



## 京都府立大学 分子栄養学研究室の研究成果が国際学術誌

### 「iScience (Cell Press)」に掲載されました

#### サルコペニア（加齢性筋萎縮・機能低下）を引き起こしうる新しい仕組みの解明 -遺伝子の DNA メチル化修飾が骨格筋老化の引き金となることを発見-

2025年3月3日

京都府立大学大学院 生命環境科学研究科 分子栄養学研究室の大学院生 大藪葵日本学術振興会特別研究員と亀井康富教授を中心とする共同研究グループ<sup>\*1</sup>は、遺伝子の DNA メチル化修飾の増加が骨格筋老化を起こす引き金となることを明らかにし、この内容が Cell Press が発行する国際学術誌「iScience」に 2025 年 3 月 3 日付けにてオンライン掲載されました。

加齢に伴う骨格筋の量および機能の低下は「サルコペニア」と呼ばれ、寝たきりや要介護、医療費の増大などにつながることから、社会的・医学的問題となっています。しかし、サルコペニアの原因となる骨格筋老化がどのようにして引き起こされるのか、これまで十分な知見が得られていませんでした。

今回、私たちが行ったマウスを用いた研究から、エピゲノム<sup>\*2</sup>情報の一つである遺伝子の DNA メチル化修飾<sup>\*3</sup>の増加が、老化した骨格筋の特徴であることがわかりました。近年、DNA メチル化などを指標とした生物学的年齢<sup>\*4</sup>の増加が、老化プロセスと関連することが報告され、エピゲノムと老化の関係性が注目されています。しかし、骨格筋での DNA メチル化の蓄積と骨格筋老化との因果関係は明らかではありませんでした。

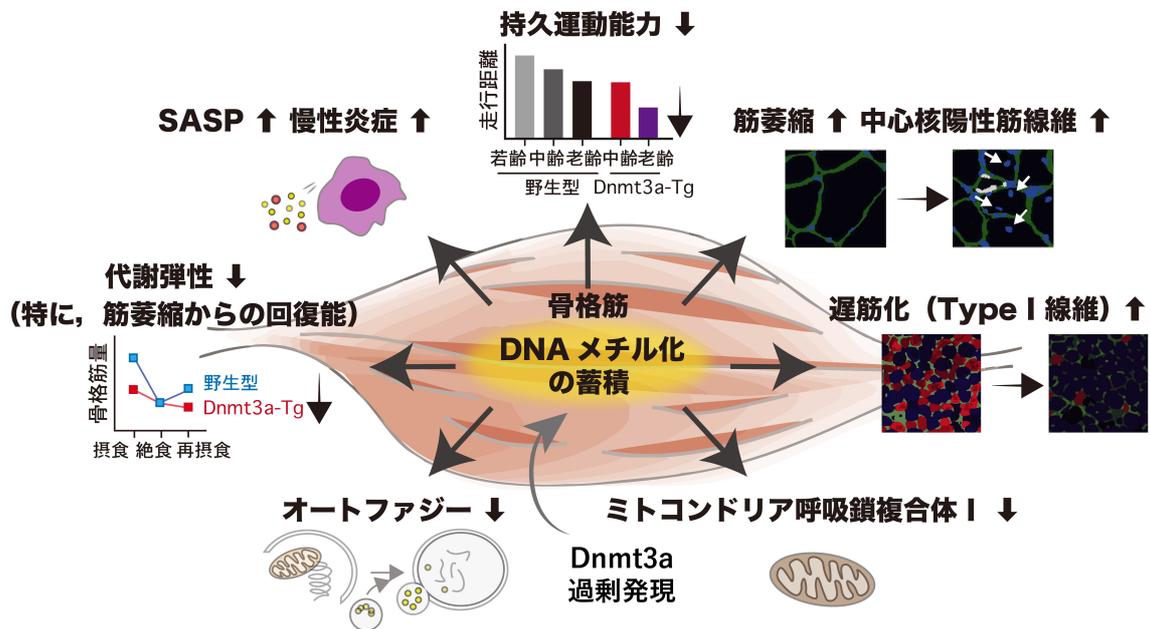
そこで本研究では、骨格筋特異的に DNA メチル化を蓄積させたエピゲノム改変マウスを新たに作製し、DNA メチル化の増加によるエピゲノム情報の破綻が、骨格筋の恒常性や老化に及ぼす影響を調べました。その結果、DNA メチル化の増加は、骨格筋において種々の老化様変化を引き起こすことを見出しました。年齢を重ねると骨格筋の量や機能が低下することがありますが、マウスを使った実験で、骨格筋の衰えが DNA メチル化の蓄積によって加速することがわかりました。さらに興味深いことに、骨格筋での慢性炎症<sup>\*5</sup>が、老化と DNA メチル化の蓄積によって相乗的に増強されることを突き止めました。

