

骨格筋の恒常性に関わる分子機構

川 畑 球 一・伊 美 友紀子・吉 岡 泰 淳
柴 田 克 己・寺 尾 純 二

Molecular Mechanisms Involved in Skeletal Muscle Homeostasis

KAWABATA Kyuichi, IMI Yukiko, YOSHIOKA Yasukiyo,
SHIBATA Katsumi and TERAJO Junji

Abstract:

Sarcopenia (age-related muscle weakness) is an important physical change in frailty, and its prevention has attracted much attention. Various factors associated with aging are thought to cause abnormalities in skeletal muscle, but its underlying molecular mechanisms have not been fully clarified. In this paper, we summarized molecular mechanisms related to skeletal muscle homeostasis, (1) intracellular signal transduction related to muscle growth/atrophy, (2) intracellular system related to decomposition of proteins and organelles, and (3) molecules related to muscle regeneration, and recent findings regarding their association with sarcopenia.

Key Words: Frailty, sarcopenia, muscle atrophy, protein synthesis, protein degradation

抄録：サルコペニア（加齢性筋肉減弱現象）は、フレイルの重要な身体的変化であり、その予防に大きな関心が集まっている。加齢にともなうさまざまな要因が骨格筋に異常をもたらすと考えられるが、その詳細なメカニズムは不明である。本稿では、骨格筋の恒常性に関わる分子機構として、①筋肥大・萎縮に関わる細胞内シグナル伝達、②タンパク質や細胞内小器官の分解に関わる細胞内システムおよび③筋再生に関わる分子について取り上げ、サルコペニアとの関連性に関する最近の知見をまとめた。

キーワード：フレイル、サルコペニア、筋萎縮、タンパク質合成、タンパク質分解

はじめに

サルコペニアには、加齢や不活動、栄養不良のほか、内分泌異常や神経変性疾患などが原因になると考えられている。サルコペニアの筋萎縮の特徴は一本一本の筋繊維の萎縮（筋繊維の断面積の減少）を引き起こしていること、速筋繊維に選択的な萎縮が認められること（遅筋繊維

には認められない）、筋再生能力の低下により筋繊維数が減少すること、さらに筋肉内の脂肪化や繊維化も進むことである。一方、不活動や身体活動量の低下等による廃用性の筋萎縮の場合、筋繊維数には変化が認められず、筋繊維組成が速筋化するなど、サルコペニアで認められる骨格筋の表現型と廃用性筋萎縮の表現型は明らかに異なる¹⁾。骨格筋の恒常性に関わる複数の分子における制御異常がサルコペニアに繋

がると考えられるが、詳細なメカニズムについては不明である。本稿では、骨格筋の恒常性に関わる分子機構である①筋肥大・萎縮に関わる細胞内シグナル伝達、②タンパク質や細胞内小器官の分解に関わる細胞内システムおよび③筋再生に関わる分子について、サルコペニア発症との関連性に関する最近の知見をまとめた。

1. 骨格筋の肥大と萎縮に関わる細胞内シグナル伝達

1-1. IGF-1/Akt/mTORC1 経路

Insulin-like growth factor (IGF)-1 は、成長ホルモンの刺激によって主に肝臓から血中へ分泌されて臓器や骨格筋に作用し、成長や増殖を促進する働きがある。また、適度な運動によって血中 IGF-1 レベルが上昇することも確認されている²⁾。セリン/スレオニンキナーゼの一種である mammalian target of rapamycin (mTOR) は、酵母における抗生物質ラパマイシンの標的分子として発見された TOR の哺乳類ホモログである。グルコースやアミノ酸などの栄養源のほか、エネルギーレベルや成長因子、ホルモン、細胞ストレスなどさまざまな刺激によって活性化され、mRNA の翻訳や脂質の合成、細胞成長の促進、オートファジーの抑制といった同化と異化の制御において中心的な役割を果たすタンパク質である。mTOR は、ラパマイシンによって阻害される mTORC1 と阻害されない mTORC2 の 2 種類の複合体に存在しており、mTORC1 が細胞機能の制御に特に重要であると考えられている。骨格筋においても、さまざまな環境下で筋繊維の同化と異化を厳密に制御しており、十分なエネルギーや成長因子、運動などが mTORC1 を活性化することで骨格筋が肥大化する。筋肉細胞の表面に存在する IGF-1 受容体に IGF-1 が結合すると、細胞内に存在する phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) および Akt を介して mTORC1 を活性化する (図 2)。一方、エネルギーが枯渇、すなわち ATP に対して AMP 濃度が高い状態では、AMP-activated protein kinase (AMPK) が活性化し、mTORC1 の活性を負に制御することでタンパク質合成を抑制している³⁾。また、アミノ酸は、Akt や AMPK とは別の経路で mTORC1 の活性

