

運動による骨格筋の遅筋化において p130Cas がメカノセンサーとして機能するか

Functional Analysis of p130Cas as Mechano-Sensor on Exercise-Induced Muscular Adaptation

1K06A057

指導教員 主査 福林徹先生

奥平 可奈子

副査 赤間高雄先生

【緒言】

持久性運動により骨格筋が遅筋化することは周知の事実であるが、運動刺激がどのようなメカニズムで遅筋化を促すのか、詳細は明確ではない。運動による骨格筋の遅筋化は遅筋型ミオシン(MHC a)量やミトコンドリア量の増加によって検証される。先行研究では Rap1、p38MAPK、Pgc-1 α を介して遅筋化を促すメカノトランスダクションの存在が示唆されており、この経路では p130Cas がメカノセンサーとして機能すると考えられているが明確な研究結果は得られていない。そこで本研究では、p130Cas が運動による骨格筋の遅筋化においてメカノセンサーとして働いているかを検討することを目的とする。

【方法】

p130Cas 遺伝子のエキソン 2 両端に loxP 配列を組み込んだマウス(floxed p130Cas マウス)と骨格筋特異的に Cre リコンビナーゼを発現する Ckmm-Cre トランスジェニックマウスの交配によって、骨格筋特異的に p130Cas 欠損させたマウスを得た。また、対照として Ckmm-Cre を発現しないリッターメイトを用いた。これらを Control 群と Running 群、そして Immobilized 群に分類し、それぞれ 2 週間飼育した。ウエスタンブロッティングにより、骨格筋の遅筋化に関与するとされる分子(Pgc-1 α)や骨格筋の遅筋化に関与する分子(COX、Cytochrome C、MHC a)のタンパク質を解析した。y-tubulin タ

ンパク質を同様に解析し、各分子のデータを tubulin データで補正した。

【結果】

p130Cas を起点とするシグナル伝達経路の下流に位置する転写コアクチベータ Pgc-1 α について検討したところ、ヒラメ筋においてリッターメイトに比べ欠損マウスで低下する傾向が見られた。また、COX と Cytochrome C タンパク質を検討した結果、欠損マウスとリッターメイトの間に差は見られなかった。それに対し MHC a 量はヒラメ筋・足底筋ともに欠損マウスで低下する傾向が認められた。

【考察】

ミトコンドリア特異的タンパク質である COX と Cytochrome C において欠損マウスとリッターメイトの間にどの群においても差異が見られなかったことから、運動によるミトコンドリア量の増大に p130Cas はほぼ関与していないと考えられる。しかし運動による MHC a の増加が欠損マウスにおいて抑制されたことから、p130Cas は骨格筋の遅筋化に重要な役割を担うことが示された。同時にヒラメ筋においては Pgc-1 α が減少していることから、p130Cas をノックアウトしたことでシグナルが入らず、Pgc-1 α 活性が抑制され、運動誘発性 MHC a の増加がリッターメイトに比べ抑制されたと考えられる。また足底筋において Pgc-1 α の低下が見られないにも関わらず MHC a 量が減少し

たことから、足底筋においてはPgc-1 α を介さないシグナル伝達経路によって遅筋化が促進されたと考えられる。

【結論】

p130Casの骨格筋特異的欠損により運動誘発性MHC α 発現が抑制され、ヒラメ筋においてはその上流のPgc-1 α も抑制されていることから、p130Casは仮定していた骨格筋の遅筋化に関するメカノトランスダクションにおいてセンサーとして機能していることが示唆された。しかし、p130Casの欠損はミトコンドリア産生に影響しなかったことから、p130Casを起点とするメカノトランスダクションの解明には、今後更なる検討が必要である。