

Lamellipodia に局在する cAMP 依存性プロテインキナーゼによる  
巨大筋管細胞 Myosheet 形成の誘導：細胞運動から細胞融合へ

向 敦史・橋本 有弘

再生再建医学研究部

骨格筋の最終分化細胞である筋管細胞 (myotube) は、筋前駆細胞が互いに融合することによって形成される。自発的細胞融合は、骨格筋分化に必須かつ特異な現象であるが、そのメカニズムについては未だ不明な点が多い。我々は、培養マウス筋前駆細胞を adenylate cyclase (環状 AMP 合成酵素) 活性化剤 forskolin で刺激すると、巨大な筋管細胞 (以下、myosheet) が形成されることを見いだした。本研究は、forskolin による myosheet 形成過程の解析を端緒として、筋細胞融合メカニズムの解明をめざすものである。また、本研究成果は、老化に伴って生じる筋量減少症 (サルコペニア) に対する『筋肥大の誘導による新たな治療法開発』に貢献することが期待される。

骨格筋培養細胞 (Ric10) を forskolin を含む分化培地中で培養すると、巨大な多核細胞 myosheet が形成される。しかし、forskolin 処理によって、総核数、分化マーカーの発現量および fusion index (myotube に含まれる核 / 総核数) に変化はなかった。myosheet 形成過程をタイムラプスにより経時的に観察したところ、forskolin 処理群では小型の myotube が lamellipodia を形成し、その先端部で他の myotube と融合することが明らかとなった。また、forskolin 刺激によって、myotube における lamellipodia 形成頻度は約2倍に増加した。さらに、これらの lamellipodia 先端部には PKA 触媒サブユニットが局在しており、PKA の局在阻害ペプチドおよび活性阻害剤によって PKA の働きを阻害すると、forskolin による lamellipodia および myosheet 形成は抑制された。これらの結果から以下のような myosheet 形成過程が考えられた。forskolin による細胞内 cAMP レベルの上昇は、PKA の活性化および局在化を促進し、lamellipodia の形成頻度を上昇させる。それにより myotube 同士が高頻度で接触するようになり、この接触部位で細胞融合が起きることで、myosheet が形成される (下図参照)。

本研究によって、筋細胞融合における lamellipodia の重要性が初めて明らかになった。筋細胞の lamellipodia は、《自発的に細胞融合できる》という点で、繊維芽細胞などの非筋細胞が形成する lamellipodia とは大きく異なる性質を有していると推定される。今後、筋細胞が形成する lamellipodia の特異性を明らかにするために、「①筋細胞 lamellipodia 細胞膜の融合能 (fusion competence) を支える分子の実体とは何か」および「②細胞融合を制御するシグナル系とは何か」という二つの観点から解析を進めていく予定である。

