

令和 2 年 9 月 14 日

報道機関 各位

国立大学法人 電気通信大学
東京大学大学院理学系研究科

筋収縮による新たな代謝応答メカニズムの解明 -階層をつなぐトランスオミクス解析により実現-

◆発表のポイント

- 筋収縮後の網羅的な生物学的データを統合解析することにより、世界で初めて筋収縮による大規模代謝制御ネットワーク（トランスオミクスネットワーク）を構築しました。
- 強い筋収縮後には、活性酸素種を介したシグナル伝達分子、遺伝子発現、代謝物の多階層にわたる変化により、ペントースリン酸経路の活性化が誘導されることを見出しました。
- 多階層のトランスオミクス解析は、筋収縮による骨格筋の適応を引き起こす分子メカニズムの全貌解明につながることを期待されます。

◆発表概要

電気通信大学大学院情報理工学研究科基盤理工学専攻の星野太佑准教授と東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻の黒田真也教授は、東京大学アイソトープ総合センターの川田健太郎特任助教、理化学研究所生命医科学研究センターの柚木克之チームリーダー、東京都立大学の藤井宣晴教授、眞鍋康子准教授、古市泰郎助教、東京大学大学院新領域創成科学研究科の鈴木穰教授、慶應義塾大学先端生命科学研究科の曾我朋義教授との共同研究により、世界で初めて筋収縮による大規模代謝制御ネットワーク（トランスオミクスネットワーク^{注1}）を構築しました。その結果、強い筋収縮では、活性酸素種^{注2}を介したシグナル伝達分子^{注3}とそれに伴うペントースリン酸経路^{注4}の活性化が誘導されることを見出しました。ペントースリン酸経路の活性化は、核酸合成や脂質合成を促進させるため、筋収縮による骨格筋の適応メカニズムの一つであることが解明されました。多階層のトランスオミクス解析は、筋収縮による骨格筋の適応メカニズムの全貌解明につながると期待されます。

◆発表内容

①研究の背景・先行研究における問題点

骨格筋は可塑性が高く、さまざまな環境変化に適応します。この骨格筋の適応は、骨格筋内のシグナル伝達、遺伝子発現、代謝物濃度が、広範囲にダイナミックに変化することで、誘導されます。しかしながら、筋収縮により、どのような多階層のネットワークが形成され、代謝応答を制御しているのかについては不明でした。本研究チームは、筋収縮による多階層トランスオミクスネットワークを構築し、解析しました。

②研究内容（具体的な手法などの詳細）

筋収縮依存的なトランスオミクスネットワークの構築

本研究チームは、C2C12 筋管細胞に対して弱い収縮（2Hz）もしくは強い収縮（20Hz）の1時間の電気刺激を施し、刺激中と刺激後のメタロームデータ^{注5}、トランスクリプトームデータ^{注6}、シグナル伝達分子のリン酸化を時系列に取得しました。その結果、強い収縮後のみ、多くの代謝物濃度、遺伝子発現、シグナル伝達分子のリン酸化が、持続的に変化することを明らかにしました。さらに、シグナル伝達から転写因子を介して遺伝子発現、代謝酵素、代謝物をつなぎ、多階層トランスオミクスネットワークを構築しました（図1）。その結果、強い収縮後、活性酸素種により活性化されるシグナル伝達分子とペントースリン酸経路の酵素の遺伝子発現および代謝物濃度が増加することを見出しました。

