

筋が衰えるメカニズムを最先端の手法でねらい打ち 線虫*C. elegans*の宇宙環境におけるRNA干渉とタンパク質リン酸化

CERISE

背景

国際宇宙ステーションに長期間滞在する宇宙飛行士は、毎日、走ったり自転車をこいだりする器具を使って、筋力トレーニングをすることが日課の中に組み込まれています。宇宙では体重を支えるための力が筋肉にかからなくなるため、筋肉を使う必要が地上にくらべてずっと少なくなり、筋肉が衰えてしまうのです。ずっと宇宙で暮らすならそれでもいいのですが、地上に帰る日のためには筋力トレーニングが欠かせません。

では、いったいどんなメカニズムで筋肉は衰えてしまうのでしょうか？ 人間で実験するのは困難なので、ヒトのモデル生物である線虫を使った実験が行われています(図1)。

たとえば2004年4月、ロシアのソユーズロケットで打ち上げ、宇宙ステーションで実施された「ICE FIRST」という線虫国際共同実験に東谷篤志先生が関わった日本チームも参加しました。飛行中に行われた実験結果を調べると、線虫の筋に関する遺伝子や、筋を構成しているタンパク質の量が、地上のものよりも減っていることがわかったのです(図2)。

この実験結果を受けて、宇宙実験としては世界で初めての実験手法を用いて、筋肉が作られるどの過程で無重力の影響を受けて結果的に衰えてしまうのかを詳細に調べようとしています。



図1 線虫(*C.エレガンス*)

目的

無重力で筋が衰えてしまうメカニズムには、いくつかの遺伝子が作用して作るタンパク質のはたらきによる複数の「経路」が考えられます。この実験では、大きく2つの手法を用いて、どの経路をたどったのか調べようとしています。2つの手法とは、経路内である反応を進めるか抑えるかの「交通整理のしかた」を調べる方法と、経路内の一点を「ねらい打ち」で調べる方法です。

まず「交通整理」を調べて行くための鍵になるのは「リン酸化」という化学反応です。リン酸化とは、簡単に言えば、タンパク質を働かせるためのスイッチのようなものです。人間の体の中にはたくさんのタンパク質がありますが、そのままの状態では働かないものが多いのです。決められた働きをするためには、リン酸がタンパク質に結合する必要があります。ところが、宇宙では筋肉を作る経路の、どこかのタンパク質がリン酸化していなかったために筋が衰えたのではないかと考え、候補となる経路のリン酸化が行われていたかを調べようというものです。

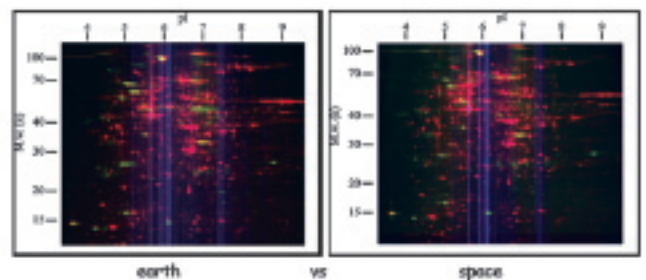


図2 *C.エレガンス*のタンパク質

宇宙と地上の*C.エレガンス*のタンパク質をとりだして、どんなタンパク質のでき方の違いがあるかを調べた。

一方、「ねらい打ち」で調べる方法の鍵になるのは「RNA干渉」という手法です。簡単に言えば、細胞の核の中にある遺伝子DNAからタンパク質を作る経路に、ある操作を加えることで、経路内の特定の一点にあるタンパク質を作られなくし、その経路を遮断してしまおうというものです。

通常タンパク質を作るには、DNAに書き込まれている情報を伝令RNA(mRNA)に読みとって、タンパク質の工場であるリボソームに運び、その情報に対応した特定の amino 酸を連結させて、タンパク質を合成していきます。

ところが、RNA干渉という手法では、特定のmRNAをねらい打ちにして、壊してしまうのです。体の外で、特定のmRNAをねらい打ちにする人工的なRNAを合成し、体内に入れることによって、特定のmRNAにはり付き、そのmRNAを壊します。その結果、mRNAが作る予定だった特定のタンパク質の合成を止めることができます。この実験では、大腸菌内で目的とする人工的なRNAを作らせ、その大腸菌を線虫にえさとして与えることで線虫の体内に取り込ませます。

