

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	水野 早希子
主 論 文 題 名				
A Disintegrin and Metalloprotease 10 is Indispensable for Maintenance of the Muscle Satellite Cell Pool (A Disintegrin and Metalloprotease 10は筋衛星細胞の未分化性維持に必須である)				
(内容の要旨)				
<p>筋衛星細胞 (SC) は筋形質膜と基底膜に介在する骨格筋に特異的な幹細胞である。通常は静止期にあるが、筋損傷時には活性化し、筋再生に寄与する。加齢とともにその数と機能は低下すると報告されており、加齢に伴う筋再生障害の原因の一つと考えられている。SCの機能や恒常性維持に関与する因子として様々な分子が近年報告されているが、未だ十分に解明されていない。</p> <p>A disintegrin and metalloprotease 10 (ADAM10) は膜型の蛋白質分解酵素である。ADAM10の基質の一つと考えられているNotchは、多種の細胞の分化・増殖を制御し、個体の発生、生体の恒常性維持に不可欠な機能を担っている。近年、SCの機能維持にNotchが関与していることが報告されているが、SCにおけるADAM10の機能に関しては報告がない。本研究の目的はSCにおけるADAM10の機能を解析し、SC恒常性維持のメカニズムの一端を明らかにすることである。</p> <p>まず、SC特異的に<i>Adam10</i>遺伝子の欠失を誘導しうる遺伝子改変マウス (<i>Adam10^{Pax7}</i>) を作成した。本マウスは通常の飼育状態では、骨格筋に肉眼的、組織学的に明らかな異常は観察されなかった。そこで、カルジオトキシンを筋内に注射し、筋損傷後の再生能の評価を行った。コントロール群では損傷後4週ではほぼ完全に筋線維が再生していたのに対し、<i>Adam10^{Pax7}</i>では再生筋線維は全く見られず、損傷部位は脂肪組織に置換されており、筋再生能が著しく低下していることが示された。そこで、SC数をフローサイトメリーにて解析したところ、<i>Adam10^{Pax7}</i>の骨格筋ではSC数が顕著に減少していることが明らかとなった。次に、SCを単離培養後、<i>in vitro</i>にて<i>Adam10</i>遺伝子の欠失を誘導し、細胞の表現型変化を評価した。ADAM10の欠損にて、SCの増殖能、アポトーシスに関しては明らかな影響を認めなかったが、ADAM10を欠失したSCは未分化状態を維持できなくなり、分化が著明に亢進することが、免疫染色による評価で確認された。細胞表面で切断された後、転写補助因子として機能するNotchの細胞内領域の免疫染色を行い、SCにおけるNotch経路の活性を評価したところ、野生型のSCではNotch経路の活性が恒常的に維持されているのに対し、ADAM10を欠損したSCではNotchの活性が著明に低下していることが確認された。このことから、ADAM10を欠損したSCでは、Notch経路の活性化ができない状態となり、SCの未分化性が維持できなくなることが示唆された。</p> <p>以上より、ADAM10はSCにおけるNotch経路の活性維持に必須であり、ADAM10の欠失にてSCの未分化性維持が障害される結果、SCが筋組織から枯渇することが明らかとなった。</p>				