

骨格筋萎縮過程における代謝物質の 網羅解析および代謝特性の解明

東 北 大 学 北 嶋 康 雄
(共同研究者) 同 永 富 良 一

Metabolome Analysis of Muscle Atrophy

by

Yasuo Kitajima, Ryoichi Nagatomi
Tohoku university

ABSTRACT

It is known that muscle mass is determined by the balance between protein synthesis and protein degradation. The ubiquitin-proteasome pathway is a major route of protein degradation. Recently, we reported that the muscle-specific deletion of a crucial proteasomal gene, Rpt3, in mice induced the muscle loss in mice. The purpose of present study was to clarify the metabolomic profile in skeletal muscle of muscle-specific proteasome dysfunction mice.

We crossed the Rpt3 floxed mice with a transgenic line expressing Cre recombinase under the control of a myosin light chain 1 fast promoter to generate muscle-specific Rpt3-knockout mice (KO mice). We evaluated the metabolomic profile in the skeletal muscle of control mice and KO mice by using the metabolome analysis.

The appearance of skeletal muscle of KO mice was distinct from those of control mice. The absolute weights of the tibialis anterior, gastrocnemius and soleus muscles were smaller in KO mice ($p<0.05$). In the metabolome analyses of the 112 metabolites, 64 metabolites were significance in skeletal muscle of KO mice compared to control mice ($p<0.05$). These results suggest that muscle-specific proteasome dysfunction may

induce metabolic disorders in the skeletal muscle. These findings will contribute to further clarify the molecular mechanisms of muscle atrophy.

要 旨

骨格筋量はタンパク質の合成と分解のバランスによって決定されている。最近、筆者らは主の分解系で欠かせないプロテアソームの骨格筋特異的な欠損マウスは筋萎縮を呈したことを報告した。骨格筋特異的プロテアソーム欠損マウスは、分解系不全により、代謝異常を起こし、筋萎縮に至ったとの仮説を立てた。仮説検証のために、骨格筋特異的プロテアソーム欠損マウスの骨格筋を対象に、メタボローム解析により、筋萎縮時の代謝データを網羅的に把握することを目的とした。

骨格筋特異的プロテアソーム欠損マウスは、Mlc1 (myosin light chain 1) Cre とプロテアソーム必須の分子である Rpt3 floxed マウスの交配によって作出した。骨格筋特異的プロテアソーム欠損マウスとコントロールマウスの骨格筋を対象にメタボローム解析を行った。

骨格筋特異的プロテアソーム欠損マウスの腓腹筋、前脛骨筋、ヒラメ筋は、コントロールマウスのそれらと比較して、有意に小さい値を示した ($p<0.05$)。メタボローム解析では、コントロールマウスと骨格筋特異的プロテアソーム欠損マウスの比較により、検出できた112個のうち64個の代謝物が有意な差を示した ($p<0.05$)。以上のことから、骨格筋特異的プロテアソーム欠損マウスでは、骨格筋の代謝異常が起きている可能性が示唆された。今後は、得られた網羅データを元に個々の代謝物の検証が必要である。