

MyoLab 宇宙実験の報告

二川 健(徳大)、河野 尚平(徳大)、東端 晃(JAXA)、石岡 憲昭(JAXA) 原田 晃子(徳大)、平坂 勝也(徳大)、奥村 裕司(徳大)

“MyoLab” Japanese Cell Biology Space Experiment on International Space Station

Takeshi Nikawa*, Shohei Kohno, Akira Higashibata, Noriaki Ishioka, Akiko Harada, Katsuya Hirasaka, Yuushi Okumura

*Univ. of Tokushima, Tokushima 770-8503

E-Mail: nikawa@nutr.med.tokushima-u.ac.jp

Abstract: Skeletal muscle atrophy caused by unloading is characterized by both decreased responsiveness to myogenic growth factors (e.g., insulin-like growth factor 1 [IGF-1] and insulin) and increased proteolysis. Here, we show that unloading stress resulted in skeletal muscle atrophy through the induction and activation of the ubiquitin ligase Cbl-b. Upon induction, Cbl-b interacted with and degraded the IGF-1 signaling intermediate IRS-1. In turn, the loss of IRS-1 activated the FOXO3-dependent induction of atrogen-1/MAFbx, a dominant mediator of proteolysis in atrophic muscle. Cbl-b-deficient mice were resistant to unloading-induced atrophy and the loss of muscle function. Furthermore, a pentapeptide mimetic of tyrosine(608)-phosphorylated IRS-1 inhibited Cbl-b-mediated IRS-1 ubiquitination and strongly decreased the Cbl-b-mediated induction of atrogen-1/MAFbx. Our results indicate that the Cbl-b-dependent destruction of IRS-1 is a critical dual mediator of both increased protein degradation and reduced protein synthesis observed in unloading-induced muscle atrophy. The inhibition of Cbl-b-mediated ubiquitination may be a new therapeutic strategy for unloading-mediated muscle atrophy.

Key words; Japanese cell biology space experiment, International space station, Muscle atrophy, Cbl-b ubiquitin ligase

1. はじめに

宇宙ステーションにおける MyoLab 宇宙実験は、2010 年 4 月に行い、現在も一部実験は解析中である。この実験の目的は、宇宙(重力空間)では負荷がかからないため筋肉が細く小さくなる。それがどのようにして起こるのかを証明する。また、筋細胞は自分が存在している場所が宇宙空間であるのかをどのように識別しているのかについても明らかにすることである。

2. 結果

ユビキチンリガーゼ(分解しようとするタンパク質にタグをつける酵素)の一つである Cbl-b が無重力による筋萎縮の原因酵素(アトロジン)であることがわかった(図)¹⁾。この酵素の阻害ペプチド(Cblin, Cbl-b inhibitor)には、坐骨神経切除による筋萎縮に対して治療効果がある。この酵素の宇宙空間での発現調節機序の解明が、筋細胞の無重力ストレス(機械的ストレス)の感知機構とよく似ていることが証明された。無重力ストレスの感知には、ミトコンドリアから漏れ出てくる酸化ストレスが関与していた。

3. 今後の展望

ユビキチンリガーゼ Cbl-b や筋細胞の無重力ストレスの感知に関与する分子に対する阻害剤・食材は、無重力や寝たきりによる筋萎縮の治療剤、予防食になり得る。既に、その幾つかを発見しているので、それらを改良して、機能性宇宙食や新規薬剤を開発する予定である。

無重力ストレスの感知機構については、その詳細を検討するために数年後もう一度宇宙実験に挑戦する。

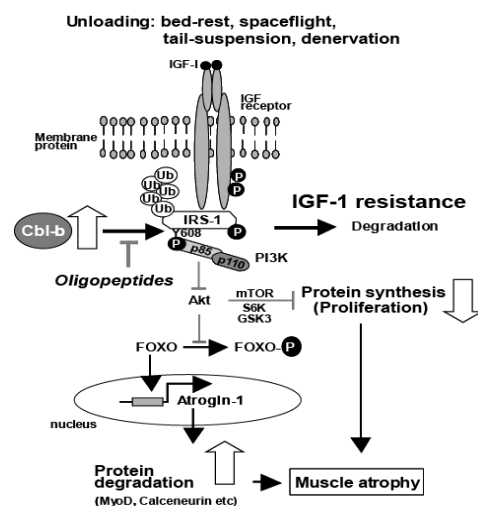


図 筋萎縮における Cbl-b の働き 増大した Cbl-b は IGF-1 シグナルの重要な中間シグナル分子である IRS-1 のユビキチン化と分解を亢進する。

参考文献

- 1) Nakao, R., et al. Ubiquitin ligase Cbl-b is a negative regulator for insulin-like growth factor 1 signaling during muscle atrophy caused by unloading. *Mol Cell Biol.* 29:4798-811 (2009).