

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-139	B-810	21-205	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Alcohol acutely antagonizes refeeding-induced alterations in the Rag GTPase-Ragulator complex in skeletal muscle. 急性アルコールは再栄養摂取で生じる骨格筋の Rag GTPase-Ragulator 複合体の変化に拮抗する			
執筆者			
Laufenberg LJ, Crowell KT, Lang CH.			
掲載誌			
Nutrients. 2021; 13(4):1236. doi: 10.3390/nu13041236.			
キーワード			PMID:
アルコール、タンパク質合成、同化抵抗性 anabolic resistance、mTORC1、Rag GTPase-Ragulator 複合体			33918604
要旨			
<p>目的:急性アルコール(Alc)摂取は骨格筋での全体的なタンパク質合成(PSyn)を障害し、筋消耗と収縮機能不全をもたらす。筋肉 PSyn は栄養状態に応答して変化する。急性 Alc は絶食状態で TORC1 情報伝達を阻害し、下流の情報伝達を抑制して PSyn を低下させる。また、急性 Alc 摂取は、絶食後の再栄養摂取刺激に応答したタンパク質同化反応に拮抗する。Ragulator タンパク質複合体は、リソソーム膜仲介性アミノ酸刺激 PSyn への Rag GTPase タンパク質と mTORC1 の関与過程で重要である。Alc 性骨格筋消耗の発症機序として Rag-Ragulator 複合体に対する Alc の効果が考えられるが、その詳細は不明である。本研究では、栄養再給餌(RF)で生じる Rag-Ragulator 経路のタンパク質-タンパク質複合体の変化と、それらが Alc でどのように影響されるか検討した。</p> <p>方法:雄性 C57Bl/6 マウスを使用した。マウスは通常の飼料で飼育した後、一晩絶食して給餌(栄養再給餌群、refed 群)あるいは絶食(絶食群、fasted 群)を行った。その後、エタノール(3 g/kg)を腹腔内投与し、1 時間後に組織を調製して解析を行った。In vivo での PSyn はピュロマイシンを用いた SUNSET 法で測定した。タンパク質-タンパク質相互作用は免疫沈降法で、タンパク質はウエスタンブロット法で、mRNA は RT-qPCR 法で解析した。</p> <p>結果:マウスの RF で、筋原線維と筋筋質の PSyn や mTOR と S6K1 のリン酸化が増加し、これらの増加は Alc 処置で抑制された。この阻害に細胞内ロイシン濃度や血漿ロイシン、インスリンレベルの変化は関連していなかった。Alc は、fasted 群で Sestrin 1-GATOR2 複合体量を増加し、Alc 非投与群の RF で生じた Sestrin 1-GATOR2 複合体の低下を、Alc 処置は阻止した[Sestrin 1 はロイシン検知タンパク質で GATOR2 機能の調節に働く、GATOR2 は間接的に mTOR の機能調節に関与する]。Alc は refed 群で生じた RagA/C-Raptor 複合体形成の増加に拮抗した。Alc は RF による Raptor と LAMPTOR1 との会合増加に拮抗し、RagC と LAMPTOR1 との連関を減少させた。Alc は LAMPTOR1 と v-ATPase[Ragulator 機能の調節因子]の V1 ドメインとの連関を増加し、RF による LAMPTOR1 と v-ATPase V1 の連関低下を抑制する。</p> <p>結論:本研究の結果は、急性 Alc 摂取は Rag-Ragulator 複合体経路での種々のタンパク質-タンパク質複合体形成を障害し、このことは in vivo での栄養刺激性筋肉 PSyn の減少に関連していることを示している。このような Alc による変化が長期間持続した場合、Alc 消費に関連した骨格筋ミオパチーの発症の原因に、少なくとも部分的に、なると考えられる。</p>			