

Generation of slow myofiber by semaphorin 3A secreted from resident myogenic stem cells during muscle regeneration

鈴木, 貴弘

<https://hdl.handle.net/2324/1441297>

出版情報：九州大学, 2013, 博士（農学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏 名 : 鈴木 貴弘

論文題目 : Generation of slow myofiber by semaphorin 3A secreted from resident myogenic stem cells during muscle regeneration
(骨格筋再生過程において筋幹細胞から分泌される semaphorin 3A は新生筋線維の遅筋化を誘導する)

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

骨格筋の筋線維型は、食肉の品質(“キメ”の細かさや脂肪交雑の程度など)および機能性栄養成分の含量と深い関わりがある。筋線維型は大きく「遅筋型」と「速筋型」に分類され、一般的に、遅筋型筋線維は速筋型に比べて直径が小さく、脂肪が沈着しやすい他、旨味成分やヘム鉄・タウリン・カルニチンなどの機能性栄養成分の含量が高いことが知られている。従って、遅筋型筋線維の形成を促進することが出来れば高度な食肉生産技術の開発に繋がると期待される。これまでに筋線維型の調節機構は、筋線維に接着している運動神経からの刺激強度や頻度によって制御される「神経刺激説」が主流であり、成熟動物での大規模な筋線維型変換は困難であると考えられてきた。しかし、運動や成長に伴う骨格筋の肥大・再生過程では筋幹細胞(衛星細胞)の働きにより新たに筋線維が形成されるため、運動神経支配から独立して「自律的」に筋線維型を決定する分子機構が存在すると予想される。これを制御することにより筋線維型組成を調節出来る可能性がある。

衛星細胞は筋線維の細胞膜と基底膜の間隙に存在しており、活性化・増殖・分化を経て、互いに融合して筋管(幼弱な筋線維)を新たに形成することが知られている。この過程は細胞増殖因子やサイトカインなどの種々の細胞外因子とその細胞膜受容体によって制御されていると考えられているが、筋線維型を決定する因子ならびにその作用機構は不明である。そこで本研究では、分化初期の衛星細胞から合成・分泌される多機能性細胞制御因子 semaphorin 3A (Sema3A)に着目し、筋線維型が異なる衛星細胞間での Sema3A の発現量の違いとその生理機能を解明することを目的とした。得られた知見より、「衛星細胞が合成・分泌する Sema3A による筋線維型自律的制御機構」を提起した。その概要を以下に記載する。

(1) 異なる筋線維型由来の衛星細胞における Sema3A の発現量の違い(第2、3章)

筋再生過程において、衛星細胞での Sema3A 発現時期(細胞分化初期)やパターンが、筋分化の調節に関わる転写因子 myogenin と同様であることを既に報告している。また、myogenin の発現量は遅筋型筋線維を多く含む soleus(ヒラメ筋)で速筋型の EDL(長趾伸筋)よりも高いことから、Sema3A は筋線維型によってその発現量が異なると予想した。soleus および EDL からそれぞれ単離した衛星細胞の初代培養系(第2章でその有用性を実証済み)を用いて調べたところ、soleus の衛星細胞では Sema3A と myogenin の発現量が共に EDL よりも有意に高く、また Sema3A の細胞膜複合受容体を構成する neuropilin-1, 2 と plexin A family のうち plexin A2 も soleus の衛星細胞で多く発現していることが明らかとなった。これらの実験結果から、細胞分化初期に Sema3A が筋線維型を調節している可能性が考えられた。

(2) RNAi 法を用いた knockdown 実験による Sema3A の生理機能解明(第4章)

衛星細胞が合成・分泌する Sema3A によって筋線維型が制御されているかどうかを直接的に調べるため、Sema3A 特異的 siRNA を分化初期の衛星細胞(筋芽細胞)にトランスフェクションして Sema3A の発現を抑制した培養系を作出した。Sema3A を knockdown した条件下で分化・融合して形成された筋管では、遅筋型筋線維のマーカーである遅筋型ミオシン重鎖(slow MyHC)および myogenin とその共役転写因子である MEF2D の発現量が有意に減少し、速筋型筋線維のマーカーである fast MyHC の発現量が代替的に増加した。一方、myogenin の発現を knockdown すると同様に slow MyHC と MEF2D の発現量が減少し、また neuropilin-1 の中和抗体処理による myogenin の発現抑制が Sema3A の共添加によりキャンセルされた。以上の知見より、Sema3A が筋管の筋線維型を決定する細胞外因子であり、Sema3A→neuropilin-1/plexinA2 複合受容体→myogenin→MEF2D からなる新規シグナリング軸によって slow MyHC の発現が制御されていることが明らかになった。

上記の Sema3A の細胞膜受容体のアゴニスト・アンタゴニスト様活性を持つ食品成分を検索・同定することができれば、その補助給与により家畜・家禽の筋線維型組成を自在にコントロールすることが可能になると考えられ、消費者の嗜好性に柔軟に対応しうる次世代型の食肉生産技術開発への貢献が期待される。