

寄稿



骨格筋の再生（筋損傷や筋萎縮からの回復）*

後藤勝正^{1) 2)}

【要 旨】

筋衛星細胞は骨格筋細胞の筋核供給源として機能すると共に、骨格筋の再生や再成長などの骨格筋可塑性発現において主役を演じていると考えられる。一方で、筋衛星細胞を欠損しても過負荷による筋肥大や廃用性萎縮筋の再成長などは認められるなど、骨格筋可塑性発現に筋衛星細胞は必須ではない現象が報告されるなど不明な点も多く残されている。骨格筋の萎縮や損傷、そして線維化や脂肪化、骨化などによる骨格筋機能の低下は、QOL はもちろん生命活動に大きな影響を及ぼす。

はじめに

骨格筋は可塑性に富む器官であり、活動量あるいは負荷量に応じて、機能的かつ形態的な適応を示すことはよく知られている。例えば、不活動などによる筋活動量の低下は骨格筋に廃用性筋萎縮などの退行性変化をもたらす。逆にトレーニングなどによる活動量の増大は筋肥大を引き起こす。また、一度萎縮した骨格筋でも適切なリハビリテーションにより機能的にも形態的にも回復（再成長）するし、肥大した骨格筋でもトレーニングを中止すれば、肥大効果は減弱する。一方で、骨格筋は損傷しても、適切な条件の下では、機能的かつ形態的にも回復（再生）する。こうした骨格筋の可塑性発現は、他の臓器に比べて大きいと言える。一方で、老化や筋ジストロフィー症などある特定の状態では、骨格筋の線維化や脂肪化、あるいは骨化なども認められる場合もある。骨格筋

の萎縮や損傷、そして線維化や脂肪化、骨化などは筋力低下など骨格筋機能の低下をもたらす。我々の QOL だけでなく生命活動に大きな影響を及ぼす。本稿では、筋損傷からの再生を中心に骨格筋可塑性発現の制御機構について概説を試みる。

骨格筋の構造と発生

骨格筋組織は、多くの骨格筋細胞から構成されている。骨格筋細胞はその形態的特徴（ヒト骨格筋細胞の場合、直径が 50 ～ 100 μm 、長さが数 cm ～ 数 10 cm）から筋線維（muscle fiber）とも呼ばれる多核の細胞である。骨格筋は、中胚葉に由来する筋芽細胞から形成される。筋芽細胞は細胞分裂を繰り返して増殖し、一定方向に配列する。一定方向に配列した筋芽細胞は、隣接する細胞同士で融合（fusion）して筋管細胞（myotube）という多核の（2 個以上の核を持つ）幼若な筋細胞へと分化する。筋管細胞では、細胞の中央部に核が、周辺部には筋原線維が、それぞれ細胞の長軸方向に配列している。こうした筋管細胞に対して、さらに筋芽細胞が融合して筋核数を増やして筋細胞の体積が増加して、成熟した筋細胞が形成される（最終的に分化する）。幼若な筋管細胞から筋細胞へ分化の過程で、核が細胞表面（形質膜直下）へ、そして筋原線維が中央部へと移動すると考えられている。したがって、成熟した骨格筋細胞は多核細胞であり、その核は細胞膜直下に位置して

* Regeneration of injured and atrophied skeletal muscle

1) 豊橋創造大学大学院健康科学研究科生体機能学分野
(〒440-8511 愛知県豊橋市牛川町松下 20-1)
Katsumasa Goto, Ph.D.: Department of Physiology
Graduate School of Health Sciences, Toyohashi SOZO
University

2) 豊橋創造大学保健医療学部理学療法学科
Katsumasa Goto, Ph.D.: School of Health Sciences,
Toyohashi SOZO University

