



国立大学法人
東京医科歯科大学
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY



順天堂大学
Juntendo University



北海道大学
HOKKAIDO UNIVERSITY

プレス通知資料 (研究成果)

報道関係各位

2022年6月2日

国立大学法人東京医科歯科大学

順天堂大学

国立大学法人北海道大学

「 腱細胞でのメカノセンサーPIEZO1が個体の運動能力を向上させることを発見 」 — 健康寿命増進のための発展応用へ期待 —

【ポイント】

- 機械刺激応答性カルシウムチャネルレセプターPIEZO1の腱細胞における機能を解析しました。
- 腱細胞においてPIEZO1恒常活性を誘導すると、個体の運動能力が向上することをマウスの実験で明らかにしました。
- ジャマイカ人のスプリンター選手などではPIEZO1の恒常活性型の遺伝子多型の保有率が高いことを明らかにしました。
- 運動能力増進、健康寿命増進への発展応用が期待できます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科システム発生・再生医学分野の浅原 弘嗣教授、中道 亮非常勤講師は、スクリプス研究所 (Scripps Research, Department of Molecular Medicine)、順天堂大学大学院スポーツ健康科学研究科の福 典之先任准教授、北海道大学大学院先端生命科学研究院の野々山 貴行准教授、広島大学、ブライトン大学 (University of Brighton)、National Commission on Science and Technology (ジャマイカ)、岡山大学との共同研究で、機械刺激応答性カルシウムチャネルである PIEZO1^{※1}を腱細胞のみで恒常活性させることで、個体のジャンプ力・走行速度といった運動能力が向上することを見出しました。この研究は、米国国立衛生研究所、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST)、並びに文部科学省科学研究費補助金の支援のもとおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 *Science Translational Medicine* に、2022年6月1日午後2時 (米国東部夏時間) にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

骨格筋と密接する腱、骨と骨とを接合する靭帯は全身の様々な部位に存在し、それぞれに周囲の構造から受ける力のトランスミッターとしての機能を有しています。そのため、これら組織を保つことは個体の運動能力の維持にも繋がります。しかしながら、これら組織は一旦損傷するとその自己治癒能力の低さ故に、完全には

元の状態に戻らないという限界があります。そのため、これら組織の恒常性の維持機構を解明することは、健康寿命の観点からも重要であると考えられます。

これまでに私たちの研究グループでは、転写因子 MKX^{※2}が腱・靭帯組織の正常な機能発揮において重要であること、また、腱組織における機械刺激応答性の同化作用には MKX が重要な働きを持つことを明らかにしてきました。しかし、この機械刺激を細胞がどのように感知しているのかは不明でした。私たちは既知の機械刺激応答性チャネルの中でも PIEZO1 が腱細胞において高発現していることに注目、PIEZO1 の恒常活性マウスを作成し腱における PIEZO1 の役割の解明を試みました。