本研究成果は、骨格筋老化制御における DNA メチル化の重要性を明らかにし、骨格筋のエピゲノム情報の破綻（特に、DNA メチル化の蓄積）がサルコペニアの発症と密接に関わっていることを示唆するものです（概要図）。

【連絡・お問い合わせ先】 京都府立大学大学院 生命環境科学研究科

分子栄養学研究室 教授 亀井 康富

電話 075-703-5661 E-mail kamei@kpu.ac.jp



### 概要図. DNAメチル化の蓄積が骨格筋の老化様変化を引き起こした

DNAメチル化の増加 (Dnmt3a 過剰発現) によるエピゲノム情報の破綻は、1) 細胞老化関連分泌形質<sup>\*6</sup> (SASP : Senescence-Associated Secretory Phenotype) 因子を含む細胞老化・炎症関連遺伝子群の発現増強、2) 速筋特異的な筋萎縮 (サルコペニアの特徴)、3) 遅筋線維 (Type I 線維) の割合の増加、4) ミトコンドリアタンパク質発現の低下、5) オートファジー不全、6) 持久運動能力の低下、7) 代謝弾性<sup>\*7</sup> (特に、筋萎縮からの回復能) の低下など、骨格筋において種々の老化様変化を引き起こした。Dnmt3a<sup>\*8</sup> : DNA methyltransferase 3 alpha (DNAメチル化酵素 3a)、Tg : Transgenic。

<論文 URL>

[https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042\(25\)00404-3](https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042(25)00404-3)

<掲載論文>

Oyabu M., Ohira Y., Fujita M., Yoshioka K., Kawaguchi R., Kubo A., Hatazawa Y., Yukitoshi H., Ortuste Quiroga, H.P., Horii N., Miura F., Araki H., Okano M., Hatada I., Gotoh H., Yoshizawa T., Fukada S., Ogawa Y., Ito T., Ishihara K., Ono Y., and Kamei Y.

Dnmt3a overexpression disrupts skeletal muscle homeostasis, promotes an aging-like phenotype, and reduces metabolic elasticity. *iScience*. (2025). DOI: 10.1016/j.isci.2025.112144

## 発表のポイント

- >DNA メチル化の増加は老化したマウス骨格筋の特徴であることがわかりました
- >DNA メチル化の増加は骨格筋の老化様変化を引き起こすことを発見しました

### **DNA メチル化の増加は、老化したマウス骨格筋の特徴である**

DNA メチル化の網羅的な解析 (DNA メチローム解析) から、26 ヶ月齢の老齢マウスの骨格筋では、3 ヶ月齢の若齢マウスの骨格筋と比べて遺伝子の DNA メチル化のレベルが増加していることがわかりました。

### **DNA メチル化の増加は、骨格筋の老化様変化を引き起こす**

DNA メチル化の増加により、骨格筋の細胞が老化しやすくなり、炎症を引き起こす遺伝子群が活性化されることがわかりました。これが、年齢を重ねると骨格筋が衰えやすくなる一因となっていると考えられます。また、骨格筋には、瞬発的な収縮に優れた「速筋」と持久力に優れた「遅筋」の2種類がありますが、骨格筋での DNA メチル化が増加すると、速筋が衰え、筋線維タイプが遅筋にシフトすることがわかりました。さらに、骨格筋で DNA メチル化を蓄積させたエピゲノム改変マウスでは、骨格筋において種々の老化様変化が引き起こされることを見出しました。以上のように、遺伝子の DNA メチル化修飾の増加が骨格筋老化を起す引き金となることを見つけました。

また、DNA メチル化が増加した骨格筋では、加齢に伴う骨格筋量の低下が促進され、持久運動能力の低下も次第に悪化していき、DNA メチル化の増加は骨格筋の老化様変化を加速させました。DNA メチル化が増加したマウスの骨格筋のトランスクリプトーム解析を実施したところ、細胞老化や炎症を引き起こす一連の遺伝子群が、DNA メチル化の蓄積と老化によって相乗的に増強されていることがわかりました。これらの解析から、DNA メチル化の蓄積が骨格筋に及ぼす負の影響は、加齢によって強力に増強されることが示唆されました。

## 研究成果の社会的意義

本研究は、DNA メチル化の増加と骨格筋老化の因果関係を世界で初めて明らかにし、加齢に伴う骨格筋の量および機能の低下、すなわちサルコペニアの発症メカニズムに対する新たな理解を提供します。この成果は、骨格筋における適切な DNA メチル化パターンの維持が骨格筋の健康を守り、サルコペニアの予防や治療に繋がる新しいアプローチの開発に貢献する可能性を示唆しています。特に超高齢社会において、健康寿命の延伸を目指すための重要な一歩として、社会に大きな影響を与えることが期待されます。

