

【目的】 運動は、骨格筋のミトコンドリアの量や機能を向上する。ミトコンドリアは、骨格筋の恒常性維持に必要不可欠であることから、運動がミトコンドリアの量や機能を向上するメカニズムを解明することは重要な課題である。著者らは、このメカニズムとしてオートファジー基質である p62/SQSTM1 に着目した。p62 は、LC3 などのタンパクと結合しオートファジーを調節する他、さまざまな因子と相互作用することで細胞内情報伝達経路を制御することが報告されている。これまで我々は、運動が骨格筋の p62 をリン酸化することを報告しているが、運動でリン酸化した p62 はミトコンドリアの品質管理に貢献するかは明らかでない。そこで本研究では、筋特異的に p62 の発現を制御したマウスを用いて骨格筋の p62 がミトコンドリアの恒常性を維持することで骨格筋量の維持に貢献するか検証し、p62 の重要性を立証することを目的とした。

【方法】 実験には、C57BL/6 マウス、筋特異的 p62 欠損マウス (p62skmKO)、筋特異的 p62 発現増強マウス (p62mTg) とそれぞれの野生型同腹子 (WT) を使用した。実験 1 では、雄性 C57BL/6 マウスに 4 週間の自発走行運動を実施し、対照群は通常飼育した。各マウスには、ミトコンドリアの機能が悪化することで筋萎縮を誘導することが報告されているドキソルビシンを腹腔投与し、5 日後に最大筋力を測定した後に解剖し骨格筋を採取した。実験 2 および 3 では、雄性 p62mKO マウスおよび p62mTg マウスとそれぞれの WT マウスにドキソルビシンを腹腔投与し、5 日後に最大筋力を測定したのち解剖し骨格筋を採取した。採取した骨格筋を用いてウェスタンブロットにて p62 のリン酸化やマイトファジータンパクの発現を測定し評価した。

【結果】 4 週間の自発走行運動は、ドキソルビシンによる骨格筋の最大筋力の低下を抑制し、複数の骨格筋量の減少を有意に抑制した。また、ドキソルビシンは骨格筋の p62 のリン酸化を低下しマイトファジータンパクの発現を低下したが、運動することでこれらのタンパクの発現が有意に回復した。さらに、p62skmKO マウスは WT マウスと比較してドキソルビシンによる筋萎縮を有意に促進し、p62 のリン酸化が恒常的に誘導している p62mTg マウスは WT マウスと比較してドキソルビシンによる筋萎縮を有意に抑制した。これらの結果より、運動による骨格筋の p62 のリン酸化は、ドキソルビシンによるマイトファジー不全を軽減し筋萎縮を抑制するために重要であることが示唆された。

運動によりリン酸化した p62 が筋萎縮を抑制するメカニズム