E-mail: goto@sozo.ac.jp / gotok@sepia.ocn.ne.jp

いる。

骨格筋の再成長と筋核供給源としての筋衛星細胞

生後発育に伴って成長し、かつ成体においても特定の条件下で骨格筋は再成長（肥大）する。骨格筋が肥大する際には、骨格筋組織を構成する個々の筋細胞が肥大し（条件によっては、筋細胞数が増えることもある）、逆に萎縮する場合は個々の筋細胞が萎縮する。前述したように、骨格筋細胞は多くの筋芽細胞が融合して形成された細胞で、骨格筋細胞の大きさは融合する筋芽細胞の数に依存する。したがって、骨格筋の成長あるいは肥大も、既存の骨格筋細胞に筋芽細胞が新たに融合すれば骨格筋細胞は肥大すると予想される。実際に、肥大した骨格筋細胞では、1つの細胞に含まれる筋核数が増加している。逆に、廃用性に萎縮した骨格筋細胞では筋核数の減少が認められる。1つの骨格筋細胞の体積を当該細胞に含まれる筋核数で除した値を「筋核ドメイン（myonuclear domain）」と呼び、これは1つの筋核当たり骨格筋細胞の容積を表す指標である。一般に、骨格筋細胞が肥大してもあるいは逆に萎縮しても、この筋核ドメインは一定になるように制御されている¹⁾。

しかし、成熟した正常な骨格筋組織には筋芽細胞は存在しない。では、筋肥大時に増加する筋核の供給源となる細胞は何かという疑問が生じる。この筋核の供給源となる細胞は、骨格筋組織幹細胞として知られる筋衛星細胞である。筋衛星細胞は1961年にMauro²⁾により発見命名された細胞で、骨格筋細胞の形質膜と基底膜の間に存在する単核の細胞である。この筋衛星細胞は、特定の条件下で活性化し増殖して、その多くは筋芽細胞へと分化して既存の骨格筋細胞に融合することで、筋核数が増えるとともに骨格筋細胞容積の増大すなわち骨格筋細胞の肥大が引き起こされると考えられている。

筋衛星細胞は既存の筋細胞に筋核を供給する細胞であるという考えは、最近のコンディショナルノックアウト技術を用いて明らかにされた。マウスの足底筋の共同筋腱である腓腹筋ならびにヒラメ筋腱を切除して足底筋を機能的過負荷状態にすると、足底筋は肥大する^{3) 4)}。この時、筋衛星細胞の欠損は足底筋の肥大に影響を与えない⁵⁾。この肥大した足底筋の骨格筋細胞では、筋核数の増加は認められないものの容積が増大、すなわち筋核ドメインが大きくなっている。また、廃用性萎

縮筋の再成長においても、筋衛星細胞を欠損しても萎縮筋は再成長するが、筋核数は低下したままである⁶⁾ことが報告された。したがって、骨格筋細胞の肥大に筋衛星細胞は必須ではないものの、生理的な条件下での骨格筋細胞の肥大（再成長）では、既存の骨格筋細胞に筋衛星細胞が融合することで筋核数が増加して肥大することが示唆される。

損傷骨格筋の再生

一般に、骨格筋は損傷しても再生する。その際に、主役を演じるのは筋衛星細胞であることはよく知られている。この筋衛星細胞は、骨格筋損傷時に活性化して、増殖する。増殖した筋衛星細胞は、筋細胞の損傷部位に融合して筋再生を促すと考えられている。筋衛星細胞を欠損すると、損傷した骨格筋の再生は著しく抑制される^{7) 8)}ことから、損傷骨格筋の再生において筋衛星細胞が主体的な役割を演じているのは間違いない。一方で、この筋衛星細胞の活性化機構には不明な点が多く残されている。

損傷した骨格筋の再生過程は大きく次の2つの相に大別できる⁹⁾。第1相は、骨格筋損傷後の早期に認められる損傷筋細胞の壊死と炎症反応である。そして、これに筋衛星細胞の活性化が続く（第2相）。我々は、哺乳類骨格筋におけるストレス応答の転写因子である熱ショック転写因子1（heat shock transcription factor 1: HSF1）を欠損すると、損傷骨格筋の再生が遅延する¹⁰⁾ことを見出した。この時、炎症性サイトカインであるインターロイキン6（IL6）や腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor: TNF）の発現が増加していることから、筋損傷後の炎症反応は再生に大きな影響を及ぼすと考えられる¹⁰⁾。

