

細胞不均一性学分野

Division of Cell Heterogeneity

教授

上住 聡芳

Professor : Akiyoshi Uezumi. Ph.D.

E-mail : uezumi@bioreg.kyushu-u.ac.jp



Profile

- 東北大学工学部卒業、東北大学大学院医学系研究科修了
- 2002年、国立精神・神経センター神経研究所・ポスドク
- 2006年、藤田保健衛生大学総合医科学研究所・助教
- 2014年、藤田保健衛生大学総合医科学研究所・講師
- 2017年、東京都健康長寿医療センター研究所・専門副部長
- 2018年、東京都健康長寿医療センター研究所・研究副部長
- 2022年、徳島大学大学院医歯薬学研究所・特任講師
- 2023年、九州大学生体防御医学研究所細胞不均一性学分野・教授

- 2021年、第一回日本筋学会奨励賞

骨格筋の恒常性維持メカニズムを解明し、健康長寿の実現に貢献する

■研究概要

人体には様々な種類の細胞が存在し、一つの臓器も多様な細胞種で構成されている。近年、これまでは一つの種類と考えられてきた細胞も均一ではなく、不均一な集団であることがわかってきた。生体の恒常性は、この不均一な細胞群が連携し生み出す秩序によって支えられている。当分野では、多様な細胞群が織り成す連関機構を理解する目的で、骨格筋組織を中心に研究を行っている。骨格筋はその主たる実質細胞である筋線維が束を成した組織で、筋線維が収縮することで私たちの体に動きをもたらす。老化に伴う筋の衰弱はサルコペニアと呼ばれ、単に運動能力の低下を招くだけでなく、全身の健康状態をも悪化させる。現在、高齢化は大きな社会問題となっているが、健康長寿の実現にはサルコペニアの克服が必須である。骨格筋の恒常性維持機構について、これまでは当然ながら筋線維に焦点を当て研究されてきた。これに対し我々は、骨格筋の間質に間葉系間質細胞 (mesenchymal stromal cell: MSC) を発見し、MSCを欠損するマウスを作製したところ、顕著な筋萎縮と筋力低下が生じ、早死にすることを見出した。即ち、MSCは実質細胞である筋線維の維持に必須であり、寿命をも規定する役割を果たしている。一細胞解析から、この骨格筋の

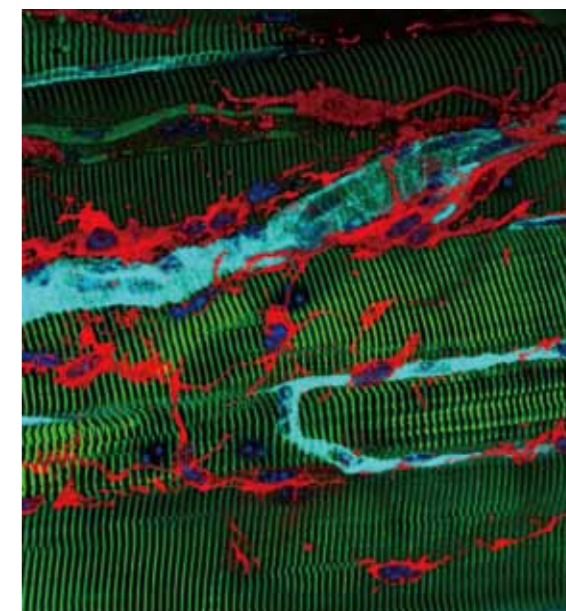
MSCはサブタイプに分けられる不均一な細胞集団であることが示され、それぞれのタイプのMSCに固有の機能があることも明らかになりつつある。面白いことに、全身の様々な臓器には似通ったMSCが存在しそれぞれの臓器の維持に機能していると考えられるが、各臓器のMSCの細胞特性や遺伝子発現を比べてみると、やはり均一な細胞集団ではなく、そこには不均一性が存在する。このように、実質細胞に比べ注目度の低かったMSCであるが、実質細胞の維持に必須の存在であり、MSCによる臓器維持機構の背景には、2つの不均一性「臓器内不均一性」と「臓器間不均一性」が存在している。当分野では、このMSCの不均一性を軸に、骨格筋の恒常性を維持するための細胞連関機構の解明を目指す。そして、筋疾患やサルコペニアなどの病態下において異常をきたす細胞種や細胞連関を明らかにすることで、疾患のメカニズムを理解し、新たな治療標的を同定する。遺伝子改変マウスやヒト細胞を駆使してこれらの目的達成を図り、得られた成果を筋疾患やサルコペニアの予防・治療法開発につなげることで健康長寿の実現に貢献する。このように当分野のミッションは、これまでの実質細胞主体の研究からパラダイムを転換し、MSCの観点から生命現象を捉えることで新たなサイエンスの展開を図ることでもある。

