

NEWS RELEASE

2022. 5. 23

報道関係者 各位

< 配信枚数4枚 >

アニマルフリーとして期待される3次元骨格筋培養細胞によって世界で初めて発見！

「骨格筋由来の生理活性物質である Irisin は骨格筋収縮により分泌される」

立命館大学スポーツ健康科学部の橋本健志教授らの研究チームは、同大学理工学部および大阪工業大学工学部の研究チームとの共同研究により、アニマルフリーとして期待される3次元骨格筋培養細胞（以下、3D-EM）を用いることで、骨格筋由来生理活性物質（マイオカイン）の一種である Irisin が骨格筋収縮によって分泌されることを明らかにしました。本研究成果は、2022年5月20日20時（日本時間）に、「International Journal of Molecular Sciences」へ掲載されました。

本件のポイント

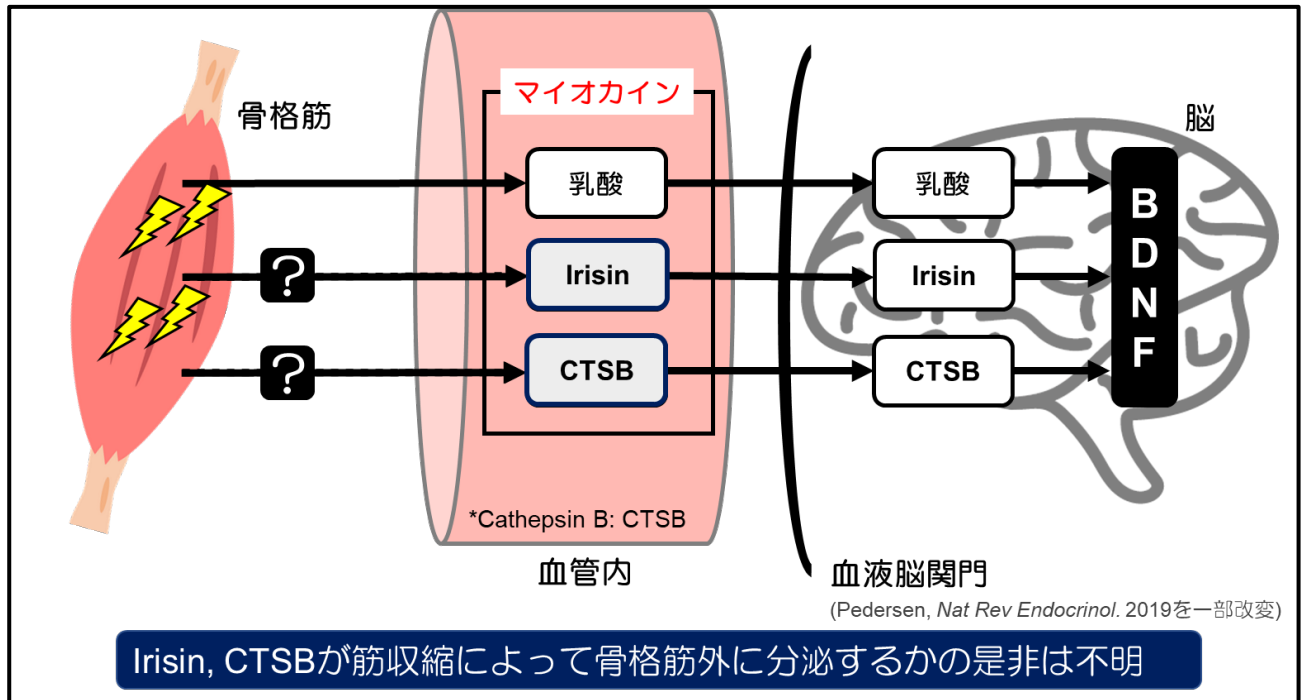
- 本研究では、運動誘発性の脳機能亢進に関わる因子として、マイオカインである Irisin や Cathepsin B (CTSB) に着目し、それらが運動（筋収縮）によって骨格筋細胞から分泌されるのかを検討しました。
- マイオカインが脳に作用するためには、骨格筋から血中へ分泌されることが重要な観点になるため、骨格筋細胞内から細胞外への分泌を検討することが必要になります。
- 独自の骨格筋培養細胞モデルにより、筋収縮刺激が、マイオカインである Irisin の骨格筋からの分泌を促すことを世界で初めて明らかにしました。
- 本研究結果は、従来の平面（2D）培養細胞を用いた実験では得られなかった知見であり、生体筋により近い骨格筋モデルである 3D-EM が今後のマイオカイン研究を加速させることが期待できます。