【研究成果の概要】

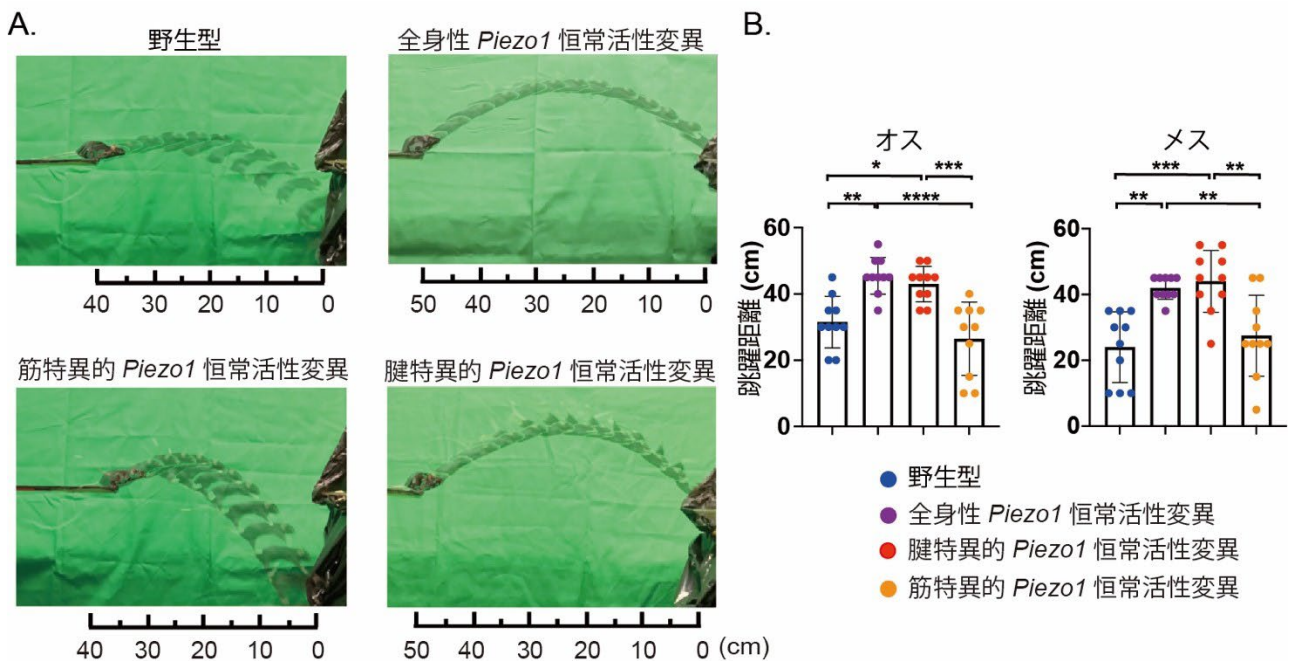
全身性、筋特異的、腱特異的 *Piezo1* 恒常活性変異マウスを作成し、個体の運動能力を調査しました。そこで、全身性及び腱特異的 *Piezo1* 恒常活性変異マウスでジャンプ能力、走行速度が向上することを明らかにしました(図1)。

全身性及び腱特異的 *Piezo1* 恒常活性変異マウスの腱組織では転写因子 *Mkx* を含む腱関連遺伝子の発現が上昇すること、また腱組織が肥大化することを明らかにしました(図2)。

腱特異的 *Piezo1* 恒常活性変異マウスの腱組織の機械的特性として、より伸びやすい腱に変化していることを明らかにしました(図3)。

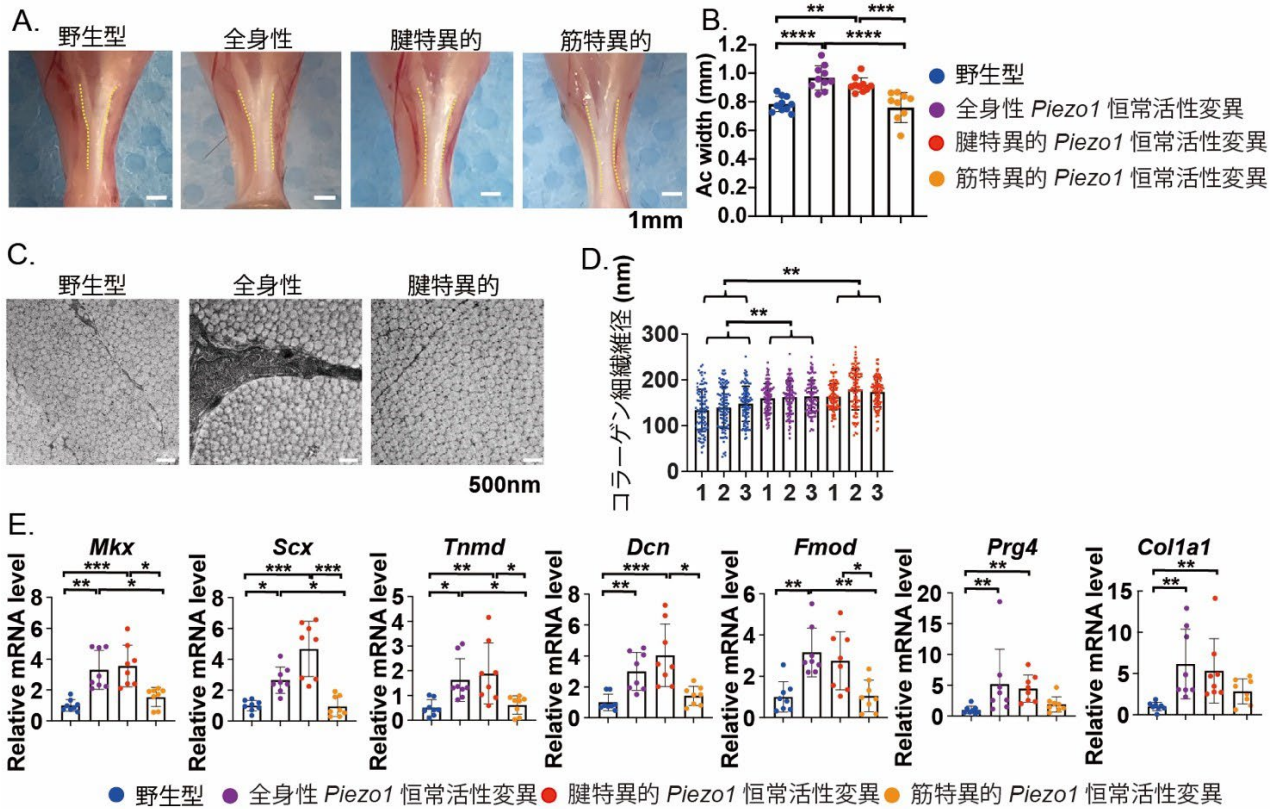
ヒトの *PIEZO1* 恒常活性変異である西アフリカ系に特異的な E756del の発現頻度をジャマイカ人のスプリンターと一般人で調査し、スプリンターでこの変異の頻度が有意に高いことを明らかにしました(図4)。

