

(様式)

# 徳島文理大学

## Press Release



Tokushima  
**BUNRI**  
130th 2025

資料提供			
情報提供日	担当部署	電話	担当者
4月4日(木)	薬学部 薬学科	088-602-8593	深田俊幸

### 亜鉛の異常が引き起こす筋力が低下する病気の原因を解明 ---希少疾患のiPS細胞を世界で初めて開発---

#### 本研究のポイント

- 1: 亜鉛輸送分子ZIP13が骨格筋の分化に関与することを、世界で初めて発見しました。
- 2: ZIP13が機能しない患者の細胞から、世界で初めてiPS細胞を樹立しました。
- 3: 筋肉が衰える病気の原因の解明と、その治療法の開発に貢献します。

徳島文理大学(学長 田村禎通)の研究グループは、マウスの培養細胞およびヒトの人工多能性幹細胞(iPS細胞)を用いた研究から、亜鉛輸送分子ZIP13<sup>[1]</sup>が骨格筋の分化に関与することを、世界で初めて明らかにしました。これは、庄司正樹(徳島文理大学薬学部 講師)、葛原隆(徳島文理大学薬学部 教授)、深田俊幸(徳島文理大学薬学部 教授)を中心とする共同研究グループ<sup>[2]</sup>による研究成果です。

脊椎手掌異形成型エーラス・ダンロス症候群(EDSSPD3)<sup>[3]</sup>は、亜鉛輸送分子ZIP13の遺伝子変異による機能喪失が引き起こす病気であり、筋力の低下や、骨、歯、皮膚の異常を示します<sup>[4]</sup>。一方、**亜鉛がどのように骨格筋の分化に関わるのか**については分かっておらず、この病気に対する治療方法も確立されていません。

共同研究グループは、骨格筋におけるZIP13の役割について、マウス筋芽細胞(C2C12細胞)と独自に作製した患者由来のiPS細胞<sup>[5]</sup>を用いた実験から解明に挑みました。その結果、C2C12細胞では筋分化に伴ってZip13遺伝子の発現が上昇し、Zip13遺伝子をノックダウンさせると、筋分化が抑制されました。さらに、患者由来のiPS細胞に骨格筋へ分化させる刺激を与えると、骨格筋分化に必要な筋分化制御因子<sup>[6]</sup>であるMyoDとMyogeninの発現が正常細胞に比べて顕著に低下していることが判明し、それらの発現低下はZIP13の遺伝子変異を修復することで回復しました。

これらの結果は、**ZIP13が輸送する亜鉛が骨格筋の分化に重要な役割を担っている**ことを示し、**開発したiPS細胞が脊椎手掌異形成型エーラス・ダンロス症候群の研究とフレイルやサルコペニア等の筋肉の病気の治療法開発に寄与すると**考えています。

本研究の成果は、英国電子版科学誌 **Scientific Reports** (サイエンティフィック・リポート)』に日本時間4月12日(金)19:00に掲載されます。

## <研究成果の内容>

### 1.背景

ZIP13 はゴルジ体に局在する亜鉛輸送分子<sup>[1]</sup>で、ゴルジ体と細胞質間の亜鉛の輸送を制御します。深田らは、ZIP13 の機能喪失が引き起こす希少疾患：脊椎手掌異形成型エーラス・ダンロス症候群（EDSSPD3）を発見し、2008 年に報告しました（**図 1**）<sup>[3,4]</sup>。本疾患の患者は、筋力の低下や、骨、歯、皮膚の形成不全を発症しますが、ZIP13 がどのように骨格筋の形成と機能にかかわるのか、についてはまだ解明されておらず、この病気に対する有効な治療方法も開発されていません。これらの問題解明のために、本研究では EDSSPD3 患者由来の人工多能性幹細胞（iPS 細胞）<sup>[5]</sup>を樹立し、iPS 細胞から骨格筋細胞への分化誘導法を適用して、EDSSPD3 患者の骨格筋における病態の再現と、その分子機序を明らかにすることに挑戦しました。

### 2.研究手法と成果

最初に、マウス筋芽細胞（C2C12 細胞）を用いて、筋分化における ZIP13 の関与について検討しました。その結果、筋分化を誘導する刺激をした C2C12 細胞では、筋分化制御因子<sup>[6]</sup>の *MyoD* 遺伝子と *Myogenin* 遺伝子に加えて、*Zip13* 遺伝子の発現も上昇しました。一方、*Zip13* 遺伝子をノックダウンした細胞では *MyoD* と *Myogenin* 遺伝子の発現は抑制され、筋分化が阻害されました。すなわち、ZIP13 が筋分化に関与することが示唆されました。

