

Semaphorin 3A promotes activation of Pax7, Myf5, and MyoD through inhibition of emerin expression in activated satellite cells

木蘭

<https://hdl.handle.net/2324/1785438>

出版情報：九州大学, 2016, 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 : 木蘭

論文題名 : Semaphorin 3A promotes activation of Pax7, Myf5, and MyoD through inhibition of emerin expression in activated satellite cells
(活性化筋幹細胞において semaphorin 3A が Pax7, Myf5, MyoD の活性化を emerin の発現抑制を介して誘導する)

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

筋幹細胞である衛星細胞は未分化の単核細胞であり、骨格筋の主体である筋細胞（細長い巨大な細胞なので“筋線維”と呼ばれる）の成長や再生を担っている。成熟した骨格筋においては通常、衛星細胞は筋線維の基底膜と細胞膜の間隙に休止状態で局在しているが、運動や筋損傷などの物理刺激を受けると速やかに活性化・増殖し筋芽細胞となる。分化した筋芽細胞は互いに融合し新たな筋線維（新生筋線維）を形成する他、既存の筋線維と融合することにより筋の成長や再生に寄与してい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多くの細胞外リガンドおよび筋特異的転写制御因子（Pax7、Myf5、MyoD、myogenin）などにより制御されている。これまでに、本学位申請者が所属する研究グループにより、筋再生時に衛星細胞が多機能性細胞制御因子 semaphorin 3A (Sema3A) を合成・分泌することが見出され、分化期以降の生理機能、即ち、新生筋線維の筋線維型や運動神経支配の制御に Sema3A が関与していることが明らかになりつつある。しかし、増殖期の筋芽細胞に対する Sema3A の生理機能は全く不明であり、これを解明することを本研究の目的として研究を実施した。

衛星細胞由来の筋芽細胞培養系を用いて、Sema3A の発現抑制および促進が筋特異的転写制御因子（Pax7、Myf5、MyoD）の発現レベルをどのように影響するかを調べ、以下の知見を得た。

(1) 筋芽細胞の増殖期において、Sema3A は Pax7 と Myf5 と同様に高い発現レベルを示した。(2) Sema3A の発現を抑制すると (Sema3A ノックダウン実験)、Pax7 と Myf5 の発現が低下すると共に、細胞増殖活性の指標であるブロモデオキシウリジン(BrdU)陽性細胞の割合が減少した。(3) Sema3A の発現を抑制した細胞に分化誘導を行った結果 MyoD の発現も減少し、細胞の老化様表現型と考えられる形態（細胞核および細胞質の増大化）も顕著に観察された。(4) Sema3A を過剰発現させると、Pax7 と Myf5 の発現および BrdU 陽性細胞割合が増加した。(5) 筋芽細胞の増殖時において Pax7、Myf5、MyoD の発現を阻害することが知られている emerin (Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー原因遺伝子) の発現は Sema3A ノックダウンにより増加されたが、Sema3A 過剰発現により低下された。(6) Pax7 siRNA をトランスフェクションしても Sema3A 発現に変化は認められず、Myf5 と MyoD の発現は有意に低下した。これらの結果より、Sema3A が emerin 発現を阻害することにより Pax7、Myf5、MyoD 発現を増加させ、筋芽細胞の増殖活性を増加させていると考えられる。

以上、本博士論文研究により、筋再生時において衛星細胞から合成・分泌される Sema3A は筋芽細胞の増殖能力維持に重要な役割を担っていることが明らかになった。また、Sema3A 発現をノックダウンすると細胞老化様表現型を呈することから、Sema3A は加齢に伴う衛星細胞および筋芽細胞の老化(機能損失)を抑える役割を担っていることが示唆された。emerin 発現を制御する Sema3A のシグナル伝達経路を明らかにすることにより食肉生産科学の発展に寄与する他、Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィーの発症メカニズムの解明にも貢献できると期待される。