## 研究の概要（詳細内容）

加齢に伴う骨格筋の量および機能の低下は「サルコペニア」と呼ばれ、寝たきりや要介護、医療費の増大などにつながることから、社会的・医学的な問題となっています。しかし、サルコペニアがどのようにして発症するか、これまで十分な知見が得られていませんでした。

身体を構成するさまざまな臓器や組織は、エピゲノム情報（DNAメチル化やヒストン修飾など）によって「アイデンティティ（独自性）」が決定されています。このエピゲノム情報は、骨格筋にも特異的なパターンが存在しており、他の臓器を構成する細胞へと変化しないよう保持されています。しかし、加齢に伴いこのようなエピゲノム情報が徐々に乱れることがわかっており、老化の一因と考えられるようになってきました。今回私たちは、マウスを用いた研究から、エピゲノム情報の一つであるDNAメチル化の増加が、老化した骨格筋の特徴であることを見出しました。これまでの研究では、骨格筋におけるDNAメチル化の増加が、骨格筋の老化や恒常性に与える影響は明らかではありませんでした。

そこで本研究では、骨格筋特異的にDNAメチル化を蓄積させたエピゲノム改変マウス（Dnmt3a-Tg : de novo DNAメチル化酵素であるDnmt3aを過剰発現させたマウス）を新たに作製し、DNAメチル化の増加によるエピゲノム情報の破綻が、骨格筋に及ぼす影響を調べました。その結果、DNAメチル化を蓄積させたエピゲノム改変マウスでは、1) 速筋特異的な筋萎縮（サルコペニアの特徴）、2) Myh7<sup>+</sup>（Type I）筋線維の割合の増加、3) 中心核陽性筋線維数の増加（筋恒常性破綻の特徴）、4) 細胞老化関連分泌形質（SASP）因子を含む細胞老化・炎症関連遺伝子群の発現増強、5) 代謝弾性の低下、6) オートファジー不全、7) ミトコンドリアタンパク質発現の低下など、骨格筋において種々の老化様変化が引き起こされることがわかりました。さらに、トレッドミル試験による運動機能解析と筋重量測定を行った結果、加齢に伴う骨格筋の量および機能の低下は、DNAメチル化を蓄積させたエピゲノム改変マウスで加速していました。興味深いことに、**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ることがわかりました**。

これらの解析から、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の老化様変化を引き起こすことが示唆されましたが、上記のDnmt3a-Tgモデルマウスでは、筋発生初期からDNAメチル化を増加させたことによって、筋形成そのものに影響を与えた可能性を排除できませんでした。そこで次のステップとして、DNAメチル化の増加と骨格筋の老化様変化との因果関係をより明確にするために、筋指向性の高いAAVバリエント（MyoAAV<sup>\*9</sup>）を用いることで、成体マウスに後天的にDnmt3aを過剰発現させる実験を行いました。その結果、MyoAAVを用いてDnmt3aを成体マウスの筋線維で過剰発現させた場合においても、Dnmt3a-Tgモデルマウスと同様に、骨格筋量と筋断面積の低下、中心核陽性筋線維数の増加、オートファジー不全、さらには細胞老化や炎症関連遺伝子群の発現増加など、骨格筋においてさまざまな老化様変化が引き起こされることがわかりました。

以上の結果より、DNAメチル化の蓄積によるエピゲノム情報の破綻が、骨格筋の老化様変化を引き起こすことがわかりました。本研究成果は、骨格筋老化制御におけるDNAメチル化の重要性を明らかにし、骨格筋のエピゲノム情報の破綻（特に、DNAメチル化の蓄積）がサルコペニアの発症と密接に関わっていることを示唆するものです。



## 発表雑誌

<雑誌名>

**iScience**

<論文タイトル>

Dnmt3a overexpression disrupts skeletal muscle homeostasis, promotes an aging-like phenotype, and reduces metabolic elasticity.

<著者>

Mamoru Oyabu<sup>1</sup>, Yuto Ohira<sup>1</sup>, Mariko Fujita<sup>1</sup>, Kiyoshi Yoshioka<sup>1,2</sup>, Runa Kawaguchi<sup>1</sup>, Atsushi Kubo<sup>3</sup>, Yukino Hatazawa<sup>1</sup>, Hinako Yukitoshi<sup>1</sup>, Huascar Pedro Ortuste Quiroga<sup>4</sup>, Naoki Horii<sup>4</sup>, Fumihito Miura<sup>5</sup>, Hiromitsu Araki<sup>5</sup>, Masaki Okano<sup>6</sup>, Izuho Hatada<sup>7,8</sup>, Hitoshi Gotoh<sup>9</sup>, Tatsuya Yoshizawa<sup>9</sup>, So-ichiro Fukada<sup>3</sup>, Yoshihiro Ogawa<sup>10</sup>, Takashi Ito<sup>5</sup>, Kengo Ishihara<sup>11</sup>, Yusuke Ono<sup>4,12</sup>, Yasutomi Kamei<sup>1#</sup>

<sup>1</sup> Graduate School of Life and Environmental Sciences, Kyoto Prefectural University, Kyoto 606-8522, Japan.