< 研究成果の概要 >

脳機能関連マイオカインである乳酸、Irisin、CTSB は、脳の活性化に関与する脳由来神経栄養因子（BDNF）の発現を制御する上流因子であり、運動により骨格筋から分泌されます。しかし、Irisin や CTSB が筋収縮によって分泌されるかどうかについては、未だ明確な結論は出ていません。3D-EM は、骨格筋収縮が Irisin および CTSB を分泌させるか否かを明らかにするのに貢献する可能性があります。従来の 2D 培養細胞では、薬物添加により運動を模倣することで Irisin および CTSB 分泌を検討したものの、機械的な「筋収縮」を模倣できていません。我々は、電気刺激（EPS）により誘発される筋収縮が Irisin および CTSB の分泌に及ぼす影響を 3D-EM で検討することを目的としました。

C2C12 筋芽細胞と 1 型コラーゲンゲルからなる 3D-EM を 2 週間分化させ、EPS 無しのコントロール群と EPS 群に分け実験を施行しました。その後、培地中の Irisin と CTSB の分泌量を測定

しました。その結果、Irisin 分泌量は EPS 後に有意に増加しました。しかし、CTSB 分泌量には両群間に有意な差は見られませんでした。本研究により、Irisin は収縮筋由来のマイオカインである可能性が示唆されましたが、CTSB は 3D-EM における EPS 誘発筋収縮刺激では分泌されないことが明らかとなりました。

