

宇宙で筋肉が衰える「新規メカニズム」とは タンパク質ユビキチンリガーゼCblを介した筋萎縮の新規メカニズム

Myo Lab

背景

宇宙で宇宙飛行士の体の筋肉はなぜ衰えてしまうのか。これまでも様々な動物を使った実験が行われてきました。1998年に打ち上げられたスペースシャトルで約16日間飛行したラットを調べたところ、その筋肉は萎縮していました。さらに筋肉の中のタンパク質を詳しく調べたところ、Cbl-b(シーブルビー)というタンパク質の量が地上の約10倍に増えていることがわかったのです(図1)。

このCbl-bはユニークな働きをする酵素です。簡単に言えば、分解しようとするタンパク質に「目印をつける」働きをします。目印となる「ユビキチン」という物質をつけることを「ユビキチン化する」と言います。ユビキチン化されたタンパク質は、ある酵素の目標にされて分解されてしまいます。つまり、ユビキチン化は不要になったタンパク質を除去するためのひとつのステップであり、筋肉にあるタンパク質も微小重力の宇宙では「不要」と判断されたのかもしれません。

そこで、生きたラットを使って地上で実験してみました。ラットの後ろ足をつり下げて宇宙の微小重力環境のように負荷がかからない状態にして調べてみたところ、やはり筋肉が萎縮し、Cbl-bの量も増えていました。

なぜ、Cbl-bは増えているのでしょうか？何を不要と判断したのでしょうか？

従来は、地上でも病気などで寝たままの状態にいる方の筋肉が萎縮するのは、筋肉を構成するタンパク質をユビキチン化して分解してしまうからだと考えられていました。二川健先生たちは、それに加えて、これまで知られていなかった新たなメカニズムも関係していることを証明しようとしています(図2)。

目的

この実験では、Cbl-bに注目しながら、どのようなメカニズムで筋肉が萎縮するかを明らかにしようとしています。

二川先生たちが考える新しいメカニズムは、外から筋肉を増やそうとする信号が入ってきても、その信号を伝えるいくつかのタンパク質のいずれかをCbl-bがユビキチン化してしまうために分解されて、信号が伝わらず、結果的に筋肉が萎縮してしまうのではないかと、いうものです。

地上でのラットを使った実験で、どのタンパク質まで筋肉を増やそうとする信号が伝わっているか、どのタンパク質のあたりで信号が止まっているかをおおよそ突き止め、解析が進んでいます。

その結果をふまえて、ラットの細胞を使って宇宙で実験を行います。この実験によって筋萎縮のメカニズムが明らかになれば、それを予防するような薬を開発することも可能になるでしょう。

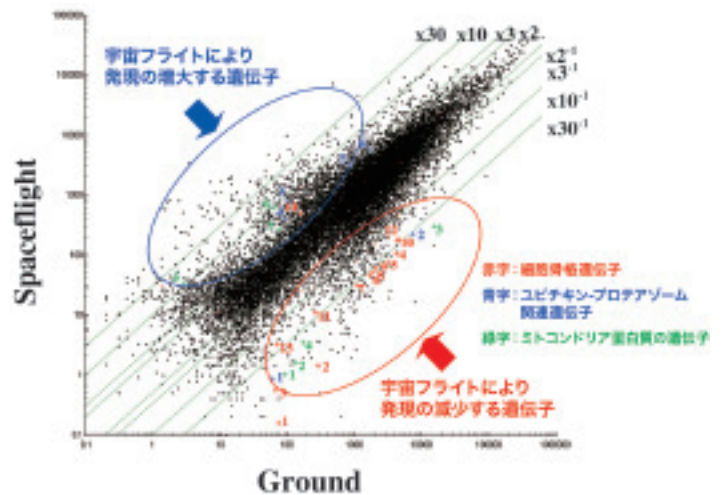


図1 宇宙飛行ラット筋肉のマイクロアレイ解析
宇宙飛行したラットの筋肉を調べたところ、細胞の骨格に関係する遺伝子の発現は減り、タンパク質のユビキチン化や分解に関係する遺伝子の発現は増えていることがわかった。

