

平成30年3月30日

報道機関 各位

熊本大学

どの種類の筋肉細胞になるかは酵素「LSD1」が調節

— 酵素とホルモンによる、骨格筋の分化と代謝調節メカニズムを解明 —

熊本大学発生医学研究所細胞医学分野の阿南浩太郎研究員（同大学院医学教育部博士課程修了）、日野信次朗准教授、中尾光善教授らは、網羅的な遺伝子解析を用いて、どの種類の骨格筋細胞になるかを決定する遺伝子プログラムと、代謝方法を決定する遺伝子プログラムとをLSD1酵素が調節する仕組みを解明しました。「LSD1」は特定の遺伝子群の働きを抑制する酵素です。今回、骨格筋細胞の元となる細胞が各骨格筋細胞（運動を担う速筋や姿勢を担う遅筋）になる過程において、LSD1がミトコンドリア代謝および遅筋型の遺伝子群の働きを抑制して、速筋化を誘導することが分かりました。また、体内の代謝バランスを保持するホルモン「グルココルチコイド」が作用すると、細胞内でLSD1が分解されて、ミトコンドリア代謝および遅筋型の遺伝子群の働きが増加しました。さらに、グルココルチコイドとLSD1阻害薬剤を組み合わせると、ミトコンドリア代謝および遅筋化が強く促進されることを見出しました。

この成果は、酵素とホルモンによる骨格筋の分化と代謝の制御に関わるメカニズムを明らかにしたことから、現代社会で注目される骨格筋の形成と健康維持、加齢性変化（骨格筋量の低下（サルコペニア）、肥満・糖尿病など）の新しい制御法への応用が期待されます。

本研究成果は、文部科学省科学研究費補助金、武田科学振興財団研究助成などの支援を受けて、英国科学雑誌「*Nucleic Acids Research*」オンライン版に日本時間の平成30年3月29日に掲載されました。なお、本研究は熊本大学発生医学研究所が、東京大学の清水宣明講師、田中廣壽教授、九州大学の沖真弥助教、熊本大学小児科学分野の遠藤文夫名誉教授、中村公俊教授との共同研究で行ったものです。

論文名

LSD1 mediates metabolic reprogramming by glucocorticoids during myogenic differentiation

(骨格筋分化において、LSD1 酵素はグルココルチコイドによる代謝プログラムを調節する)

著者名 (*責任著者)

Kotaro Anan, Shinjiro Hino*, Noriaki Shimizu, Akihisa Sakamoto, Katsuya Nagaoka, Ryuta Takase, Kensaku Kohrogi, Hirotaka Araki, Yuko Hino, Shingo Usuki, Shinya Oki, Hirotoshi Tanaka, Kimitoshi Nakamura, Fumio Endo, and Mitsuyoshi Nakao*

掲載雑誌

Nucleic Acids Research

(Oxford University Press)

doi

<https://doi.org/10.1093/nar/gky234>

URL

<https://academic.oup.com/nar>

(概要説明)

- ◆ 骨格筋^{※1}で、酵素 LSD1^{※2}がミトコンドリア代謝^{※3}と遅筋型の遺伝子群の働きを抑制することで、ミトコンドリア代謝の低下と速筋への分化を誘導する
- ◆ 代謝調節ホルモンであるグルココルチコイド^{※4}は、LSD1 の分解を促進し、ミトコンドリア代謝の増加と遅筋化を誘導する
- ◆ グルココルチコイドと LSD1 阻害薬^{※5}を組み合わせることで、骨格筋細胞のミトコンドリア代謝の増加と遅筋化を強く誘導できる
- ◆ 高齢化社会において、骨格筋量の低下、肥満・糖尿病での骨格筋のミトコンドリア代謝（遅筋の働き）の低下が注目されている
- ◆ 骨格筋の分化と共役する「代謝プログラム」^{※6}を変換するという新しい観点から、LSD1 活性調節による骨格筋の制御法が期待される

注)