次に、EDSSPD3 患者由来の iPS 細胞を独自に開発し（**図 2**）、筋細胞へ分化誘導させました。その結果、患者由来 iPS 細胞は健常者と同様に分化刺激に応じて繊維状の形態を示しましたが（**図 3A**）、骨格筋の分化や機能に必要な内在性 *MyoD* (Endo-*MyoD*) と *Myogenin* の遺伝子（**図 3B**）およびタンパク質（**図 3C**）の発現が、健常者由来の細胞と比較して顕著に低下しました。これらの発現低下は、ゲノム編集技術<sup>[7]</sup>による *ZIP13* 遺伝子変異の修復で、回復させることができました（**図 4.修復株#1-3**）。以上の結果は、ZIP13 が骨格筋の分化に重要な役割を担っており、ZIP13 の欠損が骨格筋の異常をもたらすことを示しています。

### 3.今後の期待

独自に開発した iPS 細胞を用いた今回の研究から、ZIP13 と筋分化制御因子が協調して双方の発現を促進することにより、骨格筋の分化に関与することを世界で初めて明らかにすることができました（**図 5**）。超高齢化社会を迎えた日本では、ロコモ・フレイル・サルコペニア等の筋肉が衰える病気の解明と、それらの治療法の開発が急務となっています。本研究で開発した iPS 細胞は、「どのように亜鉛が骨格筋の機能に関与するのか」、すなわち、骨格筋の分化における亜鉛の役割と、脊椎手掌異形成型エーラス・ダンロス症候群の病態機序の解明に貢献するだけでなく、サルコペニア等の治療が難しい筋疾患に対する新たな治療方法の開発に寄与するものと考えます。

## <原著論文情報>

### 著者

Masaki Shoji<sup>\*</sup>, Takuto Ohashi, Saki Nagase, Haato Yuri, Kenta Ichihashi, Teruhisa Takagishi, Yuji Nagata, Yuki Nomura, Ayako Fukunaka, Sae Kenjou, Hatsuna Miyake, Takafumi Hara, Emi Yoshigai, Yoshio Fujitani, Hidetoshi Sakurai, Heloísa G. dos Santos, Toshiyuki Fukada<sup>\*</sup> and Takashi Kuzuhara<sup>\*</sup>  
(\* corresponding authors)

### 論文タイトル

**Possible involvement of zinc transporter ZIP13 in myogenic differentiation**

### 雑誌および論文情報

雑誌: *Scientific Reports*

DOI: 10.1038/s41598-024-56912-7

URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-56912-7>

## <問い合わせ先>

### (発表者の問い合わせ先)

#### 亜鉛, ZIP13, 病気の特徴, 研究内容の全体像について

徳島文理大学 薬学部薬学科 病態分子薬理学研究室

教授 深田 俊幸(ふかだ としゆき)

TEL: 088-602-8593, FAX: 088-655-3051

E-mail: fukada@ph.bunri-u.ac.jp

#### IPS 細胞に関する研究内容について

徳島文理大学 薬学部薬学科 生化学研究室

講師 庄司 正樹(しょうじ まさき)

TEL: 088-602-8478, FAX: 088-655-3051

E-mail: masaki-shoji@ph.bunri-u.ac.jp

徳島文理大学 薬学部薬学科 生化学研究室

教授 葛原 隆(くずはら たかし)

TEL: 088-602-8477, FAX: 088-655-3051

E-mail: kuzuhara@ph.bunri-u.ac.jp

### (報道担当者の問い合わせ先)

徳島文理大学

広報企画監 戸川 友美(とがわ ゆみ)

TEL: 088-602- 8606, FAX: 088-626-6264

E-mail: togawa@tks.bunri-u.ac.jp

## <補足説明>

### [1] 亜鉛輸送分子

生体内の亜鉛の恒常性を制御する輸送体分子（トランスポーター）で、その機能と構造の特徴から、ZIP ファミリーと ZnT ファミリーに分類される。ZIP13 は ZIP ファミリーに属する。

参考文献: Takafumi Hara, et al., *Journal of Physiological Sciences*67: 283-301, 2017