損傷骨格筋の再生と筋衛星細胞の数

正常な安静状態の成熟した骨格筋に含まれる筋衛星細胞の数は少ない。したがって、損傷した骨格筋の再生時には筋衛星細胞が活性化して増殖するというステップが必須となる。このことは、予めより多くの筋衛星細胞のプールを持つ方が、損傷筋の再生にとって有利であることを示唆する。この点については、いくつかの方法によって骨格筋に含まれる筋衛星細胞数を多くすることで、損傷骨格筋の再生が促進することが確認されている。

例えば、トランスフォーミング増殖因子 β （TGF- β ）スーパーファミリーに属するミオスタチンは、骨格筋細胞で産生・分泌されて、骨格筋量

を負に制御するサイトカインの1つである（骨格筋細胞が分泌するサイトカインを、マイオカインあるいはミオカインと呼ぶこともある）。ミオスタチンの骨格筋量に対する機能は、筋衛星細胞の増殖と分化を抑制することによるものと考えられている。ミオスタチンの欠損や機能抑制により、筋衛星細胞数は増加する。これは、結果的に筋肥大（筋細胞数の増殖と個々の筋細胞の肥大）をもたらすと共に損傷した骨格筋の再生を促進する。また逆に、ミオスタチンの過剰発現は骨格筋萎縮を招く。これは、筋衛星細胞数が減少するからと理解できる。また、共同筋腱を切除して過負荷状態になった骨格筋は肥大するが、この時、筋衛星細胞は活性化して、筋衛星細胞数は増加している。この条件下で骨格筋を損傷させると、損傷からの再生が促進する⁴⁾。したがって、筋衛星細胞プールを増大させる因子は、損傷からの再生を促進させる要因となると考えられる。

逆に、筋衛星細胞のプールが減少すると、損傷からの再生は遅延する。例えば、骨格筋に対する荷重を除去すると骨格筋は廃用性に萎縮することはよく知られている。この時、萎縮した骨格筋における筋衛星細胞数は減少している。予め骨格筋に対する荷重を除去して廃用性筋萎縮を引き起こした状態で骨格筋を損傷させると、筋衛星細胞の活性化は抑制され、筋衛星細胞数は増加しないし、損傷骨格筋の再生も認められない¹¹⁾。また、前述の HSF1 欠損による損傷骨格筋の再生の遅延¹³⁾は、損傷後の筋衛星細胞活性化の早期抑制によるものと考えられている¹⁰⁾。したがって、損傷した骨格筋の再生には、筋衛星細胞のプールを増大させる因子が必要であることが示唆される。

さらに、前述の実験結果から、骨格筋損傷後の筋衛星細胞の活性化には荷重あるいは筋活動が必要であると考えられる。一方で、ミオスタチン機能を抑制すると、荷重負荷や筋活動が減少していても損傷筋は再生する¹²⁾。したがって、ミオスタチンによる筋衛星細胞の活性化シグナルは、筋細胞の荷重あるいは筋活動によって引き起こされるシグナルとは別経路であると考えられ、筋衛星細胞の活性化機構には少なくとも2種類の細胞内シグナルが関与していることが示唆される。

再生骨格筋細胞の特徴

筋損傷後に再生した再生した骨格筋細胞には構造的な特徴が認められる。それは、再生した筋細胞では中心核が認められる。ラット骨格筋では、この中心核は筋再生が進行するに伴って速やかに

消失して周辺核のみとなるが、マウスやヒトの骨格筋では長期間残存する。筆者は、これまでにマウス骨格筋における中心核の消長を何度か観察している。残念ながら、損傷後に再生した骨格筋細胞の中心核は徐々に減少するものの完全な消失を確認したことはない。核だけでなく他の細胞内小器官も筋細胞の中心部には少なく、筋細胞の中心部は筋原線維で占められ、それを取り囲む様に細胞内小器官が存在する。力発生を主たる機能とする骨格筋細胞としては理にかなった構造である。しかし、中心核が周辺核へ変化する（移動する？）仕組みは明らかでない。また、前述したように、この中心核は骨格筋細胞の分化の過程である未成熟な筋管細胞に見られる特徴でもあることは興味深い。

