

研究課題名:筋収縮誘因性タンパク合成時における合成と分解のバランス

研究代表者: 蔦木 新

【緒言】現在まで、骨格筋肥大は単回運動後のタンパク合成亢進を積み重ねていくことによって起こると考えられている。なかでも the mammalian target of rapamycin complex 1(mTORC1)は運動による細胞内タンパク質生合成の中心的役割を担っていると考えられているが、その詳細なメカニズムは依然として不明である。

本研究課題では mTORC1 と相互作用をもつ MAPK の一つである Extracellular-signal Regulated kinase 1/2(ERK1/2)の薬剤阻害が、一過性の運動によるタンパク合成および関連分子経路に与える影響を調査することを目的とした。

【方法】対象は 10 週齢の雄性 SD ラットを対象とした。本研究課題では、ERK1/2 を抑制するために MEK 阻害剤 U0126(U0126 群)を用いた。実験動物は 1 日おきに 3 回、40% DMSO in PBS で溶解した U0126 を 10mg/kg 腹腔内投与し、4回目の投与日を運動日ならびに解剖日とした。また、対照群(Vehicle 群)は 40% DMSO in PBS のみを上述と同じ日程にて腹腔内投与した。ラット右腓腹筋内側頭を対象とし、独自の足関節トルク測定装置を用いて腓腹筋直上に皮膚電極を貼り、筋収縮を行った。1 回の運動は 10 回収縮を 4 回行い、筋収縮は 3 秒、収縮間休息は 7 秒、セット間休息は 3 分とした。運動 1 時間後に解剖を行い、生化学的解析はピューロマイシン腹腔内投与による非放射化タンパク合成測定法および、筋肥大関連分子群の解析にはウエスタンブロット法を用いた。【結果】筋タンパク合成は Vehicle 群および U0126 群の両群ともに有意な亢進が確認された。しかしながら群間における有意差は検出されなかった。リン酸化 ERK1/2 も両群共に非収縮側に対し収縮側が有意に亢進し、さらに、両側ともに U0126 群は Vehicle 群より低値を示した。また、リン酸化 p70S6K(T389 および T421/S424)は Vehicle 群、U0126 群の収縮側は非収縮側と比較して有意に高値を示したが、群間における有意差は認められなかった。【考察・まとめ】本研究課題では MAPK の一つである ERK1/2 が電気刺激誘因性の筋タンパク合成に与える影響を調査することを目的とした。その結果、U0126 投与は ERK1/2 のリン酸化を抑えるものの、mTORC1 経路の分子群には影響を与えない可能性が示唆された。