

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

論文題名 : 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)

論文審査の結果の要旨

骨格筋の主体である筋線維はその収縮特性やエネルギー代謝特性の違いから「遅筋型」と「速筋型」に分類され、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。従って筋線維型は、食肉の品質（“キメ”の細かさ・軟らかさ・脂肪交雑の程度など）および栄養機能性を決める重要な要素であり、これを制御している分子機構を明らかにする意義は極めて大きいといえる。これまでに、筋線維型の調節機構として、筋線維に接着している運動神経からの刺激頻度によって制御される「神経刺激制御説」が有力であるが、運動や損傷に伴う筋肥大・再生過程では衛星細胞と呼ばれる筋幹細胞が活性化・増殖・分化・融合し新たに筋線維を形成するため、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未知の分子機構が存在すると予想される。本研究では、これを解明することを目的として *in vitro* 実験を行い、分化初期の衛星細胞（筋芽細胞）から合成・分泌される多機能性細胞制御因子 semaphorin 3A (Sema3A) が新生筋線維を遅筋型に誘導する細胞外因子であることを見出した。

具体的には、i) 衛星細胞由来の筋芽細胞に Sema3A 特異的 siRNA をトランスフェクションし Sema3A 発現・分泌を抑制したノックダウン培養系では、遅筋型ミオシン重鎖 (slow MyHC)、筋特異的転写制御因子 myogenin およびその共役調節因子 myocyte enhancer factor 2D (MEF2D) の発現が有意に低下すること、ii) myogenin のノックダウン培養系でも同様に slow MyHC と MEF2D の発現が低下すること、iii) Sema3A の細胞膜受容体を構成する neuropilin-1 (Sema3A の結合受容体) の活性をその中和抗体で阻害すると myogenin の発現が低下するが、Sema3A の精製標品の共添加によりその効果がキャンセルされることを明らかにした。これらの結果より、Sema3A をリガンドとして、受容体 neuropilin-1→myogenin→MEF2D からなる細胞内シグナリング軸により slow MyHC の発現が誘導されることが示された。これは、遅筋型筋線維が優勢なヒラメ筋の衛星細胞では、速筋型筋線維が優勢な長趾伸筋に比べ Sema3A、myogenin、および plexinA2 (Sema3A のシグナリング受容体) の発現が有意に高いことから支持された。従って上記のシグナリング軸は、これまでの「神経刺激制御説」とは異なる新規の制御軸であり、また、受容体のアゴニスト・アンタゴニストにより遅筋型筋線維の形成を制御できる可能性を提示している。

以上要するに、本論文は、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 Sema3A が、筋肥大・再生過程では新生筋線維を遅筋型に誘導する細胞外因子として機能していることをはじめて提起したものである。Sema3A 受容体の活性を食品成分で制御することで、神経支配から独立して骨格筋の筋線維型組成を自在にコントロールできると期待される。従って、消費者の嗜好性に柔軟に対応しうる食肉生産科学や畜産食品科学をはじめ、筋疾患や加齢に伴う遅筋型筋線維の減少の予防・抑制、アスリートの運動能力の向上など、筋肉・食肉科学の発展に寄与する価値ある業績と認める。よって、本論文は博士（農学）の学位に値すると認める。