再生骨格筋の異常

前述したように、損傷した骨格筋は再生して、回復し得る大きなポテンシャルを持っている。しかし、特定条件下では正常に回復せずに、骨格筋組織内に脂肪滴が増加したり（脂肪化）、骨細胞が形成されたり（骨化）あるいは結合織が増加（線維化）して、骨格筋の脆弱化を引き起こす。骨格筋組織の線維化は外傷性損傷後に認められる病態であり、骨格筋組織内における脂肪滴の増加は、老化や筋ジストロフィーなどで認められる。また、骨格筋の骨化は外傷性骨化や脊髄炎などの神経原性骨化、そして進行性骨化性線維異形成症（FOP）などが病態として知られている。実際、筋衛星細胞は筋細胞以外に脂肪細胞や骨細胞に分化可能なポテンシャルを持っている。しかし、骨格筋組織内で筋衛星細胞が脂肪細胞や骨細胞に分化するかについては長い間は謎であった。最近、こうした骨格筋の線維化、脂肪化および骨化に関与する細胞が明らかにされ、fibro/adipogenic progenitor（FAP）と命名され¹³⁾、後にこのFAPは血小板由来成長因子受容体 α （PDGFR α ）陽性間葉系前駆細胞であることが確認されている¹⁴⁾。正常な骨格筋にもこのPDGFR α 陽性間葉系前駆細胞は存在しているが、通常の再生過程では線維化や脂肪化、骨化は起こらない¹⁴⁾。むしろ、PDGFR α 陽性間葉系前駆細胞は筋衛星細胞を活性化して、正常な再生を促す¹³⁾。今後、骨格筋の線維化、脂肪化や骨化を抑制する手法が確立されることが期待される。

萎縮骨格筋の再成長

廃用性に萎縮した骨格筋は適切な負荷を掛ける

ことで再成長して回復することはよく知られている¹⁵⁻¹⁷⁾。これは、まさに骨格筋に対するリハビリテーションの原理でもある。廃用性萎縮筋に対する自重の負荷は、骨格筋に軽微な損傷を引き起こすことが示唆されている¹⁸⁾。したがって、萎縮筋の再成長の一部には、損傷からの再生の仕組み、すなわち筋衛星細胞の活性化と増殖が関与していることが示唆される。前述したように、萎縮筋の再成長においても、骨格筋細胞容積と筋核数との関係ならびに筋核ドメインの原則は当てはまるので、ここでも筋衛星細胞の関与が考えられる。つまり、筋衛星細胞プールの増大をもたらす因子は萎縮筋の再成長を促進させ、逆に筋衛星細胞プールの減少を招く因子は再成長を遅延させるものと考えられる。例えば、HSF1を欠損すると、廃用性萎縮からの回復が部分的に抑制されるが、HSF1を欠損した骨格筋では筋衛星細胞の活性化が抑制される傾向にある¹⁷⁾。逆に、温熱刺激は筋衛星細胞を活性化するが、温熱刺激を廃用性萎縮筋に負荷すると再成長が促進する¹⁵⁾。

結論

本稿では、骨格筋損傷からの再生を中心に骨格筋可塑性発現の制御機構について概説した。骨格筋の大きな可塑性の背後には筋衛星細胞という細胞の存在があることは間違いない。特に、骨格筋細胞の特徴である多数の筋核の供給源として機能しているのは間違いない。生理的現象としての骨格筋可塑性の発現において、筋衛星細胞は主役を演じているであろう。しかし一方で、筋衛星細胞がなくても過負荷による筋肥大や廃用性萎縮筋の再成長などは認められるなど、骨格筋可塑性に筋衛星細胞は必須ではないなど不明な点も残されている。コンディショナルノックアウトマウスを用いた実験により、廃用性筋萎縮はもちろん加齢性の骨格筋萎縮にも筋衛星細胞の欠損は影響しない¹⁹⁾ことも明らかになっている。骨格筋はヒトの運動能力を支える臓器であるばかりでなく、循環血液の流れや量の調節、糖脂質代謝調節など生体機能の維持において重要な役割を担っている。今後、多くの研究者の精力的な研究により、他の臓器とは特異な構造と多くの核を持つ骨格筋細胞の可塑性発現制御機構の全貌が解明されることを期待する。