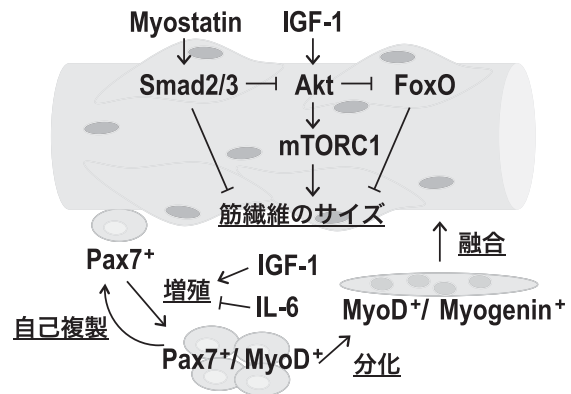


図1 骨格筋の恒常性に関わる分子機構の概要

IGF-1 は、Akt および mTOR を介してタンパク質合成を促進するとともに、タンパク質分解を促進する FoxO の不活性化を介して筋肥大を誘導する。一方、Myostatin は、Smad2/3 を介して Akt を不活性化し、タンパク質合成を抑制するとともに、筋肉細胞の増殖や分化を抑制して筋萎縮や筋肉の成長抑制を誘導する。また、筋繊維周囲に存在する筋サテライト細胞は、筋肉の損傷を感知して増殖し、筋管細胞に分化して筋繊維へ融合する。増殖した筋サテライト細胞の一部は、自己複製により筋サテライト細胞のプールを維持する。

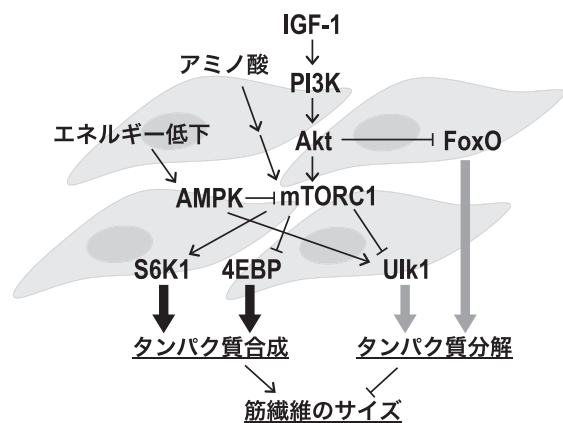


図2 筋肥大に関わる細胞内シグナル伝達

IGF-1 が細胞表面の受容体に結合すると、PI3K を起点として Akt および mTOR にシグナルを誘導する。mTOR は、S6K1 および 4EBP をリン酸化してタンパク質合成を促進する。また、Akt は FoxO をリン酸化して不活性化し、mTOR は U1k1 を不活性化することで、タンパク質分解を抑制する。これにより、筋肉細胞のタンパク質合成の割合が上昇して筋肥大に繋がる。アミノ酸存在下では、IGF-1 による mTOR の活性化がより強く生じる。一方、エネルギーレベルが低下した状態では AMPK が mTOR を不活性化し、タンパク質合成を抑制する。

