

学位審査結果報告書

学位申請者氏名 竹内 紗智子

学位論文題目 Epigenetic regulation of myogenesis by Vitamin C.

審査委員 (主査氏名) 竹内 弘

(署名) 竹内 弘

(副査氏名) 有吉 渉

(署名) 有吉 渉

(副査氏名) 辻澤 利行

(署名) 辻澤 利行

学位審査結果の要旨

口腔周囲筋の発達や機能の異常は不正咬合を生じうる。全身の健康維持における筋肉量の重要性の認識も広がり、筋肉の恒常性に影響する分子動態の深い理解が必要である。ビタミンCは筋形成を促進するが、その機序は抗酸化作用やコラーゲンマトリックス合成への寄与などによると考えられてきた。近年、ビタミンCはDNA脱メチル化酵素であるTETファミリーやヒストンリジン脱メチル化酵素であるKDMファミリーの重要な補酵素であることが明らかとなった。脱メチル化状態のクロマチン構造は転写因子のアクセスが容易となり、転写を促進させる。したがって、ビタミンCはTETおよびKDMの活性を介し、クロマチン構造を変化させることにより筋分化を制御する可能性がある。そこで申請者の竹内紗智子氏は本研究において、ビタミンCの筋形成におけるエピゲノム調節とそのメカニズムをマウス筋芽細胞株であるC2C12細胞を用いて検討した。

TETファミリー、KDMファミリーのうち、Tet1、Tet2、Kdm7Aは筋分化に伴い発現が顕著に増加した。C2C12細胞をビタミンCで処理するとDNAおよびヒストンタンパク質のメチル化レベルがともに低下し、筋分化が促進された。また、Tet1/2およびKdm7AのノックダウンやKDM活性阻害剤によりビタミンCの筋分化促進作用は解除された。Kdm7Aのノックダウンによりヒストンのメチル化レベルが上昇し、MyoD1を含む主要な筋分化マーカー遺伝子の発現が減少した。KDM7AはMyoD1のプロモーター領域に結合することが確認され、Kdm7AのノックダウンによりMyoD1のメチル化レベルが上昇した。さらに、Tet1/2のノックダウンによりMyoGのプロモーター領域でDNAのメチル化レベルが上昇した。ビタミンC処理によりMyoGのプロモーター領域におけるDNAメチル化レベルが低下し、この脱メチル化状態はTet1/2ノックダウンにより解除された。したがって、ビタミンCはTETおよびKDMの脱メチル化酵素活性を介して筋形成を促進することが示唆された。また、KDM7Aはヒストンの脱メチル化を介してMyoD1の発現を制御することにより、筋形成に寄与していると考えられた。

以上の結果は、ビタミンCがDNAおよびヒストンの脱メチル化を制御し、エピゲノム調節によって筋形成を促進することを示唆している。

本研究内容について申請者の竹内氏に対し、研究の背景や実験手技の詳細、結果の解釈等について主査と2名の副査による諮問を行い、概ね適切な回答を得た。本研究成果は、ビタミンCによる筋形成促進における新たな分子機構を提案し、口腔領域や全身の健康増進に寄与するものと考えられる。よって審査委員会では本論文を学位論文として価値あるものと判断した。