【文 献】

- 1) McCall GE, Allen DL, et al: Maintenance of myonuclear domain size in rat soleus after verload and growth hormone/IGF-I treatment. *J Appl Physiol*. 1998; 84: 1407-1412.
- 2) Mauro A: Satellite cell of skeletal muscle fibers. *J Biophys Biochem Cytol*. 1964; 9: 493-495.
- 3) Koya T, Nishizawa S, et al: Heat shock transcription factor 1-deficiency attenuates overloading-associated hypertrophy of mouse soleus muscle. *PLoS ONE*. 2013; 8: e77788.
- 4) Morioka S, Goto K, et al: Functional overloading facilitates the regeneration of injured soleus muscles in mice. *J Physiol Sci*. 2008; 58: 397-404.
- 5) McCarthy JJ, Mula J, et al: Effective fiber hypertrophy in satellite cell-depleted skeletal muscle. *Development*. 2011; 138: 3657-3666.
- 6) Jackson JP, Mula J, et al: Satellite cell depletion does not inhibit adult skeletal muscle regrowth following unloading-induced atrophy. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012; 303: C854-C861.
- 7) 橋本有弘: 骨格筋サテライト細胞研究の背景. *生体の科学*. 2013; 64: 98-104.
- 8) Seale P, Sabourin LA, et al: Pax7 is required for the specification of myogenic satellite cells. *Cell*. 2000; 102: 777-786.
- 9) Tidball JG: Inflammatory processes in muscle injury and repair. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005; 288: R345-R353.
- 10) Nishizawa S, Koya T, et al: Regeneration of injured skeletal muscle in heat shock transcription factor 1-null mice. *Physiol Rep*. 2013; 1: e00071.
- 11) Matsuba Y, Goto K, et al: Gravitational unloading inhibits the regenerative potential of atrophied soleus muscle in mice. *Acta Physiol*. 2009; 196: 329-339.
- 12) Ohno Y, Matsuba Y, et al: Suppression of myostatin stimulates regenerative potential of injured antigravitational soleus muscle in mice under unloading condition. *Int J Med Sci*. 2016; 13: 680-685.
- 13) Joe AW, Natarajan A, et al: Muscle injury activates resident fibro/adipogenic progenitors that facilitate myogenesis. *Nat Cell Biol*. 2010; 12: 153-163.
- 14) Uezumi A, Fukada S, et al: Mesenchymal progenitors distinct from satellite cells contribute to ectopic fat cell formation in skeletal muscle. *Nat Cell Biol*. 2010; 12: 143-152.
- 15) Goto K, Honda M, et al: Heat stress facilitates the recovery of atrophied soleus muscle in rat.

1) McCall GE, Allen DL, et al: Maintenance of myonuclear domain size in rat soleus after verload

-
- Jpn J Physiol. 2004; 54: 285-293.
- 16) Goto K, Okuyama R, et al: Profiles of connectin (titin) in atrophied soleus muscle induced by unloading of rats. J Appl Physiol. 2003; 94: 897-902.
- 17) Yasuhara K, Ohno Y, et al: Absence of heat shock transcription factor 1 retards the regrowth of atrophied soleus muscle in mice. J Appl Physiol. 2011; 111: 1142-1149.
- 18) Tidball JG, Wehlong-Henricks M: Macrophages promote muscle membrane repair and muscle fibre growth and regeneration during modified muscle loading in mice in vivo. J Physiol. 2007; 578: 327-336.
- 19) Fry CS, Lee JD, et al: Inducible depletion of satellite cells in adult, sedentary mice impairs muscle regenerative capacity without affecting sarcopenia. Nat Med. 2015; 21: 76-80.