

7 O結合グリコシル化制御によるサルコペニア治療法開発

絹川 真太郎

【目的】 高齢社会において、加齢性サルコペニアの予防・治療法を開発することは極めて重要な研究課題である。サルコペニアの中心病態である骨格筋萎縮はタンパク合成と分解のバランスの破綻によってもたらされる。Akt リン酸化はタンパク合成およびタンパク分解の両者に重要な役割を果たしており、その制御方法を明らかにすることがサルコペニアへの有効な予防・治療法の開発につながると考えられる。O-GlcNAc 化はタンパク翻訳後修飾の一つであり、熱ショック、低酸素、栄養欠乏などの細胞ストレスに対して、タンパクの機能を変化させる。さらに、面白いことにO-GlcNAc 化とリン酸化の部位は同じ場所もしくは近傍で起こるため、タンパクリン酸化の制御に重要な役割を果たしていると考えられる。しかしながら、これまでに骨格筋萎縮におけるO-GlcNAc 化の役割はほとんど明らかにされていない。本研究の目的は、加齢による骨格筋萎縮の進展にタンパク合成や分解に関わる種々のタンパクのO-GlcNAc 化修飾が重要な役割を果たしているかどうかを明らかにすることであった。

【方法】 3 か月齢、6 か月齢、12 か月齢のC57BL/6J マウスから深麻酔下（ペントバルビタール 200 mg/kg の腹腔内投与）に下肢骨格筋が摘出された。重量測定後に、骨格筋組織は組織学的評価（ヘマトキシリン—エオジン染色）、ウエスタンブロットに用いられた。

【結果】 マウスの体重は年齢とともに有意に増加したが、下肢骨格筋重量—体重比は加齢とともに減少した（3 か月齢：14.3±0.3 mg/g、6 か月齢：13.4±0.6 mg/g、12 か月齢：12.3±0.5 mg/g、 $p<0.05$ ）。骨格筋の組織学的評価では、12 か月齢マウスの骨格筋において3 か月齢マウスと比較して細胞断面積が10%縮小した。Akt およびmTOR タンパク発現は各年齢において違いがなかった。12 か月齢マウスの骨格筋において3 か月齢マウスと比較してAkt リン酸化レベルは22%減少し、mTOR リン酸化レベルは19%減少した。さらに、12 か月齢マウスの骨格筋において3 か月齢マウスと比較してatrogin-1 およびMuRF1 タンパク発現は43%、71%増加した。従って、タンパク合成・分解系のバランスが破綻していた。12 か月齢マウスの骨格筋において3 か月齢マウスと比較して、骨格筋タンパクのO-GlcNAc 化修飾は有意に増加した（ $p<0.05$ ）。O-GlcNAc 化を制御する分子タンパクを評価したところ、glutamine-fructose-6-phosphate amidotransferase (GFAT) 1 は有意に増加した。一方、GFAT2、O-GlcNAc transferase (OGT) やO-GlcNAcase (OGA) は有意な変化がなかった。

加齢性骨格筋萎縮の進展におけるO-GlcNAc 化の役割

