

論 文 内 容 要 旨

題目 MuRF1 deficiency prevents age-related fat weight gain, possibly through accumulation of PDK4 in skeletal muscle mitochondria in older mice

(老齢マウスにおいて MuRF1 欠乏は筋ミトコンドリア内の PDK4 蓄積を介して加齢による脂肪増加を抑制する)

著者 Kosuke Sugiura, Katsuya Hirasaka, Tasuku Maeda, Takayuki Uchida, Koji Kishimoto, Motoko Oarada, Siegfried Labeit, Anayt Ulla, Iori Sakakibara, Reiko Nakao, Koichi Sairyō, Takeshi Nikawa

令和3年6月24日 Journal of Orthopaedic Research より受諾

Online ahead of print にて掲載済

内容要旨

Muscle Ring Finger 1 (MuRF1) は加齢や廃用、慢性炎症などの様々な状況下で骨格筋萎縮の進行に関与する筋特異的ユビキチンリガーゼである。MuRF1 の基質として、筋線維主要構成タンパク質であるミオシンやアクチン、タイチンなどが明らかになっている。また、Pyruvate Dehydrogenase Kinase 4 (PDK4) はミトコンドリア内のエネルギー合成を糖代謝経路から脂質代謝経路へ切り替えるための重要な酵素である。近年、MuRF1 と PDK4 が相互作用することが報告されているが、その機序や役割は明らかになっていない。本研究では、加齢に伴う筋萎縮とエネルギー代謝障害に MuRF1 がどのように関わるかを PDK4 との相互作用に注目して解析した。MuRF1 ノックアウトマウスを用いた検討及び MuRF1 過剰発現細胞を用いた *in vitro* study により下記の結果が得られた。

1. 野生型マウスを 24 か月飼育すると MuRF1 発現レベルは経時的に上昇し、MuRF1 と加齢との関連性が示された。
2. 24 か月齢の老齢 MuRF1 ノックアウトマウスでは加齢に伴う後肢筋重量の減少すなわち筋萎縮が抑制された。
3. MuRF1 ノックアウトマウスは 7 か月齢以降で野生型マウスに比べて体重が軽く、体組成解析では、皮下脂肪・内臓脂肪が少なかった。
4. 間接熱量測定法による解析では、MuRF1 ノックアウトマウスは呼吸商が低く、安静時エネルギー消費量が多かった。主に脂質代謝経路によりエネルギーを産生していることを意味している。

様式(8)

5. MuRF1 ノックアウトマウスでは腓腹筋内ミトコンドリア画分の PDK4 レベルは加齢による影響はなかったが、野生型マウスでは加齢とともに低下した。
6. MuRF1 過剰発現状態では MuRF1 は細胞内で PDK4 と共局在していた。
7. MuRF1 は PDK4 に対してユビキチンリガーゼとして機能せず、PDK4 のユビキチン化やタンパク質分解は促進されなかった。
8. MuRF1 overexpression 状態では、PDK4 タンパク質は small ubiquitin-related modifier (SUMO)タンパク質により修飾 (SUMO 化) が促進されていた。しかし MuRF1 RING ドメイン欠損状態では SUMO 化が減少した。このことから MuRF1 による PDK4 の SUMO 化が PDK4 の細胞内局在に影響し脂質代謝を抑制している事が示唆された。

以上の結果より、MuRF1 は加齢とともに増加し、筋タンパク質を分解して筋萎縮を誘導すると同時に、脂質代謝を阻害して体内の脂肪蓄積を誘導することが明らかとなった。その機序として、MuRF1 による PDK4 の SUMO 化が PDK4 のミトコンドリア内局在を阻害し、脂質代謝を抑制している可能を示した。加齢による筋萎縮において、MuRF1 増加による PDK4 のミトコンドリア内局在障害や脂質代謝障害の機序を、創薬や食品開発により阻害することが可能になれば、老化の過程で避けられなかったサルコペニアやエネルギー代謝障害に伴うメタボリックシンドロームの発症を抑制できる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1514 号	氏名	杉浦 宏祐
審査委員	主査 勢井 宏義 副査 高木 康志 副査 和泉 唯信		

題目 MuRF1 deficiency prevents age-related fat weight gain, possibly through accumulation of PDK4 in skeletal muscle mitochondria in older mice

(老齢マウスにおいて MuRF1 欠乏は筋ミトコンドリア内の PDK4 蓄積を介して加齢による脂肪増加を抑制する)

著者 Kosuke Sugiura, Katsuya Hirasaka, Tasuku Maeda, Takayuki Uchida, Koji Kishimoto, Motoko Oarada, Siegfried Labeit, Anayt Ulla, Iori Sakakibara, Reiko Nakao, Koichi Sairyo, Takeshi Nikawa

令和3年6月24日 Journal of Orthopaedic Research に online ahead of print にて掲載済み

(主任教授 西良浩一)

要旨 Muscle Ring Finger 1 (MuRF1) は、加齢や廃用、慢性炎症などの様々な状況下で骨格筋萎縮の進行に関与する、筋特異的ユビキチンリガーゼである。MuRF1 の基質として、筋線維主要構成タンパク質であるミオシンやアクチンなどが明らかになっている。また、Pyruvate Dehydrogenase Kinase 4 (PDK4) はミトコンドリア内のエネルギー合成を糖代謝経路から脂質代謝経路へ切り替えるための重要な酵素である。近年、MuRF1 と PDK4 が相互作用することが報告されているが、その機序や役割は明らかになっていない。そこで申請者らは、加齢に伴う筋萎縮とエネルギー代謝障害に MuRF1 がどのように関わるかを PDK4 との相互作用に注目して解析した。MuRF1 ノックアウトマウスを用いた検討及び MuRF1 過剰発現細胞を用いた *in vitro* 実験 により下記の結果が得られ

た。

1. 野生型マウスを 24 か月飼育すると MuRF1 発現レベルは経時的に上昇し、MuRF1 と加齢との関連性が示された。
2. 24 か月齢の老齢 MuRF1 ノックアウトマウスでは加齢に伴う後肢筋重量の減少すなわち筋萎縮が抑制された。
3. MuRF1 ノックアウトマウスは 7 か月齢以降で野生型マウスに比べて体重が軽く、体組成解析では、皮下脂肪および内臓脂肪が少なかった。
4. 間接熱量測定法による解析では、MuRF1 ノックアウトマウスは呼吸商が低く、安静時エネルギー消費量が多かった。主に脂質代謝経路によりエネルギーを産生していることを意味している。
5. MuRF1 ノックアウトマウスでは腓腹筋内ミトコンドリア画分の PDK4 レベルは加齢による影響はなかったが、野生型マウスでは加齢とともに低下した。
6. MuRF1 過剰発現細胞では MuRF1 は細胞内で PDK4 と共局在していた。
7. MuRF1 は PDK4 に対してユビキチンリガーゼとして機能せず、PDK4 のユビキチン化や分解は促進されなかった。
8. MuRF1 過剰発現細胞では、PDK4 タンパク質は small ubiquitin-related modifier タンパク質による修飾が促進されていた。

以上の結果より、MuRF1 は加齢とともに増加し、筋タンパク質を分解して筋萎縮を誘導すると同時に、脂質代謝を阻害して体内の脂肪蓄積を誘導することが明らかとなった。加齢の過程で MuRF1 の増加を創薬や食品開発により阻害することが可能になれば、加齢による筋萎縮の抑制だけでなく脂質代謝障害に伴うメタボリックシンドローム発症を直接抑制できることを示している。本研究は、筋生理学に関する重要な知見であり臨床的意義は大きく、学位授与に値すると判定した。