

**【目的】** 骨格筋の主体である筋線維（筋細胞）は、収縮特性やエネルギー代謝特性の違いから、抗疲労性筋線維（遅筋型筋線維）と易疲労性筋線維（速筋型筋線維）の2つの型に分類される。動物の出生後の筋成長および筋損傷後の再生過程で形成される筋線維の型を決定する機構は不明である。代表者はこれまでに、筋幹細胞（衛星細胞）が合成・分泌する多機能性制御因子 *semaphorin 3A* (*Sema3A*) によって抗疲労性筋線維の形成が誘導されることを細胞培養系を用いて示唆した。この新奇制御系を *in vivo* で直接検証することを本研究の目的とした。

**【方法】** 衛星細胞特異的に *Sema3A* 発現をコンディショナルノックアウトしたマウス (*Sema3A*-cKO: タモキシフェン投与によって活性化した *Pax7CreER<sup>T2</sup>-Sema3A<sup>fllox</sup>*) の後肢下腿部筋の表現型を解析した。

**【結果】** 筋の再生および初期成長のいずれの場合でも、*Sema3A* 発現を cKO すると抗疲労性筋線維は有意に減少し、易疲労性筋線維 (IIb 型) の代替的增加が認められた (抗 *myosin* 重鎖アイソフォーム抗体による4重蛍光免疫染色; 図のカラー画像参照)。この結果は、*myoglobin*, *porin*, 遅筋型・速筋型 *myosin* 重鎖などの筋線維型関連因子の mRNA 発現変化および後肢下腿部の筋持久力の低下とも符合した。従って、衛星細胞分泌因子 *Sema3A* によって作動するシグナル伝達軸は、神経支配や転写制御因子 *PPAR $\delta$ -PGC1 $\alpha$*  系が確立する前に筋線維型を初期決定 (コミット) する強力な分子機構であることが明確になった。また、*Sema3A* の細胞膜受容体と同定した *neuropilin2-plexinA3* のアゴニスト活性を食品成分に見出したので、抗疲労性筋線維の形成を栄養機能学的に促進できると期待された。

筋幹細胞特異的 *Sema3A*-cKO による抗疲労性筋線維の激減  
(再生筋の *myosin* 重鎖アイソフォーム4重蛍光免疫染色)

