

配信先：文部科学記者会、科学記者会、熊本県内報道機関



令和5年2月9日

報道機関 各位

熊本大学

筋肉の過剰な環境適応を抑える仕組みを解明 -筋肉機能向上と健康寿命延伸に向けて-

(ポイント)

- ・ 遺伝子発現調節タンパク質であるLSD1が筋肉の環境ストレス応答を緩和することで、過剰な環境適応を防ぐことが分かりました。
- ・ 骨格筋でのみLSD1を欠損するマウス (LSD1-mKOマウス) に筋萎縮誘導性の薬剤デキサメタゾン投与すると、野生型マウスと比較してより顕著な筋萎縮を起こし筋力が低下しました。
- ・ 自発運動トレーニングによる持久力向上効果は、野生型と比較してLSD1-mKOマウスで増強されました。
- ・ マウスやヒトの筋肉でLSD1量は加齢と共に減少することから、LSD1は加齢に伴うストレス感受性の変化に関与している可能性があります。

(概要説明)

熊本大学発生医学研究所細胞医学分野の荒木裕貴研究員、日野信次朗准教授、中尾光善教授らは、遺伝子発現に関わる酵素「リジン特異的脱メチル化酵素1 (LSD1) ※¹」が筋肉の環境ストレス感受性を調節する因子であることを明らかにしました。

筋肉は、運動や食事等のさまざまな環境因子によって量や質が調節されますが、このような性質を司る遺伝子機能調節の仕組みはよく分かっていませんでした。

この成果は、筋肉の環境適応メカニズムの一端を解明するものであり、筋肉の

機能維持による健康寿命延伸を実現する上で重要な手掛かりになります。

本研究成果は、文部科学省科学研究費補助金、中富健康科学振興財団研究助成、武田科学振興財団研究助成などの支援を受けて、オンライン科学雑誌「*eLife*」に米国時間の令和5年1月26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筋発生再生分野の小野悠介教授、同大学大学院生命科学部代謝内科学分野の荒木栄一教授らとの共同研究で行ったものです。

(説明)

[背景]

筋肉（骨格筋）は全身の運動機能や恒常性維持に必須の役割を果たします。筋肉は、加齢や栄養、運動などの環境によって肥大したり萎縮したりします。このような変化は環境適応の一環と考えられますが、過度な環境ストレスは、ときに過剰な適応を誘発し、病的な状態を生み出してしまいます。例えば、栄養不足や運動不足などの環境ストレスによって骨格筋は萎縮してしまい、身体能力が低下してしまいます。栄養摂取や運動などの生活習慣により筋肉の機能を維持できれば、健康寿命の延伸や介護負担の軽減が可能となり、保健医療に大きく貢献できます。

遺伝子には様々な「目印」が付けられており、その種類によって発現のon/offや量が決められます。このような目印は「エピゲノム」と呼ばれ、DNAやDNAが巻きついているヒストタンパク質の化学修飾（メチル基、アセチル基など）が知られています。エピゲノムは環境ストレスによって付け替えられるため、生物の環境適応や長期的な体質形成に重要な役割を果たすと考えられています。しかし、筋肉の環境ストレス感受性に関わるエピゲノム制御の仕組みはあまり分かっていませんでした。

本研究グループは、これまでの研究でエピゲノムの「目印」の一つであるメチル基をヒストンから取り外す酵素「LSD1」の働きを調べてきました。*(Nature Communications 2012, Cancer Research 2015, Nucleic Acids Research 2018, Blood Advances 2021)*。その過程で、LSD1が速筋と呼ばれる糖代謝の活発な筋線維型の形成を促進することを明らかにしました *(Nucleic Acids Research 2018)*。この研究で、LSD1が筋肉の健康維持に関わることが予想されましたが、詳細は不明でした。

[研究の内容・成果]

本研究では、上記のような筋肉の環境応答性の調節と健康維持にLSD1が関わる可能性を検討する目的で、骨格筋でのみLSD1を欠損させた（LSD1-mKO）マウスを作製し、環境刺激に対する応答性を検討しました（**図1**）。飢餓応答ホルモンであるグルココルチコイド（GC）として働く薬剤デキサメタゾン¹は、瞬発的に大きな力を生み出すアウターマッスルの萎縮と筋力低下を惹起します。LSD1-mKOマウスにデキサメタゾンを投与して筋萎縮を起こさせると、野生型マウスに投与した時よりも重い症状を呈しました。LSD1がなくなると筋萎縮を抑制する働きを持つ転写因子²Foxk1の働きが抑えられ、その結果筋萎縮遺伝子の発現が亢進することが症状悪化の一因であることが分かりました（**図2**）。

