation with LPS in young and old mice. Exp.Gerontol. 37：411-420, 2002
12） 廣川勝昱：免疫系の老化と機能回復、特に免疫力評価の重要性について. アンチ・エイジング医学 2：302-306, 2006.
13） Hirokawa K., Utsuyama M., Kikuchi Y., *et al.*：Scoring of immunological vigor：trial assessment of immunological status as a whole for elderly people and cancer patients. In Immunosenescence (edited by Pawelec, G.) , *Landes Bioscience*, 2007, pp.5-23.
14） Hirokawa K et al. Slower immune system aging in women versus men in Japanese population. Immunity & Ageing 2013 10：19
15） Hirokawa K. and Utsuyama M.：Animal models and possible human application of immunological restoration in the elderly. *Mech. Ageing Dev*. 123：1055-1063, 2002.
16） 藤井文隆、橋本俊嗣、Verbruggen M.・他：エキナセアプルプレア製剤摂取による免疫機能賦活効果、応用薬理 80：79-87, 2011 (原書論文) .
17） Utsuyama M., Seidlar H., Kitagawa M., *et al.*：Immunological restoration and anti-tumor effect by Japanese herbal medicine in aged mice. *Mech. Ageing Dev.* 122：341-352, 2001.
18） Hirokawa K. and Utsuyama M.：Proper assessment and restoration of immunological function for the improvement of QOL and elongation of healthy lifespan in the elderly. In Impact of Ageing：A Common Challenge for Europe and Asia. 7-9 June, 2006, Vienna, Austria.
19） Wachi M., Koyama M., Utsuyama M., *et al.*：Recreational music-making modulates natural killer cell activity, cytokines, and mood states incorporate employees. *Med. Sei. Monit*. 13：CR57-70. 2007.
20） Hirokawa K., Utsuyama M. and Ishikawa T., *et al.*：Decline of T cell-related immune functions in cancer patients and an attempt to restore them

through infusion of activated autologous T cells.
Mech. Ageing Dev. 130 : 86-91, 2009.

My research in biomedical gerontology.

Katsuiku Hirokawa
Emeritus professor
Tokyo Medical & Dental University Director,
Institute of Health and Life Sciences
Tokyo Medical & Dental University Open Laboratory

Abstract

My basic concept on aging stands on that the aging process should be primarily observed at individual level, including cellular level and animal models. This review referred my personal experience at the time of medical student, and research study in NIH, TMIG and Tokyo Medical & Dental University in order to explain how I was involved by research study of aging of immunity. Brief explanation was made on that aging of immunity preferentially occurs in acquired immunity of T cells, closely associated with thymic involution. Then, the method was introduced about quantitative assessment of immunological vigor using human peripheral blood. This assessment is useful for maintenance of human health and prognosis of various diseases. Actually, age-related decline of immunological vigor is closely associated with the length of lifespan and age-related increase of various diseases. The last part mentioned how to promote the future study of aging. The important point is that researchers in any fields of biology and medicine are requested to review their study from the viewpoint of aging, gerontology or geriatrics. Then, they can surely add a new aspect to their study and reports of aging study including some new aspects are expected to increase.

Keywords : Aging, Immunity, Selection of research field, Quantitative assessment of immunological vigor, Age-associated diseases

白

基礎老化研究 40（1）; 11-44, 2016

【特集企画】

特集企画「サテライト細胞とサルコペニア」によせて

超高齢社会を迎え、医学的課題としてサルコペニアと認知症への取り組みが大きな関心事となっている。健康寿命の延伸（サクセスフルエイジング）を目指す上で、これらの加齢性病態の基礎的理解が不可欠である。サルコペニアは老化に伴う骨格筋の萎縮のことで、筋断面積および筋線維数の減少により筋力低下を伴う。骨格筋を形成する筋線維は、損傷を受けても再生されないと考えられてきた。しかし近年、骨格筋に備わる未分化な細胞（骨格筋幹細胞・サテライト細胞）が筋線維に分化することにより、損傷を受けた筋の修復 - 再生に関わることが示されている。また幹細胞研究が大きく進展する中で、骨格筋幹細胞･サテライト細胞のもつ様々な働きが明らかにされるに伴い、これらの細胞に関する研究も注目度が増している。本特集企画では、「サルコペニア」と、サテライト細胞に焦点を絞り、それらの研究のトップの先生方に、骨格筋の再生、機能、維持、および老化過程でのサテライト細胞の役割についての最新の知見を分かりやすくご紹介いただいた。

まず、「骨格筋再生と老化制御：筋サテライト細胞の役割」と題して、順天堂大学の町田修一先生等に骨格筋再生と老化過程におけるサテライト細胞の役割について寄稿頂いた。次に、「サテライト細胞と細胞極性」と題して、長崎大学の小野悠介先生等にサテライト細胞の運命決定における細胞極性因子の働きを最新の研究成果を中心に解説頂いた。また、首都大学東京の藤井宣晴先生等に「マイオカインによるサテライト細胞の制御機構」と題して、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頂いた。さらに、慶応義塾大学の湯浅慎介先生に「G-CSF による骨格筋再生」と題して、G-CSF によるサテライト細胞調節機構と骨格筋再生に向けた臨床応用への展望を概説頂いた。最後に、2015 年に加齢による骨格筋萎縮と再生能低下に関連して、サテライト細胞を人為的に除去し加齢変化を調べた論文が相次いで報告され、加齢に伴う骨格筋維持におけるサテライト細胞の役割に対し、議論が持ち上がった。これらの論文に対する考察企画として、東京都健康長寿医療センターの本橋紀夫先生に「筋サテライト細胞除去と骨格筋量に関する論文の考察」と題して、正常骨格筋における筋サテライト細胞の役割に関し、研究途上であることを考察頂いた。

いずれの論文も最新の研究成果が内容の中心となっており、大変読み応えがある。是非御熟読頂き、サルコペニアに関連する機序のひとつとして、骨格筋サテライト細胞に関心が高まるきっかけになることを願う次第です。

基礎老化研究誌　編集委員
清水　孝彦
渡辺　信博

白

基礎老化研究 40（1）; 13−17 , 2016

【総説】

骨格筋再生と老化制御：筋サテライト細胞の役割

町田　修一、船越　智子
順天堂大学大学院スポーツ健康科学研究科

要約

加齢に伴い骨格筋の筋肉量および筋力は低下する。しかし、この加齢性筋肉減弱症（サルコペニア）がどのような機序で発症するかについてはよく知られていない。骨格筋は再生能力の高い組織と考えられているが、加齢に伴い筋再生能は低下する。近年、骨格筋の再生において中心的な役割を担う骨格筋幹細胞である筋サテライト（衛星）細胞の機能変化について興味深い報告がなされている。本稿では、骨格筋の再生における筋サテライト細胞の役割と機能の加齢変化に焦点をあて、サルコペニアの機序について概説する。

１．高齢期骨格筋の特徴

ヒトでは、30 歳を過ぎると 10 年毎に約５％前後の割合で下肢の筋肉量が減少し、60 歳を超えるとその減少率は加速することが知られている［１］。骨格筋の萎縮は、加齢以外にも不活動（ベッドレスト、ギプス固定）や除神経、疾病（がん、カヘキシー、敗血症、糖尿病等）、低栄養等によっても認められる［２，３］。全ての筋萎縮に共通して認められる現象は、筋の収縮および構造タンパク質の合成（再生）と分解（崩壊）のアンバランスによる筋タンパク質の減少が、結果として一本一本の筋線維の萎縮（筋線維の断面積の減少）を引き起こしていることである。

骨格筋は筋線維の集合体である。筋線維は、その収縮特性から速筋線維（Fast-twitch fiber, タイプ II）と遅筋線維（Slow-twitch fiber, タイプ I）に分類される［４］。加齢性の筋萎縮の場合、速筋線維に選択的な萎縮が認められるのが特徴である［１］。さらに、加齢性の筋萎縮は、単に筋線維の萎縮だけにとどまらず、筋線維数が半分近くまで減少することが他の萎縮と異なる特徴である（図１）［１］。一般的に、サルコペニアの主な要因として加齢に伴う身体活動量の低下が挙げられる。しかし、不活動性による筋萎縮の場合、筋線維数には変化が認められないこと、さらに速筋線維よりも遅筋線維で顕著に萎縮が認められることから筋線維組成が速筋化することが知られている［4］。そのため、サルコペニアで認められる骨格筋組織の表現型とは明らかに異なる。

連絡先：町田修一　〒 270-1695
千葉県印西市平賀学園台 1-1
順天堂大学大学院スポーツ健康科学研究科
TEL：0476-98-1001
FAX：0476-98-1030
E-mail：machidas@juntendo.ac.jp

２．加齢に伴う骨格筋再生能の低下

１）骨格筋再生と筋サテライト細胞

骨格筋は本来、再生能力の高い組織と考えられている。しかし、加齢に伴い筋再生能は低下する。サルコペニア発症の要因のひとつとして、怪我等による筋損傷からの再生が補いきれないために顕在化するという考えがある［５］。すなわち、上述した通り、筋再生能の低下による筋線維数の減少がサルコペニア発症に関与している（図２）。骨格筋は多核の筋線維から構成されているが、筋線維の筋形質膜と基底膜の間には筋サテライト（衛星）細胞と呼ばれる単核の細胞が存在する。骨格筋に内在する核のうち、大多数は筋核で占められており、筋サテライト細胞はわずか１－５％である［６，７］。筋核は最終分化しているため分裂することができない。骨格筋には筋サテライト細胞の他に、Side population（SP）細胞、血管幹細胞や造血幹細胞などの筋細胞への分化が可能な非筋幹細胞の存在が報告されており、筋再生過程においても筋サテライト細胞以外の幹細胞の関与が示唆されている。しかし現在のところ、筋の再生能力の大半は筋サテライト細胞によって担われていると考えられている［７］。

骨格筋が損傷や過負荷（筋力トレーニング）等を受けると、筋サテライト細胞は増殖因子やサイトカイン等の刺激で活性化されて増殖を開始し、筋前駆細胞（筋芽細胞）となる。通常、筋サテライト細胞は細胞周期の静止期の状態で骨格筋に存在している。静止期の筋サテライト細胞は Pax7 という転写因子を発現している。筋損傷により筋サテライト細胞が活性化されると筋分化制御因子のひとつである MyoD を発現し、筋芽細胞とな

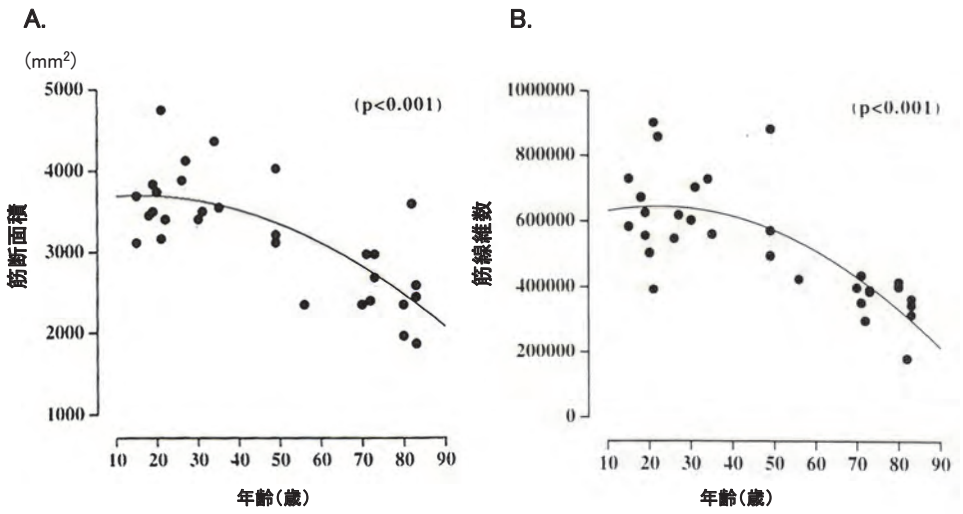


図１　加齢に伴うヒト骨格筋（大腿部）の筋断面積（A）と筋線維数（B）（Lexell ら［1］より引用改変）

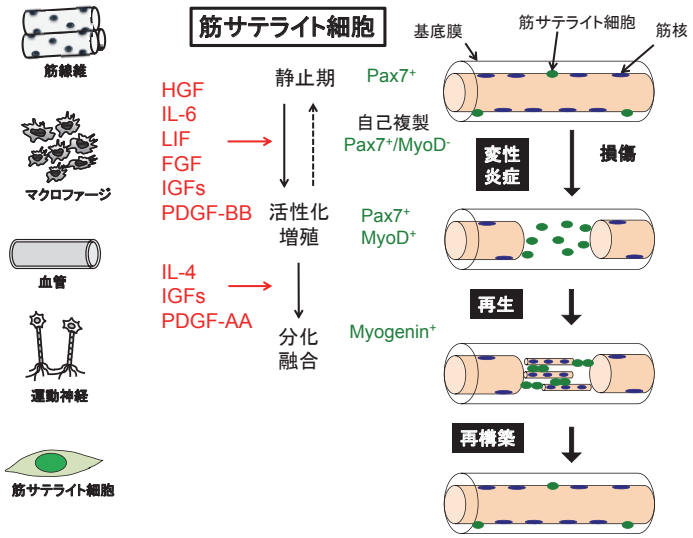


図２　筋損傷・再生過程における筋サテライト細胞を取り巻く環境

る。筋芽細胞は筋再生に必要な細胞数を確保するために細胞周期に入り、細胞周期の進行に関連するタンパク質（サイクリン D 等）を発現して必要な細胞数が得られるまで増殖を繰り返す。その後、増殖を止めて筋分化の転写因子 myogenin を発現することで運命決定される（図２）。筋分化した細胞は、相互に、あるいは既存の筋線維と細胞融合することによって筋組織を再構築し再生を促す。一方、一部の筋芽細胞は、筋サテライト細胞が組織幹細胞として枯渇しないように自己複製プログラムに入り、Pax7 の発現を維持したまま MyoD の発現を低下させ、再び静止期の筋サテライト細胞に戻ることが知られている。そのため、骨格筋に内在する筋サテライト数は損傷後においても厳密にコントロールされている。しかし、加齢に伴い筋サテライト数が減少することがヒト、マウス、ラットにおいて報告されている［7］。すなわち、本来、保持すべき筋サテライト細胞の自己複製機構が加齢に伴い機能低下している可能性が考えられる［8］。

Verdijk ら（2007）は、平均年齢 71 歳と 20 歳男性の外側広筋を対象に、免疫組織化学染色法を用いて筋サテライト細胞数が加齢に伴い速筋線維（タイプ II）で減少する一方、遅筋線維（タイプ I）では減少しなかったことを報告した［9］。このことは、サルコペニアの表現型として加齢に伴い速筋線維（タイプ II）が優位に萎縮するひとつのメカニズムを説明するかもしれない。すなわち、張力発揮にも優れた速筋線維（タイプ II）に怪我等が生じた際、筋サテライト細胞数の減少および諸機能の低下により、筋再生が補いきれないために速筋線維の消失が引き起こされる可能性がある。

2）筋サテライト細胞の増殖能の加齢変化

筋サテライト細胞は加齢に伴い数の減少および緒機能（増殖能など）が低下することが知られている。加齢に伴う筋サテライト細胞の増殖能低下が細胞自身（内因性）の変化によって生じるのか、それとも筋サテライト細胞を取り巻く環境（外因性）の変化に起因するかについては様々な報告がある［10,11］。筋サテライト細胞の内因性の増殖能を検討するために、サルコペニアの表現型を示す 30 ヶ月齢以上のラット骨格筋から単離した初代培養細胞の報告では、加齢に伴う増殖能の低下が認められている［12,13］。その際、30 ヶ月齢の筋サテライト細胞では、増殖能が高い 3 ヶ月齢の筋サテライト細胞と比較して、細胞周期抑制因子であるサイクリン依存性キナーゼ（cdk）抑制因子 $p27^{Kip1}$ および $p21^{Cip1}$ や転写因子である FOXO1 や p53 の核内蓄積が認められたことが報告されている［12］。また最近では、28 ヶ月齢のマウス筋サテライト細胞での $p16^{Ink4a}$ の発現増加が増殖能や自己複製能の低下に関与していることが報告された［14］。したがって、これらの結果は、細胞を取り巻く環境（外因性）の変化だけでなく、筋サテライト細胞自身の内因性の変化によって増殖能が低下していることを示唆している。