<sup>2</sup> Institute for Research on Productive Aging (IRPA), Tokyo, Japan.

<sup>3</sup> Laboratory of Stem Cell Regeneration and Adaptation, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, 1-6 Yamadaoka, Suita, 565-0871, Osaka, Japan.

<sup>4</sup> Department of Muscle Development and Regeneration, Institute of Molecular Embryology and Genetics, Kumamoto University, Kumamoto 860-0811 Japan.

<sup>5</sup> Department of Biochemistry, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences, Fukuoka 812-8582, Japan.

<sup>6</sup> Department of Pluripotent Stem Cell Biology, Institute of Molecular Embryology and Genetics, Kumamoto University, Kumamoto 860-0811, Japan.

<sup>7</sup> Laboratory of Genome Science, Biosignal Genome Resource Center, Institute for Molecular and Cellular Regulation, Gunma University, Gunma 371-8512, Japan.

<sup>8</sup> Viral Vector Core, Gunma University Initiative for Advanced Research (GIAR), Maebashi 371-8511, Japan.

<sup>9</sup> Cell Biology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto 606-0823, Japan.

<sup>10</sup> Department of Medicine and Bioregulatory Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan.

<sup>11</sup> Department of Food Science and Human Nutrition, Faculty of Agriculture, Ryukoku University, Shiga 520-2194, Japan.

<sup>12</sup> Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology, Tokyo, 173-0015, Japan.



#Address correspondence to Yasutomi Kamei, [kamei@kpu.ac.jp](mailto:kamei@kpu.ac.jp)

Professor, Laboratory of Molecular Nutrition, Graduate School of Life and Environmental Science,  
Kyoto Prefectural University, Kyoto 606-8522, Japan.

## ※<sub>1</sub> 共同研究グループ

1. 京都府立大学 大学院生命環境科学研究科 分子栄養学研究室
2. プロダクティブ・エイジング機構
3. 大阪大学 大学院薬学研究科
4. 熊本大学 発生医学研究所
5. 九州大学 大学院医学研究院
6. 熊本大学 発生医学研究所
7. 群馬大学 生体調節研究所
8. 群馬大学 未来先端研究機構
9. 京都府立医科大学 大学院医学研究科 細胞生物学
10. 九州大学 大学院医学研究院 病態制御内科学
11. 龍谷大学 食品栄養学科
12. 東京都健康長寿医療センター

## (用語解説)

### ※<sub>2</sub> エピゲノム

DNA の塩基配列を変化させることなく、遺伝子の発現を調節する仕組みです (例: DNA メチル化やヒストン修飾など)。

### ※<sub>3</sub> DNA メチル化修飾

DNA メチル化は、DNA のシトシン塩基にメチル基が付加されるエピジェネティックな修飾で、遺伝子発現を調節する役割を果たします。

### ※<sub>4</sub> 生物学的年齢

生物学的年齢は、実際の年齢 (暦年齢) よりも個体の健康状態や老化の進行度を示す指標です。生物学的年齢を正確に評価可能な「老化時計 (Aging clock)」として DNA メチル化修飾が注目されています。

### ※<sub>5</sub> 慢性炎症

加齢に伴い、さまざまな臓器や組織で炎症が慢性化しやすくなる現象は「炎症老化 (Inflammaging)」と呼ばれ、これが多くの加齢関連疾患と密接に関係していることが注目されています。



## ※6 細胞老化関連分泌形質

細胞老化関連分泌形質（SASP : Senescence-Associated Secretory Phenotype）は、老化細胞が分泌するサイトカイン、成長因子、プロテアーゼなどの分子群によって細胞外の環境に影響を与える形質を指します。これにより、組織の炎症や再生、加齢関連疾患の進行などが促進されることが知られています。

## ※7 代謝弾性

代謝弾性（metabolic elasticity）は、外部環境の変化に応じて臓器や組織が適応する能力を指します。例えば脂肪組織では、加齢に伴い、組織の代謝弾性が低下し、絶食や再摂食への反応が鈍くなることが老化の特徴とされています。

## ※8 Dnmt3a

Dnmt3a（DNAメチル化酵素 3a）は、DNAにメチル基を付加する酵素で、遺伝子発現の調節に重要な役割を果たします。

## ※9 MyoAAV

MyoAAVは、筋特異的に遺伝子を発現させるために開発されたAAV（アデノ随伴ウイルス）の一種です。この技術は、筋疾患の治療法開発や骨格筋の生物学的研究に広く応用されています。