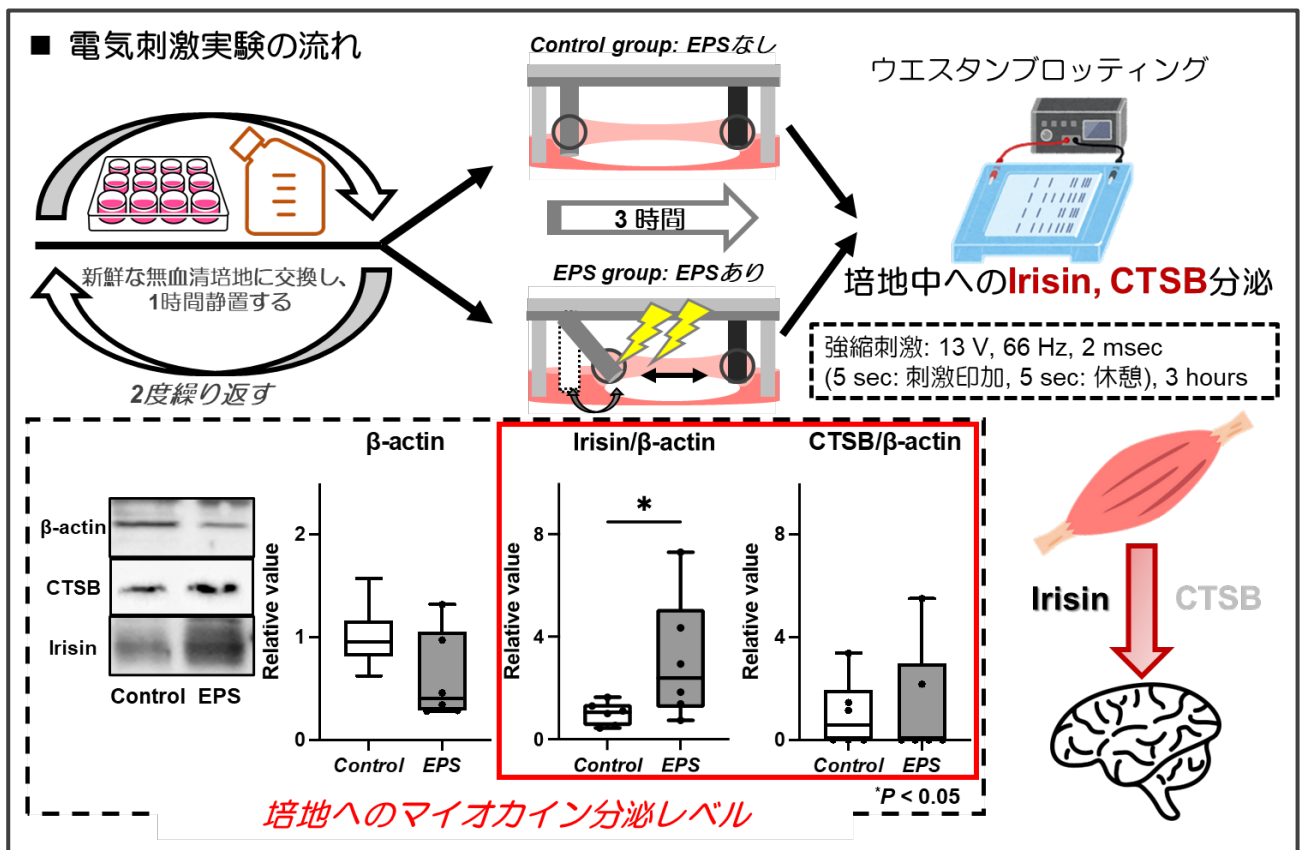


<研究の背景>

骨格筋は運動刺激によって生体機能を好適化する生理活性物質であるマイオカインを分泌します。最近では、脳機能に関連するマイオカインとして、Irisin、CTSB が同定されているものの、それらは薬剤添加により運動刺激を模倣して検証されています。しかし、それでは物理的な「筋収縮」を模倣できておらず、先行研究は物理的な筋収縮刺激が Irisin、CTSB 分泌の誘因となるかは結論付けられていません。その是非を検討するには、骨格筋細胞を EPS などによって収縮させ、骨格筋からの Irisin、CTSB 分泌を検討する必要があります。3D-EM は 2D 培養細胞よりも筋構造的に生体筋を忠実に再現できるだけでなく、EPS によって誘発される筋収縮力が 10 倍も高いことが知られています。さらに、3D-EM は培養プレートに固定せずに培養できるため、長軸方向の収縮範囲が広がり、従来の 2D 培養細胞よりも大きな収縮挙動が誘発されます。これらのことから、3D-EM は、従来の 2D 培養細胞での薬剤添加により同定されることのなかった、骨格筋収縮による Irisin、CTSB 分泌の有無を解明するための高度なアプローチとなることが期待されます。

<研究の内容>

3D-EM は C2C12 筋芽細胞と 1 型コラーゲンを混合させたのち、2 本の人工腱の間に播種し作製し、14 日間分化させました。その後、EPS 無しのコントロール群と EPS 群に分け実験を施行しました。EPS は電極を培地に浸すことで 3D-EM に印加させました。EPS は先行研究に基づき、13 V、66 Hz、2 msec で 5 秒間の刺激を 5 秒間の休息を挟み、計 3 時間印加しました。その後、培地中の Irisin、CTSB 分泌をウェスタンブロッティングにより測定しました。その結果、3D-EM は EPS 印加時に強い収縮を示し、ヒトの運動時の筋収縮活性とそれに対応するシグナル伝達反応が亢進したことが確認できました。そうした中で、Irisin の分泌量は EPS 後に有意に増加しました。しかし、CTSB 分泌量には両群間に有意差はありませんでした。このことから Irisin は収縮筋由来のマイオカインである可能性が示唆されましたが、CTSB は 3D-EM における EPS 誘発筋収縮刺激では分泌されないことが明らかとなりました。



<社会的な意義>

近年、動物倫理問題の観点から、再生医療のみならず健康科学分野においても、組織工学に基づく「動物フリー」の新規3次元培養モデルの利用が求められています。本研究では2D培養細胞よりも成熟している3D-EMでのマイオカイン分泌を検証するプラットフォームを確立しました。近年、多数のマイオカインが運動に応じて産生され、体内を循環して標的組織や臓器に作用する「真の万能薬」として機能しています。特にIrisinの生理的性質については、例えば、様々な組織や臓器の維持に役立つ健康効果が示唆されています。このように、EPSによるマイオカイン分泌の効果を検討することは、健康に役立つ運動処方の開発に役立つと考えられます。それだけでなく、栄養素材や薬剤添加はマイオカインの分泌に関連することから、3D-EMによるマイオカインなどの運動誘発性分泌因子に関する多角的な研究が進めば、運動の重要性を示すだけでなく、運動の実施が困難な慢性疾患患者に対する創薬・栄養素の開発への貢献が期待できます。

有用性

- ✓ これまでの2D培養細胞では検討出来ない実験が3D-EMでは可能となる
- ✓ 3D-EMは前臨床モデルとして、動物実験の実施を無くし、運動処方や創薬・栄養素の開発に貢献する

前臨床モデル ヒト（臨床）研究

<論文情報>

論文名: Investigation of brain function-related myokine secretion by using contractile 3D-engineered muscle

著者: Takeshi Sugimoto¹, Tomohiro Nakamura², Sho Yokoyama³, Toshia Fujisato⁴, Satoshi Konishi⁵, Takeshi Hashimoto¹

所属: ¹立命館大学スポーツ健康科学部、²大阪工業大学工学部総合人間学系教室、³大阪工業大学工学部機械工学科、⁴大阪工業大学工学部生命工学科、⁵立命館大学理工学部 機械工学科

発表雑誌: International Journal of Molecular Sciences

掲載日: 2022年5月20日(金)20時(日本時間)

DOI: 10.3390/ijms23105723

URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/10/5723>

以上

●本件に関するお問い合わせ先

(研究内容について)

立命館大学 スポーツ健康科学部 教授 橋本 健志

TEL.077-599-4134 Email. thashimo@fc.ritsumei.ac.jp

大阪工業大学 工学部 総合人間学系教室・健康体育研究室 教授 中村友浩

TEL. 06-6954-4392(不在の場合は常翔学園広報室へ)

(報道について)

立命館大学 広報課(担当:遠藤)

TEL.075-813-8300 Email. r-koho@st.ritsumei.ac.jp

学校法人常翔学園 広報室(担当:田中、上田)

TEL:06-6167-6208 携帯:090-3038-9887