

【審査結果の要旨】

本論文は、筋萎縮を引き起こす転写因子 FOXO1 に着目し、遺伝子改変マウスを用いた実験により、FOXO1 の新規の標的遺伝子を包括的に同定するとともに、新しい筋萎縮の分子経路として FOXO1-C/EBP δ -Atrogin1 軸を同定したものである。また、DNA メチル化酵素を骨格筋特異的に過剰発現した遺伝子改変マウスの作出・解析から、DNA メチル化の蓄積がマウス骨格筋の恒常性や骨格筋老化に及ぼす影響を明らかにしたものである。

Chapter 1 では、序章として、加齢に伴う骨格筋の量と機能の低下（サルコペニア）とがんなどの疾患に付随した筋萎縮（特に、悪液質）について概説し、筋萎縮の社会的・医学的問題、および本研究の背景と目的についてまとめている。

Chapter 2 では、筋萎縮時の遺伝子発現変化と筋萎縮発症の分子機序をより明確にするために、骨格筋特異的な FOXO1 過剰発現マウス (FOXO1-Tg マウス) と骨格筋特異的な FOXO1,3,4 欠損マウス (FOXO1,3,4^{-/-}マウス) を用いた解析を実施し、FOXO1 による筋萎縮発症の分子機序を調べた。特に、骨格筋における FOXO1 の新規の標的遺伝子候補を網羅的に明らかにされるとともに、骨格筋の培養細胞系などを用いて、新しい筋萎縮の分子経路として、FOXO1-C/EBP δ -Atrogin1 軸 (FOXO1 を介した筋萎縮に転写因子 C/EBP δ が必須な役割を果たすこと) を同定された。

Chapter 3 では、エピゲノム情報の一種である DNA メチル化修飾に着目して、骨格筋老化と DNA メチル化修飾の関係について解析を実施された。ヒトの骨格筋では、加齢によって DNA メチル化が増加することが報告されている。本論文において、まず、モデル生物であるマウスにおいても、老齢マウスの骨格筋では若齢マウスの骨格筋と比べて、DNA メチル化が増加していることを明らかにされた。次に、DNA メチル化酵素を骨格筋特異的に過剰発現するマウスモデルを作成することで、骨格筋における DNA メチル化の増加を人為的に誘導することで、筋老化の特徴である DNA メチル化の増加が骨格筋の恒常性や筋老化に及ぼしうる影響を明らかにされた。骨格筋特異的に DNA メチル化酵素 (Dnmt3a) を過剰発現したマウス (Dnmt3a-Tg マウス) では、骨格筋において種々の加齢様変容が惹起されていることを認めるとともに、加齢に伴う骨格筋の量と機能の低下が加速することを見出された。この主な原因として、骨格筋での慢性炎症が、老化と DNA メチル化の蓄積によって相乗的に増強されていることを明らかにされた。最後に、内因性の Dnmt3a が筋機能に及ぼす影響を調べるために、筋特異的に Dnmt3a を欠損したマウス (Dnmt3a-KO マウス) を用いた解析を実施し、DNA メチル化が低下しても増加しても筋機能は低下することが示唆された。本研究より、DNA メチル化の蓄積によるエピゲノム情報の破綻が、骨格筋を加齢様変容させる可能性がある結論づけている。

Chapter 4 では、各 Chapter で得られた結果をまとめ総括としている。

以上、本論文は、転写因子 FOXO1 と DNA メチル化修飾に着目し、骨格筋の解析を行うことで、筋萎縮の発症機序の一端を解明したものである。特に、加齢に付随した筋萎縮（サルコペニア）や疾患に付随した筋萎縮（悪液質）を背景として、筋萎縮が引き起こされる仕組みを理解するための重要な知見を見出された。また、本研究で作製したマウスモデルなどを活用することで、筋萎縮や筋老化がどのようにして発症するかを明らかにできる可能性があり、健康寿命の延伸のための新しい標的分子や分子経路の同定につながることを期待される。これらを踏まえて、本論文は本学博士号授与に値すると判断した。

6 最終試験の結果の要旨

本論文の内容は、令和 7 年 2 月 4 日午後 1 時より、稲盛記念会館 101 室において公開の博士学位論文発表会で発表された。口頭発表後、質疑応答が行われ、FOXO1 標的遺伝子の組織特異性について、骨格筋以外の組織での FOXO1 の役割について、DNA メチル化酵素の生理的役割について、DNA メチル化酵素の標的特異性について、サルコペニア治療の現状についてなど、多岐にわたる内容であったが、それぞれ適切に回答した。最終試験の結果としては、審査委員全員一致で合格とした。

以上