### [2] 共同研究グループ

庄司正樹, 葛原隆（徳島文理大学薬学部薬学科生化学研究室）

深田俊幸, 大橋拓人, 原貴史（徳島文理大学薬学部薬学科病態分子薬理学研究室）

### [3] 脊椎手掌異形成型エーラス・ダンロス症候群

本疾患（Ehlers–Danlos syndrome spondylodysplastic type 3 : EDSSPD3）は、2008 年に深田らが報告した遺伝性疾患であり、筋力の低下および、骨、歯、皮膚等の形成不全を発症する<sup>[4]</sup>。

### [4] 脊椎手掌異形成型エーラス・ダンロス症候群に関する参考文献

Toshiyuki Fukada, et al., *PLoS ONE* 3: e3642, 2008

### [5] 人工多能性幹細胞

人工多能性幹細胞（iPS 細胞: induced pluripotent stem cell）は、体細胞に初期化因子を導入することで樹立される多能性の幹細胞である。

### [6] 筋分化制御因子

筋細胞に特異的な分子群の発現を制御する転写因子を指す。MyoD や Myogenin は、代表的な筋分化制御因子である。

### [7] ゲノム編集技術

特殊な酵素を用いてゲノム上の任意の DNA 配列を切断し、その塩基配列を他の配列に置換する技術を指す。

<補足説明:図>

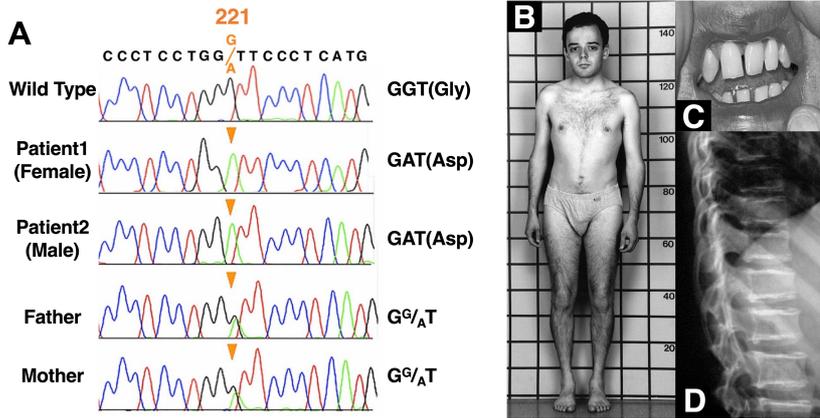


図 1. EDSSPD3 患者の ZIP13 変異と症状<sup>[4]</sup>

- A. EDSSPD3 患者 (Patient1, Patient2) が保持する変異型 ZIP13 (*ZIP13*<sup>G64D</sup>) の塩基配列を示す。
- B-D. EDSSPD3 患者の臨床病態を示す。
- B. 成長不全
- C. 部分性歯無症
- D. 脊椎異形成

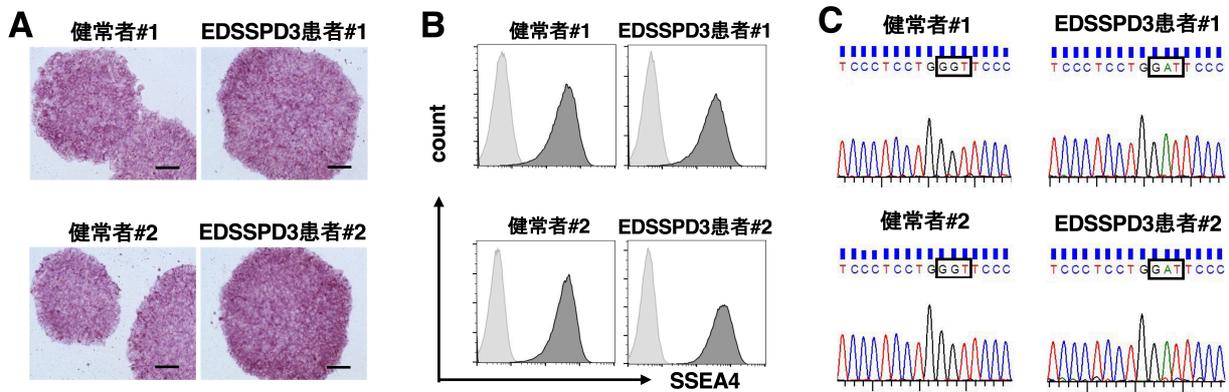


図 2. EDSSPD3 患者由来 iPS 細胞の作製

- A. 幹細胞マーカーALPの発現(赤色)を示す。
- B. 幹細胞マーカーSSEA4の発現(FACS)を示す。
- C. 各iPS細胞におけるZIP13の塩基配列を示す。

