

1. 課題名

無重力ストレスの化学的シグナルへの変換機構の解明

2. 研究代表者

名古屋大学大学院・医学系研究科・細胞生物物理学
教授 曾我部 正博

3. 実験概要

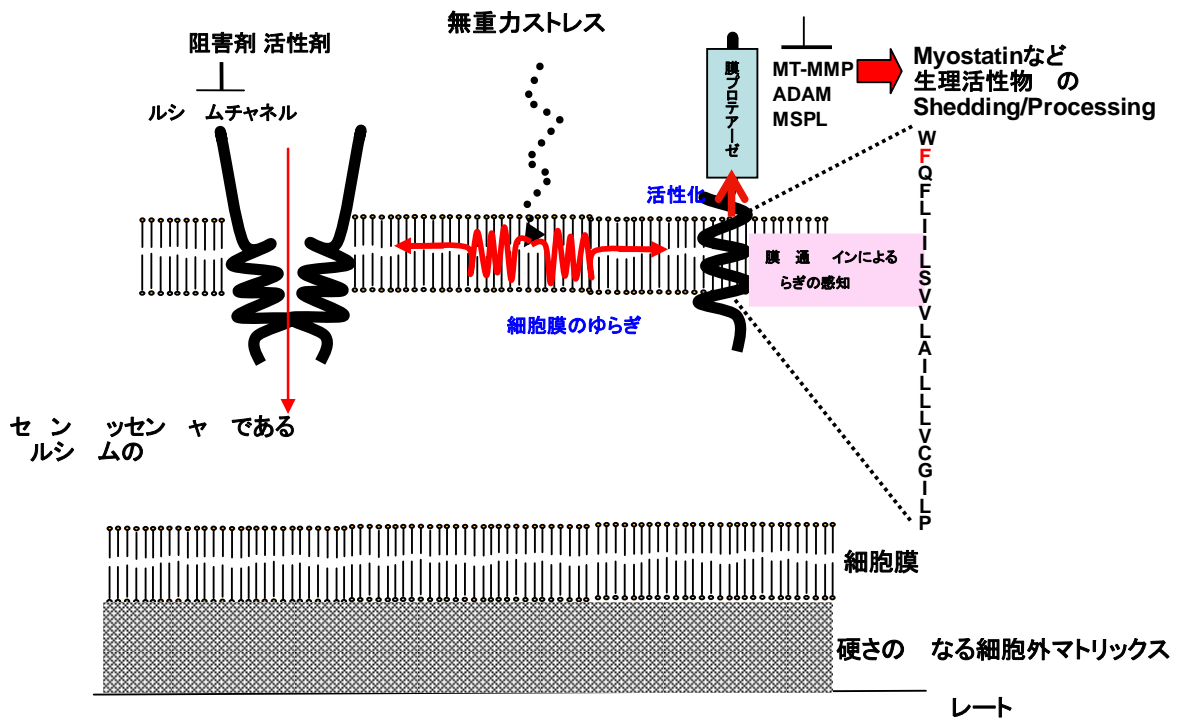
骨格筋は、運動器の活動状態(機械的ストレス)の影響を最も受けやすい器官であり、身体活動の程度によりその重量が大きく変化する。すなわち、宇宙フライトや寝たきりにより筋量が著明に減少する一方、運動により容易に筋量が増加する。これらのことから、骨格筋細胞には機械的ストレスのセンサー(受容器)が存在することが強く示唆されてきたが、その実体は未だ解明されていない。

提案者らは、地上公募研究の成果として、機械的ストレスの細胞による感知機構は、“細胞膜張力のゆらぎ”を介する可能性を示した。「機械的ストレスの一つである無重力が、細胞膜張力のゆらぎの変化を通して細胞膜上のチャネルや酵素の活性を調節することが、無重力ストレス感知の根源である。」という仮説である。本研究では、宇宙実験により筋細胞による無重力ストレスの感知機構を明らかにする。

細胞を培養する支持組織(細胞外マトリックス)の硬度をかえ、機械的(無重力)ストレスにより細胞膜張力のゆらぎの起こりやすさを変動させた培養システムを既に開発している。そのシステムで培養した筋(管)細胞を無重力環境に曝露し、Stretch-activated Ca^{2+} channelや膜結合型酵素の活性の変化を観察する。無重力ストレスを感知した筋細胞ではCbl-b, atrogen-1, MuRF-1などの筋萎縮関連遺伝子(Atrogenes)の発現が増大するので、それを指標にして、細胞膜張力のゆらぎの影響だけでなくチャネルや酵素の阻害剤、活性剤の効果も解析できる。

本研究により、細胞による無重力ストレスの細胞内化学シグナルへの変換機構が解明でき、“なぜ筋肉は宇宙環境や寝たきり状態では萎縮するのか?”という素朴な疑問を世界で最初に明らかにすることを目指す。さらには、細胞膜張力のゆらぎにより調節されるチャネルおよび酵素の阻害剤、活性剤を筋萎縮治療薬として開発することも可能となる。

細胞は、以下のようなメカニズムで機械的(無重力)ストレスを化学的シグナルに変換すると考えている。



無重力カストレスの細胞膜による感知機構