



Title	オステオポンチン由来SVVYGLRが加齢変化を来した骨格筋の創傷治癒に及ぼす影響
Author(s)	岸野, 史佳
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105327
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (岸 野 史 佳)	
論文題名	オステオポンチン由来SVVYGLRが加齢変化を来した骨格筋の創傷治癒に及ぼす影響
論文内容の要旨	
【研究背景と目的】 高齢者は老化に伴う筋再生修復能の低下により、外傷などによる骨格筋損傷後の回復が遅延し、ADL低下やサルコペニア発症の一因となることが指摘されている。これまでに、損傷後の骨格筋の再生修復を促進するための様々な治療戦略が検討されてきたが、いずれも実用化に至っていない。 細胞外基質の一つであるオステオポンチンは、生体内で損傷や炎症が生じた際にトロンビンによる切断を受ける。切断後のC末端側に露出する7つのアミノ酸配列（SVVYGLR）および、この配列に由来する合成ペプチド（SVペプチド）は、血管新生や骨格筋前駆細胞である筋衛星細胞の遊走能・分化能を促進し、若齢ラットの咬筋損傷部において筋線維の再生修復を促進するとともに、瘢痕形成を抑制することが明らかとなっている。 老化を伴った骨格筋では、筋線維の萎縮や筋衛星細胞の量的・質的低下が報告されている。しかし、このような条件下においても、SVペプチドが若齢動物と同様に作用するか、あるいはその効果に違いが認められるのかについては明らかにされていない。 本研究では、マウスの下肢骨格筋を対象に、加齢に伴う組織形態学および生理学的変化を検討するとともに、SVペプチドが老齢マウスの筋損傷後の筋再生修復に及ぼす効果について明らかにすることを目的とした。	
【研究方法】 研究1：マウス下肢骨格筋の加齢に伴う組織形態学的、生理学的変化 C57BL/6Jマウスの20週齢、100週齢を用いた。各マウスから腓腹筋を摘出し、体重あたりの筋湿重量を比較した。腓腹筋の切片について、Lamininおよび各筋線維タイプ別の蛍光免疫染色を行い、筋線維タイプごと（MyHC-1, 2a, 2b）に筋線維の断面積を計測して比較を行った。筋衛星細胞のバイオマーカーであるPax7を蛍光免疫染色およびWestern blottingにより定量化し、筋衛星細胞の量的変化を評価した。 研究2：SVペプチドが老齢下肢骨格筋損傷モデルに及ぼす筋再生促進効果の組織形態学的検討 C57BL/6Jマウスの20、100週齢に対し、両側の腓腹筋に径3.0 mmの貫通創を作成し、片側の損傷部周囲にSVペプチド（20 ng/mL）0.04 mlを、対側にはPBS 0.04 mLを局所投与した（それぞれSV群、PBS群）。投与4週間後に両側の腓腹筋を摘出し、Lamininの蛍光免疫染色を行い、再生筋線維の筋線維断面積を計測することで、若齢群と老齢群のSVペプチド投与による腓腹筋の筋再生修復について比較した。 研究3：SVペプチドが老齢下肢骨格筋損傷モデルに及ぼす筋再生促進効果の筋線維タイプ別組織形態学的検討 研究2で作成したモデルについて、蛍光免疫染色を用いて筋線維タイプ別（MyHC-1, 2a, 2b）に再生筋線維の筋線維断面積の評価を行い、遅筋線維と速筋線維に対するSVペプチドの筋再生能の老化に伴う変化について比較検討を行った。 研究4：マウス下肢骨格筋の速筋と遅筋の筋線維タイプ別の割合および筋衛星細胞数の変化 C57BL/6Jマウスの20, 100週齢から腓腹筋及び前脛骨筋、ヒラメ筋を摘出し、蛍光免疫染色にて筋線維タイプ（MyHC-1, 2a, 2b）別に染色を行い、筋線維タイプ別（MyHC-1, 2a, 2b）の線維数の	