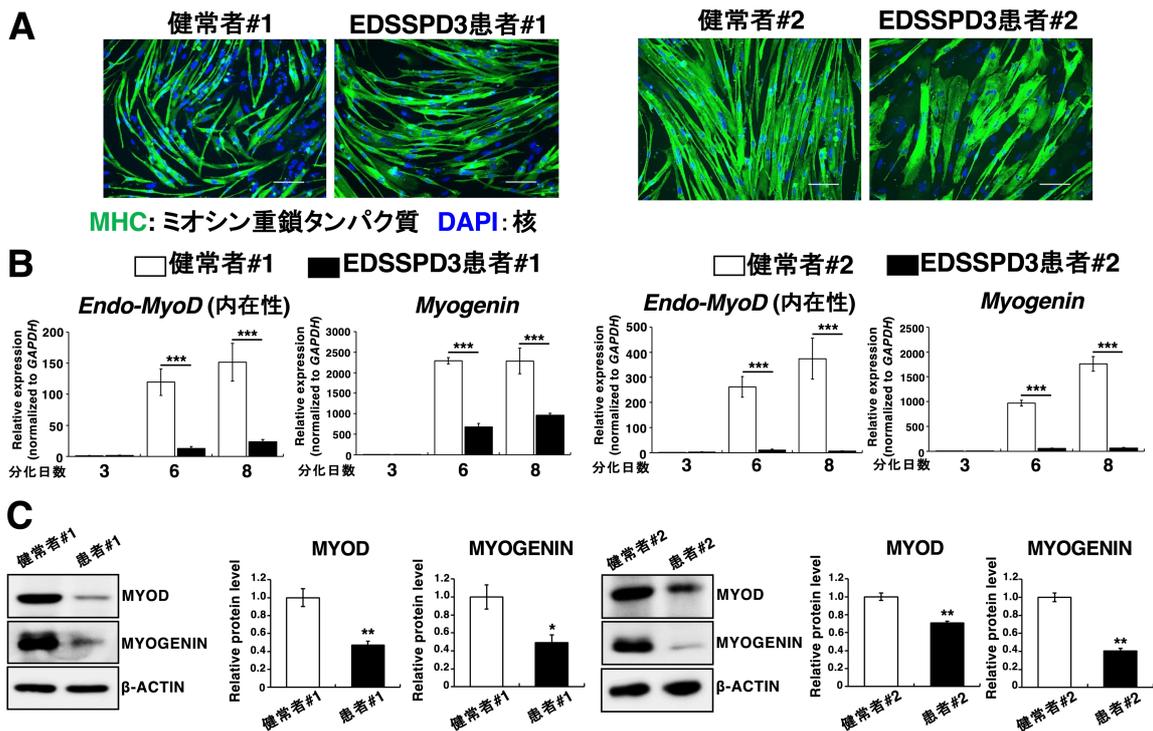


図 3. iPS 細胞から筋細胞への分化誘導

- A. 筋細胞マーカーMHCの発現(緑色)を示す。
- B. *Endo-MyoD* と *Myogenin* 遺伝子の発現を示す。
- C. MYOD と MYOGENIN タンパク質の発現を示す。