- ※1：骨格筋：筋肉を作る筋芽細胞が骨格筋細胞に分化した組織。骨格筋細胞（筋線維）には、速筋（筋肥大や瞬発力発揮につながる「運動」を担い、主に解糖を行う）と遅筋（基礎代謝や持続力発揮につながる「姿勢」を担い、主にミトコンドリア代謝を行う）がある。一般に筋トレなどの無酸素運動は速筋を、ジョギングなどの有酸素運動は遅筋を鍛えるとされる。
- ※2：LSD1（リジン特異的脱メチル化酵素 1）：リジン（アミノ酸のひとつ）のメチル基を除去する酵素。DNA は 4 種類のヒストンの集合体に巻き付いており、LSD1 はそのうちの 1 つ「ヒストン H3」の 4 番目のリジンを脱メチル化し、遺伝子の働きを抑える。
- ※3：ミトコンドリア代謝：ミトコンドリアは細胞のエネルギー分子（ATP）の合成の場。糖・脂肪酸を用いて、酸素の存在下でエネルギーを合成するため、ミトコンドリア（好気）呼吸ともいう。
- ※4：グルココルチコイド：主要なステロイドホルモンとして、環境に応答して細胞・組織の代謝活性を調節し、生体の恒常性を担う。
- ※5：LSD1 阻害薬：LSD1 の酵素活性を選択的に阻害する化学物質。
- ※6：代謝プログラム：代謝とは、細胞・組織が糖・タンパク質・脂質などを利用して、エネルギーを産生・消費する仕組み。代謝経路には数多くの酵素群が協働しており、これらの遺伝子群の働きを協調的に制御するプログラムがある。後述するエピゲノムがプログラムに重要な役割を果たす。

(説明)

私たちの体は食物を代謝することで、生きるためのエネルギーを作って、すべての生命活動を行っています。これと同じように、体を構成する細胞は栄養分からエネルギー分子を産生して消費しています。この仕組みを「代謝」とよびます。代謝では、栄養物を利用してエネルギーを産生することと、逆に、エネルギーを利用して栄養物を蓄積することが行われます。

すべての細胞は代謝に関わる遺伝子発現をうまく調節して、栄養や酸素の供

給、運動、温度などの環境変化に対して適応しています。正常の細胞は、酸素がある時に「ミトコンドリア代謝」（好気呼吸）、他方、酸素が乏しい時に主に糖を用いた「解糖」を使ってエネルギーを産生します。このようにエネルギー代謝の仕方が転換する際には、細胞の代謝遺伝子群の働きが大きく変化しますが、そのメカニズムには不明な点が多いのが現状です。

一般的に、遺伝子の働きは、転写因子とゲノムの修飾（化学変化）の状態が決まります。とりわけ、修飾されたゲノムを「エピゲノム」とよんで、その修飾には、DNAのメチル化や、DNAが巻き付いているヒストンというタンパク質の修飾があげられます。その中でも、ヒストンの「リジン」と呼ばれる部位のメチル化は、エピゲノムの重要な修飾であり、メチル基を付けるメチル化酵素とそれを除く脱メチル化酵素によってなされます。

本研究グループは、2012年に、脱メチル化酵素「LSD1」が脂肪細胞でエネルギー代謝を調節する仕組みを初めて解明しました(*Nature Communications*)。LSD1がミトコンドリア代謝遺伝子の活性を抑制して、その結果、脂肪の蓄積が増加して肥満を誘導するメカニズムについて報告しました。

また、2015年、LSD1が癌細胞のエネルギー代謝の変換において重要な役割を果たすことを発見しました。LSD1がミトコンドリア代謝を抑制して、さらに、酸素がある状態でも解糖を促進することを明らかにしました(*Cancer Research*)。このように、LSD1は、さまざまな細胞の状態に応じて、代謝機構を調節するエピゲノムの修飾酵素として位置づけられます。

骨格筋は主要な運動器であるとともに、生体内のエネルギーを産生・消費する代謝臓器として働きます。栄養・運動などの環境因子に応じて、分化のパターン（分化型）と代謝の仕組みを柔軟に変換することができます。骨格筋の発生分化の過程では、代謝関連および筋線維の遺伝子群の発現が協調的にコントロールされますが、その分子機序は明らかではありません。