3）筋サテライト細胞を取り巻く環境

筋再生は、筋サテライト細胞の活性化、増殖、分化そして融合を促進または抑制する因子によって、巧みに制御されている［15,16］。骨格筋が損傷を受けると、組織変性、そして炎症反応によって損傷部位に集積している好中球やマクロファージ等の炎症細胞から肝細胞増殖因子（HGF）、血小板由来成長因子（PDGF）、インスリン様成長因子（IGF-I）、線維芽細胞増殖因子（FGF）、トランスフォーミング増殖因子 -β（TGF-β）、インターロイキン -6（IL-6）等の増殖因子やサイトカインが分泌され、筋サテライト細胞の活性化、増殖、分化、そして融合が修飾される［7，16］。また、炎症細胞からだけでなく、筋線維［HGF, 一酸化窒素（NO），間質細胞由来因子（SDF-1）］、血管［内皮細胞増殖因子（VEGF），PDGF, IGF-I, FGF, HGF］、運動神経（神経伝達物質、神経栄養性因子）、さらには筋サテライト細胞自身（IGF-I, HGF, FGF, TGF-β）からも、筋サテライト細胞の機能に影響を及ぼす液性因子が分泌され、筋再生が円滑に進行することが分かっている［7］（図 2）。しかし、最近の研究成果から、30 ヶ月齢のラット骨格筋では筋損傷後に分泌される上記増殖因子やサイトカインの多くが、3 ヶ月齢の骨格筋と比較して、減少もしくは欠如していることがわかってきた（町田、未発表）。

4）筋再生能低下に関与するシグナル

高齢期骨格筋では、上述のように筋サテライト細胞の増殖を促進する因子が減少する。Musaro ら（2001）は、骨格筋特異的に IGF-1 を強制発現させた 22 ヶ月齢のマウスでは、筋損傷後の再生能力の回復を認め、その際、筋サテライト細胞の増殖機能が亢進していることを示した［17］。IGF-1 が筋サテライト細胞の増殖を亢進させるメカニズムとして、ホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ（PI3K）/Akt の細胞内シグナル伝達系の活性化、それに伴って細胞周期抑制因子であるサイクリン依存性キナーゼ（cdk）抑制因子 $p27^{Kip1}$ の転写活性が FOXO1 のリン酸化によって抑制されることが提示された［18］。

Conboy ら（2003）は、個体発生において重要な機能をもった Notch 分子のシグナルが、高齢期骨格筋再生能の重要な因子であることを示した［19］。彼女らは、筋損傷後の再生能力の低下が認められた 23 ヶ月齢のマウス骨格筋では、筋サテライト細胞の増殖能の低下および Notch シグナルのリガンドである Delta の発現量が低下することを報告した。そして、若年期骨格筋においても、Notch シグナルを抑制すると筋再生が高齢期骨格筋同様に障害を受けること、さらに Notch シグナルを強制的に活性化させた高齢期骨格筋では、筋サテライト細胞の増殖能の増加と筋再生能の回復が認められたことを報告した。また、同じグループから、加齢に伴う Wnt シグナルの増強が筋サテライト細胞の線維芽細胞への分化転換を引き起こすことによって筋再生能が低下することが報告されている［20］。さらに Wnt シグナルについては、筋サテライト細胞が脂肪細胞へと分化転換する際にも重要な役割を担っている可能性が報告されている［21,22］。

5）慢性炎症と筋サテライト細胞機能

インターロイキン -6（IL-6）は炎症性サイトカインで様々な生体反応に関わる多機能性を示し、自己免疫疾患やがん細胞の増殖制御に関わることが知られている。骨格筋における IL-6 刺激は、Jak2/Stat3 経路を介して細胞周期促進因子・サイクリン D1 の発現を調節することで筋サテライト細胞の増殖を促進し、筋肥大に関与する［23］。一方、高齢期では IL-6 の血中濃度が高値にも関わらず、筋サテライト細胞の増殖能は低下することから、慢性的な高濃度 IL-6 への暴露が筋サテライト細胞の機能に影響している可能性がある。実際、高濃度の IL-6 を加えて筋サテライト細胞を培養すると増殖が抑制されることを確認している［23］。Jak2/Stat3 経路の活性化は細胞周期促進因子・サイクリン D1 の発現を促進するだけでなく、細胞周期抑制因子・$p27^{Kip1}$ および $p21^{Cip1}$ の遺伝子発現も調節することが知られている［24］。そのため、IL-6/Jak2/Stat3 経路を介したシグナルに対する筋サテライト細胞の応答性が加齢に伴って抑制される可能性がある。

最近、マウス筋サテライト細胞の遺伝子発現プロファイルから Jak2/Stat3 シグナルが高齢期の筋サテライト細胞で亢進していることが報告された［25］（図 3）。この研究では、18 ヶ月齢の骨格筋から単離した単一筋線維上の筋サテライト細胞に対して、Jak2 もしくは Stat3 の阻害剤による処置が Pax7 陰性 /MyoD 陽性細胞の減少を引き起こすことが報告された［25］（図 3）。さらに、生体において、RNA 干渉（RNAi）法によって、Jak2 もしくは Stat3 の遺伝子発現が抑制された筋サテライト細胞では、再生筋に対する移植効率が上がることが報告されている［25］。また、Pax7 陽性細胞、すなわち筋サ

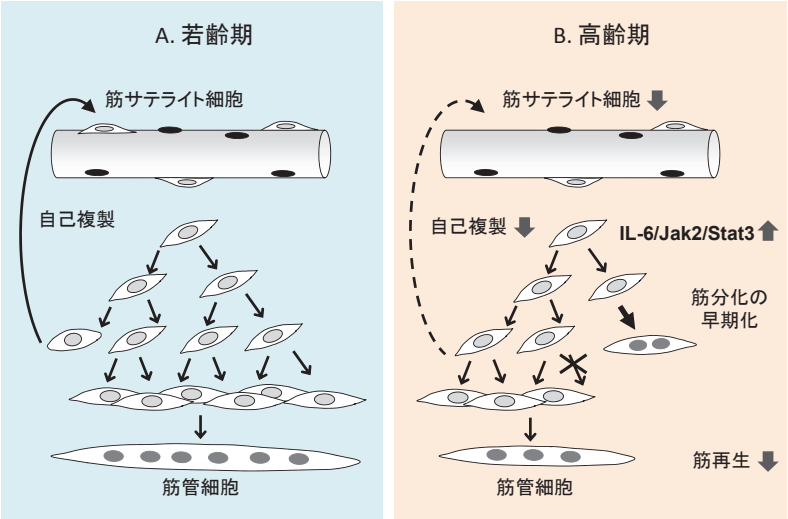


図３　加齢に伴う筋再生能低下とその要因

テライト細胞特異的にStat3をノックダウンすると、筋再生過程におけるPax7陽性細胞数が増加すること[26]、さらに同様な筋再生過程におけるJak2もしくはStat3の阻害剤の直接投与によって筋線維サイズや筋サテライト細胞数、筋力の回復が促進されたことが報告された[25, 26]。これらの結果は、加齢に伴う筋サテライト細胞の増殖や自己複製の機能低下がJak2/Stat3シグナルと関連していることを示唆している。我々も増殖能が低下している30ヶ月齢のラット筋サテライト細胞の核内に活性型Stat3が蓄積している現象を見出しており、サルコペニアとの関連が示唆される（町田、未発表）。したがって、Jak2、Stat3の発現抑制による筋サテライトの自己複製能の回復効果はサルコペニア予防への応用が期待される。

おわりに

サルコペニアの機序について、筋再生において中心的な役割を担う筋サテライト細胞の老化制御に焦点をあてて述べてきた。サルコペニアの場合、他の筋萎縮モデルと異なり、長期的に様々な要因が関与するため、そのメカニズムを解明することは容易ではない［27］。しかし、既に2013年には4人に1人が65歳以上の超高齢社会を迎えた本邦において、ゆとりと豊かさに満ちた社会を実現するためには、ひとりひとりが高齢になっても自由で自立した生活を営めることが鍵となる。そのためには、サルコペニアのメカニズムを解明し、その改善および予防のための対策を講じることは今後益々重要となる。

引用文献

1. Lexell J, Taylor CC, and Sjostrom M. What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. J Neurol Sci **84**：275-294, 1988.
2. Greenlund LJ and Nair KS. Sarcopenia-consequences, mechanisms, and potential therapies. Mech Ageing Dev **124**：287-299, 2003.
3. Roubenoff R. Sarcopenia：effects on body composition and function. J Gerontol A Biol Sci Med Sci **58**：1012-1017, 2003.
4. 町田修一. 筋線維タイプの発現をタンパク質・遺伝子レベルで探る, 運動とタンパク質・遺伝子　(柳原大, 内藤久士 編), ナップ社, 東京, 2004, p.80-100.
5. Grounds MD. Age-associated changes in the response of skeletal muscle cells to exercise and regeneration. Ann N Y Acad Sci **854**：78-91, 1998.
6. Zammit PS. All muscle satellite cells are equal, but are some more equal than others? J Cell Sci, **121**：2975-2982, 2008.
7. Hawke TJ and Garry DJ. Myogenic satellite cells：physiology to molecular biology. J Appl Physiol **91**：534-551, 2001.
8. Day K, Shefer G, Shearer A, *et al*. The depletion of skeletal muscle satellite cells with age is concomitant with reduced capacity of single progenitors to produce reserve progeny. Dev Biol **340**：330-343, 2010.
9. Verdijk LB, Koopman R, Schaart G, *et al*. Satellite cell content is specifically reduced in type II skeletal muscle fibers in the elderly. Am J Physiol Endocrinol Metab **292**：E151-E157, 2007.
10. Dumont NA, Wang YX, Rudnicki MA. Intrinsic and extrinsic mechanisms regulating satellite cell function. Development **142**：1572-1581, 2015.
11. Blau HM, Cosgrove BD, Ho AT. The central role of muscle stem cells in regenerative failure with aging. Nat Med **21**：854-862, 2015.
12. Machida S and Booth FW. Increased nuclear proteins in muscle satellite cells in aged animals as compared to young growing animals. Exp

Gerontol **39**：1521-1525, 2004.
13. Zwetsloot KA, Childs TE, Gilpin LT, et al. Non-passaged muscle precursor cells from 32-month old rat skeletal muscle have delayed proliferation and differentiation. Cell Prolif **46**：45-57, 2013.
14. Sousa-Victor P, Gutarra S, García-Prat L, *et al*. Geriatric muscle stem cells switch reversible quiescence into senescence. Nature **506**：316-321, 2014.
15. Ciciliot S and Sciaffino S. Regeneration of mammalian skeletal muscle. Basic mechanisms and clinical implications. Curr Pharm Des **16**：906-914, 2010.
16. Kurosaka M and Machida S. Exercise and skeletal muscle regeneration. J Physical Fitness Sports Med **1**：537-540, 2012.
17. Musaro A, McCullagh K, Paul A, *et al*. Localized Igf-1 transgene expression sustains hypertrophy and regeneration in senescent skeletal muscle. Nat Genet **27**：195-200, 2001.
18. Machida S, Spangenburg, EE and Booth FW. Forkhead transcription factor FoxO1 transduces insulin-like growth factor's signal to $p27^{Kip1}$ in primary skeletal muscle satellite cells. J Cell Physiol **196**：523-531, 2003.
19. Conboy IM, Conboy MJ, Smythe GM, *et al*. Notch-mediated restoration of regenerative potential to aged muscle. Science **302**：1575-1577, 2003.
20. Brack AS, Conboy MJ, Roy S, *et al*. Increased Wnt signaling during aging alters muscle stem cell fate and increases fibrosis. Science **317**：807-810, 2007.
21. Taylor-Jones JM, McGehee RE, Rando TA, *et al*. Activation of an adipogenic program in adult myoblasts with age. Mech Ageing Dev **123**：649-661, 2002.
22. Vertino AM, Taylor-Jones JM, Longo KA, *et al*. Wnt10b deficiency promotes coexpression of myogenic and adipogenic programs in myoblasts. Mol Biol Cell **16**：2039-2048, 2005.
23. Kurosaka M and Machida S. Interleukin-6-induced satellite cell proliferation is regulated by induction of the JAK2/STAT3 signalling pathway through cyclin D1 targeting. Cell Prolif **46**：365-373, 2013.
24. Kenneth C. Loh, Weng-In Leong, *et al*. Sphingosine-1-Phosphate Enhances Satellite Cell Activation in Dystrophic Muscles through a S1PR2/STAT3 Signaling Pathway. PLoS One 7：e37218, 2012.
25. Price FD, von Maltzahn J, Bentzinger CF, *et al*. Inhibition of JAK-STAT signaling stimulates adult satellite cell function. Nat Med **20**：1174-1181, 2014.
26. Tierney MT, Aydogdu T, Sala D, *et al*. STAT3 signaling controls satellite cell expansion and skeletal muscle repair. Nat Med **20**：1182-1186, 2014.
27. Machida S and Peake J. Sarcopenia – significance and possible mechanisms. In：Muscle Cell Physiology, edited by Ohira Y. Osaka：Osaka University Press, p.121-136, 2009.

The role of muscle satellite cells in muscle regeneration during aging

Shuichi Machida and Tomoko Funakoshi
Graduate School of Health and Sports Science,
Juntendo University,

Summary

Sarcopenia is the involuntary loss of skeletal muscle mass and strength that occurs with aging, resulting in physical frailty. However, the molecular mechanisms that mediate the process of sarcopenia are not well defined. Skeletal muscle repair capacity progressively decline with aging. Satellite cells are population of adult muscle stem cells that play a key role in mediating muscle regeneration. Recent studies show that satellite cells progressively undergo cell-intrinsic alterations that profoundly affect stem cell regenerative function with aging. This review will focus on satellite cell characteristics and function in muscle regeneration during aging.

Keywords：Sarcopenia, muscle satellite cells, muscle regeneration, aging

白

基礎老化研究 40（1）; 19－25 , 2016

【総説】

サテライト細胞と細胞極性

瀬古　大暉、小川　静香、小野　悠介
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科　原爆後障害医療研究所　幹細胞生物学研究分野

要約

骨格筋は生体の中でも極めて可塑性に富んだ組織であり、過度の身体活動によって筋損傷しても数週間で修復・再生される。筋修復・再生には、サテライト細胞とよばれる骨格筋の組織幹細胞が重要な役割を担う。サテライト細胞は筋線維と基底膜の間にニッシェを形成して存在する。近年の研究により、このニッシェは、活性化したサテライト細胞の極性を誘起し、細胞極性因子を介してサテライト細胞の非対称分裂や運命決定に大きく影響を与えることが分かってきた。本総説では、サテライト細胞の運命決定における細胞極性因子の機能について、最新知見を概説する。

1．はじめに

骨格筋の組織幹細胞であるサテライト細胞は、生後の筋成長、激しい運動等による筋損傷からの修復・再生、あるいは運動トレーニングによる筋肥大において、重要な役割を担っている。成熟した骨格筋は比較的安定した組織であるため、サテライト細胞の恒常的需要は低く、通常、休止期の状態で存在している。休止期のサテライト細胞は Pax7 という転写因子を発現し、筋損傷等により刺激されると速やかに活性化して筋分化制御因子の１つである MyoD を発現する（Pax7 陽性 MyoD 陽性）。活性化したサテライト細胞は、修復・再生に必要な筋核数を供給するために増殖を繰り返す。その後、ほとんどの細胞は Pax7 を失い、細胞周期を停止させ、筋分化決定因子の myogenin を発現することで筋分化へ運命付けられる（Pax7 陰性 MyoD 陽性 myogenin 陽性）。運命決定細胞は、互いに、あるいは既存の筋線維へ融合し、収縮タンパク質を発現する成熟筋線維になる（**図１**）。

一方、サテライト細胞は組織幹細胞として幹細胞プールの枯渇を防ぐために自己複製機構をもつ。活性化した一部のサテライト細胞は、Pax7 を保持したまま MyoD を低下させ、再び休止期の状態に戻り自己複製する（Pax7 陽性 MyoD 陰性）（**図１**）。自己複製機構により、運動等で骨格筋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。実際、マウスの骨格筋を薬剤により広範に筋損傷を誘導すると、再生した骨格筋内のサテライト細胞数は損傷前とほとんど変わらないことから、サテライト細胞の自己複製機構は極めて厳密に制御されていると考えられている。

サテライト細胞は、加齢にともない増殖等の機能が低下することから、加齢性筋脆弱症（サルコペニア）との関連が指摘されている［１］。サテライト細胞を標的にしたサルコペニアの予防・治療戦略を講じる上でも、サテライト細胞の増殖、分化、自己複製の運命決定を制御するメカニズムを解明することは重要な課題である。

