

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

令和 4 年 4 月 4 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 京都府公立大学法人 京都府立大学
職 名 教授
研究代表者 亀井 康富

下記のとおり令和3年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号: 21008)

1. 共同研究課題名	DNA メチル化による骨格筋の機能変化と肥満・生活習慣病表現型の解析			
2. 共同研究目的	本研究では、DNA メチル化酵素(Dnmt3a)の遺伝子改変マウスを用いて、骨格筋の性質を決定する領域を網羅的 DNA メチル化解析により同定する。本研究により、骨格筋のエピゲノム修飾が肥満・糖尿病の発症・予防に及ぼす基盤的なデータを得ることを目指す。本研究は、エネルギー代謝に重要な骨格筋の機能(赤筋・白筋化)に DNA メチル化が重要な役割を果たすという、予備検討結果に基づく独自の作業仮説を検証するものである。			
3. 共同研究期間	令和3年 4月 1日 ~ 令和4年 3月31日			
4. 共同研究組織				
氏 名	所属部局等	職名等	役 割 分 担	
(研究代表者) 亀井 康富	京都府立大学生命環境科学研究科分子栄養学研究分野	教授	研究の総括と計画遂行	
(分担研究者)				
5. 群馬大学生体調節研究所の共同研究担当教員	分野名	ゲノム科学リソース分野	氏 名	畑田出穂

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

6. 共同研究計画

骨格筋機能におけるDNAメチル化の役割を明らかにする。DNAメチル化酵素Dnmt3aは骨格筋で高発現しているが、その役割は不明な点が多い。筋萎縮時にDnmt3aは骨格筋で発現低下する。申請者らは、骨格筋でDnmt3aを過剰発現する遺伝子改変マウス(Dnmt3a Tgマウス)を作製した。予備的な検討結果では、Dnmt3aTgマウスの骨格筋は赤筋化が観察され、また体重および空腹時血糖値がコントロールマウスよりも低下することが判明した(未発表データ)。本共同研究では、畑田教授の開発した網羅的メチル化解析法(MIAMI法)でDnmt3a Tgマウスのメチル化変化を測定する。そして、どのような遺伝子のDNAメチル化変化により赤筋化や抗肥満表現型が生じるか検討する。また糖尿病表現型に関する解析を行う。本研究により、骨格筋のエピゲノム修飾が肥満・糖尿病の発症・予防に及ぼす基盤的なデータを得ることを目指す。

7. 共同研究の成果

申請者らが独自に作製したDnmt3a Tgマウス(骨格筋特異的にDNAメチル化酵素・Dnmt3aを過剰発現した遺伝子改変マウス)のDNAメチル化変化をゲノムワイドに解析した。野生型コントロールとDnmt3a Tgマウスの骨格筋からDNAを調製し、MIAMI法を実施した。多数の遺伝子でDNAメチル化の増加が観察され、Dnmt3aが機能的に発現していることが判明した。網羅的な遺伝子発現変化の結果と、DNAメチル化変化を比較している。さらにDnmt3a Tgマウスの抗肥満・抗生活習慣病表現型に関するパラメーター(エネルギー消費や耐糖能など)の測定を実施している。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況及び本研究所担当教員との共同研究に関する情報交換(本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等を記載して下さい。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出してください。)

- ①本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文
- ②この共同研究に基づくとの記載のある論文
- ③学会発表を行った主なもの3件以内(学会名、開催日、演題)

第8回骨格筋生物学研究会 2021年3月 亀井康富
Role of DNA methyltransferase 3a (Dnmt3a) in skeletal muscle of mice

日本分子生物学会 ワークショップ 2021年12月 亀井康富
FOXO1 cooperates with C/EBP δ and ATF4 to regulate skeletal muscle atrophy transcriptional program

- ④本研究所担当教員と申請代表者との共同研究に関する情報交換の状況(主なやり取りを箇条書き)
 - ・MIAMI法の実施方法に関する確認。
 - ・論文作成の進行状況について情報交換。
 - ・羊土社 実験医学増刊号(2022年5月発行予定)について、畑田教授に関連総説の執筆を依頼。