化に関与し、成長因子やエネルギーによる mTORC1 の活性化にも必要であると考えられている³⁾。mTORC1 は、mRNA の翻訳を調節する 4E binding protein1 (4EBP1) および ribosomal protein S6 kinase-1 (S6K1, p70S6K) をリン酸化することでタンパク質合成を促進する⁴⁾。タンパク質の合成は、mRNA のキャップ構造に翻訳開始複合体が形成されるところから始まる。翻訳開始因子の 1 つである eukaryotic

translation initiation factor (eIF) 4E は、mRNA のキャップ構造に結合して翻訳開始複合体形成を促進することから、タンパク質合成の律速段階を担っていると考えられている。4EBP1 は eIF4E に結合してキャップ構造の認識を阻害する翻訳抑制因子であり、mTORC1 によるリン酸化を受けて不活性化することで eIF4E が遊離されてタンパク質の合成が開始される。また、S6K1 は、翻訳因子複合体の構成因子である eIF4B をリン酸化して翻訳効率を高めると考えられている。さらに、Akt はユビキチン-プロテアソーム系に関わる転写因子 forkhead box O (FoxO) を不活性化し、mTORC1 はオートファジー系に関わる unc-51-like kinase (Ulk1) の不活性化することにより筋繊維サイズの維持・増大を制御している (いずれも後述)^{5,6)}。

1-2. Myostatin/Smad 経路

トランスフォーミング増殖因子 β スーパーファミリーに属する myostatin (growth and differentiation factor 8, GDF8) は、骨格筋から分泌されて筋肉増殖を負に制御する因子として発見された⁷⁾。Myostatin は前駆体タンパク質として産生、分泌され、プロテアーゼによる部分分解を受けることで活性化される。活性化した成熟型 myostatin は、細胞表面の activin type IIA/B receptors (ActRIIA/B) に結合して自己リン酸化させ、さらに activin receptor-like kinase 4/5 (ALK4/5) と複合体を形成することにより転写

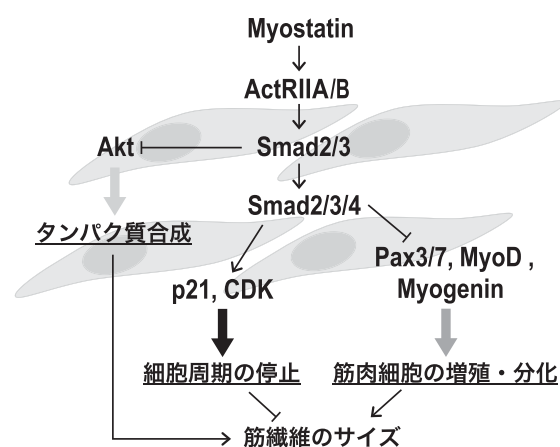


図3 筋萎縮に関わる細胞内シグナル伝達

Myostatin は、細胞表面の ActRIIA/B 受容体を介して Smad2/3 を活性化する。Smad2/3 は Akt を不活性化するとともに、Smad2/3/4 として細胞周期や筋肉細胞の増殖・分化を負に制御することにより筋萎縮を誘導する。

因子 Smad2/3 のリン酸化を誘導する (図3)。リン酸化により活性化した Smad2/3 は、Smad4 とヘテロダイマーを形成し、p21 や CDK2 など細胞周期関連遺伝子の発現調節により細胞増殖を抑制するとともに、筋再生に関わる Pax 3 や Pax7, MyoD, myogenin などの発現抑制により筋肉細胞の分化・増殖を抑制している。さらに、リン酸化 Smad2/3 は、Akt に作用して mTORC1 の活性化および FoxO 不活性化を阻害することにより、タンパク質レベルを負に制御する⁸⁾。Myostatin は、一過性の運動後では長時間にわたって消失する傾向にあるが、加齢筋では消失しにくいことが報告されており、myostatin の発現亢進がサルコペニアの一因になっている可能性が考えられる⁹⁾。

2. タンパク質や細胞内小器官の分解に関わる細胞内システム

ユビキチン-プロテアソーム系とオートファジー-リソソーム系は、タンパク質のターンオーバーにおける主要なタンパク質分解システムである (図4)。これらのシステムが正常に働くことで筋肉組織の恒常性が保たれ、筋肉の機能が維持される。しかし、運動量の減少、栄養やエネルギーの欠乏によりこれらのシステムが過剰に働くと、筋タンパク質の分解が促進さ