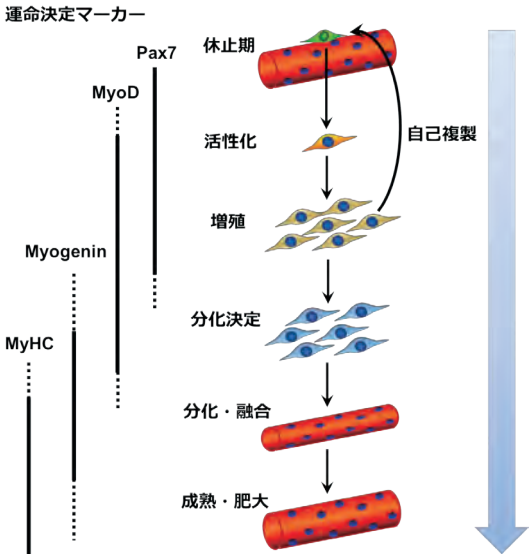


図１．サテライト細胞の運命決定
サテライト細胞の運命選択と分子マーカー。休止期のサテライト細胞は Pax7 を発現し、筋分化へ運命決定されると低下する。一方、MyoD は活性化から筋分化初期まで発現する。筋分化に運命決定されると Myogenin を発現する。ミオシン重鎖（MyHC）は筋分化後期から成熟した筋線維に発現する。

連絡先：小野悠介　〒 852-8523
長崎市坂本 1-12-4
TEL：095-819-7099
FAX：095-819-7100
E-mail：yusuke-ono@nagasaki-u.ac.jp

2．サテライト細胞の非対称分裂

組織幹細胞は、生涯にわたって機能を維持し続けるために、分裂にともなうDNA複製エラーによる突然変異の蓄積を可能な限り避ける必要がある。1975年にCairns博士により提唱された不死鎖（immortal strand）仮説は、幹細胞の分裂の際、非対称的な染色体分配により、自己複製する幹細胞は複製エラーを回避するために古い鋳型DNA鎖を含む二重鎖DNAを保持し、新しく合成されたDNA鎖は分化する娘細胞へ選択的に分配されるというものである［2］。不死鎖仮説は全ての成体組織幹細胞で見られる現象ではないが、サテライト細胞においては仮説を支持するようである。活性化したサテライト細胞は、非対称分裂により、高頻度で古い鋳型DNA鎖は自己複製細胞へ、新しく合成されたDNA鎖は筋分化に決定され一過性に増殖する筋前駆細胞へ分配される傾向にある［3，4］。Rocheteauらは、Pax7プロモータ下流にnGFPを発現する*Pax7-nGFP*マウスを用いて、サテライト細胞のPax7発現レベルと不死鎖との関連を調べた。その結果、*Pax7*を低発現する（$Pax7^{low}$）集団は分裂の際、ランダムにDNA分配が起こり，強力な自己複製能を保持する*Pax7*を高発現する（$Pax7^{high}$）集団は、非対称分裂から古い鋳型DNA鎖が選択的に一方の娘細胞へ分配されることを明らかにした［5］。また、$Pax7^{high}$細胞由来の古い鋳型DNA鎖を保持する娘細胞は、Pax7発現を維持する未分化細胞であることも確認された［6］。したがって、$Pax7^{high}$細胞は、複製エラーを回避する古い鋳型DNA鎖を保持し、長期に渡ってサテライト細胞の機能を維持できる亜集団であると推測されている。

Notchシグナルはサテライト細胞の筋分化を抑制し、休止期へ戻る自己複製を促進する。Notchシグナルのアンタゴニストである Numb は、サテライト細胞において初めて非対称分配が確認された分子である［7］。Numb は myogenin 陽性の筋分化決定細胞に非対称的に娘細胞へ分配されることから、Numb を蓄積した娘細胞は Notch シグナルを抑制して筋分化を促進すると考えられていた［7］。しかしながら、古い鋳型 DNA 鎖を保持するサテライト細胞に Numb は選択的に蓄積していること［3］、また、サテライト細胞特異的に Numb をノックアウトしても筋分化が阻害されるわけではなく、むしろ増殖が抑制され筋再生不全を呈すことから、Notch シグナル非依存性の Numb の機能が示唆されている［8］。

3．細胞極性と極性因子

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。これを細胞極性（cell polarity）と呼ぶ。細胞極性は、発生過程の組織・器官形成、成体組織の修復・再生など、様々な生物的機能と関連している。たとえば、免疫細胞の方向性を持った細胞移動や神経シナプスの形成においても極性が重要な役割を果たす。また規則正しく並ぶ上皮細胞は、頂端 - 基底側に沿った極性（apical-basal polarity）や、それと直交する平面に沿った平面内細胞極性（planar cell polarity, PCP）を厳密に保つことが正常機能に必須である。細胞極性を制御する因子は細胞極性因子である（**図 2**）。現在、機能解析が進んでいる細胞極性因子は、ショウジョウバエから哺乳類まで広く保存された Partitioning-defective protein（PAR）複合体、Crumbs 複合体、Scribble（Scrib）複合体のタンパク質複合体である［9，10］。上皮細胞における頂端 - 基底の細胞極性複合体は、細胞内外からの極性シグナルに応じたタンパク質の相互作用を介し、そ

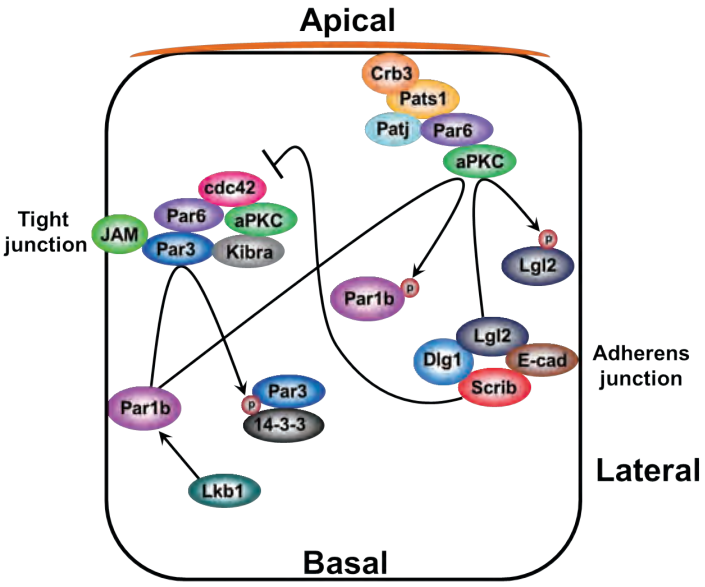


図2．上皮細胞における細胞極性の中心的制御因子

上皮細胞における頂端 - 基底（apical-basal）極性複合体は、それぞれ相互排除的に相互作用することで、細胞極性をダイナミックに制御している。上皮の恒常性は極性タンパク質複合体の適切な局在化と機能によって維持されている［11］。

れぞれ相互排除的に作用することで、細胞骨格系や細胞内輸送系などの機能をダイナミックに制御している。上皮の恒常性は、極性タンパク質複合体の適切な局在化と機能によって維持されているため、その破綻は上皮の構造異常を招き腫瘍形成を誘導する[11]。細胞極性因子は、分化を遂げた上皮細胞や神経細胞の形態の極性化に重要な機能をもつのみならず、近年では、未分化の組織幹細胞において非対称分裂を介した幹細胞制御の役割も注目されている。

4．サテライト細胞の運命決定における極性因子の役割

非対称分裂は、運命決定因子が親細胞で極性を持って非対称に局在化し、一方の娘細胞だけに分配されることで、娘細胞がそれぞれ異なる運命を辿るといった細胞の多様性を生み出す１つの機構である。したがって、非対称分裂は、多細胞生物の多種多様な形態形成や細胞特性の獲得に重要であったと考えられる。一方、分裂軸の方向が同じ極性を持った場合、２つの同じ性質の娘細胞が産出される対称分裂となる。すなわち、運命決定因子の分裂軸における局在が対称または非対称分裂を決めることになる。サテライト細胞は、筋線維の形質膜と基底膜間（サテライト細胞ニッシェと呼ばれる）に位置している。近年、このサテライト細胞ニッシェが細胞内で極性状態を作り出し、サテライト細胞の運命決定に影響を与えることが分かってきた［12］。

成体マウスの長趾伸筋に存在する約 90％の休止期サテライト細胞は、筋分化制御因子である Myf5 の遺伝子座が活性状態にある［13］。Kuang らは *Myf5-Cre/Rosa26-YFP* マウスを用いた *Myf5* 発現細胞の系譜追跡実験から、発生段階から成体まで一度も *Myf5* を発現していないサテライト細胞（Pax7 陽性 *Myf5* 陰性）の亜集団は、約 10% 存在することを再確認した［14］。彼らはこのマウスを用いて詳細に解析したところ、活性化した Pax7 陽性 *Myf5* 陰性細胞は、第一分裂の際、頂端 - 基底方向に非対称分裂し、Pax7 陽性 *Myf5* 陰性細胞とともに Pax7 陽性 *Myf5* 陽性細胞を産出することを見出した。一方、Pax7 陽性 *Myf5* 陽性細胞は筋線維に沿って対称分裂する傾向にあった。移植実験から、Pax7 陽性 *Myf5* 陰性集団は Pax7 陽性 *Myf5* 陽性集団よりも自己複製能が高いことが示され、Pax7 陽性 *Myf5* 陽性集団は一過性に増殖する筋前駆細胞であり、Pax7 陽性 *Myf5* 陰性集団はより未分化の階層的上位に位置するサテライト細胞であると考えられた［14］。

Notch シグナルはサテライト細胞の自己複製を強力に誘導することが知られている。Pax7 陽性 *Myf5* 陰性の亜集団は Notch3 受容体を発現する一方、Pax7 陽性 *Myf5* 陽性の筋前駆細胞は Notch リガンドである Delta1 を発現する［14］。したがって、Pax7 陽性 *Myf5* 陰性細胞は、Pax7 陽性 *Myf5* 陽性細胞が発現する Delta1 によって Notch シグナルが入ることで自己複製が誘導されるといったメカニズムが提唱された［14］。さらに同グループは、Pax7 陽性 *Myf5* 陰性細胞は Wnt 受容体の Frizzled7 を高発現し、Wnt7a が Wnt/PCP 経路を介して対称分裂することも見出した［15］。細胞極性因子の１つである Van Gogh-like protein 2（Vangl2）を siRNA によりノックダウンすると、この対称分裂は抑制されることから、Vangle2 依存的な対称分裂は、Pax7 陽性 *Myf5* 陰性細胞の自己複製を促進し、サテライト細胞プールの維持に重要な役割を担うと考えられている［15］。

サテライト細胞の活性化時、MyoD は、分裂時に非対称に分配され、Pax7 陽性 MyoD 陰性となる自己複製細胞と Pax7 陰性 MyoD 陽性の筋前駆細胞が産出される［16, 17］。Tory らは、PAR 複合体である細胞極性因子の PAR3 および PKCiota の役割について調べたところ、PAR3 と PKCiota はともに筋前駆細胞へ非対称分配されることを見出した［16］。PAR3 は筋分化を促進するリン酸化 p38α/β MAPK と結合し、MyoD の転写を促進させる。一方、PAR 複合体が分配されない娘細胞は p38α/β MAPK のリン酸化は見られず自己複製する。siRNA により PKCiota をノックダウンすると筋分化は阻害された。したがって、PAR 複合体の非対称分配は活性化したサテライト細胞の自己複製細胞と筋前駆細胞産出のバランスを決定する重要なメカニズムであると考えられた［16］。しかしながら、本研究は *in vivo* での実験結果は示されておらず、また機能解析は主に筋芽細胞株を用いた結果であるため、今後より適切なモデルを使った詳細な解析結果が待たれる。

極性因子複合体の１つである Scrib 複合体の 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強力に抑制する「がん抑制遺伝子」として知られている。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［18］、Scrib 遺伝子のヘテロ欠損マウスは前立腺の腫瘍形成を促進することがわかっている［19］。我々は、サテライト細胞の運命決定における Scrib の役割について調べた［20］。サテライト細胞は活性化すると Scrib を発現増加し、第一分裂時、Scrib タンパク質は極性化され対称または非対称に娘細胞へ分配された（**図 3**）。増殖中のサテライト細胞は比較的低いレベルで Scrib を発現維持しており、myogenin を発現する筋分化決定細胞は Scrib を高発現していた。一方、Pax7 陽性 MyoD 陰性の自己複製細胞は Scrib の発現が消失していた。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た（**図 4**）。サテライト細胞の 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った。サテライト細胞に Scrib を過剰発現させても増殖が抑制されたことから、サテライト細胞の増殖状態の維持には Scrib の適度な発現量が欠かせないことが示唆された。また、Scrib を恒常的に発現させるとサテライト細胞の自己複製が阻害されることから、Scrib の喪失は自己複製の必須のステップになることもわかった。以上の結果から、Scrib は用量依存性にサテライト細胞の増殖、分化、自己複製の幹細胞の運命決定を巧妙に制御することで、骨

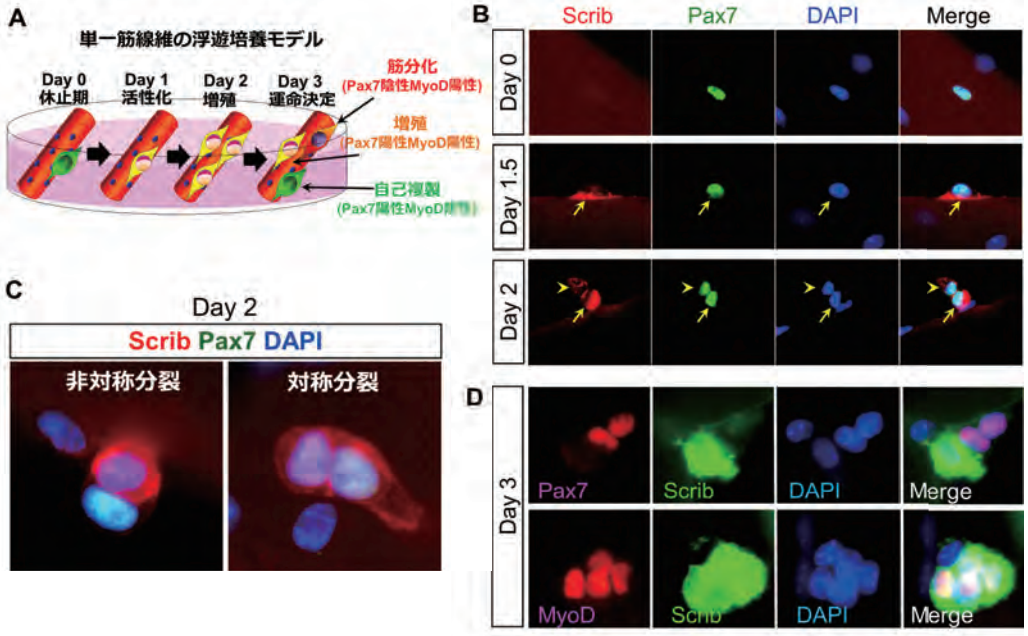


図３．単一筋線維の浮遊培養によるサテライト細胞の Scrib 発現動態

（A）単一筋線維の浮遊培養モデル。長趾伸筋から酵素処理により単一筋線維を単離し培養すると、筋線維上に存在するサテライト細胞は１日目に活性化、２日目には分裂、３日目には運命決定が観察される。（B）サテライト細胞の Scrib タンパク質の免疫染色。Day 0 の休止期の状態では Scrib は発現していない。1.5 日目の活性化時に Scrib は頂端側に発現し、２日目には非対称性または対称性に娘細胞に分配される傾向にある（C）。運命決定される３日目には Pax7 陽性の自己複製細胞においては Scrib の発現はみられず、MyoD 陽性の分化決定した細胞では高発現する［20］。

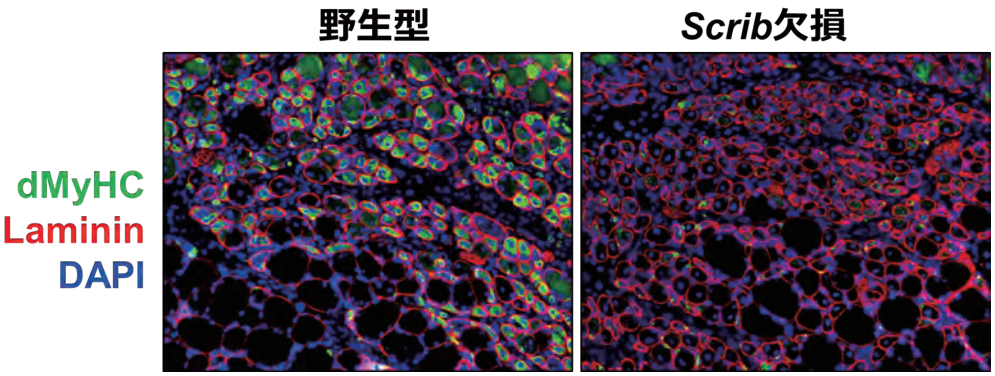


図４．Scrib 欠損マウスは筋再生不全である

薬剤注射による筋損傷後、野生型マウスでは多くの再生筋（緑：胎児型ミオシン；dMyHC）が見られるが、サテライト細胞特異的 Scrib 欠損マウスではほとんど見られない［20］。

