

【目的】ミトコンドリア機能・生合成を制御する因子として、ミトコンドリア DNA (mtDNA) に由来するタンパク質の翻訳制御分子(ミトコンドリア翻訳因子)が報告されている。骨格筋のミトコンドリア翻訳因子は運動により増加することが明らかとなっているが、その分子機序は不明である。運動により活性化する骨格筋の 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) は、ミトコンドリア生合成を制御することが示唆されている。以上より、本研究では運動による mtDNA 由来タンパク質ならびにミトコンドリア翻訳因子の発現亢進に骨格筋 AMPK が関与する可能性を検討することを目的とした。

【方法】骨格筋特異的ドミナントネガティブ変異体 AMPK α 発現 (AMPK-DN) マウスならびに野生型マウスに 4 週間の自発性走運動を施した後、ヒラメ筋・足底筋・腓腹筋をサンプリングした。足底筋を用いて、核ならびに mtDNA にコードされているミトコンドリアタンパク質・ミトコンドリア生合成の制御因子である peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 (PGC-1) ファミリー・ミトコンドリア翻訳因子の発現量をウェスタンブロット法により測定した。

【結果】野生型マウスでは、4 週間の自発性走運動によりミトコンドリアタンパク質・PGC-1 ファミリー・ミトコンドリア翻訳因子の包括的な増加が観察された。一方で、AMPK-DN マウスでは、核 DNA 由来のミトコンドリアタンパク質である mitochondrial NADH dehydrogenase [ubiquinone] 1 beta subcomplex subunit 8 (NDUFB8)・ATP synthase subunit alpha (ATP5A)、mtDNA 由来の mitochondrial cytochrome c oxidase 1 (MTCO1)、AMPK 依存的に制御されている PGC-1 α の自発性走運動による発現増加が減弱していた。加えて、ミトコンドリア翻訳因子のうち、mitochondrial initiation factor 2 (mtIF2)・mitochondrial recycling factor (mtRRF) 1・mtRRF2・translational activator of cytochrome c oxidase 1 (TACO1) についても、運動に伴う発現増加の抑制が AMPK-DN マウスにて観察された。従って、骨格筋 AMPK は運動トレーニングに伴うミトコンドリア翻訳因子の増加・ミトコンドリア生合成の亢進に関与することが示唆される。

AMPK シグナルの抑制により運動誘導性のミトコンドリア翻訳因子の増加が減弱する