図1



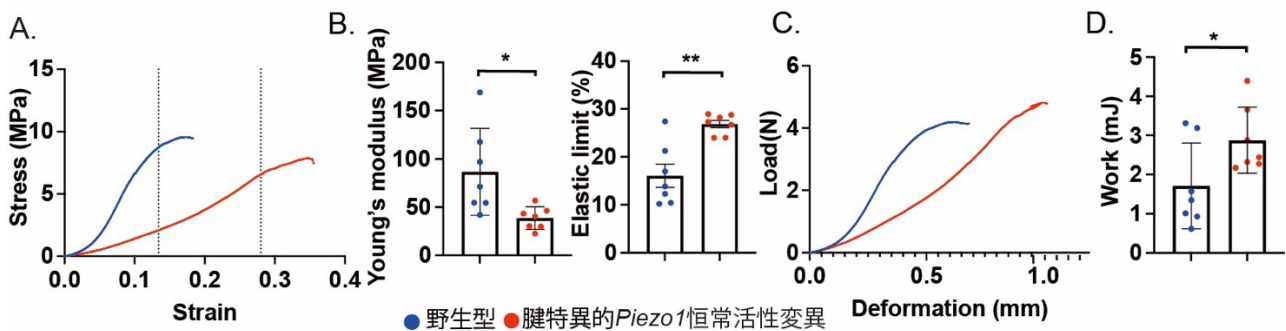
A. 野生型及び全身性 / 筋特異的 / 腱特異的 *Piezo1* 恒常活性変異マウスの代表的なジャンプ試験画像。B. 各マウスの最大跳躍距離。

