

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

令和 8年 4月 30日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 徳島文理大学薬学部
職 名 准教授
研究代表者 原 貴史

下記のとおり令和7年度の共同研究成果を報告します。
記

(課題番号:25009)

1. 共同研究課題名	筋サテライト細胞における金属トランスポーターZIP13 の役割解明 -筋再生の新たな分子メカニズム解明を目指して-			
2. 共同研究目的	本研究は、筋サテライト細胞と亜鉛トランスポーターZIP13 に着目し、加齢に伴う筋力低下や筋萎縮における生体金属の役割解明を目的とする。特に、骨格筋の維持・再生における亜鉛および鉄の機能に注目し、 <i>Zip13-GFP</i> ノックインマウスおよび組織特異的 <i>Zip13</i> 欠損マウスを用いて、ZIP13 が制御する筋サテライト細胞の分化・再生機構を明らかにする。これにより生体金属による骨格筋恒常性維持の分子基盤を解明し、加齢性筋力低下に対する新たな予防治療戦略の創出に貢献することを目指す。			
3. 共同研究期間	令和7年4月1日 ~ 令和8年3月31日			
4. 共同研究組織				
氏 名	所属等	職名等	役 割 分 担	
(研究代表者) 原 貴史	徳島文理大学薬学部	准教授	研究統括、筋サテライト細胞の解析	
(分担研究者) 深田 俊幸	徳島文理大学薬学部 病態分子薬理学研究室	教授	筋サテライト細胞の解析	
吉開 会美	産業医科大学医学部 生化学研究室	助教	骨格筋の機能解析	
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	分子糖代謝制御分野	氏 名	藤谷 与士夫

次の6, 7, 8の項目は、枠を自由に変更できます(横幅は変更不可)。6, 7, 8の項目全体では2頁に収めてください。

6. 共同研究計画

1) ZIP13 陽性筋サテライト細胞の系譜解析

骨格筋の筋線維に付随する筋サテライト細胞は未分化な幹細胞であり、筋損傷などの刺激を受けると、筋特異的転写因子群である MRF (myogenic regulatory factors) を活性化し、筋線維へと分化する。申請者らはこれまでに、金属輸送体 SLC39A13/ZIP13 に着目し、ZIP13 が骨格筋分化に重要な役割を担うことを明らかにしてきた。しかしながら、筋サテライト細胞における ZIP13 の機能については不明な点が多い。

そこで本研究では、*Zip13* プロモーター下流に EGFP-IRES-CreERT2 遺伝子カセットをノックインした *Zip13-GFP* ノックイン (KI) マウスを作製し、筋サテライト細胞における ZIP13 の発現を可視化・解析することとした。また、ZIP13 発現細胞の時間的・空間的動態を追跡するため、当該マウスと tdTomato レポーターマウスを交配により *Zip13-GFP/Tomato-KI* マウスを作製して、Tamoxifen 投与により標識された細胞を追跡することで、GFP および Tomato 陽性細胞の経時的変化を解析した。

2) 筋サテライト細胞における ZIP13 の金属シグナルの作用点の同定

ZIP13 を介した金属シグナルが、筋サテライト細胞の系譜制御においてどのような役割を果たすのかについて、その分子機構の解明を試みた。近年の解析から ZIP13 がゴルジ体構造の維持およびゴルジ体ストレス応答関連分子の発現制御に関与する可能性が示唆されている。この知見を踏まえ、ゴルジ体機能の恒常性維持における ZIP13 の役割、ならびにゴルジ体の構造や機能に関連する分子について検討することで、ZIP13 の分子標的とゴルジ体における役割について解析を実施した。

3) 骨格筋の再生における ZIP13 の役割解明

In vivo 筋損傷モデルを用いて、ZIP13 の筋再生における役割を検討した。具体的には、野生型 (WT) および *Zip13-KO* マウスの腓腹筋に塩化バリウム (BaCl_2) を筋注することで損傷を誘導し、一定期間の回復過程を経た後に、筋損傷および再生過程を形態学的に評価した。さらに、上述の KI マウスを、損傷モデルに適用して FACS 解析により、GFP 陽性細胞の性状を評価するとともに、幹細胞マーカーである CD34 や転写因子 Pax7、さらに筋分化制御に関わる MRF や MyoD などの発現量を定量 PCR により解析し、ZIP13 が筋再生に及ぼす影響について検討した。

7. 共同研究の成果

本共同研究課題において、生体調節研究所との共同研究が貢献した内容についても具体的に記載してください。

1) ZIP13 陽性筋サテライト細胞の系譜解析

FACS 解析により筋サテライト細胞 (MuSC) 集団を詳細に評価した結果、*Zip13-KO* マウスでは休止期に相当する MuSC が著しく減少していることが明らかとなった。また、KO マウス由来 MuSC では、CD34 および増殖マーカー Ki67 の発現が上昇し、Pax7 は低下傾向を示した。これらの結果から、ZIP13 の欠損により MuSC の休止状態の維持が障害され、活性化状態への移行が促進されている可能性が示唆された。さらに、WT マウスにおける *Zip13* 遺伝子の発現解析では、休止期 MuSC において活性期よりも高い発現が認められた。また、*Zip13-GFP-KI* マウスを用いた解析においても、GFP シグナルは休止期 MuSC において顕著であった。加えて、*Zip13-GFP/Tomato-KI* マウスを用いた系譜解析により、tdTomato 陽性サテライト細胞が活性期マーカーを発現することが確認され、ZIP13 発現の変動が MuSC の状態遷移に関与している可能性が示された。以上より、ZIP13 は MuSC の休止状態の維持および系譜制御に重要な役割を担う分子であると考えられる。