格筋の再生において重要な役割を担うことが明らかになった（**図５**）［20］。

５．極性因子発現異常と筋病態

胞巣状横紋筋肉腫（Alveolar rhabdomyosarcoma, ARMS）は、思春期に発生頻度が最も高く、小児の体幹や四肢に好発する横紋筋肉腫であり、多くの場合、染色体転座による *PAX3-FKHR* あるいは *PAX7-FKHR* キメラ遺伝子の発現が認められる。最近、ARMS 患者の筋組織の悪性度に応じて PKCiota タンパク質が高発現することが報告された［21］。ARMS モデルマウスの筋組織においても PKCiota の顕著な発現が確認された。また C2C12 筋芽細胞株は比較的低いレベルで PKCiota を発現している一方、ARMS 由来細胞株は異常に高い。siRNA を用いて PKCiota をノックダウンすると、ARMS 由来細胞株のコロニー形成能は著しく低下したが、C2C12 筋芽細胞株では全く影響が見られなかった［21］。この結果は、PKCiota の高発現は他の上皮系がんと同様

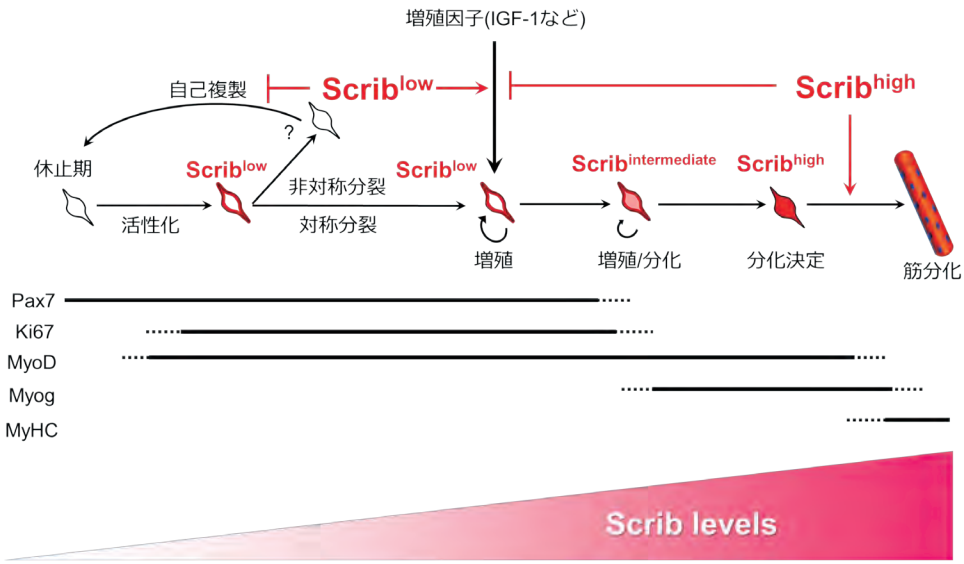


図５．サテライト細胞の運命決定における Scrib の役割

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［20］。

に ARMS においてもみられ、がん細胞の増殖能亢進に寄与していることを示唆する。ARMS 由来細胞は増殖能が亢進しているだけではなく筋分化が強力に抑制されているため、ARMS 由来細胞で高発現する PKCiota が筋分化能に与える影響については、今後の検討課題と思われる。

遺伝性筋疾患であるデュシェンヌ型筋ジストロフィー（Duchenne muscular dystrophy, DMD）は、筋形質膜裏打ちタンパク質であるジストロフィンの遺伝子変異・欠損によって骨格筋が脆弱化し、慢性的な筋損傷により重篤な筋量低下を招く。ジストロフィンの発見以来、ジストロフィンは成熟した筋線維にのみ発現していると考えられてきたが、活性化したサテライト細胞においても基底側に極性を持って発現することが最近報告された［22］。活性化サテライト細胞に発現する基底側のジストロフィンは極性因子の１つである Par1b と共局在を示し、頂端側には Par3 が局在化される（**図６**）。ジストロフィンは Par1b の発現を制御することで、サテライト細胞の非対称分裂を促進する。DMD モデルである *mdx* マウス由来のサテライト細胞は、ジストロフィンが欠損しているため、活性化後に Par1b および Par3 の極性化が起こらず、非対称分裂が抑制されている。そのため不

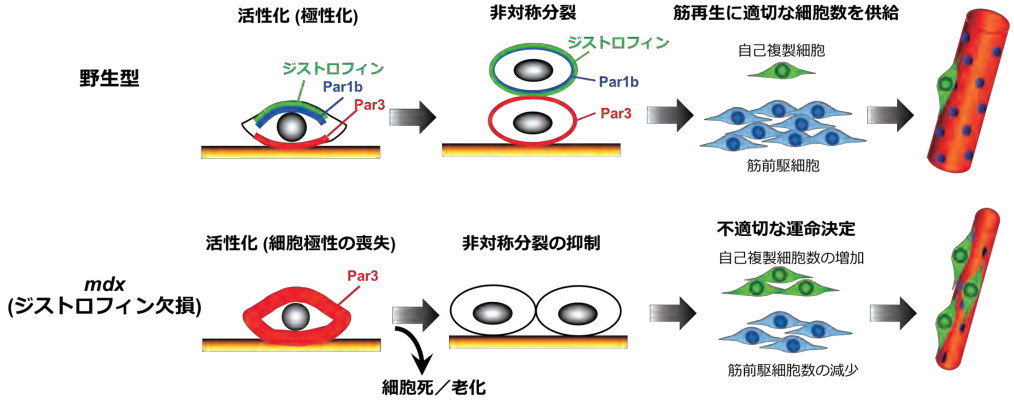


図６．活性化したサテライト細胞のジストロフィンは非対称分裂の極性化に重要である

野生型サテライト細胞は筋損傷後に活性化されると、基底（basal）側にジストロフィンと Par1b、頂端（apical）側に Par3 が局在するようになる。この極性化により非対称分裂が可能となり、筋再生に適切な割合で自己複製細胞と筋前駆細胞を産出する。mdx マウス由来のジストロフィン欠損サテライト細胞は活性化後に極性化が起こらず、非対称分裂が阻害される。また一部の細胞は細胞死あるいは細胞老化が誘導される。その結果、不適切な運命決定が起こり、過剰な自己複製細胞を産出する一方、筋再生に必要な筋前駆細胞数は減少する［22］。

適切な運命決定が起こり、過剰な自己複製細胞が産出される一方､筋再生に必要な筋前駆細胞数は減少する[22]。本所見は、これまで筋線維の脆弱化が主因と考えられてきたDMDにおいて、サテライト細胞の極性の喪失をともなう分裂異常がDMD発症の新たなメカニズムとなる可能性を示しており大変興味深い（**図6**）。

6．おわりに

本総説では、極性因子によるサテライト細胞の非対称分裂や運命決定制御について最近の研究成果を概説した。蓄積され始めた知見から、筋再生に必要な適切な数の筋前駆細胞と幹細胞プールを維持する自己複製細胞を同時に確保するために、極性因子による対称・非対称分裂を介した巧妙な仕組みが明らかになってきた。この対称・非対称分裂の動的バランスを司る仕組みは、筋損傷程度や筋再生中の各ステージにおいて時空間的に異なると考えられる。サテライト細胞が対称・非対称分裂を選択するバランスは筋再生能力を規定し、この長期的なインバランスは筋病態の発症につながると予想される。サルコペニア発症機序を理解するためにも、今後、極性因子の加齢変容について検討していく必要がある。

引用文献

[1] Blau HM, Cosgrove BD, Ho AT. The central role of muscle stem cells in regenerative failure with aging. Nat Med 2015；21：854-62.

[2] Cairns J. Mutation selection and the natural history of cancer. Nature 1975；255：197-200.

[3] Shinin V, Gayraud-Morel B, Gomes D, Tajbakhsh S. Asymmetric division and cosegregation of template DNA strands in adult muscle satellite cells. Nat Cell Biol 2006；8：677-87.

[4] Conboy MJ, Karasov AO, Rando TA. High incidence of non-random template strand segregation and asymmetric fate determination in dividing stem cells and their progeny. PLoS Biol 2007；5：e102.

[5] Rocheteau P, Gayraud-Morel B, Siegl-Cachedenier I, Blasco MA, Tajbakhsh S. A subpopulation of adult skeletal muscle stem cells retains all template DNA strands after cell division. Cell 2012；148：112-25.

[6] Yennek S, Burute M, Thery M, Tajbakhsh S. Cell adhesion geometry regulates non-random DNA segregation and asymmetric cell fates in mouse skeletal muscle stem cells. Cell reports 2014；7：961-70.

[7] Conboy IM, Rando TA. The regulation of Notch signaling controls satellite cell activation and cell fate determination in postnatal myogenesis. Dev Cell 2002；3：397-409.

[8] George RM, Biressi S, Beres BJ, Rogers E, Mulia AK, Allen RE, et al. Numb-deficient satellite cells have regeneration and proliferation defects. Proc Natl Acad Sci U S A 2013；110：18549-54.

[9] Yamanaka T, Ohno S. Role of Lgl/Dlg/Scribble in the regulation of epithelial junction, polarity and growth. Frontiers in bioscience :a journal and virtual library 2008；13：6693-707.

[10] Humbert PO, Dow LE, Russell SM. The Scribble and Par complexes in polarity and migration: friends or foes? Trends Cell Biol 2006；16：622-30.

[11] Halaoui R, McCaffrey L. Rewiring cell polarity signaling in cancer. Oncogene 2014.

[12] Dumont NA, Bentzinger CF, Sincennes MC, Rudnicki MA. Satellite Cells and Skeletal Muscle Regeneration. Comprehensive Physiology 2015；5：1027-59.

[13] Beauchamp JR, Heslop L, Yu DS, Tajbakhsh S, Kelly RG, Wernig A, et al. Expression of CD34 and Myf5 defines the majority of quiescent adult skeletal muscle satellite cells. J Cell Biol 2000；151：1221-34.

[14] Kuang S, Kuroda K, Le Grand F, Rudnicki MA. Asymmetric self-renewal and commitment of satellite stem cells in muscle. Cell 2007；129：999-1010.

[15] Le Grand F, Jones AE, Seale V, Scime A, Rudnicki MA. Wnt7a activates the planar cell polarity pathway to drive the symmetric expansion of satellite stem cells. Cell Stem Cell 2009；4：535-47.

[16] Troy A, Cadwallader AB, Fedorov Y, Tyner K, Tanaka KK, Olwin BB. Coordination of satellite cell activation and self-renewal by Par-complex-dependent asymmetric activation of p38alpha/beta MAPK. Cell Stem Cell 2012；11：541-53.

[17] Liu W, Wen Y, Bi P, Lai X, Liu XS, Liu X, et al. Hypoxia promotes satellite cell self-renewal and enhances the efficiency of myoblast transplantation. Development 2012；139：2857-65.

[18] Vaira V, Faversani A, Dohi T, Maggioni M, Nosotti M, Tosi D, et al. Aberrant overexpression of the cell polarity module scribble in human cancer. Am J Pathol 2011；178：2478-83.

[19] Pearson HB, Perez-Mancera PA, Dow LE, Ryan A, Tennstedt P, Bogani D, et al. SCRIB expression is deregulated in human prostate cancer, and its deficiency in mice promotes prostate neoplasia. J Clin Invest 2011；121：4257-67.

[20] Ono Y, Urata Y, Goto S, Nakagawa S, Humbert PO, Li TS, et al. Muscle stem cell fate is controlled by the cell-polarity protein scrib. Cell reports 2015；10：1135-48.

[21] Kikuchi K, Soundararajan A, Zarzabal LA, Weems CR, Nelon LD, Hampton ST, et al. Protein kinase C iota as a therapeutic target in alveolar

rhabdomyosarcoma. Oncogene 2013；32：286-95.
[22] Dumont NA, Wang YX, von Maltzahn J, Pasut A, Bentzinger CF, Brun CE, et al. Dystrophin expression in muscle stem cells regulates their polarity and asymmetric division. Nat Med 2015.

Muscle satellite cells and cell-polarity

Daiki Seko, Shizuka Ogawa and Yusuke Ono
Department of Stem Cell Biology, Atomic Bomb Disease Institute,
Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki 852-8523, Japan

Summary

Skeletal muscle tissue stem cells are satellite cells with remarkable regenerative capacity after muscle injury. Satellite cells are localized between the basal lamina and surface of myofibers, which is called the satellite cell niche. Accumulating evidence has demonstrated that cell fate decisions in satellite cells are influenced by the satellite cell niche through the polarized distribution of cell polarity proteins, controlling asymmetric cell division, which allows a stem cell to generate a daughter cell that self-renews and another cell that undergoes differentiation. Here we review recent progress in our understanding of the cell-polarity proteins and stem cell fate decisions in muscle satellite cells.

Keywords：Satellite cells, Asymmetric cell division, Skeletal muscle, Cell-polarity

白

基礎老化研究 40（1）; 27－33 , 2016

【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が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成る（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。

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

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

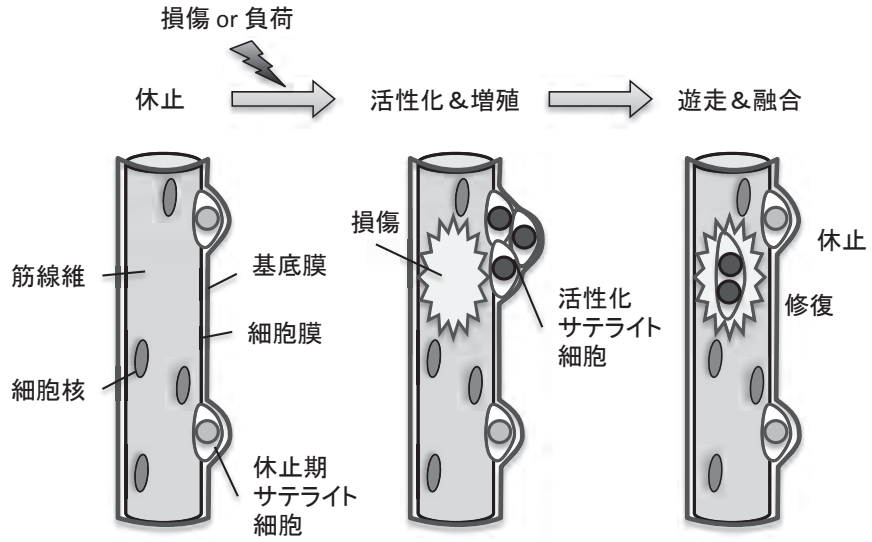


図１．筋再生時のサテライト細胞の振る舞い
サテライト細胞は筋細胞膜と基底膜の間に存在し、休止状態にある。筋線維が損傷するとサテライト細胞は活性化、増殖し、筋線維に融合して損傷部位を修復する。活性化したサテライト細胞の一部は休止状態に戻る。

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砕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。

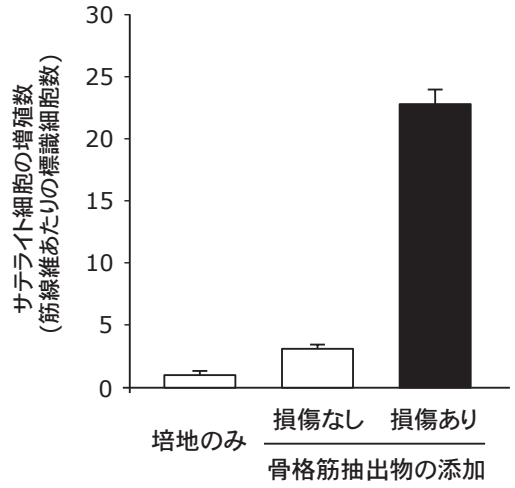


図２．骨格筋の抽出物の添加がサテライト細胞の増殖に及ぼす影響（文献 4 のデータを元に作図）

３．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）。

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

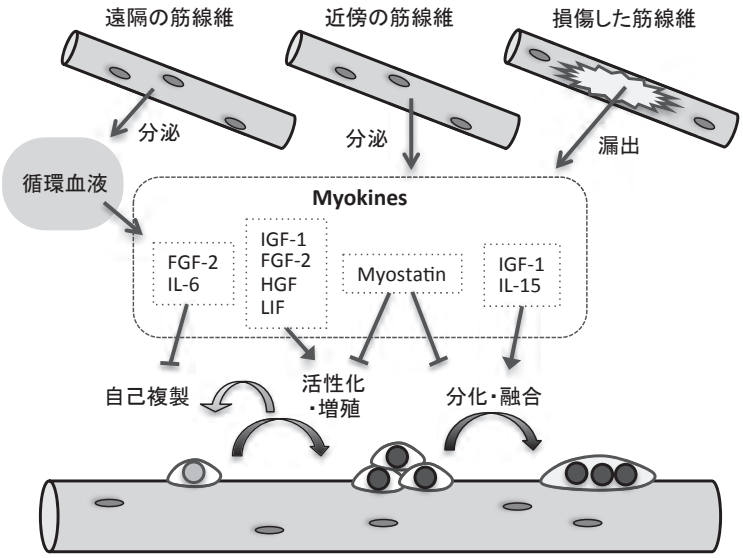


図３．サテライト細胞の機能調節に関わるマイオカイン

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、成長因子に応答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 p38α/βMAPK 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 期の間の細胞周期に入ることのできるこの予備的状態は G_{Alert} と表現された。Rogders 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, Feeback 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 Endocrinal 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