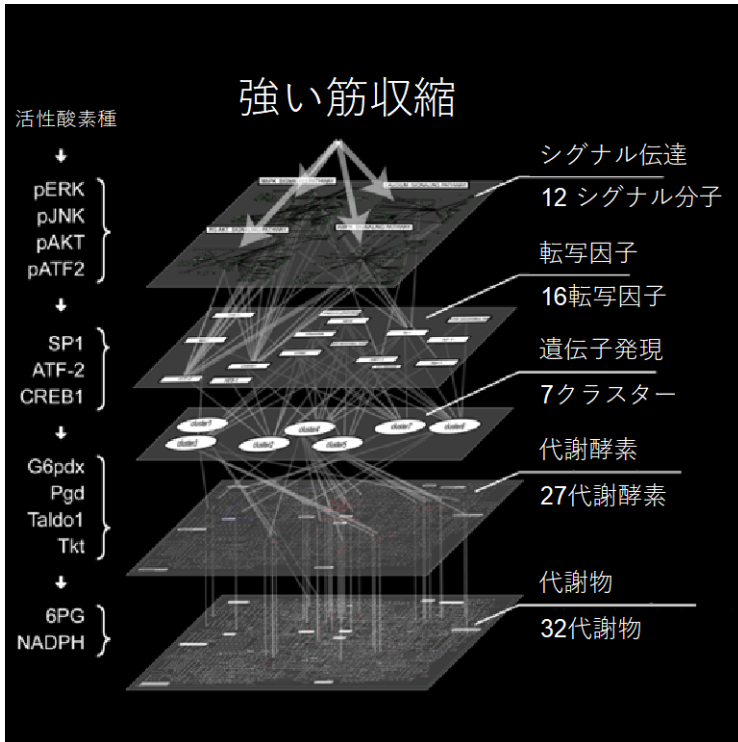


図1. 構築されたトランスオミクスネットワーク

左側：活性酸素種依存的なペントースリン酸経路の活性化

活性酸素種依存的ペントースリン酸経路の活性化の実験的検証

電気刺激後にNアセチルシステインという抗酸化作用を持つ薬剤を添加することで、活性酸素種がペントースリン酸経路の活性化に与える影響を実験的に検証しました。その結果、Nアセチルシステインを添加すると、強い収縮後に応答していたシグナル分子の活性化やペントースリン酸経路の代謝物濃度の増加が抑制されました。このことから、強い筋収縮後には、活性酸素種依存的なペントースリン酸経路の活性化が誘導されることがわかりました（図1左側）。このペントースリン酸経路の活性化は、核酸合成や脂質合成を促進させるため、骨格筋の適応の分子メカニズムの一つと考えられます。

③社会的意義や今後の展開

筋収縮は、特異的な部分に影響を与える薬理的な刺激とは異なり、多階層に渡って多彩な影響を及ぼす刺激です。よって、これまでの仮説検証型の研究だけではなく、オミクスデータの統合解析から、新しい筋収縮依存的なトランスオミクスネットワークを明らかにすること

は、筋収縮による適応メカニズムの全貌解明の近道になると思われます。

今後の展開としては、本研究成果を動物生体やヒトに拡張し、本研究で構築したトランスオミクスネットワークによる代謝制御と骨格筋の生理学的機能との関連をさらに解明する必要があると考えています。このことは、健康維持増進やパフォーマンス向上のための合理的な運動プログラムの提案につながると考えられます。

発表雑誌

雑誌名: iScience

論文タイトル: Trans-omic analysis reveals ROS-dependent pentose phosphate pathway activation after high-frequency electrical stimulation in C2C12 myotubes

著者: Daisuke Hoshino, Kentaro Kawata, Katsuyuki Kunida, Atsushi Hatano, Katsuyuki Yugi, Takumi Wada, Masashi Fujii, Takanori Sano, Yuki Ito, Yasuro Furuichi, Yasuko Manabe, Yutaka Suzuki, Nobuharu L. Fujii, Tomoyoshi Soga, Shinya Kuroda*

DOI 番号: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101558>

用語解説

注1 トランスオミクスネットワーク

遺伝子発現・シグナル経路・代謝階層にまたがる大規模ネットワーク。

注2 活性酸素種

酸素分子に由来する反応性に富む一群の分子群の総称。細胞内のさまざまなシグナル伝達経路を活性化する。

注3 シグナル伝達分子

刺激に対するシグナルを伝達する分子。さまざまな細胞応答を誘導する。

注4 ペントースリン酸経路

グルコース 6 リン酸から出発し、核酸の生合成に不可欠な糖を含む各種ペントースの産生や脂質合成に用いる NADPH の産生に関与する代謝経路。

注5 メタボロームデータ

網羅的な代謝物濃度の質量計測。

注6 トランスクリプトームデータ

網羅的な遺伝子発現計測。

お問合せ先

<研究内容に関すること>

電気通信大学大学院情報理工学研究科

准教授 星野 太佑

E-mail: dhoshino@uec.ac.jp

東京大学大学院理学系研究科 生物科学専攻

教授 黒田 真也

E-mail: skuroda@bs.s.u-tokyo.ac.jp

<報道に関すること>

電気通信大学 総務企画課 広報係

Tel : 042-443-5019

Fax : 042-443-5889

E-Mail : kouhou-k@office.uec.ac.jp

東京大学大学院理学系研究科・理学部 広報室

TEL : 03-5841-8856

E-mail : kouhou.s@gs.mail.u-tokyo.ac.jp