

【審査結果の要旨】

本研究は、骨格筋の生理的・病態生理的な機能の変化を理解するため、運動時の骨格筋における代謝変化、および筋萎縮時の筋再生能低下のメカニズムの解析を行い、新規の知見を提示したものである。

Chapter 1 では、序論として骨格筋とその代謝に関するこれまでの知見を概説し、本研究の背景と目的について述べている。

Chapter 2、3 では運動時の代謝変化を調べるために、骨格筋において運動時に発現増加し、運動に対して様々な適応をもたらす転写調節因子 PGC-1 α に着目し、PGC-1 α により制御される運動代謝経路について解析を行っている。

骨格筋は、運動や栄養素代謝のみならずヒトの健康に重要な組織である。PGC-1 α は、運動によって骨格筋での発現量が増加する。PGC-1 α を骨格筋特異的に過剰発現させた PGC-1 α -トランスジェニック (Tg) マウスにおいて、骨格筋の遅筋化と持久力の向上が生じる。Chapter 2 では PGC-1 α -Tg マウスの骨格筋を用いて網羅的な遺伝子発現解析を行い、PGC-1 α -Tg マウスの骨格筋においてエネルギー代謝に重要な TCA 回路やミトコンドリア関連の遺伝子発現の増加と BCAA (分岐鎖アミノ酸) 代謝の亢進を観察した。さらに、骨格筋特異的 PGC-1 α 欠損マウスを作製し、マイクロアレイ解析により運動による TCA 回路や BCAA 代謝の遺伝子発現が PGC-1 α により制御されることを観察している。BCAA は、運動時に骨格筋において有用なエネルギー源となることが知られ、サプリメントとして市販されている。しかし、運動時、BCAA がどのようなメカニズムでエネルギー源として利用されるか詳細は不明であった。本研究において、運動時に骨格筋における BCAA 利用促進は PGC-1 α を介していることが見出された。

Chapter 3 ではメタボローム解析により、PGC-1 α -Tg マウスの骨格筋中の低分子代謝物、特に水溶性代謝物の変動を検討している。その結果、PGC-1 α がアミノ酸を含む様々な基質を利用して TCA 回路を活性化し、運動時のエネルギー源としている可能性が示唆された。

一方、このメタボローム解析において PGC-1 α -Tg マウスの骨格筋では BAIBA (β アミノイソ酪酸)、GABA (γ アミノ酪酸)、セロトニンの量の増加を観察した。最近、運動時の骨格筋において BAIBA が分泌され、白色脂肪組織を褐色化してエネルギー消費を増加させるという報告がなされている。BAIBA、GABA、セロトニンなどは、PGC-1 α -Tg マウスの骨格筋から分泌され、他臓器に影響を及ぼす新たな筋由来生理活性物質 (マイオカイン) である可能性を示唆した。すなわち、運動による生活習慣病改善等の臓器間相互作用の効果を説明する新たな機序である可能性を

示した。

Chapter 4 では加齢による筋再生能低下のメカニズムの解析がなされた。

加齢によりゲノム DNA メチル化が大きく変わることが知られている。DNA メチル化は主にゲノム DNA 中の CpG サイト (5' - CG - 3') のシトシンで起こり、遺伝子発現制御、特に、プロモーター領域の DNA メチル化は転写を抑制することが知られている。申請者は、加齢を含む様々な筋萎縮時に骨格筋で Dnmt3a (DNA メチル化酵素 3a) の発現が低下することを見出し、骨格筋特異的 Dnmt3a 欠損マウス (Dnmt3a-KO マウス) を作製し、筋再生能が低下していることを見出している。そのため、このマウスは老化による筋再生能低下のモデルになり得ると考え、解析を行った。申請者は筋再生時に活性化し、新しい筋線維を作る未分化の骨格筋幹細胞である筋サテライト細胞に着目した。Dnmt3a-KO マウスにおいて筋サテライト細胞で Dnmt3a 発現低下が観察された。また、Gdf5 (成長分化因子 5) 遺伝子のプロモーター領域の DNA メチル化が減少し、発現が増加し、筋サテライト細胞の分化を抑制することを見出した。すなわち、加齢時の筋再生能低下のメカニズムを DNA メチル化で説明する新しい仮説を提唱するものである。

Chapter 5 では各章で得られた結果をまとめ、総括としている。

以上の結果は、運動時の骨格筋における代謝変化を転写調節因子 PGC-1 α に焦点を当てて研究を行い、PGC-1 α が BCAA を含むアミノ酸などの様々な基質を利用して TCA 回路を活性化し、運動時のエネルギー源としている可能性を見出したものである。また、筋萎縮時の骨格筋における代謝変化を調べるために、DNA メチル化酵素に焦点をおき、加齢により DNA メチル化を介して筋再生能が低下するという新しい仮説を提唱するものである。これらの結果は、今後、運動模倣、筋萎縮抑制食品・医薬品の開発に繋がる可能性があり意義の大きいものである。これらの成果を鑑み、本論文は本学博士号授与に値すると判断した。

6 最終試験の結果の要旨

平成 30 年 2 月 6 日午前 10 時半より稲盛記念会館視聴覚室において博士学位論文発表会を公開で行った。口頭発表後、最終試験としての質疑応答が行われた。質疑応答では、PGC-1 α の作用を介する核内受容体について、PGC-1 α 過剰発現マウスの骨格筋の性質について、分岐鎖アミノ酸の機能的意義、DNA メチル化の網羅的な解析の可能性、DNA メチル化酵素の標的の特異性など、多方面からの質問がなされたが、それぞれに適切に回答した。最終試験の結果としては、審査員全員一致で合格とした。

以上