白

基礎老化研究 40（1）; 35－39 , 2016

【総説】

G-CSF による骨格筋再生

湯浅　慎介
慶應義塾大学医学部　循環器内科

要約

顆粒球コロニー刺激因子（Granulocyte-colony stimulating factor；G-CSF）受容体はマウス胎仔骨格筋前駆細胞や成体骨格筋再生過程に発現する。骨格筋損傷後に G-CSF 受容体は再生骨格筋細胞に発現し、G-CSF 投与により骨格筋再生が促進される。成体の骨格筋幹細胞である筋衛星細胞は通常は静止期にあるが筋損傷後には活性化し筋再生する。活性化衛星細胞において G-CSF 受容体は不均等に発現分布しており、G-CSF 添加や G-CSF 受容体欠損マウスの解析において、G-CSF は筋衛星細胞の長期維持に重要な役割を担っている。デュシェンヌ型筋ジストロフィーは、慢性筋傷害により病初期には筋衛星細胞の活性化により筋再生が起こるが、再生を繰り返した筋衛星細胞は徐々に老化･疲弊して筋再生が低下して病状が悪化する。筋ジストロフィーモデルマウスにおいて、長期 G-CSF 投与は長期の筋再生を促し治療効果を呈する。これらより G-CSF は筋衛星細胞に直接作用し筋損傷後の筋再生を調節している。

キーワード：Muscle, Satellite cell, G-CSF, Muscular dystrophy

1．はじめに

骨格筋細胞は全身の骨格に存在する筋肉を構成している細胞であり、筋肉の収縮や形態維持に関わっている。強い外傷や廃用症候群などの後天性筋傷害や筋ジストロフィーを始めとした先天性筋疾患などの筋疾患は数多くあるが、骨格筋にはある程度の再生能力があることから骨格筋再生療法開発の試みはあまり積極的にはなされてこなかった。しかしながら骨格筋再生能力も完全ではなく、これらの筋疾患は生活の質を著しく落とし、さらには呼吸筋傷害などから死に至ることもあり、現在では骨格筋再生療法の開発が望まれている。

成体においては筋線維の周囲に衛星細胞と呼ばれる骨格筋幹細胞があり、同細胞が筋損傷後の筋肉修復・再生を担っている。成体における骨格筋幹細胞から成熟骨格筋細胞への分化を制御する分子機序は胎仔正常発生時の骨格筋細胞分化・成熟に類似していることが広く知られている。すなわち成体における骨格筋細胞の再生現象を解明し再生療法を開発するためには、胎仔期の骨格筋細胞発生を紐解いていくことが重要である。骨格筋発生は様々な転写因子群により、筋細胞の分化・成熟が時間空間的に精密に制御されている。胎生中期の体節において骨格筋幹細胞が同定されるようになり、それらは Pax3 や Pax7 を発現し、続いて bHLH 型転写因子群 MyoD、Myf5、MRF4、Myogenin が順次発現し筋肉細胞として分化・増殖・成熟し成体に存在する大きな筋肉を形成していく。このような様々な転写因子群が順次発現し下流の骨格筋特異的遺伝子群の発現を調節し、骨格筋の幹細胞から増殖が活発な筋芽細胞そして成熟筋細胞へと分化していく。骨格筋再生療法の開発のためには、筋衛星細胞の維持機構、増殖機構、分化機構を正しく、そして深く理解していく必要がある。そこで胎生期の各分化段階にある骨格筋細胞に対して、どのような作用を有する物質が存在するかを発生学的見地から詳細に解析し、筋肉の増殖・分化促進因子の探索を行い、成体骨格筋再生へと応用していくことが可能であると考えられる。

連絡先：湯浅慎介　〒 160-8582
東京都新宿区信濃町 35
TEL：03-3353-1211（内線 62310）
FAX：03-3353-2502
E-mail：yuasa@keio.jp

2．G-CSF 受容体のマウス胎仔における発現

心筋細胞発生と骨格筋細胞発生において組織特異的に発現する様々な遺伝子、中でも分泌因子と受容体に着目しスクリーニングを行った結果、マウス初期胚において G-CSF（granulocyte-colony stimulating factor：顆粒球コロニー刺激因子）の受容体が発生中期胚の背側に存在する体節という組織で強く発現していることが判明した（1 - 3）。マウス胎仔胚における G-CSF 受容体の発現を Whole mount in situ hybridization 法により各種骨格筋

細胞マーカーの発現と比較したところ、骨格筋幹細胞の上位のマーカーである pax3 とは発現部位が一致しないが、骨格筋幹細胞から分化直後の筋芽細胞などで発現する myf5 や myoD の発現部位と類似していることが判明した（4）。さらに詳細な発現部位を免疫染色により検討したところ、体節の中でも Pax3、Pax7 を発現する骨格筋として最も未分化な集団ではなく、それらのすぐ内側の細胞集団である MyoD を発現し始める僅かに分化し始めた未分化骨格筋細胞特異的に G-CSF 受容体が強く発現していることが分かった。G-CSF 受容体の発現時期と部位から、G-CSF は骨格筋の最上位の幹細胞からわずかに分化した細胞において、分化や増殖などの機能に強く関与している可能性が示唆された。

３．G-CSF は筋芽細胞の増殖因子である

G-CSF は白血球の増加作用や造血幹細胞の末梢への動員作用などの血球系への強い作用が知られているサイトカインであるが、骨格筋に対する作用は全く不明であった。そこで in vitro において、骨格筋細胞に対して G-CSF がどのような作用があるかを検討することとした。マウス筋芽細胞の細胞株として知られている C2C12 細胞は通常血清濃度の状況下であれば増殖を続け未分化状態を維持するが、低血清濃度の状況では成熟骨格筋細胞へと分化することが知られている。C2C12 細胞を低血清状態で培養すると、培養初期の未分化筋芽細胞おいて G-CSF 受容体が発現しており、培養後期に成熟骨格筋細胞へと分化した際には G-CSF 受容体の発現が消失することが確認された。さらに G-CSF を培養液中に添加することにより、G-CSF 濃度依存性に未分化筋芽細胞の増殖が強く促されることが判明した。一方で培養液中に G-CSF 受容体の中和抗体を添加し G-CSF シグナルをブロックすると C2C12 細胞の増殖は抑制され、筋芽細胞の増殖に G-CSF は必須な因子であることが判明した。さらに C2C12 細胞の培養液中に G-CSF を添加すると、STAT3、AKT、ERK、JNK、p38 などのサイトカイン受容体の下流にあることが知られている細胞内シグナルが顕著に活性化されることが判明した。すなわち G-CSF は筋芽細胞特異的に細胞内シグナルを活性化することができることを意味している。これらのことから G-CSF は筋芽細胞の直接的な強い増殖因子であることが判明した。

４．G-CSF 受容体は成体骨格筋再生時の筋芽細胞に発現している

さらに胎生期と同様に G-CSF 受容体の成体における発現の有無を検証することとした。胎生期での観察から G-CSF 受容体は成熟骨格筋細胞や最上流の骨格筋幹細胞では発現しておらず、骨格筋幹細胞が分化し始めて増殖能を保持している筋芽細胞で発現が認められることが予想された。成体における筋肉細胞の再生能力は保たれているが、安静状態では筋肉の再生は起こっていず、静止期の骨格筋幹細胞：筋衛星細胞が少数いるのみで筋芽細胞もほとんど認められない。しかしながら様々な原因で筋肉が傷害された後には、速やかに筋衛星細胞が活性化され、分化・増殖し始め筋芽細胞を経て成熟骨格筋細胞となる。

成体での骨格筋再生現象を検討するために骨格筋傷害モデルを作製することとした。コブラ蛇毒に由来するカルジオトキシンは骨格筋細胞を選択的に傷害する物質であり、筋肉傷害に関する基礎的研究でよく用いられている。カルジオトキシンを筋肉内注射することによりマウス成獣骨格筋傷害モデルを作製し、G-CSF 受容体の発現を観察した結果、再生途中の骨格筋細胞（筋芽細胞）に特異的に G-CSF 受容体が強く発現していることが判明した。胎仔期での観察と同様に成熟骨格筋細胞では G-CSF 受容体は観察されなかった。これらより G-CSF 受容体は成体筋再生時の筋芽細胞に特異的に発現し、G-CSF が骨格筋再生に強く関与している可能性が示唆された。

５．G-CSF は骨格筋傷害後の再生を強く促す

G-CSF 受容体が筋芽細胞で発現しており、in vitro で筋芽細胞の増殖を強く促すことより、成体骨格筋再生時においても筋芽細胞を増殖させ再生を促進することが予想された。古くから知られていることだが成体における骨格筋の再生は個々の筋肉細胞を病理学的に観察することにより可能である。すなわち傷害を受けていない正常成熟骨格筋細胞は大型で辺縁に存在する核を有する。また再生骨格筋は、再生途中では小型円形であり、その核は中心に存在する。また再生骨格筋が成熟し大型の細胞になった後も核は中心に存在し、始めから傷害を受けていない骨格筋細胞との区別が病理学的に可能である。カルジオトキシンを筋肉内に投与し骨格筋傷害モデルを作成し、G-CSF を投与することで筋再生における G-CSF の効果を検討することとした。その結果、G-CSF 投与により、傷害部位において中心核を有する再生骨格筋細胞が顕著に増え、筋肉径が大きくなり、そして筋力が回復することが判明した。また G-CSF が骨格筋再生において必須な因子であるかを検討するために、G-CSF のシグナルが完全に欠損する G-CSF 受容体欠損マウスを用いて同様の解析を行った。その結果、G-CSF 受容体欠損マウスにおいては筋傷害後の骨格筋再生が大きく障害されることも判明した。すなわち骨格筋傷害後の再生において G-CSF が再生を強く促すと同時に、筋再生において必須な因子であることが判明した。

６．G-CSF は筋衛星細胞の不均等分裂に作用する

カルジオトキシンによる短期筋傷害モデルにおいて、再生筋芽細胞に G-CSF 受容体が一過性に発現し、G-CSF 投与により筋再生および筋力の回復を確認した。同研究において観察した再生筋芽細胞は、筋肉の幹細胞の最上流の幹細胞ではなく、筋衛星細胞の維持・増殖・分化における G-CSF の役割を理解するためには筋衛星細胞を直接観察する必要があると考えられた。筋衛星細胞は数が少なく組織切片における組織学的な詳細な観察は難しく、筋線維培養を行い観察した。ex vivo におけ

る筋線維培養は、in vivo における骨格筋傷害後の筋衛星細胞の挙動を反映することが知られている。すなわち in vivo における筋衛星細胞は通常状態では静止期にあるが、筋傷害後に活性化され分裂・分化していく。ex vivo における筋線維培養においても、培養直後から筋衛星細胞は活性化し in vivo における再生の過程をたどる。野生型マウスの筋線維を単離し０時間と６時間において、筋衛星細胞のマーカーである Pax7 と G-CSF 受容体の発現を観察すると、静止期（０時間）にある筋衛星細胞には G-CSF 受容体は発現していないが、活性化直後から G-CSF 受容体が発現し始めることが確認された（５）。さらに詳細に観察を進めると G-CSF 受容体の発現は、一部の活性化した筋衛星細胞においては細胞の片側に偏在し､不均等に分布していることが観察された。活性化した筋衛星細胞は分裂し、一部は静止期の筋衛星細胞に戻り、一部はさらに分化していくことが知られている。筋傷害後早期の並列した筋衛星細胞は Doubling cell と呼ばれ、筋衛星細胞の分裂直後の細胞であることが知られている。これらの一部の細胞には、片側の細胞にのみ G-CSF 受容体が発現し、さらに筋衛星細胞の分化マーカーである MyoD の発現細胞と共局在し、静止期に戻る細胞には発現しないことが判明した。これらのことより、静止期にある筋衛星細胞が活性化されると G-CSF 受容体を発現し細胞内に不均等に分布し、同細胞が分裂した際に G-CSF 受容体を発現している細胞は分化が進み、G-CSF 受容体が発現していない細胞が再度静止期に戻ることが示唆された（図１）。G-CSF が筋衛星細胞の population に影響を与えるかを確認するために ex vivo 筋線維培養において G-CSF を添加すると、静止期（Pax7+, MyoD−）、分化細胞（Pax7−, MyoD+）共に増加させることが判明した。さらに G-CSF 受容体欠損マウス (Csf3r -/-) の ex vivo 筋線維培養においては静止期（Pax7+, MyoD−）、分化細胞（Pax7−, MyoD+）共に減少することが観察された。これらのことより、G-CSF は G-CSF 受容体を介して各分化段階の筋衛星細胞の維持・増殖作用を有することが示唆された

７．G-CSF による筋ジストロフィー治療

G-CSF の ex vivo における筋衛星細胞の支持作用が確認され、in vivo における長期の骨格筋増殖作用が期待された。そこで、長期に渡り骨格筋再生療法が望まれる筋ジストロフィーの治療方法への応用を検討することとした。筋ジストロフィーモデルは筋肉細胞が慢性的に損傷を受け、筋衛星細胞が徐々に老化・疲弊することにより発症するとされている。筋ジストロフィーの中で最も多いデュシェンヌ型筋ジストロフィーは細胞骨格タンパクであるジストロフィンの変異により発症する。ジストロフィンに変異がある mdx マウスは、筋変性と再生の顕著な時期は３～５週齢に限定的に認められることが知られている。同時期には筋変性に続いて、多数の再生筋細胞（小型・円形・中心核細胞）が認められるが、変性と再生の顕著な時期は同時期に限定的であり、その後の筋力や生命予後にはほとんど影響がない。骨格筋再生における G-CSF の役割を明らかにするために、G-CSF 受容体欠損マウスと mdx マウスを交配して作製した G-CSF 受容体欠損 mdx マウスを用いて検討した。当初は G-CSF 受容体ホモ欠損 mdx マウスを作製して再生能の低下を確認する予定であったが、G-CSF 受容体ヘテロ欠損 mdx マウスにおいても著明な再生細胞の減少が認められた。さらに mdx マウスや G-CSF 受容体欠損マウス（ホモ、ヘテロともに）の生存率は野生型と同様であるが、G-CSF 受容体ヘテロ欠損（csf3r +/-）mdx マウスは生後５週齢にかけて半数以上が死に至ることが確認された。すなわち G-CSF シグナルが半分程度に低下すると、mdx マウスは死に至ることが分かり、G-CSF は筋ジストロフィーにおける骨格筋幹細胞の維持に必須な因子であるとわかる。

mdx マウスは筋変性や生命予後などの表現形が軽微であり、ヒト筋ジストロフィーに近いモデルを用いて解析を進めた。ユートロフィンはジストロフィンの相同遺

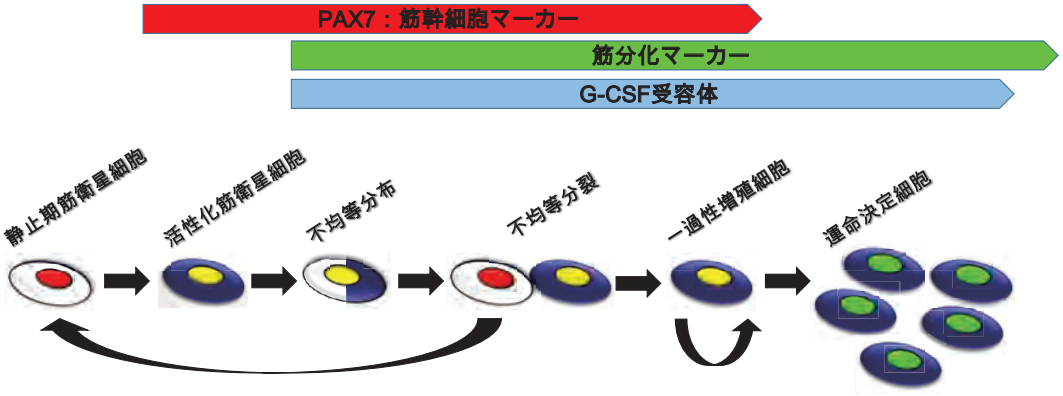


図１．筋衛星細胞における G-CSF 受容体の発現
G-CSF 受容体は静止期筋衛星細胞には発現しておらず、活性化筋衛星細胞に発現し始める。その後、幹細胞である筋衛星細胞は自己の維持のために再び静止期筋衛星細胞を作り出す。その過程でタンパクの細胞内における不均等分布とその後に起こる不均等分裂が重要である。G-CSF 受容体は不均等分布し、不均等に分裂後に保持される。

