

衛星細胞由来の Sema3A による遅筋化誘導メカニズムの解析

共生基盤学専攻 食品安全・機能性開発学講座 食肉科学 橋本 尚弥

1. 背景と目的

骨格筋の筋線維型は遅筋型と速筋型に大別され、運動特性や食肉の質に深い繋がりがある。筋線維型の決定には、筋線維を取り巻く運動神経末端から伝達される刺激が関与すると考えられてきた。しかし、筋幹細胞（衛星細胞）が新生筋線維（筋管）を形成する過程においては、神経刺激から独立して筋線維型を自律的に制御する新規分子機構の存在が示唆されている。これまでに、遅筋から単離した衛星細胞は多機能性の細胞外因子 **semaphorin 3A** (**Sema3A**) を速筋よりも多量に分泌して、遅筋型筋管の形成を誘導することが明らかとなったが、その詳細なメカニズムは不明である。そこで本研究では、遅筋と速筋それぞれの衛星細胞における **Sema3A** 発現誘導への応答性や、**Sema3A** 発現抑制処理に伴う遅筋化に関わる細胞内因子の動態変化および筋組織の構造変化を調べた。

2. 方法

遅筋（ヒラメ筋）および速筋（長趾伸筋）のそれぞれから衛星細胞を単離し、**Sema3A** 発現誘導に関わる因子の受容体の発現量を **real-time qRT-PCR** (**qPCR**) により比較した。また、**Cre/loxP** システムによって用時的に衛星細胞で **Sema3A** 発現を抑制できるコンディショナルノックアウト (**cKO**) マウスの衛星細胞と、**RNAi** 法を用いて **Sema3A** 発現のノックダウン処理を行ったマウス由来筋芽細胞株 **C2C12** のそれぞれで筋管を形成させる過程において、遅筋型筋線維の形成に関与する核内受容体 **PPAR δ** とその共役因子 **PGC-1 α** の発現変化を **qPCR** および **western blotting** により測定した。さらに、**cKO** マウスのヒラメ筋および長趾伸筋の構造変化を走査電子顕微鏡で観察した。

3. 結果と考察

まず、**Sema3A** 発現誘導に関わる肝細胞増殖因子 **HGF** の受容体 **syndecan2** の発現量が、ヒラメ筋の衛星細胞において長趾伸筋よりも有意に高いことを確認した。これにより、ヒラメ筋の衛星細胞は **Sema3A** を多量に分泌するための発現誘導も起こりやすいと考えられた。次に、**cKO** マウスの衛星細胞から筋管を形成させると、遅筋型ミオシン重鎖、**PPAR δ** および **PGC-1 α** の発現量が、いずれも野生型マウスと比較して有意に減少していた。また、**Sema3A** 発現をノックダウンした **C2C12** においても **PPAR δ** の有意な減少が認められた。よって、**Sema3A** による遅筋型筋管の形成誘導メカニズムの活性化は、**PPAR δ -PGC-1 α** 系が関与していることが示唆された。最後に **cKO** マウスでは、ヒラメ筋および長趾伸筋の両方で筋内膜の増加傾向が観察された。**cKO** マウスの衛星細胞において、筋線維間の結合組織の増加に関与する **Wnt** シグナルによる産物 **Axin2** も有意に増加していたことから、**Sema3A** の発現抑制により衛星細胞が線維芽細胞へ分化する可能性が推測された。

以上より、衛星細胞由来の **Sema3A** は遅筋型筋管への分化から成熟までを促し、遅筋の構造の維持にも必要であることが示唆された。