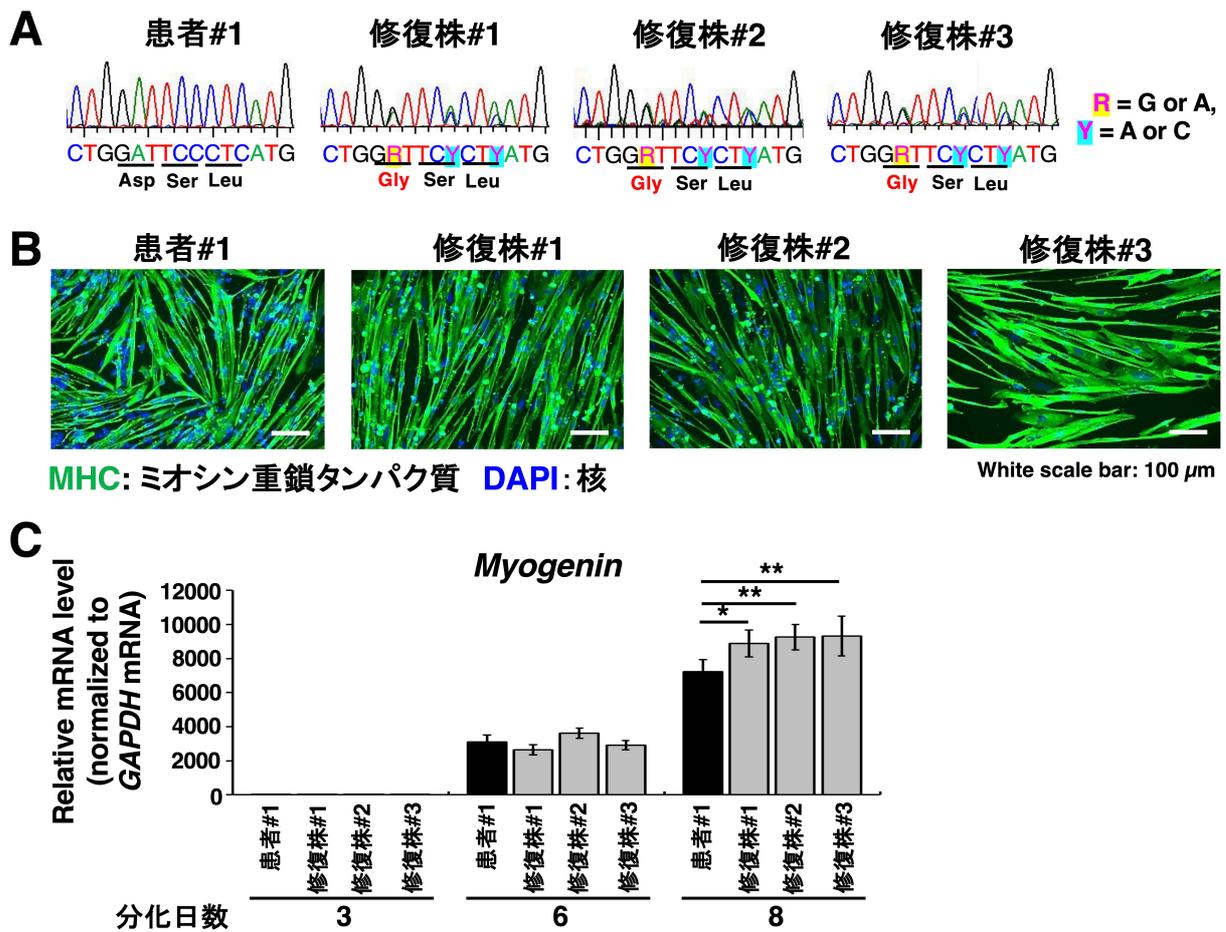


図 4. *ZIP13<sup>G64D</sup>* 遺伝子変異を修復した EDSSPD3 患者 iPS 細胞由来筋細胞の性状

- EDSSPD3 患者 (患者#1) と *ZIP13<sup>G64D</sup>* 遺伝子変異が修復された iPS 細胞 (修復株#1, #2, #3) の DNA 塩基配列を示す。
- 筋細胞マーカー MHC の発現 (緑色) を示す。
- 修復された iPS 細胞における *Myogenin* 遺伝子の発現を示す。

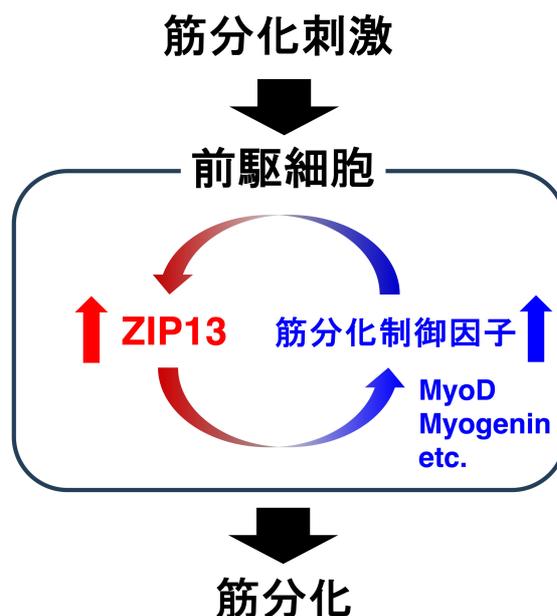


図 5. 今回の研究で明らかになった骨格筋の分化における ZIP13 の役割

亜鉛輸送分子 ZIP13 と筋分化制御因子は、それぞれの発現を協調的に誘導して筋分化を促進する。