

論 文 要 旨

氏 名	竹内 紗智子
タイトル (日英併記)	ビタミン C によるエピジェネティック筋形成制御 Epigenetic regulation of myogenesis by Vitamin C
論文の要旨 口腔周囲筋の発達や機能の異常は不正咬合を生じうる。口腔内だけでなく全身の健康維持のためには、筋肉の恒常性に影響する分子動態の深い理解が重要である。水溶性ビタミンであるビタミン C の筋形成促進作用は、一般的に知られている抗酸化作用や、コラーゲンマトリックス合成への寄与などに起因するものと長年考えられてきた。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 ファミリーの酵素活性の強力なコアクチベーターである。脱メチル化状態はクロマチン構造を緩んだ形態へと変化させ、転写因子のアクセスを容易にし、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、クロマチンの修飾や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。そこで本研究では、筋分化の <i>in vitro</i> モデルとしてマウス筋芽細胞株である C2C12 細胞を用いてビタミン C の筋形成に対するエピジェネティック作用およびそのメカニズムについて検討した。 TET ファミリー、KDM ファミリーのうち、Tet1、Tet2、Kdm7A は筋分化に伴って発現が顕著に増加した。C2C12 細胞のビタミン C 処理により DNA とヒストン両方のメチル化レベルが減少し、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 活性の阻害はビタミン C の筋分化促進作用を解除した。Kdm7A のノックダウンによりヒストンのメチル化レベルが増加し、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増加した。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増加した。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 メチル化レベルが減少し、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る。 以上より、ビタミン C は、DNA およびヒストンの脱メチル化を制御することにより、エピジェネティックに筋形成を促進することが示唆された。	