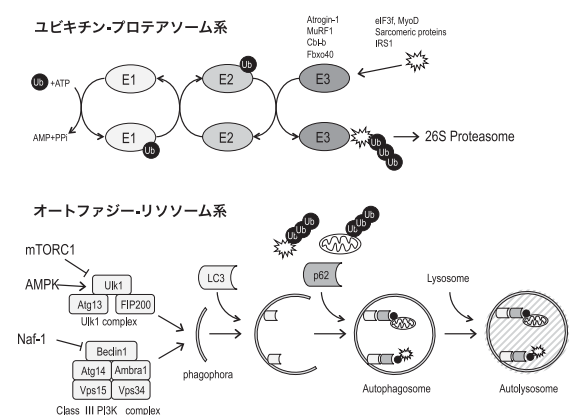


図4 ユビキチン-プロテアソーム系およびオートファジー-リソソーム系の概要

ユビキチン-プロテアソーム系では、不要タンパク質がタグとしてユビキチン付加され、プロテアソームに運ばれて分解される。オートファジー-リソソーム系では、ファゴソームと呼ばれる膜の形成に始まり、オートファジー関連分子が集まってユビキチン化されたタンパク質や細胞内小器官がオートファゴソームに包まれる。オートファゴソームはリソソームと融合して、タンパク質と細胞内小器官が分解される。

れて恒常性が乱れ、筋繊維のサイズが低下して筋萎縮に繋がる可能性が考えられる。

2-1. ユビキチン-プロテアソーム系

ユビキチン-プロテアソーム系では、ユビキチンリガーゼによってユビキチンのタグを付けられたタンパク質が、選択的にプロテアソーム系で分解される。76アミノ酸残基からなるユビキチンは、ATPを消費してユビキチン活性化酵素(E1)に結合し、ユビキチン結合酵素(E2)に渡される。さらに、ユビキチンリガーゼ(E3)に渡されたのち、不要なタンパク質のリシン残基に付加される。この反応を繰り返して複数のユビキチンが付加された(ポリユビキチン化)されたタンパク質は、ユビキチン認識サブユニットを有する26Sプロテアソームへと運ばれて分解される¹⁰⁾。不要タンパク質の選択性は主にE3リガーゼに依存しており、筋肉細胞に特異的なE3リガーゼとしてatrogin-1およびmuscle RING-finger protein-1(MuRF1)の存在が知られている⁹⁾。なお、atrogin-1は翻訳開始因子eIF3fや筋分化制御因子MyoDをユビキチン化し、MuRF1はサルコメア分子をユビキチン化する。これらの遺伝子発現には転写因子FoxOが関与しており、FoxOトランスジェニックマウスは筋肉量の顕著な減少を示すことが報告されている¹¹⁾。IGF-1により活性化したAktは、FoxOをリン酸化して細胞質内に局在化させることで発現を抑制している(図2)。一方、エネルギー低下により活性化したAMPKは、Aktとは異なる部位をリン酸化することでFoxOの転写活性を増加させる⁹⁾。また、FoxOの他に、炎症反応によって活性化するnuclear factor- κ B(NF κ B)もMuRF1の発現を誘導することが報告されており、その上流因子であるI κ B kinase(IKK β)のトランスジェニックマウスとノックアウトマウスでは、それぞれ筋萎縮の促進と抑制が観察されている⁹⁾。また、IGF-1受容体の細胞内側で働くinsulin receptor substrate-1(IRS1)をユビキチン化するE3リガーゼCbl-bやFbxo40も筋萎縮に関わると考えられている^{5,12)}。しかし、atrogin-1とMuRF1のノックアウトマウスでは、筋力の低下が抑えられるどころか悪化することが観察されている¹³⁾。また、活動的な高齢男性では活動

的ではない高齢男性よりもMuRF1が有意に低下していることを除き、atrogin-1とMuRF1の発現に性差や年齢、活動量に差異がないことも報告されている。したがって、ユビキチン-プロテアソーム系はサルコペニア予防において有効な標的になりえない可能性が考えられる。