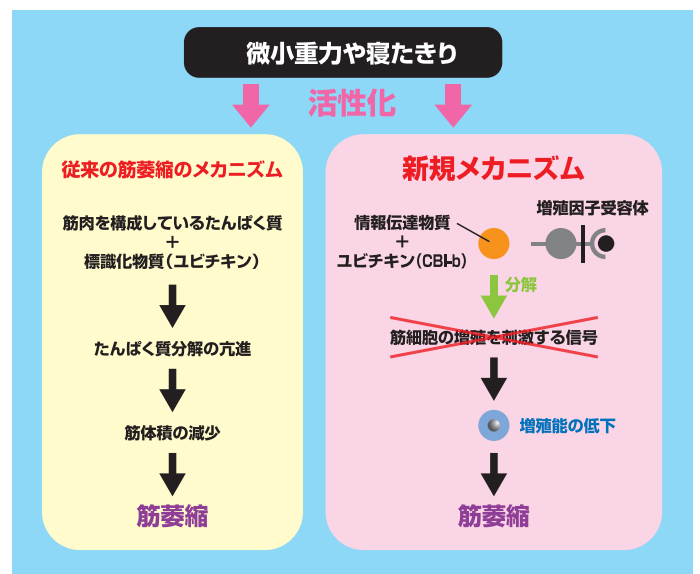


図2 従来の筋萎縮のメカニズム(左)と新規メカニズム(右)
外から筋肉を増やそうとする信号(増殖因子)が入ってきても、その信号を伝えるいくつかのタンパク質のいずれかをCbl-bがユビキチン化してしまうために分解されて、信号が伝わらず、結果的に筋肉が萎縮してしまうことを証明しようとしている。

実験内容

ラットの細胞を打ち上げます。宇宙で微小重力区と約1Gの重力区で37℃で培養し、3日後に筋肉を成長させる物質(成長因子)を加えます。その翌日に保存液を入れ、冷凍して回収します。

地上に回収後、遺伝子とタンパク質の両方を調べます。特にCbl-bの量や、成長因子を伝える経路にある複数のタンパク質の量を調べて、筋肉を作るために必要な過程に登場するタンパク質のどれに作用して、どのタンパク質を減らしているか、Cbl-bのターゲットになるタンパク質を明らかにします。

ココがポイント!

長期間宇宙に滞在する宇宙飛行士にとって、筋萎縮の問題は必ず解決すべきテーマです。さらに、筋肉の萎縮は宇宙だけの問題ではありません。老化による筋萎縮、病気などで寝たままの状態であることによる筋萎縮など、地上での筋萎縮にも同じようなメカニズムが考えられるのです。

タンパク質のユビキチン化に関わるCbl-bは特別な酵素ではなく、細胞の中にあるごくありふれた酵素です。それがどのように、筋肉の萎縮に関わっているかをこの実験で解明することで、宇宙はもちろんのこと、地上の医療への応用が期待されます。

プロフィール



二川 健

徳島大学大学院
ヘルスバイオサイエンス研究部
教授

専門：分子栄養学、宇宙生物学

Cbl-b遺伝子を
注入

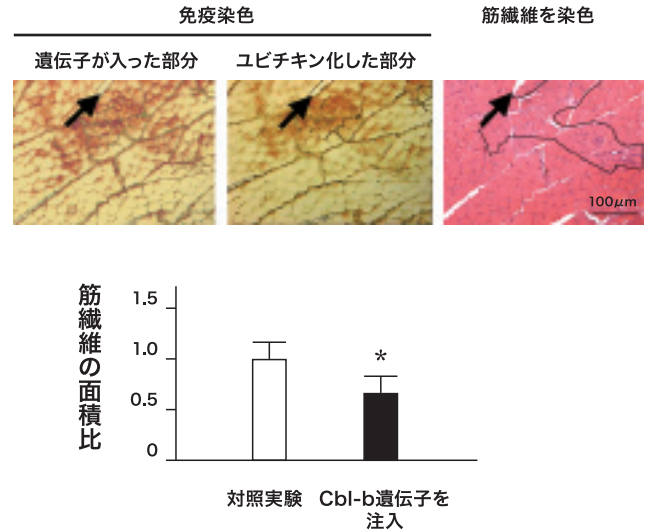


図3 筋線維の断面(顕微鏡観察画像)

通常は萎縮が起こりにくいラットのスネの前側にある筋肉に、試薬で標識したCbl-b遺伝子を含むプラスミド(運び屋DNA)を注入した(矢印部分)。2週間後に解剖して筋肉を取り出し染色すると、プラスミドが入った部分と、Cbl-b遺伝子が働いた部分が写真のように染色された。グラフは、プラスミドの入らなかった部分とCbl-b遺伝子が働いた部分の筋繊維断面積を測定し比較したもの。Cbl-b遺伝子が働いた部分では、ユビキチン化が起こり筋肉の萎縮がみられた。

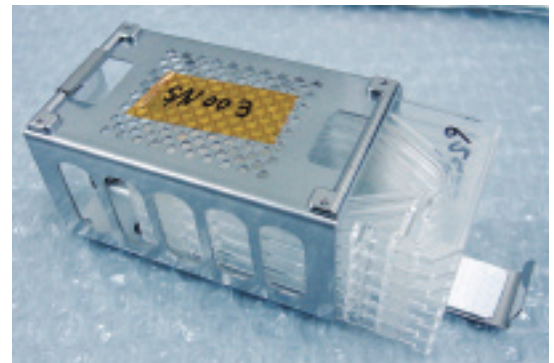


図4 宇宙実験で使用する細胞培養容器

宇宙実験に適応させた薄型のプラスチック製培養容器。この培養容器を専用の液交換器具に取り付けて培地の交換、細胞の固定などを行う。