この手法を使えば、例えば筋に関する特定のタンパク質を合成しないようにすることができ、どのタンパク質を作る経路が筋の衰えに深く関わっているのかを、ねらい打ちで探すことができるのです。(図3)

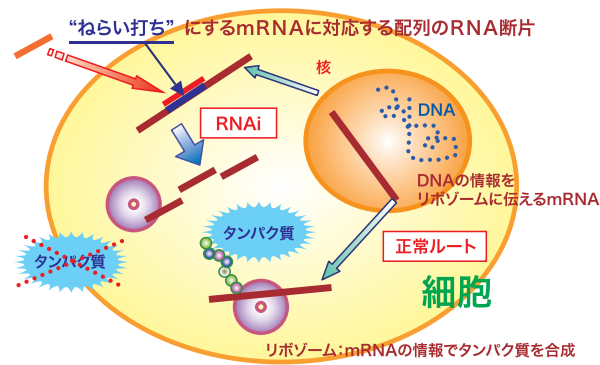


図3 RNAi(RNA干渉)の概要図

実験内容

線虫の幼虫を宇宙ステーションに打ち上げます。一袋あたり1万匹の線虫が入った培養用の袋を60個打ち上げます。宇宙でRNAを含んだ大腸菌を線虫に食べさせて、20℃で培養します。また、軌道上1G対照実験と地上での対照実験を行います。

ポイントは2回あります。1回目は打ち上げた線虫(第一世代)の幼虫が成虫になった頃。大腸菌の餌を与えてから約4日目です。そして2回目は第一世代の線虫が産卵し、第二世代が成虫になった頃の約12日目です。それぞれ線虫を凍結して保存します。

最初の発生段階から宇宙で生まれ育った第二世代と、地上で既に筋肉が発生していた第一世代と比較することで、微小動下で筋肉が衰えてしまうメカニズムが明らかになると考えられます。地上に回収後にそれぞれの遺伝子とタンパク質をとりだして、どんな遺伝子の発現に変化があるか、どんなタンパク質のでき方やリン酸化のスイッチに変化があるか調べます。

ココがポイント!

人間が長期間宇宙で暮らし、火星など遠い天体に長期間の宇宙飛行に出ていく時に、筋の衰えへの対策は重要な課題です。ヒトのモデル生物である線虫と、最先端の実験手法を使って、筋の衰える原因を解明し、地上での治療法につながる事が期待されます。

特にRNA干渉は2006年のノーベル生理学・医学賞に選定され、現在遺伝子治療への応用が期待される手法ですが、宇宙でこの手法を用いて実験を行うのは世界で初めてであり、画期的な実験と言えます。

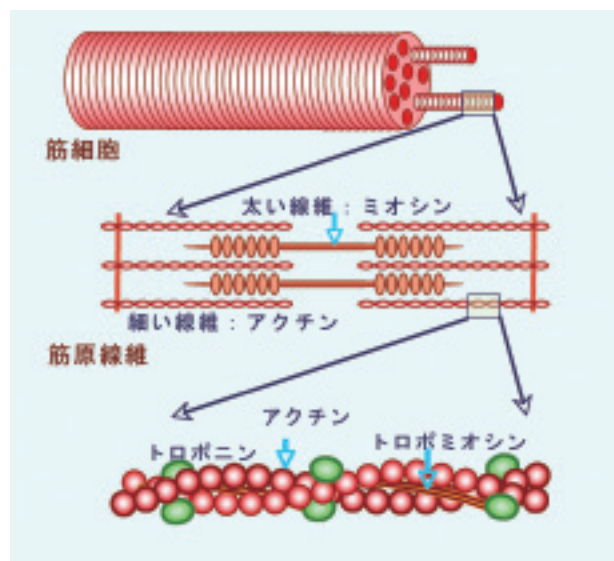


図4 筋肉のしくみ

プロフィール



東谷 篤志

東北大学大学院 生命科学研究所
教授

専門：分子生物学