2-2. オートファジー-リソソーム系

オートファジーは、不要なタンパク質や細胞内小器官をリソソームで分解する、いわゆる新陳代謝経路であり、自食とも呼ばれる。通常は、古くなったタンパク質や細胞内小器官を再利用して細胞の恒常性を維持する目的で利用されるが、飢餓や虚血、酸化ストレス、感染などに対して細胞が生き残るために自己消化によりエネルギーやアミノ酸を供給するためにも利用される。オートファジーには、マクロオートファジー、マイクロオートファジーおよびシャペロン介在性オートファジーの3種類が確認されているが、マイクロオートファジーとシャペロン介在性オートファジーが骨格筋の恒常性にどのように関わるかは十分に明らかではない。マクロオートファジーが主要なオートファジーとされており、オートファゴソームと呼ばれる膜小胞に対象物が包み込まれ、リソソームと融合してオートリソソームを形成し、その中で対象物を分解する(図4)。エネルギーが低下した状態では、AMPKがUlk1複合体をリン酸化することで活性化し、クラスⅢPI3K複合体とともにファゴフォアと呼ばれる膜が形成される。ファゴフォアはさまざまなオートファジー関連分子の作用で伸長し、LC3が膜表面に結合する。不要分子としてユビキチン化をうけたタンパク質や細胞内小器官は、ユビキチン結合タンパク質p62を介してLC3に結合し、オートファゴソームに包み込まれる。オートファゴソームとリソソームが融合したオートリソソームでは、タンパク質や細胞内小器官がリソソーム由来の加水分解酵素によりアミノ酸や核酸、脂肪酸へと分解されて細胞内で再利用される。転写因子FoxOは、LC3などオートファジー関連分子の発現を誘導することが報告されている。ミトコンドリア選択的なオートファジーはマイトファジーと呼ぶ。神経切除による筋萎縮は、マイトファジーの阻害により抑制することができる

が、通常のマイトファジーを阻害すると、機能の低下した古いミトコンドリアが蓄積するため、筋肉の恒常性維持に支障を来すことが報告されている⁵⁾。運動は、AMPK 活性化を介したオートファジーやオートファジー関連分子の発現、ミトコンドリアの再生に加え、筋繊維の密度と持久力を増加するが、オートファジー関連分子 Atg6 のヘテロ欠損マウスではこれらが減弱している⁶⁾。同様に、オートファジー関連分子 Atg5 および Atg7 の筋肉特異的欠損マウスでは、筋力の低下と筋萎縮が観察されている。一方、Beclin1 を介してオートファジーを抑制する nutrient-deprivation autophagy factor-1 (Naf-1) の欠損マウスは、オートファジーの増加と筋力の低下を示した⁵⁾。オートファジーは細胞の新陳代謝に関わる経路であり、加齢筋ではオートファジーの働きが低下している一方で、過剰なオートファジーは筋萎縮につながることから、サルコペニアにおけるオートファジーの関わりについては議論が続いている。

3. 筋再生に関わる分子

サルコペニアでは、廃用性筋萎縮と比べて、筋繊維数の減少が特徴的である。筋繊維の周囲には筋サテライト（衛星）細胞が存在し、トレーニングや怪我による筋繊維の損傷を感知すると増殖し、筋管細胞へと分化して筋繊維の損傷箇所を再生する。加齢にともない筋サテライト細胞の数と増殖活性が低下していることから、筋再生能力はサルコペニア予防に重要であると考えられている¹⁾。

3-1. Pax7/MyoD/Myogenin

多核の筋繊維の周囲には、単核の筋サテライト細胞が細胞周期の静止期の状態で存在している。骨格筋がダメージを受けて損傷すると、筋サテライト細胞は静止期から離脱して活発に増殖するようになる¹⁴⁾。静止期の筋サテライト細胞では転写因子 Pax7 が高発現しており、創傷ダメージを受けて活性化すると筋分化制御因子 MyoD の発現レベルが上昇し、細胞周期が開始して増殖する（図1）。その一部は、筋サテライト細胞をプールするため自己複製して静止期に入るが、残りは筋芽細胞となって筋分化抑制

