

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K11342

研究課題名（和文）骨格筋損傷の再生過程において、リボソーム生合成が新規治療標的となる可能性

研究課題名（英文）The effect of muscle injury on skeletal muscle ribosome biogenesis

研究代表者

小谷 鷹哉（Kotani, Takaya）

東京大学・大学院総合文化研究科・助教

研究者番号：60849727

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：骨格筋に損傷刺激を与えた結果、直後はリボソーム量の減少が観察されたが、その後しばらくしてからリボソーム量は安静時よりも増加することが明らかとなった。また、直後はリボソーム選択的オートファジーに関わるとされているNUFIP1の発現が亢進すること、しばらくしてからはリボソーム生合成の指標とされているリボソームRNAの前駆体の発現量が増加することが本研究により明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨格筋は損傷しても再建されるが、そのメカニズムについては未だ不明な点も多い。本研究により、筋損傷後にリボソーム量およびリボソーム生合成が変化することが新たに示された。これらより、骨格筋の再建にリボソーム量が関与している可能性が新たに示唆され、リボソーム量に焦点を当てた効果的に骨格筋再建を促進する方法などの開発に繋がる可能性が期待される。

研究成果の概要（英文）：After injury stimulation of skeletal muscle, a decrease in ribosome content was observed immediately afterwards, but a short time later ribosome content was found to increase compared to the resting state. The study also revealed that the expression of NUFIP1, which is considered to be involved in ribosome-selective autophagy, was increased immediately afterwards, and that the expression of ribosomal RNA precursors, which is considered to be an indicator of ribosome biosynthesis, was increased after a while.

研究分野：分子生理学

キーワード：骨格筋損傷 リボソーム生合成

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

骨格筋損傷は、アスリートや高齢者、外科的手術患者や筋疾患患者などの老若男女に頻発する外傷である。骨格筋の損傷直後は筋タンパク質合成が低下することが報告されているが、そのメカニズムは未だ十分に明らかとなっていない。また、筋タンパク質合成を高めることが筋損傷の再建の促進に有効であることが示唆されている。近年、骨格筋においてタンパク質の翻訳の場であるリボソームの量が筋タンパク質合成を制御することを明らかとなってきた。しかし、骨格筋損傷後のリボソーム量やリボソーム生合成の変化については明らかとなっていなかった。

## 2. 研究の目的

本研究では、骨格筋損傷後の筋タンパク質合成の低下および骨格筋の再建にリボソーム量が関与する可能性に着目し、骨格筋損傷後のリボソーム量やリボソーム生合成の変化をマウスを用いて明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

6週齢の雄性 C57BL/6J マウスを日本エスエルシー株式会社から購入し、2週間の予備飼育を行なった。筋損傷刺激として、麻酔下でエレクトロポレーション法を用いて腓腹筋に短パルスの電流を与えた(電圧:100V・パルス ON:20msec・パルス OFF:80msec・パルス数:10回×10回)。群分けは、筋損傷刺激を与えない群(CNT)、筋損傷1日後にサンプリング群(day1)、筋損傷2日後にサンプリング群(day2)、筋損傷5日後にサンプリング群(day5)の4群とした。

## 4. 研究成果

骨格筋損傷刺激から1日後では、筋損傷刺激を与えない群と比較してリボソーム量の指標である総RNA量(総RNAの80%以上はリボソームの構成要素であるリボソームRNAであるため)およびリボソームの構成要素である18SリボソームRNA量の減少が観察された。しかし、筋損傷2日後では、筋損傷刺激を与えない群との間に統計的に有意な差は観察されなかった。一方で、筋損傷5日後では、筋損傷刺激を与えていない群と比較して総RNA量は平均

値で約 3.5 倍、18S リボソーム RNA 量は平均値で約 2.5 倍の増加が観察された。続いて、リボソームの量を制御するリボソーム合成の指標として用いられるリボソーム RNA 前駆体の発現量を解析した。その結果、筋損傷刺激を与えていない群と筋損傷 1 日後では、統計的に有意な差は観察されなかった。一方で、筋損傷 2 日後では筋損傷刺激を与えていない群と比較して、リボソーム RNA 前駆体の発現量は増加していることが観察された。筋損傷 5 日後と筋損傷刺激を与えない群の間には統計的に有意な差は観察されなかった。これらより、筋損傷刺激直後のリボソーム量の減少は、リボソーム合成の低下によるものではないことが示唆された。一方で、筋損傷 5 日後で観察されたリボソーム量の増加は、リボソーム合成の活性化によるものであることは示唆された。続いて、リボソームの量を制御するリボソームの分解に関わる因子を解析した。リボソームを選択的に分解するリボソーム選択的オートファジーの受容体である NUFIP1 の発現量は、筋損傷刺激を与えていない群と比較して筋損傷 1 日後および 2 日後で増加していることが観察された。これらの結果より、筋損傷刺激直後のリボソーム量の減少は、リボソーム分解の亢進によるものである可能性が示唆された。以上より、筋損傷直後の筋タンパク質合成の低下にはリボソーム量の減少が関与する可能性が新たに示された。また、骨格筋の再建にはリボソーム量の増加が関与する可能性も新たに示唆され、今後リボソーム量に着目した効果的な骨格筋再建を促進する方法の確立を検討していきたいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>小谷 鷹哉、加藤 光、田村 優樹、鴻崎 香里奈、中里浩一          |
| 2. 発表標題<br>レジスタンス運動容量の増加はリポソームタンパク質の増加パターンを変化させる |
| 3. 学会等名<br>第76回 日本体力医学会大会                        |
| 4. 発表年<br>2021年                                  |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|