■Research Projects

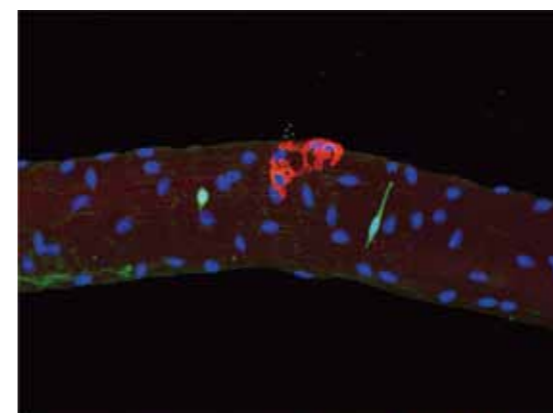
Our body contains many different types of cells, and even a single organ is composed of diverse cell types. In recent years, cells previously recognized as a single type are now being found to be heterogeneous rather than homogeneous. To understand the interactions of diverse cell types, we are focusing on skeletal muscle. Most work has focused on myofibers, parenchymal cells in skeletal muscle, to study muscle homeostasis. In contrast, we discovered mesenchymal stromal cells (MSCs) in the muscle interstitium and found that mice lacking MSCs develop marked muscle atrophy and weakness, resulting in premature death. Therefore, MSCs are essential for myofiber maintenance and also play a role in determining life span. Recent single-cell RNA-seq studies have shown that muscle MSCs are a heterogeneous cell population. Interestingly, similar MSCs are present in various organs, but they are also heterogeneous. Thus, MSCs are essential for parenchymal cell maintenance, and two types of heterogeneity, "intra-organ heterogeneity" and "inter-organ heterogeneity," seem to underlie the organ maintenance mechanism by MSCs. We aim to elucidate the cell-cell communications that maintain skeletal muscle homeostasis in light of MSC heterogeneity. We will achieve these goals by utilizing genetically engineered mice and human cells and contribute to the realization of healthy longevity. Thus, our group's mission is to establish a new scientific field by shifting the paradigm from conventional research focusing on parenchymal cells to understanding biological events from an MSC perspective.

■Major Recent Publications:

1. Nawaz A., Bilal M., Fujisaka S., et al. Depletion of CD206+ M2-like macrophages induces fibro-adipogenic progenitors activation and muscle regeneration. *Nat. Commun.* 13(1): 7058, 2022.
2. Ikemoto-Uezumi M., Zhou H., Kurosawa T., et al. Increased MFG-E8 at neuromuscular junctions is an exacerbating factor for sarcopenia-associated denervation. *Aging Cell* 21(1): e13536, 2022.
3. Kaneshige A., Kaji T., Zhang L., et al. Relayed signaling between mesenchymal progenitors and muscle stem cells ensures adaptive stem cell response to increased mechanical load. *Cell Stem Cell* 29(2): 265-80.e6, 2021.
4. Uezumi A., Ikemoto-Uezumi M., Zhou H., et al. Mesenchymal Bmp3b expression maintains skeletal muscle integrity and decreases in age-related sarcopenia. *J. Clin. Invest.* 131(1): e139617, 2021.



骨格筋組織を構成する細胞群 (筋線維 MSC 血管)



骨格筋の実質細胞である筋線維 (筋幹細胞 神経筋接合部 核)

生命の
不思議さに
好奇心という
武器をもって挑み、
面白いサイエンスを
展開する

Teaching Staff



助教
上住 円

Assistant Professor :
Madoka Uezumi. Ph.D.