

Title	Mest but not miR-335 affects skeletal muscle growth and regeneration(Abstract_要旨)
Author(s)	Hiramuki, Yosuke
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2015-09-24
URL	http://dx.doi.org/10.14989/doctor.k19271
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士（医学）	氏名	平向洋介
論文題目	Mest but not miR-335 affects skeletal muscle growth and regeneration (miR-335 ではなく Mest は骨格筋の成長と再生に影響を与える)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>本研究は、マウスの発生過程において身体の大きさを制御し、父親由来のアリルから発現するインプリンティング遺伝子 Mest と、そのイントロンの2番目に位置する microRNA、 miR-335 の骨格筋の成長と再生における役割を調べたものである。いずれの遺伝子も、新生仔の下肢骨格筋で高く発現し、青年期から成体へと成長するにつれ、それらの発現は有意に減少した。また、ジストロフィン遺伝子の欠損により筋繊維の損傷と再生を繰り返すデュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)モデルマウス、および蛇毒カルジオトキシンの筋肉注射による骨格筋再生誘導モデルの両者において、Mest と miR-335 の発現量が骨格筋再生時に有意に増加した。既に樹立されている Mest 欠損マウスでは miR-335 の配列は欠損されていないがその発現が減少していた。そこで本研究では新たに miR-335 欠損マウスを樹立し、これらのマウスを用いて、骨格筋の成長と再生における Mest と miR-335 の役割を検討した。miR-335 は Mest 同様、父親由来のアリルから発現するインプリンティング遺伝子であった。それぞれの欠損マウスの体重を測定した結果、Mest 欠損マウスでのみ有意な体重減少が認められ、かつ骨格筋の重量も有意に減少したことから、身体と骨格筋の大きさを制御しているのは、Mest であることがわかった。次に、Mest と miR-335 が骨格筋再生に与える影響を検討するために、カルジオトキシンをそれぞれの欠損マウスに投与した結果、どちらのマウスにおいても筋再生は認められたが、Mest 欠損マウスでは、再生筋繊維断面積が減少した。この結果から Mest は筋再生の促進にも関与することがわかった。一方、DMD モデルマウスにおいて Mest と miR-335 を欠損させた場合、どちらのマウスも DMD モデルマウスと比べて骨格筋の線維化や石灰化の亢進は認められず、また再生筋繊維断面積に有意な差は認められなかった。しかしながら DMD モデルマウスと比較して、4週齢以降から Mest 欠損 DMD モデルマウスの体重減少が認められた。4週齢は DMD モデルマウスでの筋再生が始まる時期であることから、Mest はジストロフィン欠損における筋再生にも寄与していることが示唆された。さらに、骨格筋再生過程におけるいくつかのインプリンティング遺伝子の発現量を定量した結果、DMD モデルマウスと比較して Mest 欠損 DMD モデルマウスにおいて H19 と Igf2r の発現変化が認められ、骨格筋再生において Mest がこれらの母親由来のアリルから発現するインプリンティング遺伝子を制御することが示唆された。以上のことから、miR-335 ではなく Mest が骨格筋の成長のみならず、その再生にも関与することが示された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

インプリンティング遺伝子のひとつ **Mest** は身体の成長を制御することが知られる。また、**Mest** 遺伝子はイントロンに **miR-335** を含む。しかしこれらの骨格筋の大きさや再生への関与は不明であった。そこで本研究では、**miR-335** 発現欠損マウスを樹立し、**Mest** 発現欠損マウスと合わせて解析した。その結果、**Mest** 発現欠損マウスでのみ体重と骨格筋重量の有意な減少が認められ、**Mest** が骨格筋成長に関与することがわかった。次に骨格筋再生における **Mest**・**miR-335** 発現欠損の影響を検討した。カルジオトキシンにより筋損傷を与え再生を誘導すると、**Mest** 発現欠損マウスでのみ再生筋線維断面積が減少した。慢性的な筋再生の見られるデュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)モデルマウスで **Mest**・**miR-335** の発現欠損の影響を調べたところ、どちらのマウスも再生筋線維断面積に有意な減少は示さなかったが、**Mest** 発現欠損 DMD モデルマウスでは筋損傷と再生に伴う体重減少が認められた。これらのことから **Mest** は骨格筋再生も制御していることがわかった。また、骨格筋再生過程において、**Mest** 発現欠損により母親由来のアリルから発現するインプリンティング遺伝子 **H19** と **Igf2r** の発現変化が認められ、これらの遺伝子相互作用による筋再生制御が示唆された。

以上の研究は骨格筋の成長と再生における **Mest** と **miR-335** の機能の解明に貢献し、骨格筋の発達・維持に関する基礎研究の発展に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成27年8月7日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降