因子 myogenin を発現して筋分化し、筋繊維へ融合する¹⁴⁾。筋サテライト細胞を枯渇させた骨格筋では、損傷ダメージにより再生は起こらず、筋萎縮が起こるが、筋損傷が起こらない環境下で飼育した老齢マウスでは筋萎縮は生じなかった^{15, 16)}。また、加齢にともなって速筋線維の筋サテライト細胞数が減少しているのに対し、遅筋線維では減少しなかったことも観察されている¹⁷⁾。このように、加齢にともなう筋サテライト細胞の自己複製能の低下がサルコペニアに大きく関わる可能性が考えられる。筋サテライト細胞は、筋肉の損傷が引き金となって分泌された増殖因子や炎症性サイトカインに反応して活性化する。筋肥大にかかわる IGF-1 もその1つである。一方、慢性炎症により過剰となった IL-6 は、JAK2/STAT3 シグナル伝達を介して筋サテライト細胞の増殖を抑制する可能性が示唆されている¹⁸⁾。

3-2. マトリックスメタロプロテアーゼおよび細胞外マトリックス

マトリックスメタロプロテアーゼ (Matrix metalloproteinase, MMP) は、活性中心に Zn^{2+} が存在するメタロプロテアーゼの一群で、分泌型と膜結合型の二種類に大別でき、内因性のメタロプロテアーゼ組織インヒビター (TIMP1-4) によって活性が抑制される。コラーゲンやゼラチン、プロテオグリカン、エラスチンなどから成る細胞外マトリックスだけでなく、細胞表面に発現するタンパク質などを基質する。増殖因子や感染、炎症性サイトカインなどの刺激によって発現が上昇し、発生、創傷治癒、血管新生、組織再構築などさまざまなプロセスに働く酵素である。MMP ファミリーに属する酵素はヒトでは19種類のアイソフォームが報告されており、それぞれが異なる基質特異性を持つことで幅広いタンパク質の分解を担っている。MMPs は、筋障害の修復部位において、ダメージを受けた筋繊維や浸潤してきた免疫細胞から分泌され、細胞外マトリックスを分解して筋繊維を再生するための空間を整備するなどの役割が考えられる。また、細胞外マトリックスには増殖因子などが集積しているため、MMPs によって細胞外マトリックスが分解されることで、それらが放出されて筋再生に働くと考えら

れる。骨格筋障害マウスやジストロフィン遺伝子欠損マウスを用いた研究により、骨格筋再生と修復における MMPs の役割が徐々に報告されている。ジストロフィン遺伝子欠損マウスにおいて、非特異的な MMP 阻害剤処理により、筋繊維の再生能低下や筋繊維障害などが観察されている¹⁹⁾。同様に、MMP-2 (ゼラチナーゼ A) や MMP-9 (ゼラチナーゼ B) の遺伝子欠損により筋繊維の再生能低下、筋サテライト細胞数の減少などが観察されているが、MMP-3 (ストロメライシン 1) や MMP-10 (ストロメライシン 2) の遺伝子欠損もしくは阻害剤によって骨格筋の機能が再生能が改善する報告例もあり、筋再生における MMP の影響はアイソフォームごとに異なる可能性が考えられる²⁰⁾。また、細胞外マトリックスは筋サテライト細胞の増殖と分化に影響を与えることが報告されており、フィブロネクチンやコラーゲン VI, シンデカン 3 などは、筋再生における筋サテライト細胞の分化と自己複製を調整することが確認されている²¹⁾。

おわりに

サルコペニアは、廃用性筋萎縮とはことなる特徴を示すことから、筋萎縮に関わる細胞内システムをコントロールすればサルコペニアを予防できるという単純なものではない。加齢の影響を中心に、骨格筋の恒常性に関わる分子機構がどのように変化しているか知見をさらに集積し、有効な予防手段を多角的に検討する必要がある。

謝辞

本総説の執筆にあたり、科学研究費補助金 (基盤研究 (B) 課題番号 20H0294 次世代型フレイル予防食品開発をめざすミトコンドリア機能制御の基盤研究) の一部を使用した。関係各位に感謝する。

