

令和 3 年 6 月 6 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K11069

研究課題名(和文) 骨格筋の可塑性の制御におけるJMJD1Aとエピゲノムの役割解明

研究課題名(英文) Jmjd1a and epigenome in skeletal muscle plasticity

研究代表者

榊原 伊織 (SAKAKIBARA, Iori)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・特任助教

研究者番号：50734662

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：ヒストンH3の9番目のジメチル化リジン(H3K9me2)は転写の抑制マークとして知られており、H3K9me2が脱メチル化酵素により脱メチル化されることでその座位の遺伝子の発現が活性化される。H3K9me2の脱メチル化酵素JMJD1Aの骨格筋における生理機能を解明する為に、Jmjd1a欠損マウスの解析を行った。Jmjd1a欠損マウスは骨格筋重量が低下すること、および、持久運動機能も低下することを見出した。さらに、骨格筋のRNA-seqによるトランスクリプトーム解析を行い、タンパク質分解遺伝子亢進が筋萎縮の原因であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本はすでに高齢社会になっており、ロコモーターシンドロームが増加している。ロコモーターシンドロームの原因の一つとして、老化による骨格筋の萎縮(サルコペニア)がある。骨格筋の老化では、エネルギー代謝の低下やファイバータイプの変化、骨格筋の萎縮といった多様な現象が見られ、これらの現象にエピゲノムの関与が示唆されている。本研究では骨格筋の萎縮とエピゲノムの関係を示すことができたため、エピゲノム制御に着眼した創薬の可能性につながるかもしれない。

研究成果の概要(英文)：H3K9me2 is a transcriptional suppressive mark. JMJD1A is a demethylase of H3K9me2. To elucidate the physiological function of H3K9me2 demethylase JMJD1A in skeletal muscle, we analyzed Jmjd1a deficient mice and found that Jmjd1a deficient mice have decreased skeletal muscle weight and endurance exercise function. In addition, transcriptome analysis of skeletal muscle by RNA-seq suggested that proteolytic gene upregulation is the cause of muscle atrophy.

研究分野：骨格筋生物学

キーワード：骨格筋 エピゲノム Jmjd1a

## 1. 研究開始当初の背景

高齢化多死社会を迎えている現在、高齢者の健康、自立をいかに保っていくかは現代社会の重要な課題である。加齢に伴いさまざまな機能が低下するが、その中でも骨格筋の萎縮は顕著である。加齢による骨格筋量の減少によって、全身の筋力低下(サルコペニア)が起こり、進行すると歩行や立ち座りなどの日常生活に障害を来す(ロコモティブシンドローム)。さらに進行すると要介護や寝たきりになるリスクが高くなることから、サルコペニアの予防・治療は緊急課題である。骨格筋は可塑性に富んだ臓器で、栄養、運動、加齢、内分泌系、神経系といった環境からの刺激を受け、骨格筋の量や質すなわち遅筋(赤筋)と速筋(白筋)といった骨格筋のファイバータイプを変化させる。環境からの刺激を遺伝子の発現変化やタンパク質の修飾変化へと変換する分子機構としては、骨格筋量を制御するミオスタチン、オートファジ、mTOR系、または、ファイバータイプを制御する転写因子群(NFATc1, PGC1a, PPAR)についての研究が行われて来た。しかしながら、可塑性がどのようにして保たれるのか記憶のメカニズムは不明な点が多い。環境からの刺激は細胞内シグナリングを経て核内に伝わり、化学修飾としてゲノム上にエピゲノムとして記録される。エピゲノムは環境からの刺激がなくなっても維持されることから細胞の記憶を担う。可塑性に富む骨格筋の量・質の変化もエピゲノム変化が関与することが示唆されるがエピゲノムの研究はまだ緒についたばかりである。

## 2. 研究の目的

ヒストン H3 の 9 番目のジメチル化リジン(H3K9me2 と略す)は転写の抑制マークとして知られており、H3K9me2 が脱メチル化酵素により脱メチル化されることでその座位の遺伝子の発現が活性化される。H3K9me2 の脱メチル化酵素 JMJD1A は褐色脂肪で アドレナリン受容体(bAR) 刺激により、265 番目のセリンがリン酸化され、転写を誘導する(Nat Commun 6, 7052, 2015)。骨格筋における bAR 刺激は筋肥大を起こす。JMJD1A は bAR 刺激でリン酸化を受け活性化することから、bAR 刺激が JMJD1A によるエピゲノム制御機構を介して骨格筋の肥大に関与している可能性が示唆される。そこで、本申請では骨格筋の肥大および、ファイバータイプ制御における JMJD1A とエピゲノム変化との関係を解明する。

## 3. 研究の方法

### (1) Jmjd1a 欠損マウスの骨格筋の表現型、遺伝子発現、エピゲノム解析

Jmjd1a 欠損マウスを作製し、骨格筋の重量変化を解析する。骨格筋生理機能の解析のために、トレッドミル検査による持久運動機能と握力の計測を行う。筋のサルコメア構造タンパク質などの骨格筋の組織学的解析を行う。さらに、RNA-seq によるトランスクリプトーム解析を行い、原因となる遺伝子群を同定する。

### (2) $\beta$ アドレナリン刺激による骨格筋増強の作用メカニズムの解析

$\beta 2$  アドレナリン受容体アゴニスト投与は骨格筋増強を起こす作用があるが、その分子メカニズムは解明されていない。褐色脂肪では $\beta$  受容体アゴニストにより JMJD1A の 265 番目のセリン(S265) がリン酸化され、転写活性を持つ(Nat Commun, 2015)。研究室ではすでに JMJD1A の S265 がリン酸化されないようにアラニンに変異導入した S265A-Jmjd1a 点変異マウスされている。S265A-Jmjd1a 点変異マウスならびに野生型マウスへの $\beta 2AR$  の選択的アゴニスト(クレンブテロール)の投与を行い、骨格筋増強作用の変化を計測する。

## 4. 研究成果

(1) Jmjd1a 欠損マウスは腓腹筋、および、前脛骨筋の重量が低下し、筋萎縮が起こること、および、トレッドミル検査による持久運動機能と握力も低下することを見出した。そこで、骨格筋の組織学的解析を行ったところ、筋線維の横断面積も低下することが明らかとなった。さらに、骨格筋の RNA-seq によるトランスクリプトーム解析を行い、原因となる遺伝子群の同定を試みたところ、Fbxo32 などのタンパク質分解に関わる遺伝子の発現が上昇することが明らかとなったため、タンパク質分解の亢進が筋萎縮の原因であることが示唆された。以上のことから、Jmjd1a は生理的にも骨格筋量と筋機能に重要であることが示された。しかしながら、今回の実験では全身的な Jmjd1a 欠損マウスを用いているため、骨格筋の jmjd1a が骨格筋のエピゲノム制御することで骨格筋の機能を制御しているのか、全身のその他の臓器における Jmjd1a が内分泌や神経

系を通して2次的に骨格筋を制御しているかについては不明のままであるため、今後の研究では組織特異的な欠損マウスを用いた研究が必要となる。

(2) S265A-Jmjd1a 点変異マウスにクレブテロール投与を行い、開始時から握力の計測を行ったところ、1週間で野生型マウスは握力が30%増加したが、S265A-Jmjd1a 点変異マウスでは握力が15%しか増加せず、クレブテロールによる筋力増強の50%はリン酸化JMJD1Aを介していると示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------