助成番号　210657

５－２

研 究 成 果 報 告 書

研究テーマ（和文）	ペプチドプロファイリング変動による筋細胞分化の制御メカニズム解明		
研究テーマ（英文）	Elucidating the Mechanisms Regulating Myogenic Differentiation Through Fluctuations in Intracellular Peptide Profiling		
研究期間	2021 年 ～ 2025 年	研究機関名	国士舘大学

研究代表者	氏名	（漢字）	長名 シオン
		（カタカナ）	オサナ シオン
		（英文）	Shion Osana
	所属機関・職名		国士舘大学体育学部・講師
共同研究者 ＊２名をこえる場合は、【別紙追加用紙】(P3)に３人目以降を追記してください。	氏名	（漢字）	村山 和隆
		（カタカナ）	ムラヤマ カズタカ
		（英文）	Kazutaka Murayama
	所属機関・職名		東北大学大学院医工学研究科・准教授
	氏名	（漢字）	
		（カタカナ）	
		（英文）	
	所属機関・職名		

概要（600 字～800 字程度にまとめてください。）

筋細胞内のタンパク質はプロテアソームという酵素複合体によりペプチドに分解され、さらにペプチド分解酵素である種々のアミノペプチダーゼによりアミノ酸となる。近年の研究代表者らの研究成果により、プロテアソーム阻害や種々のアミノペプチダーゼ阻害は骨格筋量の低下や筋細胞の増殖・筋分化能を低下させることから、適切なタンパク質分解が骨格筋の維持に不可欠であることが分かった。しかし、プロテアソームとアミノペプチダーゼの機能阻害が骨格筋の異常を引き起こすメカニズムは不明であった。そこで本研究では、細胞内のペプチドバランスの変化(プロファイリング変化)が骨格筋異常を引き起こすのではないかとの仮説を立て検証に取り組んだ。まず種々のアミノペプチダーゼ遺伝子発現を抑制させることで細胞内のペプチドバランスを変動させた結果、8 つのアミノペプチダーゼ遺伝子が筋分化制御に寄与することが明らかとなった。特にロイシンを分解標的とする LAP3 の発現抑制は筋分化を促進するという特徴的な結果を得ることができ、効率的な筋再生が求められるスポーツ傷害領域に有益な知見を得ることができた。さらに、メチオニンを分解標的とする MetAPs 遺伝子の抑制はタンパク質翻訳異常に伴う小胞体ストレスを亢進させることが明らかとなり、筋細胞におけるタンパク質合成制御という重要な機能を持つことが明らかとなった。続いて、筋細胞内に異なるサイズのペプチドを導入することで強制的にペプチドバランスを変動させる実験に取り組んだ。本実験では 16 アミノ酸と 7 アミノ酸のオリゴペプチドを導入した結果、筋芽細胞の増殖能力に影響はなかったが、筋分化が顕著に抑制されることを見出した。これらの研究成果から、筋細胞内におけるアミノペプチダーゼ機能抑制やペプチド導入によるペプチドバランスの変化は筋細胞の増殖や分化といった重要な生理機能に寄与することが示唆された。

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）

雑誌	論文課題	Inhibition of methionine aminopeptidase in C2C12 myoblasts disrupts cell integrity via increasing endoplasmic reticulum stress					
	著者名	Osana et al	雑誌名	Biochim Biophys Acta Mol Cell Res			
	ページ	～	発行年	2 0 2 5	巻号	online ahead of print	
雑誌	論文課題	The aminopeptidase LAP3 suppression accelerates myogenic differentiation via the AKT-TFE3 pathway in C2C12 myoblasts					
	著者名	Osana et al.	雑誌名	J Cell Physiol .			
	ページ	2103 ～ 2119	発行年	2 0 2 3	巻号	238(9)	
雑誌	論文課題	Little involvement of recycled-amino acids from proteasomal proteolysis in de novo protein synthesis					
	著者名	Osana et al.	雑誌名	Biochem Biophys Res Commun			
	ページ	40 ～ 47	発行年	2 0 2 0	巻号	17:634	
図書	書名	骨格筋におけるタンパク質代謝機構の新たな展開					
	著者名	長名シオン					
	出版社	月刊メディカル・サイエンス・ダイジェスト	発行年	2 0 2 4	総ﾍﾟｰｼﾞ	3 ページ	
図書	書名						
	著者名						
	出版社		発行年		総ﾍﾟｰｼﾞ		

英文抄録（100 語～200 語程度にまとめてください。）

Proteins within muscle cells are broken down into peptides by the proteasome and further degraded into amino acids by aminopeptidases. Recent studies have shown that inhibiting the proteasome or various aminopeptidases reduces skeletal muscle mass and impairs muscle cell proliferation and differentiation, highlighting the importance of proper protein degradation for maintaining muscle. However, the mechanisms by which inhibition of these enzymes causes muscle abnormalities remain unclear. This study hypothesized that changes in intracellular peptide balance could induce muscle abnormalities. By suppressing the expression of several aminopeptidase genes, the study found that altering peptide balance impacted muscle differentiation, identifying eight aminopeptidase genes involved in regulation. Notably, suppressing LAP3, which targets leucine, promoted muscle differentiation, providing insights into muscle regeneration in sports injuries. Furthermore, suppressing MetAPs, which target methionine, exacerbated ER stress due to translation abnormalities, revealing their role in protein synthesis regulation in muscle cells. The study also showed that introducing 16 and 7 amino acid oligopeptides to force peptide balance changes did not affect myoblast proliferation but significantly inhibited muscle differentiation. These findings suggest that regulating aminopeptidase functions and peptide balance is crucial for proper cell proliferation and differentiation in muscle cells.