図2



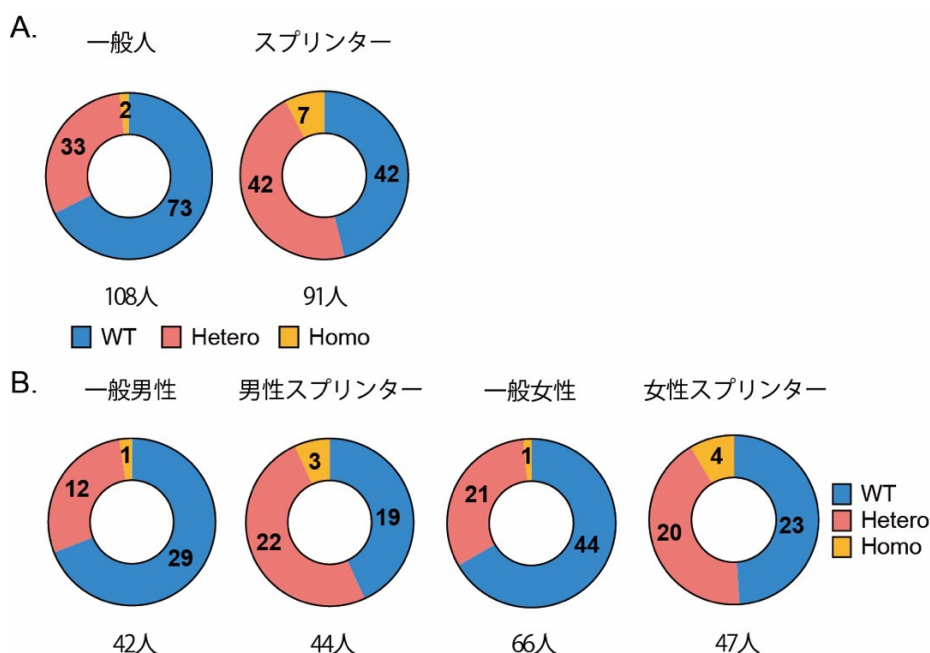
A. 野生型及び全身性 / 筋特異的 / 腱特異的 *Piezo1* 恒常活性変異マウスの代表的なアキレス腱画像。B. 各マウスの平均アキレス腱幅長。C. 野生型及び全身性 / 腱特異的 *Piezo1* 恒常活性変異マウスの代表的なコラーゲン細繊維の横断面像。D. 各マウスのコラーゲン細繊維の横断面径。E. 各マウスのアキレス腱における腱関連遺伝子発現の変化

図3



A. 野生型及び腱特異的 *Piezo1* 恒常活性変異マウスの代表的なアキレス腱の Strain-Stress カーブ。B. 各マウスのヤング率と弾性限界。C. 野生型及び腱特異的 *Piezo1* 恒常活性変異マウスの代表的な Load-Deformation カーブ。D. 各マウスの弾性限界までの仕事量

図4



A. ジャマイカ人における一般人及びスプリンター（短距離、幅跳び、投擲選手）での PIEZO1 恒常活性遺伝子変異である E756del の保有率 B. 男女別の各保有率

【研究成果の意義】

研究グループは、腱細胞における PIEZO1 恒常活性が腱の同化作用を促進し個体の運動能力を向上させることを明らかにしました。本研究成果は、腱傷害への治療応用や運動機能向上を介した健康寿命増進への応用などの発展研究へと寄与することが期待されます。

【用語解説】

※1 機械刺激応答性カルシウムチャネルレセプターPIEZO1

機械刺激を感知して細胞内シグナルへと変換させる機能を持つ膜タンパク質です。2010 年に Scripps Research の Ardem Patapoutian 教授らのチームが発見しました。2021 年には Ardem Patapoutian 教授はこの発見を含む一連の研究が評価されノーベル医学・生理学賞を受賞されています。

※2 転写因子 MKX

MKX (Mohawk homeobox)は転写因子であり、浅原グループの研究により腱・靭帯の発生や恒常性維持に重要であることが明らかになってきています。

【論文情報】

掲載誌: Science Translational Medicine

論文タイトル: The mechanosensitive ion channel PIEZO1 is expressed in tendons and regulates physical performance

【研究者プロフィール】

中道 亮（ナカミチ リョウ） Ryo Nakamichi

1. 岡山大学病院

整形外科教室 医員

2. 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

システム発生・再生医学分野 非常勤講師

3. Scripps Research

Department of Molecular Medicine Professional Scientific Collaborator

・研究領域

発生・再生医学、整形外科学



浅原 弘嗣（アサハラ ヒロシ） Hiroshi Asahara

1. 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

システム発生・再生医学分野 教授

2. Scripps Research

Department of Molecular Medicine Professor

・研究領域

分子生物学(遺伝子発現)、発生・再生医学、整形外科学、リウマチ学



【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

システム発生・再生医学分野 氏名 浅原 弘嗣（アサハラ ヒロシ）

E-mail: asahara.syst[@]tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

E-mail: kouhou.adm[@]tmd.ac.jp

順天堂大学 総務部 文書・広報課

〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1

E-mail: pr[@]juntendo.ac.jp

北海道大学 社会共創部広報課広報・渉外担当

〒060-0808 北海道札幌市北区北 8 条西 5 丁目

E-mail: jp-press[@]general.hokudai.ac.jp

※E-mail は上記アドレス[@]の部分を変えてください。