2) 筋サテライト細胞における ZIP13 の金属シグナル作用点の同定

近年の検討から、ZIP13 がゴルジ体構造の維持やストレス応答関連分子の制御に関与する可能性が示唆されている。本研究ではその作用機序を明らかにするため、C2C12 筋芽細胞を用いて ZIP13 ノックダウン細胞を樹立し、ゴルジ体機能への影響を解析した。

その結果、ゴルジ体マーカーである TGN46 および GM130 の発現量や細胞内局在に変化が認められた。また、ゴルジ体機能の一つである糖鎖修飾に関連する酵素群の発現にも変動が確認された。これらの結果は、ZIP13 の発現低下、あるいはそれに伴う亜鉛・鉄の局在変化がゴルジ体にストレス負荷を与えることで、構造異常や機能障害を誘導することを示唆するものである。以上より、ZIP13 は金属シグナルを介してゴルジ体恒常性を制御する重要な分子であると考えられる。

3) 骨格筋再生過程における ZIP13 の役割解明

ZIP13 の個体レベルでの機能を評価するため、 BaCl_2 投与による急性筋損傷モデルを用いて検討実施した。その結果、投与後 10 日目において、WT マウスでは筋線維の再生が進行していたのに対し、

Zip13-KO マウスでは単核球の浸潤や内在核を有する未成熟な再生筋線維が多く認められ、再生の遅延が示唆された。さらに、筋組織における遺伝子発現解析においても、Zip13-KO マウスでは筋分化関連遺伝子の発現低下が認められ、遺伝子レベルにおいても ZIP13 の欠損による再生過程の障害が裏付けられた。以上より、ZIP13 は筋再生を適切に進行させるために重要な役割を果たす分子であることが示された。

今後の展望

本共同研究では、グループ間で継続的な情報交換を実施し、筋サテライト細胞における ZIP13 の分子メカニズムと筋再生における役割の一端を解明することができたと考える。しかしながら、詳細な分子メカニズムやその役割については依然として不明な点が多く、今後の重要な検討課題である。骨格筋における金属輸送体の機能は、筋サテライト細胞や筋管細胞に加え、骨格筋線維芽細胞などの支持細胞にも関与している可能性が示唆されている。従って、筋組織を構成する複数の細胞種間の相互作用において、金属動態が果たす役割を理解することが重要になるものと考ええる。今後は、本研究で得られた知見を基盤として、骨格筋における金属恒常性と細胞間コミュニケーションの分子機構を詳細に解明し、筋機能維持や再生医療への応用展開を目指した研究を推進する予定である。

8. 共同研究成果に関連する学会発表・研究論文発表状況及び本研究所担当教員との共同研究に関する情報交換

(本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等をできる限り記載してください。なお、論文の場合は、PDFファイルを以下の研究所庶務係のメールアドレスまで報告書と併せてお送りください。) 研究所庶務係: kk-msomu4@ml.gunma-u.ac.jp

①本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文

②この共同研究に基づくとの記載のある論文

ZIP13 marks muscle satellite cells and contributes to their quiescent and active phase balance.
Yoshigai E, Hara T, Hashimoto M, Tsuzuki H, Abe T, Inoue K, Noguchi A, Ohashi T, Fukada T.
Sci Rep. 17;15(1):9206. 2025.

Zinc Transporters and Zinc Signaling in Disease Pathogenesis.
Takafumi Hara; Emi Yoshigai; Toshiyuki Fukada.

Zinc in Biology: Molecular Structures, Cellular Processes and Living Systems. Chapter 14: *Royal Society of Chemistry.* 229-44, 2025.

③学会発表を行った主なもの3件以内(学会名, 開催日, 演題)

1. 第30回日本亜鉛栄養治療研究会学術集会, 2025年8月, 筋サテライト細胞に発現する亜鉛トランスポーターZIP13の意義
2. 第36回日本微量元素学会学術集会, 2025年9月, 筋芽細胞株C2C12における亜鉛トランスポーターZIP13発現とゴルジ体ストレス制御の関連
3. 日本薬学会第146年会, 2026年3月, 金属トランスポーターZIP13による筋サテライト細胞制御とゴルジ体機能調節機構の解析

④本研究所担当教員と申請代表者との共同研究に関する情報交換の状況(主なやり取りを箇条書き)

上記学会において、担当教員教室所属の福中彩子助教と当該研究内容について情報交換を実施した。