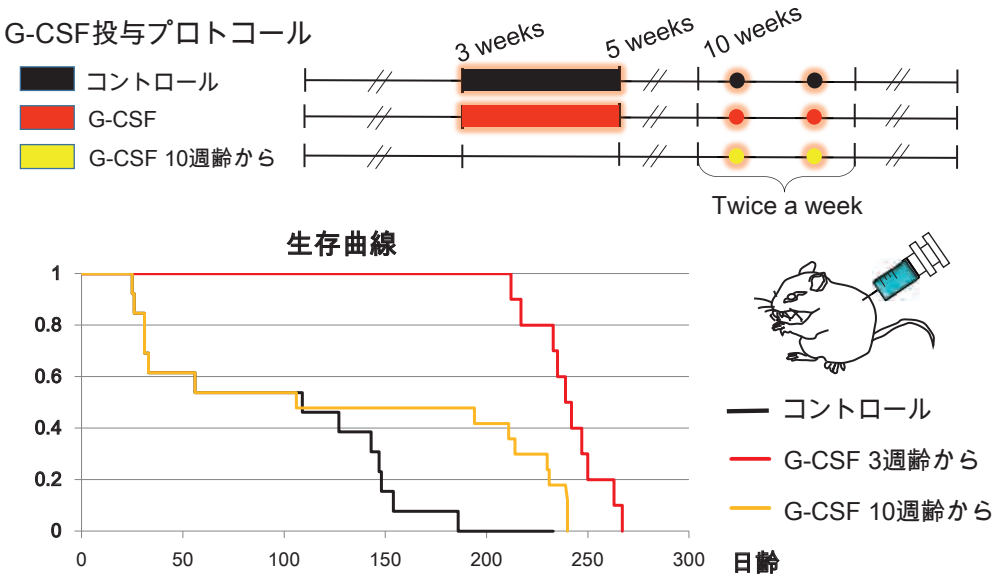


図１．重症筋ジストロフィーモデルマウスへの G-CSF 投与

重症筋ジストロフィーモデルマウスは、平均生存期間は約 100 日である。同マウスへ 3 週齢から G-CSF 投与、もしくは病状が進行した 10 週齢から投与し、生存期間を計測した。その結果、3 週齢から投与しても、10 週齢から投与しても、顕著な生存期間延長効果が認められた。

伝子として知られており、両遺伝子の欠損マウスはヒトと同様に重症筋ジストロフィーモデルになる。ジストロフィン、ユートロフィンの二重欠損マウスは筋傷害に対して筋肉の幹細胞が老化し再生能が低下し、6 ヶ月齢で全ての個体が死に至る。ここに G-CSF（２回／週）を腹腔内投与することにより、組織学的にも筋肉の再生が認められるが、その生命予後が明らかに改善することが確認された（図２）。これらより、mdx マウスおよびジストロフィン、ユートロフィン二重欠損マウスにおいて G-CSF は長期の強い筋再生効果を示し、筋衛星細胞を長期にわたり維持する効果が示唆された。

おわりに

本研究から成体骨格筋における G-CSF を用いた再生療法の開発に至る可能性が示唆された。本研究においては、カルジオトキシンや遺伝学的に筋損傷を来す筋傷害モデルを対象に G-CSF の再生作用を見たものである。ヒト筋ジストロフィーをはじめとした、治療法が無く緊急性の高い疾患が数多くあり、それらの疾患を対象に G-CSF の治療効果を検討していく必要がある。また G-CSF は長年、血液疾患などで臨床応用されているものであるので、安全性に関しては担保されており、より早期の臨床応用が期待できる。

参考文献

1. Yuasa S, Itabashi Y, Koshimizu U et al. Transient inhibition of BMP signaling by Noggin induces cardiomyocyte differentiation of mouse embryonic stem cells. Nat Biotech 2005；23：607-611.
2. Yuasa S, Onizuka T, Shimoji K et al. Zac1 Is an Essential Transcription Factor for Cardiac Morphogenesis. Circ Res 2010；106：1083-1091.
3. Shimoji K, Yuasa S, Onizuka T et al. G-CSF Promotes the Proliferation of Developing Cardiomyocytes In Vivo and in Derivation from ESCs and iPSCs. Cell Stem Cell 2010；6：227-237.
4. Hara M, Yuasa S, Shimoji K et al. G-CSF influences mouse skeletal muscle development and regeneration by stimulating myoblast proliferation. The Journal of Experimental Medicine 2011；208：715-727.
5. Hayashiji N, Yuasa S, Miyagoe-Suzuki Y et al. G-CSF supports long-term muscle regeneration in mouse models of muscular dystrophy. Nat Commun 2015；6.

Skeletal muscle regeneration by G-CSF

Shinsuke Yuasa M.D, Ph.D.
Assistant Professor
Department of Cardiology
Keio University School of Medicine

Abstract

Granulocyte colony stimulating factor receptor (G-CSFR) is highly expressed in somite of murine embryos and regenerating adult muscle after injury. G-CSF administration promotes skeletal muscle regeneration in murine skeletal muscle injury models. G-CSFR is asymmetrically expressed in activated satellite cells and G-CSF is critically involved in the maintenance of long-term satellite cell population. G-CSF administration significantly improved the long-term survival of murine model of muscular dystrophy.

Keywords : Muscle, Satellite cell, G-CSF, Muscular dystrophy

白

基礎老化研究 40（1）; 41－44 , 2016

【考察】

「筋サテライト細胞除去と骨格筋量に関する論文の考察」
－筋サテライト細胞の新たな可能性を探る－

本橋　紀夫
東京都健康長寿医療センター研究所　老年病態研究チーム

キーワード：筋サテライト細胞、老化、自己複製

１．はじめに

骨格筋は身体姿勢を維持すると共に、我々の日常生活動作において必要不可欠な臓器である。この骨格筋は２つの特徴がある。一つは、可塑性（肥大⇄萎縮）を有する事、すなわち骨格筋量が運動量によって変動する事である。もう一つは、優れた再生能力を有する事である。骨格筋は、筋疾患や過度のストレスによって傷害を受けると速やかに再生する。中心的役割を果たしているのが骨格筋組織幹細胞である筋サテライト細胞である。筋サテライト細胞は、通常は静止状態にあるが、傷害やストレスによって活性化し筋芽細胞となって増殖を始める。その後、増殖した筋芽細胞は互いに、或は傷害を受けた筋線維と融合し、新たな筋管を形成して筋を修復する。このように筋サテライト細胞は、骨格筋再生時に必須であると考えられる［１］。

筋サテライト細胞が消失するとどうなるのか？ 2011 年に Development 誌おいて、$Pax7^{CreER/+}$；$Rosa^{26DTA/+}$ マウス作出し Tamoxifen（以下 TAM）投与によって筋サテライト細胞を後天的に欠損させる実験が初めて発表された［２，３］。このマウス骨格筋に Barium chloride（$BaCl^2$）を投与して筋再生を誘導した結果、明らかな筋再生不全が認められ、筋サテライト細胞は、骨格筋再生において必須である事が証明された。骨格筋再生には造血幹細胞や間葉系幹細胞など、様々な細胞が関与している事がこれまで報告されているが［４］、やはり筋サテライト細胞が筋再生時には最も大きな役割を果たしていると言える。

そんな中、2015 年に「Inducible depletion of satellite cells in adult, sedentary mice impairs muscle regenerative capacity without affecting sarcopenia」という論文が Nature Medicine 誌から発表された［５］。この論文では、筋サテライト細胞の有無に関わらず加齢による骨格筋萎縮は等しく影響を受けると報告している。同様に Nature Communications 誌で発表された論文「Muscle stem cells contribute to myofibres in sedentary adult mice」においても、筋サテライト細胞欠損による筋線維サイズおよび筋線維タイプ変化の影響は、加齢時において認めなかった［６］。これらの結果を見る限りでは、正常骨格筋において筋サテライト細胞の必要性が低いと考えられる。しかし、本当に筋サテライト細胞は必要ないのであろうか？そこで本稿では、これまでに報告されている加齢と筋サテライト細胞に関する知見を述べ、それを踏まえて今回発表された論文について考察したい。

２．筋サテライト細胞と自己複製機構：筋サテライト細胞は老化するのか？

骨格筋再生においては、筋サテライト細胞が必須であるのは前述の通りであるが、どのように筋サテライト細胞数は維持されているのであろうか？活性化された筋サテライト細胞は増殖・分化をして筋管を形成する一方、一部の活性化筋サテライト細胞は再び静止状態に戻り（これを自己複製と呼ぶ）、次の事態に備える。筋サテライト細胞の自己複製機構に関する報告はこれまで多く発表されており、様々な因子によって制御されている事が明らかになっている［１］。例えば Notch シグナルやその下流の Hesr1/3 を欠損させたマウスでは、筋サテライト細胞の自己複製機構が低下し、筋サテライト細胞数が減少した［７- ９］。その結果、筋再生の不全・遅延が認められ、骨格筋再生には筋サテライト細胞を維持する自己複製機構が重要である事が示された。

筋サテライト細胞数が減少するイベントの一つとして知られるのが加齢である。加齢による筋サテライト細胞数の減少はヒト・マウスにおいて報告されており［10, 11］、加齢による筋サテライト細胞数の減少が、加齢時の筋再生遅延をもたらす要因の一つと考えられる。ではなぜ筋サテライト細胞は減少するのであろうか？その要因として、加齢に伴う自己複製能の低下が考えられ、これまでに複数報じられた［12-15］。

組織幹細胞は一般的に、加齢に伴い増殖・分化あるいは自己複製能が低下する事が知られている。2014 年

連絡先：本橋紀夫　〒 173-0015
東京都板橋区栄町 35-2
TEL：03-3964-3241（内線 4423）
FAX：03-3579-4776
E-mail：nmotoha@tmig.or.jp

Nature Medicine 誌において、老化マウス由来の筋サテライト細胞では p38-MAPK 経路が活性化しており、この経路を阻害する事で筋サテライト細胞の機能改善ができると報告された［13, 14］。加えて 2015 年には、老化マウス由来筋サテライト細胞で JAK-STAT 経路が活性化している為、この経路を阻害する事で筋サテライト細胞の自己複製能を改善できると報告された［15］。いずれの結果も、筋サテライト細胞の機能が加齢に伴い低下し、筋再生能低下をもたらすと報告している。

しかし一方で、筋再生能は加齢の影響は受けないとの報告もある。ヒト筋サテライト細胞は、若齢・老齢に関わらず同じような増殖・分化能を有し［16-18］、さらに 2013 年には、筋再生速度は遅くなるが、マウス老齢骨格筋においても確かに筋再生する事が報告された［19］。2015 年には、筋サテライト細胞は加齢しても増殖・分化能は維持されるが、筋サテライト細胞を取り巻く骨格筋内環境の変化が、骨格筋再生遅延を導いていると報告された［18］。以上のように、筋サテライト細胞自身が老化するのか、あるいは骨格筋内環境の老化によって筋サテライト細胞の働きが抑制されているのかは議論が分かれる。現時点で筋サテライト細胞が加齢によって老化するか否かを結論づけるのは困難である。

3．筋サテライト細胞は骨格筋老化に影響を与えないのか？　筋サテライト細胞は必要ないのか？

筋サテライト細胞が老化するか否かが議論になる中で、本稿で取り上げる Nature Medicine 誌で Fly らによって発表されたデータは非常に興味深い［5］。このグループは Pax7^{CreER}-DTA マウスを作出し、TAM 投与によって筋サテライト細胞を後天的に欠損させた。すると筋サテライト細胞欠損によるマウスの寿命への影響は認めなかった。更に TAM 投与後 1 ヶ月と 20 ヶ月のマウス骨格筋を比較し、加齢に伴う筋線維サイズや筋線維タイプの変化と、筋サテライト細胞との関連を調べた。その結果、筋サテライト細胞の有無に関わらず加齢に伴い筋線維サイズは両群共、等しく減少することが明らかとなった。また筋線維タイプ（速筋・遅筋）の割合にも変化は見られなかった。唯一認められた違いは、筋サテライト細胞が欠損した骨格筋では、加齢に伴って結合組織の割合が増加する事であった。同様の結果は、2015 年に Nature Communications 誌で Keefe らも報告している［6］。このグループも同様のマウスを用いて、12 ヶ月齢と 20 ヶ月齢のマウス骨格筋を検討した。その結果、筋サテライト細胞欠損による筋線維サイズおよび筋線維タイプ変化の影響は認めなかった。これらの結果は、筋サテライト細胞の欠損はサルコペニアによる筋萎縮および筋線維タイプの変化には影響を与えない可能性を強く示唆している。

しかし、Pax7^{CreER}-DTA マウスを用いた筋サテライト細胞欠損モデルには問題点もある。TAM 投与による筋サテライト細胞の除去が不完全（除去率 64-87%）な事である。TAM 投与で除去されなかった残り約 10-30% の細胞（或は Pax7 陰性筋サテライト細胞）が、除去された筋サテライト細胞の役割を補填すべく活発に機能している為、筋サテライト細胞欠損による筋線維サイズ低下あるいは筋線維タイプ変化が軽減された可能性は否定できない。しかし、わずかな筋サテライト細胞が筋線維サイズに影響を与える程に機能しているとも考えづらい。

それでは筋サテライト細胞は本当に必要ないのであろうか？通常、筋サテライト細胞が働くシチュエーション、つまり筋再生を必要とする機会は通常殆ど無いのであろうか？実はこれまでにいくつか興味深い報告もある。特別な運動や筋再生を誘導しない限り、マウス骨格筋における中心核線維数（再生筋線維で認められる中心核を有する筋線維）は、加齢しても殆ど増加しない［10, 19, 20］。すなわち筋再生は通常殆ど生じていない可能性が考えられる。加えて、殆どの運動はサルコメア構造が軽

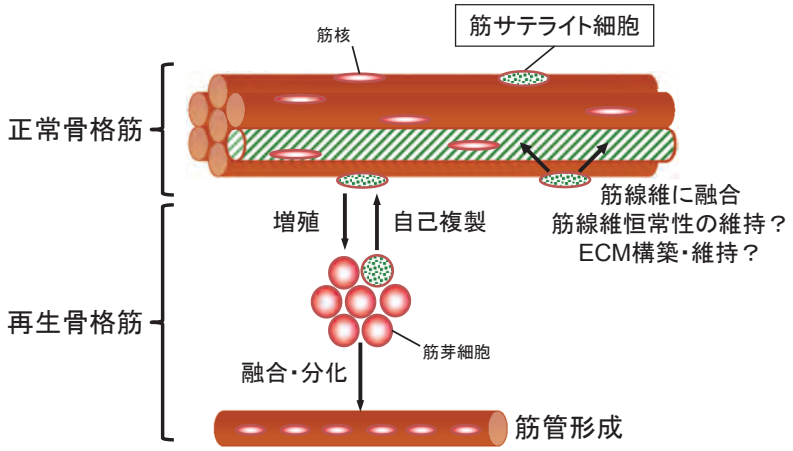


図１　骨格筋における筋サテライト細胞の役割
骨格筋再生時には、筋サテライト細胞は増殖および融合・分化し、新たな筋管を形成して傷害部位を修復する。一方、正常骨格筋においても筋サテライト細胞は筋線維に融合している事が示された（Keefe et al., Nat Commun, 2015）。筋サテライト細胞は、筋線維恒常性の維持あるいは細胞外マトリックス（ECM）構築に寄与している可能性が考えられる。

度に崩壊し筋出力を低下させるのみで、筋再生が生じる程の筋崩壊は惹き起こされにくいとの報告もある［21, 22］。Loenneke らの総説によると、ヒトに対して筋肥大を誘導するハードな筋力トレーニングを行ったとしても、肥大筋において傷害はほとんど認められないとまとめている［22］。これらを考慮すると、普段の生活においては筋再生を要するほど傷害を受ける機会が殆ど無く、筋サテライト細胞が、筋再生を目的として活性化される機会は少ないと考えられる。

