

7	骨格筋におけるヒストンバリエントH3.3の機能解明	河野 史倫
---	---------------------------	-------

【目的】 エピジェネティクスは、ヒストンや DNA への化学修飾が遺伝子構造を変化させることで遺伝子を転写制御する仕組みである。ヌクレオソームを形成するコアヒストンのひとつであるヒストン H3 には、カノニカルな H3.1 および H3.2、ノンカノニカルな H3.3 のバリエントが知られており、出生後の臓器では加齢に伴い H3.1/3.2 から H3.3 に置き換わることが知られている。骨格筋においても加齢に伴い H3.3 の蓄積が起こるが、その役割は不明である。そこで本研究は、H3.3 特有の化学修飾である H3.3S31ph の加齢変化ならびにその機能を明らかにすることを目的として実施した。

【方法】 C57BL/6J 雄マウスを用いて一連の実験を実施した。加齢に伴う変化を調べるために、8 週齢と 75 週齢の前脛骨筋において H3.3S31ph 発現を比較した。骨格筋特異的にリン酸化模倣 H3.3S31E を発現するウイルスベクターを作製し、30 週齢時に前脛骨筋へ注入した。40 週齢時および 50 週齢時に、骨格筋の運動応答機能を評価するため、トレッドミルを用いた急性走運動テストを実施した。前脛骨筋のサンプリングは運動終了 2 時間後に行った。これらの筋サンプルを用いて、ウェスタンブロットによるヒストン発現解析および運動応答性遺伝子群を対象として遺伝子発現解析を実施した。

【結果】 H3.3S31ph 発現は、8 週齢に比べ 75 週齢で有意に減少した。ウイルスベクターを注入した筋では、50 週齢時に H3.3 自体の有意な発現増加が認められた。H3.3 発現増加に伴い H3.3S31ph、H3K4me3、H3K9me3、H3K27me3 いずれの化学修飾も増加したが、H3.3S31E 強制発現では H3K9me3 の有意な増加、H3K4me3 ならびに H3K27me3 の有意な低下が認められた。運動応答性遺伝子の発現量は、安静状態において H3.3S31E を強制発現した筋で有意に低下したものの、急性運動に対する応答性は空ベクターを注入した筋に比べ増大する傾向であった。加齢に伴い増加する H3.3 では、S31 リン酸化の低下に起因し H3K9me3 低下・H3K27me3 増加することが明らかとなった。

加齢に伴う骨格筋ヒストン H3.3 特有のヒストン修飾と S31 リン酸化の関係

