

要 約

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	三 石 正 憲
主 論 文 題 名 Dietary protein decreases exercise endurance through rapamycin-sensitive suppression of muscle mitochondria (高蛋白食はラパマイシン依存性に骨格筋ミトコンドリアを抑制して運動耐容能を低下させる)				
(内容の要旨) 肥満を背景としたメタボリックシンドロームの患者は全世界において増加の一途をたどり、医療面および経済面から重大な問題となっている。申請者らはこれまでに骨格筋ミトコンドリア機能がエネルギー代謝に与える影響を検討し、血管作動性ホルモンであるナトリウム利尿ペプチドやアンジオテンシンⅡが骨格筋ミトコンドリア機能制御を介して肥満および糖尿病発症に関与することを見出した。一方で加齢に伴い、骨格筋量および骨格筋ミトコンドリア量が低下することが近年報告され、これらの低下がメタボリックシンドロームや心血管疾患の発症、寿命の短縮にも関与している可能性が示唆されている。そこで申請者は、骨格筋量を維持する目的で高齢者に推奨されている高蛋白食が骨格筋ミトコンドリア機能および身体能力に与える影響をマウスで検討した。 通常食、高蛋白食、高脂肪食、高蛋白高脂肪食を8週齢からC57Bl6マウスに与え、50週齢に骨格筋量、骨格筋ミトコンドリア機能、筋力、持久力などを評価した。骨格筋量および筋力は高蛋白食、高脂肪食ともに増加したが、ミトコンドリア量および機能は高蛋白食で有意に減少し持久力の低下も顕著であった。骨格筋量のマスターレギュレーターであるmammalian target of rapamycin complex1 (TORC1) およびミトコンドリア機能制御の主要因子であるAMP-activated protein kinase (AMPK) の活性を評価したところ、高脂肪食では有意な変化を認めなかったが、高蛋白食によりTORC1活性は有意に亢進しAMPK活性は低下した。ミトコンドリア合成に関与するperoxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha (PGC1 α) およびmitochondrial transcription factor A (Tfam)、電子伝達系構成因子であるcytochrome c oxidase subunit IV (COXIV) およびATP synthase (ATPsyn) の発現も低下した。長期の高蛋白食負荷によるTORC1の活性化が、AMPK活性を抑制した可能性を考慮し、TORC1の選択的阻害剤であるラパマイシンを用いた検討を行った。ラパマイシンを混餌した高蛋白食を8週齢から50週齢まで投与し、骨格筋およびミトコンドリア機能、身体能力を評価したところ、ラパマイシンにより高蛋白食で見られた変化は抑制され、骨格筋量および筋力は減少し、ミトコンドリア機能および持久力は増加した。TORC1活性は低下し、AMPK活性は亢進していた。PGC1 α 、Tfam、COXIV、ATPsynの活性もラパマイシンにより亢進していた。 培養骨格筋細胞を用いた検討でも、高蛋白食で増加するアミノ酸の添加により、ミトコンドリア量は減少し、酸素消費量が低下した。TORC1活性は亢進したが、AMPK活性は低下した。アミノ酸添加条件下でラパマイシンを添加したところ、in vivoでの結果と同様にアミノ酸添加による変化は打ち消された。以上よりin vitroにおいてもTORC1の活性化がAMPK活性抑制を介してミトコンドリア機能を低下させると示唆された。 以上より、長期の高蛋白食はTORC1を介したAMPK活性抑制によりミトコンドリア機能を低下させ、持久力を悪化させると考えられた。身体能力を維持するには、骨格筋ミトコンドリア機能を保つことが重要であり、骨格筋ミトコンドリア機能に着目したアプローチが望まれると示唆された。				