では、なぜ筋サテライト細胞は成熟した骨格筋に存在するのであろうか？実は Nature Communications 誌で Keefe らはもう一つ非常に興味深い結果を示している［6］。このグループは $Pax7^{CreERT2}$-$Rosa^{mTmG}$ マウスを作出し、TAM 投与で Pax7 陽性筋サテライト細胞を GFP でラベルし、成熟筋線維に対して筋サテライト細胞がどの程度寄与しているかを追跡調査した。すると TAM 投与 12 ヶ月後では、筋線維全体の約 30%（横隔膜では約 70%）の筋線維が GFP 陽性であった。つまり、正常時においても筋サテライト細胞が筋線維に融合する事を示している。重要な事は、GFP 陽性筋線維において中心核線維は殆ど認めなかった事である。すなわち筋サテライト細胞は、筋再生時のみならず、筋線維の恒常性維持を目的として働いている可能性を示唆している。しかし正常骨格筋における筋サテライト細胞の役割は全く不明である。これら知見は非常に興味深く、筋サテライト細胞が正常筋線維において、再生以外にも異なる役割を果たしている可能性を示す一つの根拠になると考えられる。今後、筋サテライト細胞の更なる機能解明が求められる。

４．おわりに

超高齢化社会を迎える今日において、いかに骨格筋系を維持して寝たきりを防ぎ、健康寿命を延ばすかが大きな課題である。1961 年に Alexander Mauro 博士が筋サテライト細胞を発見して以降［23］、そのメカニズムが徐々に明らかとなり、骨格筋および筋サテライト細胞に対する理解も深まりつつある。同時に骨格筋を維持する為の栄養・トレーニング処方も開発されつつある。その一方で、加齢に伴い筋サテライト細胞は老化するか否か、加齢は筋再生不全をもたらすか否かは未だ議論の最中である。本稿で取り上げた２報は、これまでとは異なる、筋サテライト細胞の新たな役割を提示する可能性がある。正常骨格筋において筋サテライト細胞はどのような役割を果たしているのか？その機構が明らかとなれば、加齢に伴う筋サテライト細胞の減少要因や骨格筋内環境変化の要因も解明でき、更には加齢や寝たきりによる筋萎縮の予防・治療法開発にも繋がると考えられ、今後更なる研究の発展に期待したい。

［1］ Motohashi, N. and A. Asakura, Muscle satellite cell heterogeneity and self-renewal. ***Front Cell Dev Biol***, 2：1, 2014

［2］ Murphy, M. M., et al., Satellite cells, connective tissue fibroblasts and their interactions are crucial for muscle regeneration. ***Development***, 138：3625-3637, 2011

［3］ McCarthy, J. J., et al., Effective fiber hypertrophy in satellite cell-depleted skeletal muscle. ***Development,*** 138：3657-3666, 2011

［4］ Yin, H., et al., Satellite cells and the muscle stem cell niche. ***Physiol Rev***, 93：23-67, 2013

［5］ Fry, C. S., et al., Inducible depletion of satellite cells in adult, sedentary mice impairs muscle regenerative capacity without affecting sarcopenia. ***Nat Med***, 21：76-80, 2015

［6］ Keefe, A. C., et al., Muscle stem cells contribute to myofibres in sedentary adult mice. ***Nat Commun***, 6：7087, 2015

［7］ Mourikis, P., et al., A critical requirement for notch signaling in maintenance of the quiescent skeletal muscle stem cell state. ***Stem Cells***, 30：243-252, 2012

［8］ Bjornson, C. R., et al., Notch signaling is necessary to maintain quiescence in adult muscle stem cells. ***Stem Cells***, 30：232-242, 2012

［9］ Fukada, S., et al., Hesr1 and Hesr3 are essential to generate undifferentiated quiescent satellite cells and to maintain satellite cell numbers. ***Development***, 138：4609-4619, 2011

［10］ Shefer, G., et al., Satellite-cell pool size does matter: defining the myogenic potency of aging skeletal muscle. ***Dev Biol***, 294：50-66, 2006

［11］ Verdijk, L. B., et al., Satellite cells in human skeletal muscle; from birth to old age. ***Age (Dordr)***, 36：545-547, 2014

［12］ Day, K., et al., The depletion of skeletal muscle satellite cells with age is concomitant with reduced capacity of single progenitors to produce reserve progeny. ***Dev Biol***, 340：330-343, 2010

［13］ Bernet, J. D., et al., p38 MAPK signaling underlies a cell-autonomous loss of stem cell self-renewal in skeletal muscle of aged mice. ***Nat Med***, 20：265-271, 2014

［14］ Cosgrove, B. D., et al., Rejuvenation of the muscle stem cell population restores strength to injured aged muscles. ***Nat Med***, 20：255-264, 2014

［15］ Price, F. D., et al., Inhibition of JAK-STAT signaling stimulates adult satellite cell function. ***Nat Med***, 20：1174-1181, 2014

［16］ Alsharidah, M., et al., Primary human muscle precursor cells obtained from young and old donors produce similar proliferative, differentiation and senescent profiles in culture. ***Aging Cell***, 12：333-344, 2013

［17］ Barberi, L., et al., Age-dependent alteration in muscle regeneration: the critical role of tissue

niche. ***Biogerontology***, 14 : 273-292, 2013
[18] Ikemoto-Uezumi, M., et al., Pro-Insulin-Like Growth Factor-II Ameliorates Age-Related Inefficient Regenerative Response by Orchestrating Self-Reinforcement Mechanism of Muscle Regeneration. ***Stem Cells***, 33 : 2456-2468, 2015
[19] Lee, A. S., et al., Aged skeletal muscle retains the ability to fully regenerate functional architecture. ***Bioarchitecture***, 3 : 25-37, 2013
[20] Barns, M., et al., Molecular analyses provide insight into mechanisms underlying sarcopenia and myofibre denervation in old skeletal muscles of mice. ***Int J Biochem Cell Biol***, 53 : 174-185, 2014
[21] Grounds, M. D., Therapies for sarcopenia and regeneration of old skeletal muscles: more a case of old tissue architecture than old stem cells. ***Bioarchitecture***, 4 : 81-87, 2014
[22] Loenneke, J. P., et al., Does blood flow restriction result in skeletal muscle damage? A critical review of available evidence. ***Scand J Med Sci Spor***, 24 : e415-422, 2014
[23] Mauro, A., Satellite cell of skeletal muscle fibers. ***J Biophys Biochem Cytol***, 9 : 493-495, 1961

基礎老化研究 40（1）; 45－46 , 2016

【シンポジウム報告】

第 37 回日本基礎老化学会シンポジウム報告

樋口　京一
信州大学医学系研究科疾患予防医科学系　加齢生物学

2015 年 10 月 31 日（土）13：00 ～ 17：00 に第 37 回日本基礎老化学会シンポジウムを開催いたしました。今回のシンポジウムは基礎老化学会の改革の一つとして、地方大学の世話人・東京での開催を試みました。信州大学（松本市）では、2001 年 12 月 1 日（土）に第 23 回秋季シンポジウム「老化の可塑性；genomics と epigenetics」を、信州大学医学部付属加齢適応研究センター（現：医学系研究科疾患予防医科学系）のシンポジウムと市民公開講座「加齢と健康の科学；遺伝子と生活環境」との合同で開催いたしました。また、2008 年 6 月 12 日（木）～ 13 日（金）には日本基礎老化学会第 31 回大会を開催いたしました。松本市は風光明媚で素晴らしい都市だと自負していますが、日本の中心に位置し、新幹線もなく、航空便もごくわずかで、日本のどこから来ていただくにしても不便かと常々思っておりましたので、東京都健康長寿医療センター研究所で開催させていただきました。開催にあたって、多岐にわたるご協力をいただいた、石神昭人、遠藤昌吾、遠藤玉夫先生をはじめ、東京都健康長寿医療センターの多くの先生方に感謝いたします。ちょうど良い大きさの会場を準備していただき、56 名の参加がありました。

基礎老化研究の主要目的の一つは、「ヒトの老化や老化関連疾患のメカニズム解明とその抑制」です。そのために、我々を含めて多くの基礎老化研究者が様々な動物種を研究モデルとして使用しています。ちょうど基礎老化研究の『対談』（三井洋司先生企画）で「老化の生物モデルを縦横に斬り、考える！」（基礎老化研究 Vol. 38（3）：43-49, 2014）が動いていたこともあり、今回のシンポジウムのテーマを『モデル動物の多様性から探る老化現象の普遍性』といたしました。地球上には多種多様な動物が存在し、進化の過程で獲得した様々な生物学的特殊性を活用して、多様な環境に適応しながら生存しています。一方では、ヒトを含んだほとんどの動物に共通した生物学的普遍性が存在すると考えられています。しかし、老化とは、自然選択が及ばないため、多様性の増大が本質であるとも考えられます。今回のシンポジウムでは、代表的なモデル動物の研究者に、各モデル動物の生物学的特性を紹介していただき、その多様性から老化現象の普遍性を探ろうとしました。

シンポジウム前半では、生物学的基礎データに加え、老化に伴う変化に関するデータの蓄積があり、さらに、遺伝子改変動物作出技術が確立しているため、多くの老化研究で用いられてきた「線虫」、「ショウジョウバエ」、「マウス」、「ラット」の代表的研究者に講演をお願いしました。「線虫」に関しては、石井直明先生（東海大学医学部）が線虫を用いた老化研究の歴史と現状を俯瞰した後に、先生が発見された酸素に感受性を示す突然変異体とその原因遺伝子（電子伝達系複合体 II のサブユニットである SDHC）について、線虫、培養細胞、マウスモデルを用いて、「酸素が老化及び疾患の重要な一因である」という仮説の普遍性について、報告されました。「ショウジョウバエ」については、相垣敏郎先生（首都大学東京）がショウジョウバエのモデル生物としての特性（世代時間が短く低コスト、多数のヒトと共通した遺伝子、分子生物学的技法の高度な発達）について紹介した後に、食事条件とショウジョウバエの「代謝や老化、寿命」について最近の研究を紹介されました。特に、脂肪代謝の重要性について、異なった食事条件が代謝や表現型に与える影響を、解糖系、TCA 回路、脂肪酸 β 酸化経路などにかかわる遺伝子を機能破壊した変異体や、メタボローム解析を用いて解析した研究成果を発表していただき、感銘を受けました。「マウス」に関しては、島田厚良先生（愛知県心身障害者コロニー）が、マウスにおける「脳と全身の免疫系細胞の相互作用の老化にともなう変容」についての最新の研究成果を、美しい顕微鏡像と分かりやすい図で報告されました。「脳細胞と免疫細胞は近接して細胞間相互作用を行う」という仮説を、GFP 遺伝子導入マウス骨髄由来細胞が脳実質の特定部位へ進入し、ミエロイド系などに分化することで実証されました。さらに、老化促進モデルマウス SAMP10 系ではより多くのドナー骨髄由来細胞がより広範な脳実質へと進入することを示し、SAMP10 に生じる神経変性に随伴して、脳と免疫系のシステム間相互作用が活発になっていることを示唆されました。「ラット」について、千葉卓哉先生（早稲田大学）が、実験動物としてのラットの歴史と特性について概観し、その後、ラットを用いた寿命制御シグナル、特に食事制限（CR）の抗老化作用に関する最新の研究について紹介されました。GH antisense Tg ラット、Zucker obese ラットなどを用いて、CR の効果のメカニズムとしてニューロペプチド Y（NPY）や、糖・脂質代謝に影響を与える物質の関与を示唆されました。

老化研究分野においては、老化の本質や機構の解明に通じる、新たな老化モデル動物の探索・開発が期待されています。シンポジウム後半では、大きな可能性を有した老化モデル動物として、わが国が研究の中核であるモデル動物、「ハダカデバネズミ」と「コモンマーモセッ

ト」についてご講演をお願いいたしました。「ハダカデバネズミ」に関しては河村佳見先生（北海道大学）が30年という長寿命、極端な腫瘍抵抗性などの驚くべき生物学的特性と飼育方法について紹介された後に、培養細胞レベルでの老化特性、がん化耐性、特に細胞老化による、非常に高い細胞死の誘導について発表されました。続いて、佐々木えりか先生（実験動物中央研究所）が遺伝子改変動物が作製可能な霊長類の実験動物として注目を集めている「コモンマーモセット」（Sasaki E et al Nature 2009）について、生物学的及び実験動物的特性について紹介され、特に、神経変性疾患である、パーキンソン病のモデルとしての遺伝子改変マーモセットの作成と病態について詳しく紹介されました。この２種のモデル動物に関しては参加者の皆さんも興味津々で、多くの質問と討論がありました。

最後に、後藤佐多良先生（順天堂大学）にまとめの発表をしていただきました。このようなモデル動物の特性と限界を理解した上で、どのように用い、どのように解釈し、最終的目標である「ヒトの老化や老化関連疾患のメカニズム解明とその抑制」にたどり着くのか、じっくりと考え、討論するきっかけとするべきだとのご指摘をいただいたと考えております。この点に関しては十分な準備や時間がなく、申し訳なかったと反省しております。

このシンポジウムが一つの機会となり、様々な実験動物を使い、また使おうとする研究者が増加し、情報交換や共同研究が発展することを祈念いたします。

シンポジウムの様子（左；千葉先生、右上；河村先生、右下；佐々木先生）

基礎老化研究 40（1）; 47－48 , 2016

【大会見聞録】

第 10 回アジア・オセアニア老年学会議に参加して

加賀美　弥生
東京都健康長寿医療センター研究所

2015 年 10 月 19 日から 22 日まで、タイ王国北部の古都チェンマイにおいて開催された第 10 回アジア・オセアニア老年学会議（IAGG2015）に参加いたしました。チェンマイはエネルギッシュな雰囲気のバンコクとは異なり、落ち着いた感じのする街で、昭和時代の風景を思い起こさせます。学会会場はチェンマイ中心部から少し離れたところにあり、行き帰りにはソンテウという乗合タクシーを愛用しました。赤い小型トラックに長椅子と赤い屋根がついていて、正面から見ると霊柩車のような姿をしています。料金は運転手さんと交渉。街を眺めると、走っているのは日本車が大多数です。所々に国王や王妃の写真が飾ってあり、王室に対する一方ならぬ尊敬の念が表わされています。タイは 19 世紀に周辺諸国が軒並み欧米列強に植民地化されていくなか、独立を維持しました。隣国ビルマとベトナムがそれぞれイギリス領、フランス領になって、強国に挟まれたという地理的な状況に加えて、国王ラーマ５世が外交力を発揮し、また国内にあっては近代化を進めたことが、独立を維持できた背景にあったようです。日本が文明開化で近代化に邁進している頃、タイも近代化に奮闘していたと思うと「同志よ！」と呼びかけたくなるようなシンパシーを感じます。もちろん私はその頃生まれてはいなかったのですけれど。ちなみにラーマ５世のお名前が Chulalongkorn で、今回の大会長を務めた Jitapunkul 教授が教鞭をとっておられるタイを代表する大学の名前の由来になっています。

さて、大会には日本、オーストラリア、タイを中心に 1,115 人の研究者が集まり、“Healthy Aging Beyond Frontiers”をテーマに、社会政策などの政治的問題から高齢者の社会参加、介護分野、認知症や心疾患、虚弱などの老年医学、生物学的基礎研究など幅広い分野の研究発表が行われ、活発な議論がなされました。大会の規模がさほど大きくなく、基礎研究もセッションの分野が細分化されていない、というかできない分、様々な研究を拝聴できる楽しい機会でした。惜しむらくは私の英語聞き取り能力が今少し…以下略します、お察し下さい。ともあれ、地元タイからの参加者の研究を一部ご紹介いたします。Mahidol 大学の Govitrapong らはメラトニンに着目した研究を精力的に行っています。一例として、メラトニンがレセプターを介して IκB の分解を抑制し、NF-κB の核内移行を阻害することで慢性炎症に対して保護的に働くことを明

オープニングセレモニーの様子

らかにしています。メラトニンは加齢によって減少することから、脳の老化とメラトニンとの関連が示唆されます。また、Chulalongkorn 大学の Mutirangura らは、エピジェネティックな DNA の脱メチル化がゲノムの不安定性に関わるしくみを研究しており、加齢によりゲノムのメチル化が減少すること、繰り返し配列 Alu のメチル化レベルが細胞の増殖や新生児の成長速度に影響を与えることを明らかしています。さらにある種の endogenous DNA double strand breaks（EDSBs）周辺の高度なメチル化が正常な EDSBs の維持に関与する可能性を示しました。他にも日本をはじめ韓国、インド、ロシア等の研究者らによる興味深い発表がたくさんありました。2050 年には韓国、中国、タイ、ベトナムでも日本を追うように高齢社会を迎えることが予想されています。日本だけでなくアジア・オセアニア各国においても老化研究の重要性が増していることを実感しました。