今回、マウス筋芽細胞（C2C12）を用いて、網羅的な遺伝子発現およびエピゲノムの解析を行い、LSD1がミトコンドリア代謝に関わる遺伝子群と、これらと協働する遅筋型の遺伝子群の発現をとともに抑制することを見出しました。LSD1は代謝関連の遺伝子座、遅筋型の遺伝子座に集積し、そのヒストンの脱メチル化によって遺伝子の働きを抑制していました。興味深いことに、主要なステロイドホルモンである「グルココルチコイド」の作用により、LSD1の分解が促進され、LSD1タンパク質が減少しました。つまり、筋芽細胞はLSD1によって速筋に分化し、LSD1がグルココルチコイドで抑えられると遅筋になるのです。ホルモンとLSD1酵素の関係が初めて明らかになりました。

また、グルココルチコイドと LSD1 阻害薬剤を併用することによって、代謝関連および遅筋型の遺伝子の働きはさらに増強することが分かりました。さらに、マウスでも、骨格筋組織の LSD1 はグルココルチコイドの働きによって制御されることを確認しました。このように、環境に応じて働くホルモンの作用下で、LSD1 は骨格筋の分化型と代謝を協調的に制御することが明らかになり、骨格筋の代謝プログラムにおいて重要な役割を果たすと考えられます。

近年、肥満や糖尿病などに限らず、認知症、筋肉疾患、加齢性疾患などにおいて、エネルギー代謝の機能低下が共通の病態になることが明らかになっています。また、高齢化社会において、骨格筋量の低下（サルコペニア）、肥満・糖尿病での骨格筋のミトコンドリア代謝（遅筋の働き）の低下が注目されています。今回の研究成果は、現代社会で学術的・社会的な課題とされる、加齢による骨格筋の機能不全の分子メカニズムと新たな制御・予防法の開発に役立つと期待できます。

【お問い合わせ先】

熊本大学発生医学研究所 細胞医学分野

担当：教授 中尾 光善（なかお みつよし）

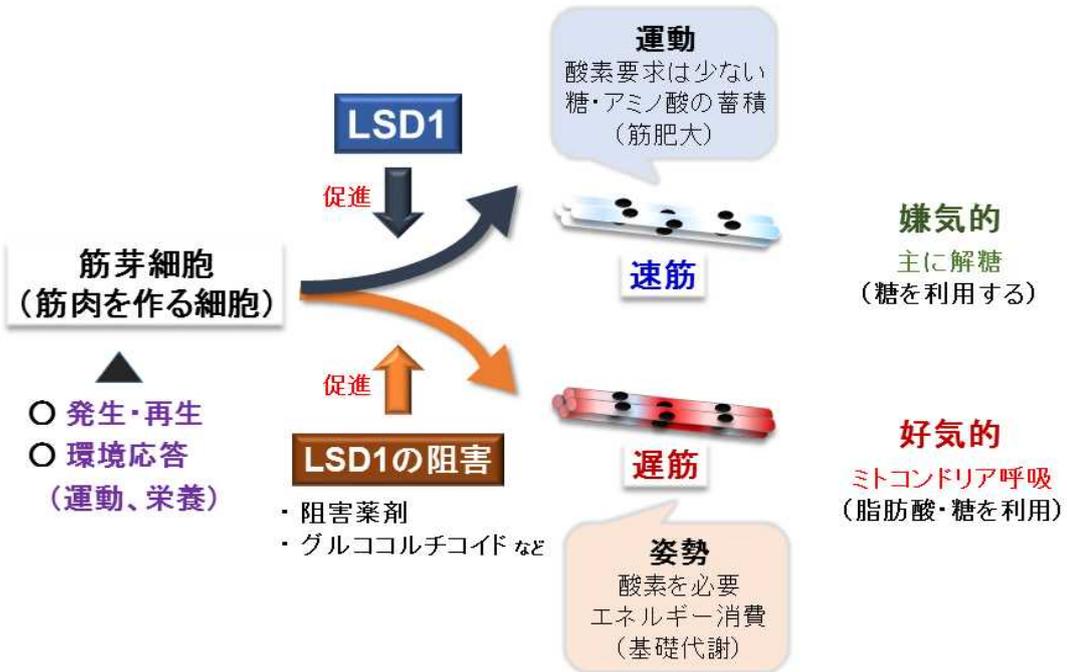
准教授 日野 信次郎（ひの しんじろう）

電話・FAX：096-373-6804

e-mail：mnakao@kumamoto-u.ac.jp

s-hino@kumamoto-u.ac.jp

LSD1酵素は骨格筋の分化と代謝活性を調節する



LSD1とホルモンによる骨格筋のリプログラミング

