

5 運動が骨格筋の恒常性を維持する分子基盤の解明

奥津 光晴

【目的】 癌や糖尿病などの慢性疾患や加齢は、筋量の減少（筋萎縮）を引き起こす。筋萎縮は、疾患治療の障害やロコモティブ症候群を発症することから、筋萎縮の発症と予防の分子メカニズムを解明し、正常な骨格筋量を維持することは重要な課題である。疾患や加齢による筋萎縮は酸化ストレスの増大が要因であることから、抗酸化物質を増加することで筋萎縮の抑制が期待できる。運動は筋萎縮を抑制するが、これは筋収縮による抗酸化物質の増加が一因である。しかしながら、この分子メカニズムは未だ不明な点が多い。本研究では、運動が骨格筋の抗酸化物質の産生を増加する分子メカニズムの解明を目的とした。

【方法】 本研究では野生型マウスと筋特異的に *p62* を欠損したマウス（*p62mKO*）を使用した。野生型マウスの検討では、C57BL/6 マウスに4週間の自発走行運動を実施させた後に骨格筋を採取し、抗酸化物質の産生に重要な *Nrf2* の発現、*Nrf2* の核内移行、抗酸化物質応答配列への結合と *Nrf2* の核内移行を制御する *p62* の発現とリン酸化を評価した。*Nrf2*、*p62*、リン酸化 *p62* と抗酸化物質はウェスタンブロット、*Nrf2* の核内移行は骨格筋から抽出した核分画をウェスタンブロット、抗酸化物質応答配列への結合は TransAM キットを使用した。一方、*p62mKO* マウスの検討では、*p62mKO* マウスを *cre-loxp* システムを用いて作成し、4週間の自発走行運動を実施させた後に骨格筋を採取して抗酸化物質の変動を同腹子の野生型マウスと比較した。

【結果】 C57BL/6 マウスに自発走行運動を実施させると、抗酸化物質の増加、*Nrf2* の増加、*Nrf2* の核内移行の促進と *Nrf2* の抗酸化物質応答配列への結合の増加が観察された。*p62* の増加と *p62* のリン酸化は運動により促進したが、この変動は遅筋では観察されるが速筋では観察されなかった。また *p62mKO* マウスを作成し解析すると、*Nrf2* 欠損マウスで顕著に低下する抗酸化物質である NAD(P)H-quinone oxidoreductase 1 (NQO1) が *p62mKO* マウスでも同様に低下した。さらに *p62mKO* マウスに自発走行運動を実施させると、野生型マウスの遅筋で増加する CuZnSOD や EcSOD は、*p62mKO* マウスでは増加が抑制された。以上の結果をまとめると、運動が遅筋の抗酸化物質を増加するメカニズムは、*p62* のリン酸化による *Nrf2* の核内移行の促進が関与することを示唆している。

運動が骨格筋の抗酸化物質を増加する分子経路

