

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	リン脂質クオリティが骨格筋機能を制御する2 (骨格筋特異的 LPLAT7 過剰発現マウスを用いた解析)				
研究組織	代表者	所属・職名	食品栄養科学部・教授	氏名	三浦 進司
	研究分担者	所属・職名	東京大学 薬学部・教授	氏名	青木 淳賢
		所属・職名	奈良先端科学技術大学院大学 ・先端科学技術研究科・助教	氏名	川名 裕己
		所属・職名	食品栄養科学部・助教	氏名	佐藤 友紀
	発表者	所属・職名	食品栄養科学部・教授	氏名	三浦 進司

講演題目
アシル基転移酵素 LPLAT7 過剰発現による骨格筋性状の変化
研究の目的、成果及び今後の展望
【目的】生体膜の主要な構成成分であるグリセロリン脂質（リン脂質）は、結合するアシル基や極性基の種類と組み合わせから多種多様な分子種が存在する。我々は骨格筋において、機能特性が異なる速筋と遅筋では存在するリン脂質分子種が異なり、速筋では <i>sn</i>-1 位に palmitoyl 基が結合した phosphatidylcholine (16:0-PC) が多いのに対し、遅筋では 16:0-PC に加えて、<i>sn</i>-1 位に stearoyl 基が結合した PC (18:0-PC) が多く含まれること、この違いにはアシル基転移酵素 LPLAT7 が関与していることを見出した。そこで本研究では、PC の <i>sn</i>-1 位に結合しているアシル基の違いが骨格筋性状や機能に影響するかを調べるために、骨格筋特異的に LPLAT7 を過剰発現させた LPLAT7-Tg マウスを作出し、筋性状および筋機能の変化を評価した。 【方法】LPLAT7-Tg マウスと同腹仔の野生型マウスの長趾伸筋 (EDL, 速筋優位)およびヒラメ筋 (Soleus, 遅筋優位)から脂質を抽出後、LC-MS/MS にてリン脂質を分析した。両マウスの腓腹筋を用いて、小胞体膜画分を調製後、¹³C-stearoyl-CoA と 1-hydroxy-2-acyl-PC を基質として、1-¹³C-stearoyl-2-acyl-PC 産生量を LC-MS/MS で定量することで酵素活性を測定した。さらに、EDL、Soleus と重水素標識ステアリン酸(18:0-<i>d</i>₃₅)をインキュベートし、18:0-<i>d</i>₃₅-PC 生成量を LC-MS/MS で測定した。骨格筋重量を測定し、前脛骨筋を用いて免疫蛍光染色を行い、筋線維タイプ別に横断面積を測定した。加えて、マウスの四肢握力と走行運動能力を測定した。両マウスの EDL と Soleus から膜画分のペプチド断片を作成し、質量分析に供することで、タンパク質発現量を定量した。得られたデータを用いて Gene Ontology (GO) 解析を行った。 【成果・展望】野生型マウスに比べ、LPLAT7-Tg マウスでは骨格筋における 18:0-PC 存在比、1-hydroxy-2-acyl-PC への ¹³C-stearoyl-CoA 導入活性が高値を示した。また、18:0-<i>d</i>₃₅ を摘出骨格筋とインキュベートすると、LPLAT7-Tg マウスの EDL において、18:0-<i>d</i>₃₅-PC 量が増加した。さらに、LPLAT7-Tg マウスでは、速筋の性質が強い Type IIb 線維横断面積の減少、骨格筋重量の減少、四肢握力ならびに高強度走行運動継続能力の低下が観察された。GO 解析の結果、LPLAT7-Tg マウスの EDL で ER からゴルジ体への輸送小胞に関わるタンパク質量が減少していた。一方、炎症に関連するたんぱく質、遺伝子の増加が顕著に見られた。以上の結果より、LPLAT7 の過剰発現は骨格筋における 18:0 含有 PC 量を増加させること、速筋線維特異的な筋萎縮による筋発揮張力の低下を引き起こすことが明らかになった。今後、リン脂質のアシル基制御がどのように骨格筋機能と関連するのか、そのメカニズム解明を目指す。