また、マウスに長期間自発運動トレーニングをさせると持久力の向上や姿勢維持に関わるインナーマッスルが大きくなることが知られていますが、LSD1欠損によりこれらの自発運動効果は促進されることが分かりました。自発運動下のLSD1-mKOマウスでは、好気呼吸³を活性化する転写因子ERR γ の発現量が顕著に増加しており、このことが運動効果促進に繋がったと考えられます（**図2**）。

これらの結果から、LSD1を欠損すると、環境ストレスに対して筋肉が過剰に応答することが分かりました。つまり、LSD1は環境ストレスに対する急激な応答を緩和することで、骨格筋の適度な環境適応を可能にしていると考えられます。

[展開]

本成果には、医学生物学の観点からいくつかの重要な意味があります。加齢に伴ってアウターマッスル量が減り筋力が低下するサルコペニアと呼ばれる病態は、高齢者の生活の質を著しく低下させる要因となります。マウスとヒトの筋肉におけるLSD1の発現は年齢とともに低下し（**図3**）、筋萎縮遺伝子の発現と負の相関を示します。生活習慣や薬剤によってLSD1を増やして活性化することができれば、筋肉の健康維持に繋がる可能性があります。一方、持久トレーニング時にLSD1機能を抑制できれば、インナーマッスル量の低下を特徴とする廃用性萎縮（筋肉を長期間使用しないことで起こる筋力低下）の予防と管理に有益である可能性があります。ライフステージや生活環境に応じてLSD1機能をコントロールすることで、健康長寿のための新しい戦略が期待できます。