文 献

- 1) 町田修一. 加齢性筋肉減弱症 (サルコペニア) 発症の分子機構の解明とその治療・予防法の開発. *Japanese J. Rehabil. Med.* **44**, 144-149 (2007).
- 2) Goldspink, G. Mechanical signals, IGF-I gene splicing, and muscle adaptation. *Physiology* 232-238 (2005). doi: 10.1152/physiol.00004.2005
- 3) Shimobayashi, M. & Hall, M. N. Multiple amino acid sensing inputs to mTORC1. *Cell Res.* **26**, 7-20 (2016).
- 4) Sengupta, S., Peterson, T. R. & Sabatini, D. M. Regulation of the mTOR Complex 1 Pathway by Nutrients, Growth Factors, and Stress. *Mol. Cell* **40**, 310-322 (2010).
- 5) Bonaldo, P. & Sandri, M. Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy. *DMM Dis. Model. Mech.* **6**, 25-39 (2013).
- 6) Park, S. S., Seo, Y. K. & Kwon, K. S. Sarcopenia targeting with autophagy mechanism by exercise. *BMB Rep.* **52**, 64-69 (2019).
- 7) Lee, S. J. Regulation of muscle mass by myostatin. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **20**, 61-86 (2004).
- 8) Rodriguez, J. *et al.* Myostatin and the skeletal muscle atrophy and hypertrophy signaling pathways. *Cell. Mol. Life Sci.* **71**, 4361-4371 (2014).
- 9) Siriett, V. *et al.* Prolonged absence of myostatin reduces sarcopenia. *J. Cell. Physiol.* **209**, 866-73 (2006).
- 10) Lecker, S. H., Goldberg, A. L. & Mitch, W. E. Protein degradation by the ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease states. *J. Am. Soc. Nephrol.* **17**, 1807-1819 (2006).
- 11) Kamei, Y. *et al.* Skeletal muscle FOXO1 (FKHR) transgenic mice have less skeletal muscle mass, down-regulated type I (slow twitch/red muscle) fiber genes, and impaired glycemic control. *J. Biol. Chem.* **279**, 41114-41123 (2004).
- 12) Nakao, R. *et al.* Ubiquitin Ligase Cbl-b Is a Negative Regulator for Insulin-Like Growth Factor 1 Signaling during Muscle Atrophy Caused by Unloading. *Mol. Cell. Biol.* **29**, 4798-4811 (2009).
- 13) Sandri, M. *et al.* Signalling pathways regulating muscle mass in ageing skeletal muscle. the role of the IGF1-Akt-mTOR-FoxO pathway. *Biogerontology* **14**, 303-323 (2013).
- 14) 瀬古大暉, 小川静香 & 小野悠介. サテライト細胞と細胞極性. 基礎老化研究 **40**, 19-25 (2016).
- 15) Sambasivan, R. *et al.* Pax7-expressing satellite cells are indispensable for adult skeletal muscle regeneration. *Development* **138**, 3647-56 (2011).
- 16) Fry, C. S. *et al.* Inducible Depletion of Satellite Cells in Adult, Sedentary Mice Impairs Muscle Regeneration Capacity But Does Not Contribute To Sarcopenia. *Nat. Med.* **21**, 76-80 (2015).
- 17) Verdijk, L. B. *et al.* Satellite cell content is specifically reduced in type II skeletal muscle fibers in the elderly. *Am. J. Physiol. -Endocrinol. Metab.* **292**, 151-157 (2007).
- 18) Kurosaka, M. & Machida, S. Interleukin-6-induced satellite cell proliferation is regulated by induction of the JAK2/STAT3 signalling pathway through cyclin D1 targeting. *Cell Prolif.* **46**, 365-373 (2013).
- 19) Bellayr, I., Holden, K., Mu, X., Pan, H. & Li, Y. Matrix metalloproteinase inhibition negatively affects muscle

- stem cell behavior. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* **6**, 124-141 (2013).
- 20) 井上愛子, 成憲武, 五藤大貴&葛谷雅文. サルコペニアの分子メカニズム. *日本老年医学会雑誌* **55**, 13-24 (2018).
- 21) Csapo, R., Gumpenberger, M. & Wessner, B. Skeletal Muscle Extracellular Matrix -What Do We Know About Its Composition, Regulation, and Physiological Roles? A Narrative Review. *Front. Physiol.* **11**, (2020).