

令和 2 年 9 月 28 日現在

機関番号：37303

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K18306

研究課題名(和文)ロイシンの筋タンパク質合成促進・分解抑制作用に与えるグルタミンの影響に関する研究

研究課題名(英文) Study of glutamine effect on leucine-mediated protein synthesis and suppression of protein degradation.

研究代表者

吉村 亮二 (Yoshimura, Ryoji)

長崎国際大学・公私立大学の部局等・講師

研究者番号：20782569

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：ロイシンにはタンパク質の合成促進、分解抑制作用があることが報告されている。その作用は、哺乳類ラパマイシン標的タンパク質複合体1(mTORC1)により媒介されている。これまでに、ロイシンによるmTORC1活性化に対してグルタミンが促進作用を示すことが報告されている。その一方で、グルタミンがmTORC1の活性を抑制するという相反する結果も報告されている。そこで、本研究ではロイシンによるmTORC1活性化にグルタミンは促進的あるいは抑制的のどちらに作用するかを明らかにすることを目的とした。その結果、グルタミンがロイシンによるmTORC1活性化へ促進的に作用することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、加齢に伴う骨格筋量の減少と機能の低下(サルコペニア)は高齢者の自立を阻害し、超高齢化社会を迎えた日本における健康上の深刻な問題となりつつある。このため、ロイシンによるmTORC1活性化をグルタミンが促進するという本研究成果は、タンパク質合成・分解を調節しているmTORC1の活性調節機構の一端を明らかにしたものであり、“エビデンスに基づいた新たな食事療法、サプリメント”の開発につながり、高齢者の生活の質を向上に貢献するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Leucine reportedly contributes both to the promotion of protein synthesis and suppression of protein degradation. These effects are mediated by the mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1). A previous study reported that glutamine promotes leucine-mediated mTORC1 activation. However, glutamine has been also reported to suppress leucine-mediated mTORC1 activation. Therefore, in this study, I evaluated whether glutamine promotes or suppresses the aforementioned leucine effect. The results confirmed the promotion-related effect of glutamine on leucine-mediated mTORC1 activation.

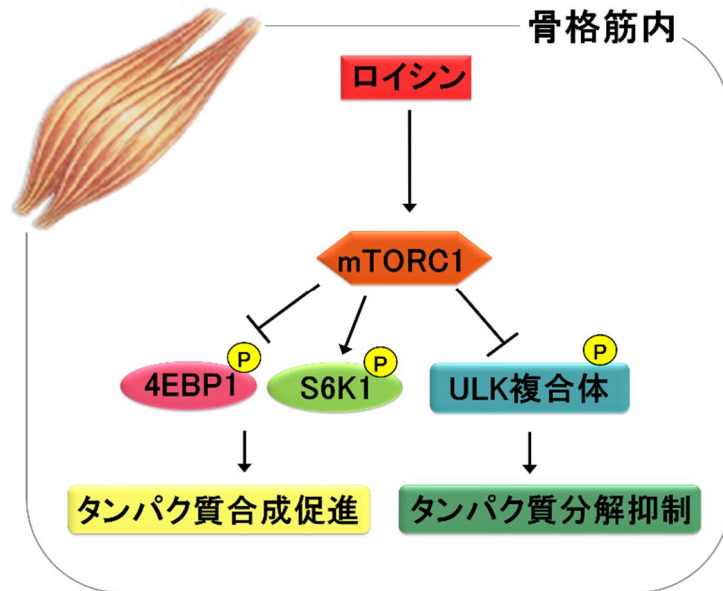
研究分野：分子栄養学

キーワード：ロイシン グルタミン 骨格筋 タンパク質合成 タンパク質分解 mTORC1 マウス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アミノ酸はタンパク質の構成成分として機能するだけでなく、生体機能を調節していることが知られている。特に分岐鎖アミノ酸のロイシンにはタンパク質の合成促進、分解抑制作用があることが *in vivo*、*in vitro* で数多く報告されている。実際に、ロイシン高配合必須アミノ酸混合物などが加齢による骨格筋量低下(サルコペニア)の改善に効果があることが報告されている。その作用において重要な役割を担っていると考えられているものが mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) と呼ばれるリン酸化酵素である。ロイシンにより mTORC1 が活性化され、



mTORC1 のターゲットである真核生物翻訳開始因子 4E 結合タンパク質 1 (4EBP1) とリソソームタンパク質 S6 リン酸化酵素 1 (S6K1) がリン酸化されることでタンパク質合成が促進される。一方、タンパク質分解における mTORC1 のターゲットは unc-51 様キナーゼ 1/FAK ファミリーリン酸化酵素結合タンパク質 200 kDa/ オートファジー関連タンパク質 13 (ULK 複合体) である。ULK 複合体は、タンパク質分解機構の一つであるオートファジー - リソソーム系の最上流に位置しており、mTORC1 によるリン酸化で不活性型となり、タンパク質分解は抑制される。

これまでの研究において、ロイシンによる mTORC1 活性化に対してグルタミンが促進作用を示すことが報告されている。その一方で、グルタミンが mTORC1 の活性を抑制するという相反する結果も報告されている。そこで、本研究では個体レベル(マウス)においてロイシンによる mTORC1 活性化にグルタミンは促進的あるいは抑制的のどちらに作用するかを明らかにすることを試みた。

2. 研究の目的

本研究ではロイシンによる mTORC1 活性化にグルタミンは促進的あるいは抑制的のどちらに作用するかをマウスを用いて生体レベルで明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

ロイシンをはじめとする各種アミノ酸をマウスへ摂取させ、摂取 60 分後の骨格筋における mTORC1 の活性化状態をウエスタンブロット法により評価した。

4. 研究成果

mTORC1 の標的分子である 4EBP1 と S6K1 のリン酸化は、ロイシンのみを摂取させた群において増加したが、統計学的に優位な変化ではなかった。一方、ロイシンとグルタミンを摂取させた群の 4EBP1 と S6K1 のリン酸化は、もっとも高値を示し、コントロール群と比較して統計学的に優位な変化であった。

ロイシンにより活性化される mTORC1 は、ULK1 をリン酸化することによりオートファジーを抑制することが報告されている。そこで、ULK1 のリン酸化を測定した。4EBP1 と S6K1 のリン酸化と同様に、ULK1 のリン酸化もロイシンのみを摂取させた群において増加した。しかし、その変化は統計学的に優位な変化ではなかった。一方、ロイシンとグルタミンを摂取させた群の ULK1 のリン酸化は、もっとも高値を示し、コントロール群と比較して統計学的に優位な変化であった。これらの結果から、ロイシンによる mTORC1 活性化に対してグルタミンは促進作用を示すことが明らかとなった。

以前は筋肥大を効率的に起こすために骨格筋の材料であるタンパク質を摂取することだけが勧められていた。しかし、タンパク質に加え、糖質を同時に摂取した方が、筋タンパク質同化作用のあるインスリンの分泌を促進し、筋肥大に効果的であることが明らかとなった。そのため現在では、いわゆる筋トレなどを行った後はタンパク質と糖質を同時に摂取することが勧められている。また現在、加齢に伴う骨格筋量の減少と機能の低下(サルコペニア)は高齢者の自立を阻害し、超高齢化社会を迎えた日本における健康上の深刻な問題となりつつある。このため、ロイシンによる mTORC1 活性化をグルタミンが促進するという本研究成果は、タンパク質合成・分解を調節している mTORC1 の活性調節機構の一端を明らかとしたものであり、上記のような“エビデンスに基づいた新たな食事療法、サプリメント”の開発につながり、高齢者の生活の質を向

上に貢献するものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----