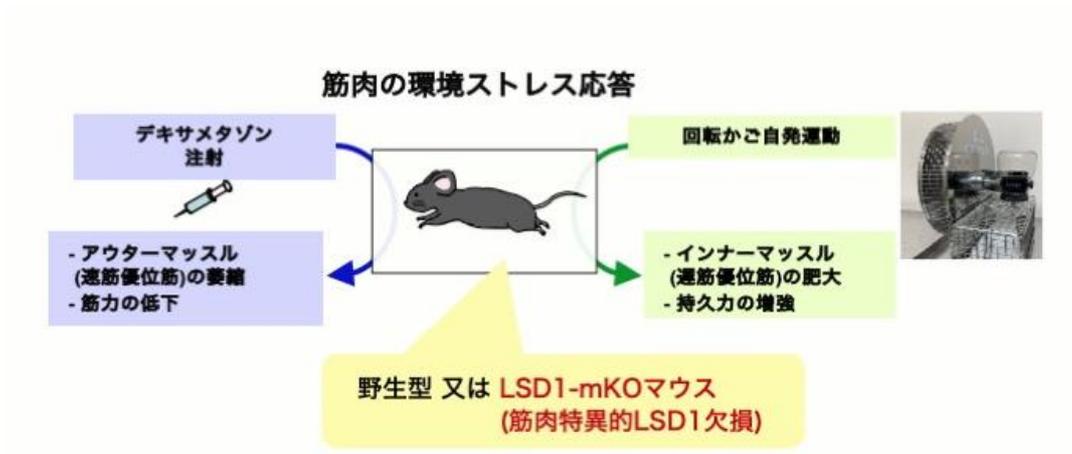


図1: 骨格筋特異的LSD1欠損マウスに環境ストレスを負荷する実験

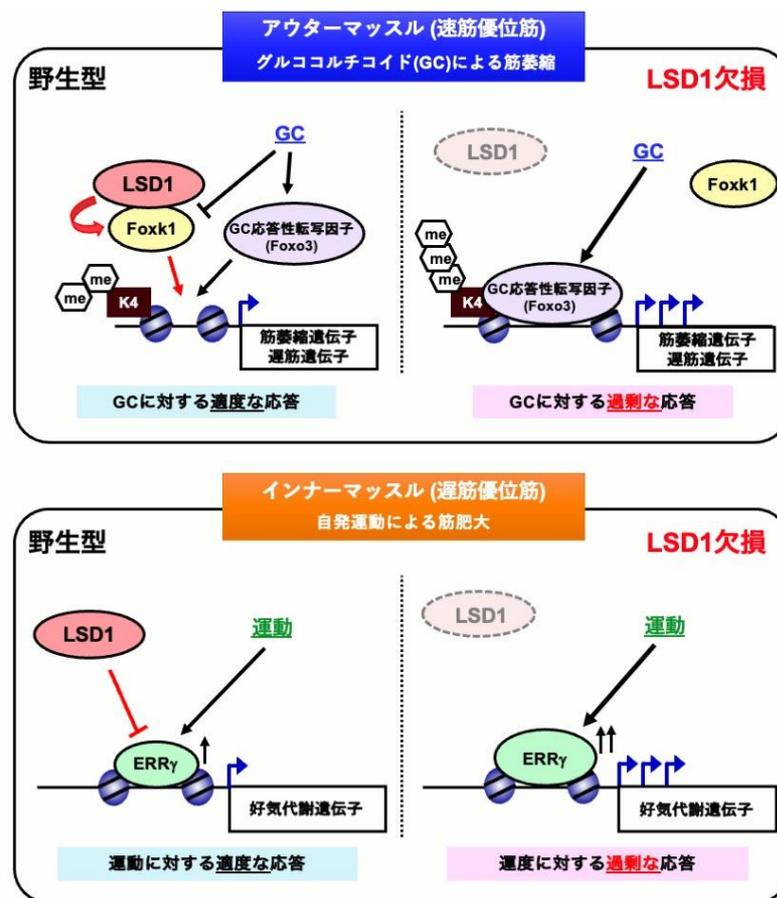


図2: モデル図: LSD1による環境ストレスの緩和と環境適応調節

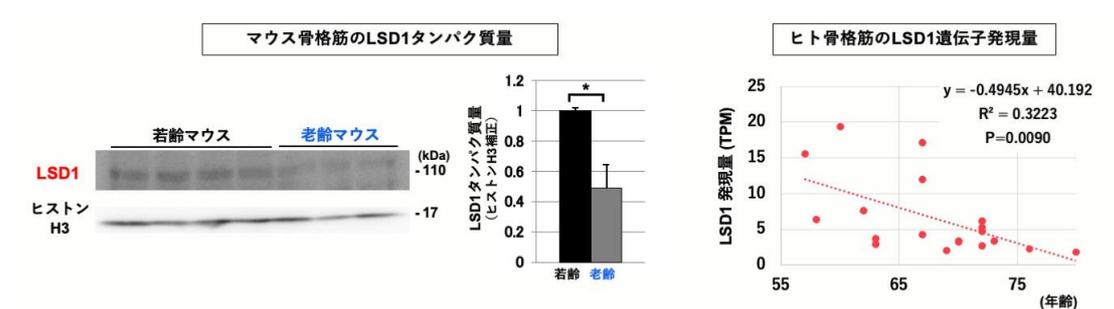


図3: マウスとヒトにおけるLSD1量の加齢変化

[用語解説]

※ 1 : リジン特異的脱メチル化酵素1 (LSD1) : タンパク質中のメチル化されたリジン (アミノ酸のひとつ) のメチル基を除去する酵素。ヒストンH3タンパク質や転写因子の機能を調節して遺伝子発現制御に働く。

※ 2 : 転写因子 : ゲノムDNAに結合して遺伝子発現のon/offや発現量を調節するタンパク質群。細胞や遺伝子の種類によって異なる転写因子が働く。

※ 3 : 好気呼吸 : 細胞活動に必要なエネルギーを作り出す仕組みのうち、ミトコンドリアの電子伝達系を使う経路。栄養素分解と酸素消費を共役させることで大量のATPを効率的に合成できる。有酸素運動時の筋肉で活性化される。

(論文情報)

論文名 : **LSD1 defines the fiber type-selective responsiveness to environmental stress in skeletal muscle**

(LSD1は、骨格筋における線維型選択的な環境応答を規定する)

著者 : **Hiroataka Araki, Shinjiro Hino*, Kotaro Anan, Kanji Kuribayashi, Kan Etoh, Daiki Seko, Ryuta Takase, Kensaku Kohroggi, Yuko Hino, Yusuke Ono, Eiichi Araki, and Mitsuyoshi Nakao*** (* 責任著者)

掲載誌 : **eLife**

doi : 10.7554/eLife.84618

URL : <https://elifesciences.org/articles/84618>

【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：准教授 日野 信次郎 (ひの しんじろう)

教授 中尾 光善 (なかお みつよし)

電話：096-373-6804

e-mail：s-hino “AT” kumamoto-u.ac.jp

mnakao “AT” kumamoto-u.ac.jp

(“AT”を@に置き換えてください)