割合を測定した。また、Pax7の蛍光免疫染色を行い、筋衛星細胞の動態についても比較を行った。

【研究結果】

研究1：C57BL/6Jマウスにおいて、100週齢は20週齢と比較すると、体重あたりの筋湿重量及び筋線維断面積の有意な減少を認めた。筋線維タイプ別の筋線維断面積は、MyHC-1およびMyHC-2aでは2群間で有意な差は認めなかったが、MyHC-2bでは100週齢は20週齢と比較して有意に減少していた。また、Pax7陽性筋衛星細胞数の有意な減少を認めた。Western blottingによる解析でも、Pax7バンドの濃度の有意な低下を認めた。

研究2：再生筋線維の筋線維断面積は、20週齢ではPBS群と比べてSV群で有意に増大していた。100週齢ではPBS群とSV群に有意な差は認めなかった。

研究3：20週齢のSV群はPBS群と比べて、すべての筋線維タイプにおいて筋線維断面積は有意に増大していた。100週齢のSV群はPBS群と比べて、MyHC-1では有意に筋線維断面積が増大していたが、MyHC-2aおよびMyHC-2bでは有意な差は認めなかった。

研究4：前脛骨筋では、100週齢群は20週齢群と比べて、Pax7陽性筋衛星細胞数の有意な減少を認め、ヒラメ筋では2群間にPax7陽性筋衛星細胞数に有意な差を認めなかった。

【考察】

本研究において、C57BL/6JマウスおよびSAMP10の腓腹筋では、加齢に伴い筋湿重量が減少し、免疫組織学的検討により、筋線維断面積および筋衛星細胞数の減少が明らかとなった。Western Blotting解析においても、筋衛星細胞の転写調節因子であるPax7の発現量低下が確認され、加齢による骨格筋の筋再生能低下の背景要因として筋衛星細胞数の減少が関与している可能性が示された。

また、C57BL/6Jマウスの腓腹筋に作成した筋損傷部位にSVペプチドを投与し、4週間後の再生筋線維を免疫組織学的に評価したところ、20週齢ではSVペプチドによる筋再生促進効果が認められた。一方、100週齢では、加齢による筋衛星細胞数の減少が軽微であった遅筋線維においてその効果が認められたが、筋衛星細胞数が著明に減少した速筋線維ではその効果は減弱した。

これらの結果より、SVペプチドによる筋再生促進作用は、筋線維タイプおよび筋衛星細胞数に依存して発現する可能性が示された。

【結語】

SVペプチドは、C57BL/6Jマウスにおいて、若齢個体の腓腹筋損傷に対して筋再生促進効果を示した。一方、老齢個体では、速筋線維と比較して筋衛星細胞数の減少が軽微であった遅筋線維に限定して筋再生促進効果が認められた。以上より、SVペプチドによる筋再生促進作用は、筋衛星細胞数および筋線維タイプと関連する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (岸 野 史 佳)			
	(職) 氏 名		
論文審査担当者	主 査	教授	田中 晋
	副 査	教授	加藤隆史
	副 査	准教授	前田隆史
	副 査	講師	森田祥弘
論文審査の結果の要旨 本研究は、オステオポンチン由来ペプチド SVVYGLR (SV ペプチド) が、老化した骨格筋の損傷後筋再生に及ぼす作用を明らかにすることを目的とした。そのため、老化に伴う骨格筋の形態組織学的および生理学的変化を検討するとともに、老齢マウスの下肢骨格筋損傷モデルを作成し、SV ペプチド局所投与による効果について形態組織学的に検討を行った。 その結果、下肢骨格筋では、老化に伴い筋湿重量、筋線維断面積が減少し、筋衛星細胞数は速筋線維で有意に減少した。さらに、老齢マウスの筋損傷モデルでは、若齢マウスとは異なり、SV ペプチド投与後に遅筋に限局して筋線維断面積が増大することが明らかとなった。 以上の結果は、SV ペプチドによる筋再生促進作用の発現機序を解明する上で重要な知見を提供するものであり、よって博士（歯学）の学位論文として価値のあるものと認める。			