民族衣装を着たモデルの方たちとともに。左右から２番目は一緒に参加した健康長寿医療センター薬剤科のスタッフ、石神理事（左から３番目）、筆者（左から４番目）

基礎老化研究 40（1）; 49－50 , 2016

【学会報告】

Biology of Ageing Scientific Conference

杉本　昌隆
国立長寿医療研究センター

2015 年 10 月 22 日から 24 日まで、シンガポールで老化の基礎分野を中心とした会議が開催されました。前日までタイで IAGG シンポジウムが開催されており、どちらに参加しようかと迷ったのですが、ベーシックサイエンスにフォーカスを当てたシンガポールでの会議に参加することにしました。シンガポールを訪れるのは私にとって今回が初めてで、覚悟していたよりも蒸し暑く、汗をかいても戸外では全く乾かなかったのには参ってしまいました。さらに滞在中はインドネシアからくる haze の影響で視界が極めて悪いという状況でしたが、それでも町並みは非常に美しく、機会があればゆっくりと観光してみたいと思いました。

会議への参加者は 200 名程度と、比較的小さい規模で開催されましたが、老化基礎科学分野をリードする多くの研究者を海外から招待し、さらに開会式ではシンガポールの保健省大臣がスピーチを行うなど、老化研究に対してシンガポール当局が力を入れているのが良くわかりました。残念だったのは、シンガポール国外においてこの会議に関する周知が殆どされておらず、一般の参加者のほとんどがシンガポール在住の研究者であったことでした。私自身も、この会議については知人から聞いて偶然知ったので参加することができたのですが、せっかく大金をかけて多くの著名な研究者の講演を聞けるめったにない機会なのに勿体ないと思わざるを得ませんでした。

初日のセッションは夜に開始され、基調講演として Albert Einstein 大学 Aging Research Institute 所長の Nir Barzilai 博士が、百寿者に多く存在する miRNA と IGF シグナルとの関連について主に発表をされました（元々は Oxford 大学の Linda Partridge 博士が講演される予定でしたが急遽変更になりました）。

２日目以降は露骨に人が減って百名弱の参加者しかいませんでした。この日は、一般参加者の発表（口演、ポスター）を含め、応用研究よりのセッションが行われました。午後には特に介入研究に関する講演と発表が行われ、ここでは Washington 大学の Luigi Fontana 博士と Buck Institute for Aging Research の Judith Campisi 博士の招待講演が行われました。Campisi 博士は、SASP（senescence-associated secretory phenotype）を提唱した研究者であり、本講演では昨年末に Developmental Cell 誌で発表された老化細胞を排除可能なマウスから得られた研究成果について、未発表データを含めて発表されました。私の研究室でも全く同じコンセプトのマウスを作製していたので（現在投稿中）、彼女の仕事には特に注目していたのですが、中でも老化細胞を排除する事により癌転移が抑制されるという私たちも発見していた現象と全く同じことにも触れていた事に大変ショックを受けてしまいました。間の悪いことに、彼女の講演の直後に一般口演として私の発表があり、ショックのあまり元気のない発表をしてしまいました。彼女とは色々と話

（写真）Biology of Ageing organizing committee と招待講演者たち

をしたかったのですが、残念な事にこのセッションが終わったら会場から姿を消してしまい、最終日も会場には現れませんでした。

最終日（３日目）は細胞老化のセッションと老化と代謝制御に関するセッションが開かれました。細胞老化のセッションでの招待講演には Stanford 大学の Thomas Rando 博士が含まれていました。同博士は parabiosis モデルから得られた知見や、筋幹細胞の加齢に伴うエピジェネティックな変化に関する研究成果について、これまでに既に誌面で発表されたデータをもとに発表されました。夕方にはセッションは終了して Farewell パーティーが開催され､夜中の便で慌ただしく帰国しました。

以上、短い期間でしたが非常に濃密な会でした。この会議は今後も開催され、２年後には欧州での開催を計画していると伺いました。シンガポールという日本からも近い場所だったので参加しましたが、日本から欧州まで行ってこの会議に参加する価値があるかは疑問です。できればアジア地区で継続してこのような会を開催し、日本からも積極的に関与することを希望します。

基礎老化研究 40（1）; 51 , 2016

【専門書紹介】

「Aging Mechanisms：Longevity, Metabolism, and Brain Aging」

Nozomu Mori, Inhee Mook-Jung（eds.）（Springer）

森　望

長崎大学・医学部・神経形態学（第一解剖）

国立長寿医療研究センター（NILS）から長崎へ移って 12 年が過ぎた。長崎は日本の西海岸である。韓国、中国に近い。飛行機の機内誌の地図でみると、意外にもソウルと大阪がほぼ等距離にある。東京は、はるかに遠い。そんなこともあって、長崎大に移ってからは、私にとっての「海外」はそのほとんどが韓国と中国になった。

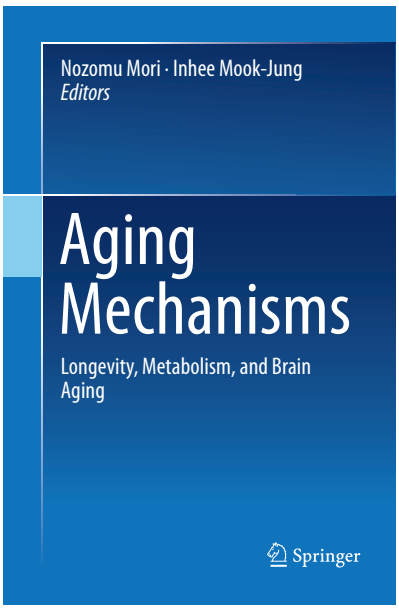
2006 年 の 春 に Asian Aging Core for Longevity（AACL）というディスカッションフォーラムを立ち上げた。小規模ながら、韓国と中国の老化研究者を招待して、長崎湾にうかぶ小島、「伊王島」で第一回目の AACL の会合を開いた。現理事長の下川先生が大会長として開催された第 29 回日本基礎老化学会のすぐあとに、サテライトの形でプチリゾートのホテルで自由闊達な議論をした。この形式は多くの研究者に喜ばれた。

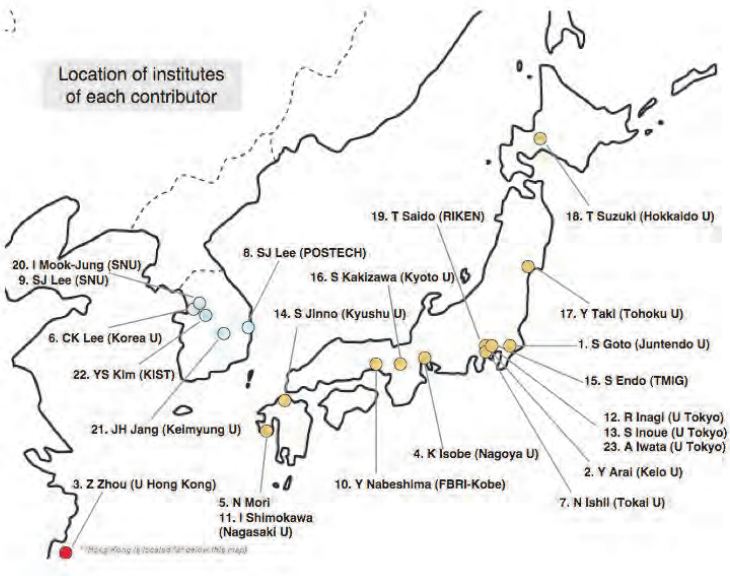
それからほぼ毎年のように、長崎、ソウル、福岡、ソウル、京都、チェジュ、大阪、等々で AACL と冠した会合を 10 回開いて、多くの老化研究者の研究交流と情報交換を支援した。最初は手弁当だったが、後半の五年間は幸い日本学術振興会から「アジアアフリカ研究教育拠点形成事業」に採択され、世話役として機能するのは正直大変ではあったが、日韓の老化研究の推進に、いや少なくとも刺激を与える、元気づける、その役割は大いに果たしたと思う。

老化の分野でのこの AACL の日韓連携に関わった研究者の総数は百人を越える。そのすべてではないが、23 名の PI がそれぞれの研究室での最新知見に関わる総説を提供している。長崎の森とソウル国立大学のインヒー・ムク - ジュンが編集した。本の表紙とチャプター執筆者がわかる地図を下に添付している。

最初に後藤佐多良先生による種々の老化学説の俯瞰的レビューに始まり、そのあとは全体を大きく 6 つの領域に分けて、ヒトの百寿者研究とプロジェリア、幹細胞や培養細胞やデル生物での老化研究、代謝系を中心とする組織老化、さらに老化脳における形態的また生理的変化、アルツハイマー病脳、そして最後にはそれら老年性神経変性疾患への対処法まで、一部香港の研究者を含めながらも、日韓の主要な研究室でのごく最近の発見を中心に、それぞれの研究の周辺状況を整理している。

寿命制御、代謝制御、そして老化脳の先端的研究について、日韓での研究動向を手短に理解するにはうってつけの本であり、また手近な共同研究先を探すにも便利な情報源になる。大学院生や若手研究者の勉強にも役立つだろうし、老化研究を進める研究室、ならびに大学の図書館には是非一冊備えていただきたい老化研究の専門書である。





http://www.springer.com/us/book/9784431557623
Hard cover $209 ; eBook $159（Springer）（2015）

基礎老化研究　第40号　第1号

平成28年（2016）1月25日

発 行 者　日本基礎老化学会
〒173-0015　東京都板橋区栄町35－2
東京都健康長寿医療センター研究所内
電　話　03－3964－3241

編　　集　編集委員会

印 刷 所　コロニー印刷

ISSN 0912－8921

基礎老化学会サーキュラー　第104号

日本基礎老化学会　Japan Society for Biomedical Gerontology
２０１６年1月２５日　発行

【基礎老化研究誌は全会員へオンライン版の配付となりました】

冊子体購入希望の方は、事務局にお知らせください（secretariat@tmig.or.jp）。年会費に印刷費・送料を加えた金額を支払う事で、今まで通り冊子体をお手元にお届けします。金額等については、下記【抄録の冊子体購入について】をご覧ください。

オンライン版講読には、パスワード等が必要です。年会費請求時（４月）に 2015 年度の閲覧用パスワード等を同封しましたが、不明の時には所属・会員番号を添えて事務局にお尋ね下さい。

【事務局より】

本会事務局の連絡先は以下の通りです。
入会・退会・ご所属（連絡）先変更届・年会費等のお問い合わせは以下へお願いします。

〒 173-0015
東京都板橋区栄町 35-2
東京都健康長寿医療センター内
　日本基礎老化学会事務局
E-mail：secretatiat@jsbmg.jp
Fax：03-3579-4776（日本基礎老化学会宛てと明記してください）

【会誌の冊子体購入について】

今年度より『基礎老化研究』のオンライン化が正式に開始されております。

つきましては冊子体購入希望の可否をまだ学会事務局に連絡されていない方は、お早目に E-mail にてお知らせください。購入を希望されない場合でもその旨を明確にしたいため、連絡を頂けますようお願いいたします。

なお冊子体購入希望の場合は各年会費の他に
年間購読料として別途￥5,500-（会員特別価格 / 送料込 / 年３回発行分）を納入頂きます。
大会抄録は、大会時に抄録集として独立して冊子体を作成します。詳細は大会開催の案内をご覧下さい。

【会費納入のお願い】

会費は正会員 7,000 円／年、理事 10,000 円／年、評議員 8,000 円／年、学生会員 2,000 円／年です。

※学生会員は年に１度（年度初め）学生であることを証明できる書類を提示してください。
大会に参加される場合は事務局受付での掲示も可。

H27 年度分までの年会費を未納の方は以下の指定の口座にお早目にお納めください。
未納分が不明な場合は、事務局までメールにてお問い合わせください。

＜銀行振込の場合＞
銀行振込の場合は、振込者の名前が事務局に通知されません。
お手数ですが、振込後、事務局（上記アドレス）までお知らせください。
みずほ銀行　（銀行コード　0001）　大山支店　（支店番号　628）
普通口座　口座番号　1034063
名前　（口座使用者）：　日本基礎老化学会

＜郵便局の場合＞
通信欄に会員番号、お名前、お支払いいただく年度分をご記入ください。
口座記号番号：　00170-3-46043
加入者名：日本基礎老化学会

※他金融機関からゆうちょ銀行に振り込む際の振込用口座番号
〇一九（ゼロイチキュウ）店　　当座　0046043

【日本基礎老化学会入会のご案内】
入会希望の方は、日本基礎老化学会 HP (「入会・その他のご案内」より) から入会申込書をダウンロードし、記入の上、事務局まで郵送または E-mail に添付してお送りください。
学生会員希望の場合は、申込時に学生であることを証明出来る書類を PDF ファイルで添付してください。

【日本基礎老化学会の賛助会員入会のご案内】
日本基礎老化学会では、科学研究を通じて高齢化社会に寄与することをめざしています。学会の活性化や会誌の充実に努め、さらに、その基盤の強化をはかるべく、個人や企業を対象にして広く賛助会員を募っています。
会費は一口　５万円／年です。

賛助会員をご希望の方は HP の入会申込書をダウンロードして学会事務局にお送りください。

※『寄付』ではなく『会員』として参加していただくことになりますので、退会をご希望の際には退会届の提出が必要となりますのでご留意ください。

【基礎老化研究誌に広告をご希望の方へ】
基礎老化研究誌では広告を募集しています。
１ページ５万円で毎号年３回掲載します。ご希望の方は学会事務局にメールにてお問い合わせください。

【退会に際してのご注意】
退会の処理を適正かつ厳密に行うために、下記の事項をお守りください。
(1) 退会をご希望の際は、ご自身の署名と捺印のある退会届（書式自由）を事務局まで、郵送してください。
ただし、お急ぎの場合は E-mail による退会手続きも受け付けております。
本学会 HP より退会届をダウンロードしてご記入の上、E-mail に添付していただくことも可能です。

⑵ 日本基礎老化学会の会計年度は4月1日～3月31日となっています。
従いまして、退会時が年度途中の場合でも、その年度の年会費はお支払いいただくことになりますのでご了承ください。
2016年3月で退会予定の方は、お早目にお知らせください。

【E-mailについて】
学会事務局と会員の皆様との連絡や役員選挙等にE-mailを活用しています。
E-mailアドレスの届出がお済みでない方、アドレス変更をされた方は、必ず事務局に報告してください。

【入退会、休会、住所等の変更、会費等】
入退会、休会、住所変更、会費、その他不明な事がありましたら、遠慮なく事務局へお問い合せください。
また、大学等の研究室を離れた会員については、上司や指導教官から事務局へ連絡をいただけると大変助かります。

日本基礎老化学会　年会　今後の予定

第39回（2016年）日本基礎老化学会大会：
大 会 長　石井直明（東海大学医学部　教授）
副大会長　西崎泰弘（東海大学医学部　教授・付属東京病院　副院長）
（単独開催）
2016年5月27日（金）、28日（土）
伊勢原市民文化会館（神奈川県）

第40回（2017年）日本基礎老化学会大会：
大 会 長　丸山光生（国立長寿医療研究センター研究所　副所長）
（7学会合同会）
2017年6月14日（水）～16日（金）
名古屋国際会議場（名古屋市）

その他の関連学会開催予定

World Congress of Gerontology and Geriatrics（4年ごとに行われる世界規模の大会）
2017年
The 21st World Congress of Gerontology and Geriatrics (IAGG 2017)
Date; July 23-27, 2017
Place; Moscone Center in San Francisco, CA, United States.

web site; http://www.iagg2017.org/en/

2021年
Buenos Aires, Argentina

【会員異動と会員数】

平成 27 年 8 月 6 日～平成 27 年 11 月 25 日

（入会者）

氏名	所属	〒	住所
藤田　元道	東京理科大学薬学部 分子病態学研究室	278-8510	野田市山崎 2641

（所属変更）

氏名	所属	〒	住所
安田　邦彦	東海学院大学 健康福祉学部管理栄養学科	504-8511	各務原市那加桐野町 5-68
西尾　尚美	名古屋市立大学大学院医学研究科 細菌学分野	467-8601	名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1
石井さなえ	The Pennsylvania State University College of Medicine Department of Pharmacology		500 University Drive Hershey, PA 17033, USA

（賛助会員入会）

氏名	所属	〒	住所
合同会社　オータニ		814-0002	福岡市早良区西新 5-8-17

（名誉会員訃報）

入来正躬

会員数

正 会 員：235 名
学生会員： 36 名
合　　計：271 名

基礎老化学会サーキュラー　第 104 号

2016年 1 月25日　発行
日 本 基 礎 老 化 学 会

編集委員　清水　孝彦（編集委員長）
事 務 局　〒 173-0015
東京都板橋区栄町 35 － 2
東京都健康長寿医療センター研究所

印 刷 所　コロニー印刷

白