

筋の肥大・萎縮と熱ショックタンパク質 およびカルシニューリンの関連

熊本大学 大石 康晴

Relationship of Heat Shock Protein and Calcineurin to Muscle Hypertrophy and Atrophy

by

Yasuharu Oishi

*Laboratory of Muscle Physiology, Faculty of Education,
Kumamoto University*

ABSTRACT

Recently many studies have reported the relationship between muscle fiber phenotype or size and heat shock protein (HSP) 72 or calcineurin (CaN) in mammalian skeletal muscles. In this study, changes of the expression levels of HSP72 and CaN proteins were analyzed in atrophied soleus and hypertrophied plantaris muscles. Male Wistar rats were used for two models of experiment: 1) left hindlimb was immobilized for two weeks, and 2) synergistic soleus and gastrocnemius were ablated and the remained plantaris was hypertrophied for two weeks. In atrophied soleus muscle, the phenotype of myosin heavy chain (MHC) isoform was shifted toward fast type, and the contents of HSP72 and CaN proteins were decreased. In contrast, MHC isoforms were shifted toward slower phenotype and the protein levels of HSP72 and CaN were increased in hypertrophied plantaris muscle. These results may suggest the contribution of HSP72 and CaN to the changes of muscle size and/or fiber phenotype, although additional studies are needed to clarify the roles of these proteins.

要 旨

[目的] 筋のサイズや筋線維発現型と熱ショックタンパク質 (heat shock protein, HSP) あるいはカルシニューリン (calcineurin, CaN) との関連については不明な点が多い. 本研究は, ラット骨格筋が肥大または萎縮する際の HSP72, CaN の変化を分析し, 両者の関連を検討した. [方法] Wistar 系ラットを用い, 1) 下肢固定により萎縮したヒラメ筋, および 2) 共同筋切除により肥大した足底筋について, HSP72 と CaN タンパク質発現量を Western blotting により分析した. [結果] 筋の萎縮がみられたヒラメ筋では HSP72, CaN とともに発現量は減少した. 逆に肥大した足底筋ではともに増加した. ミオシン重鎖成分は, 萎縮ヒラメ筋では速筋型が増加し, 肥大足底筋では遅筋型が増加した. [まとめ] 筋サイズと HSP72, CaN の変化がパラレルであることから, 両者がサイズの変化と関連する可能性が示唆されるが, 更なる検討が必要と考えられる. 一方, 筋線維の発現型との関連については HSP72, CaN とともに遅筋タイプの発現型に関与する可能性が示唆された.

緒 言

運動やトレーニングによる筋の収縮活動の増加, あるいは逆に運動不足やギブス固定による活動量の減少に対して, 骨格筋はそのサイズ (筋重量や筋線維の横断面積) や収縮特性 [収縮・弛緩速度, 各種の酵素活性, 筋線維タイプ発現, ミオシン重鎖成分 (myosin heavy chain; MHC) など] がダイナミックに変化する. 最近の研究では, このような筋線維タイプの発現型やそのサイズの変化に, タンパク質脱リン酸化酵素であるカルシニューリン (calcineurin; CaN) が密接に関連することが多くの研究者により報告されている^{11, 12, 19, 21)}. たとえば, 活性化型 CaN を持ったトランスジェニックマウス骨格筋では, slow タイプの筋線維やミ

オグロビン, トロポニンの発現量が増大すること¹²⁾, さらに活性化型 CaN を導入した培養細胞において, slow MHC の割合が顕著に増加し, 逆に CaN 抑制剤の投与によりその増加が抑制されたこと²¹⁾ などの報告がみられ, CaN が slow タイプの発現型に関与している可能性が示唆されている. 一方, サイズとの関連について, Musaro et al.¹¹⁾ や Semsarian et al.¹⁹⁾ は, インスリン様成長因子 (IGF-1) による筋管細胞の肥大には活性化型 CaN が関与することを報告している. しかしながら, その一方では CaN が筋線維の成長・発育には関与しないといった報告^{3, 20)} や CaN 以外のシグナル伝達経路が筋の肥大に関与するとの報告⁴⁾ もみられ, 一致した見解は得られていない.

あらゆる細胞や組織は, 外界からのさまざまなストレスに対してストレスタンパク質, あるいは熱ショックタンパク質 (heat shock protein; HSP) と呼ばれる一連のタンパク質を発現することにより, その機能を保持している^{7, 9, 22)}. 哺乳類の下肢骨格筋では, いわゆる遅筋のヒラメ筋で HSP, 特に分子量 72kDa の HSP72 の発現が多くみられ, 速筋の足底筋では発現量は少ない. Locke et al.⁸⁾ は, HSP72 の発現量が遅筋型の type I MHC と関連することを報告している. 我々もこれまでに HSP72 の発現量が, 肥大骨格筋で増加すること¹⁸⁾ や, 萎縮筋では逆に減少すること¹⁵⁾, 筋線維のタイプ (組成) 変化に関連していること¹³⁾ などを報告している. Ogata et al.¹³⁾ は, 胎児期および成熟期のラット骨格筋で, HSP72 が遅筋型の type I MHC を発現している遅筋線維 (type I fiber) に特異的に発現することを, 免疫組織化学的に明らかにしている. しかしながら, このような筋線維特異性がみられる一方で, 一時的な筋温の上昇や一過性の運動 (ランニング) により, 筋線維のタイプ変化が生じない場合でも HSP72 の一時的増加がみられる^{5, 16, 17)}. また, HSP72 の発現量と筋線維サイズの関連については, 明確ではない.