



DNA-PK は加齢に伴い生じるミトコンドリア機能, 代謝能, 身体的能力の低下を促進する

DNA-PK promotes the Mitochondrial, Metabolic, and Physical Decline that Occurs During Aging.

Park SJ, Gavrilova O, Brown AL, et al. Cell Metab. 2017 ; 25 : 1135-46.

骨格筋をはじめとする組織では, 加齢に伴いミトコンドリアの量や機能が失われていく。ミトコンドリアは栄養をエネルギーや熱に変換するため, その減少は高齢化に伴う代謝能の低下や, 運動能力の低下につながる。

AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) は, グルコース摂取, 脂肪酸酸化, エネルギー産生, ミトコンドリア生合成刺激など, 数多くの機能が報告されており, ミトコンドリア機能およびエネルギーバランス保持の重要な制御因子でもある。

AMPK 活性の増加は内臓脂肪を減少させ, 骨格筋のミトコンドリア生合成およびエネルギー産生を増加させ, 体力の改善をもたらすとされている一方で, 加齢に伴う AMPK 活性の低下は, 骨格筋のミトコンドリア機能障害, グルコース取り込みの障害, および運動能力の低下を引き起こすとされる。

DNA 依存性プロテインキナーゼ (DNA-PK) は, DNA 二重鎖切断によって活性化される三量体複合体である。DNA-PK はリンパ球の発達に関与するほか, 転写因子 USF-1 をリン酸化することでインスリンに应答して脂肪酸合成を促進するなど, DNA 二重鎖切断に应答してさまざまな役割を果たしている。

タンパク質の安定化に働くシャペロン蛋白の一つである HSP90 も, DNA-PK と相互に働くと考えられる。DNA-PK は, HSP90 のアイソフォームの一つである HSP90 α の ENT 領域にあるスレオニン (Thr) 5,7 をリン酸化することが知られているが, このリン酸化の意義に関してはまだ知られていない。

今回著者らは, HSP90 α の Thr5,7 リン酸化と加齢との関連性, またこのリン酸化と AMPK 活性との関連を調べた。さらに, DNA-PK 活性の低下が肥満や高齢マウスの代謝にどのような影響を与えうるかを検証した。

■加齢は DNA 二重鎖切断および DNA-PK 活性を増加させる

著者らはまず, 加齢が骨格筋における DNA 損傷の増加と関連しているかどうかを調べるために, 若年 (3 ヶ月齢) および高齢 (25 ヶ月齢) マウスから骨格筋を単離し, DNA 損傷のマーカーであるヒストン H2AX のリン酸化を確認した。その結果, 高齢マウスの骨格筋にはリン酸化した H2AX が多く, 老化した骨格筋では DNA 損傷の増加がしていた。次に, 2 種類の生物 (アカゲザルおよびマウス) における加齢と DNA-PK 活性の関連を調べた。1~15 歳の健康なアカゲザル (ヒトの年齢で 3~45 歳に相当) から骨格筋 (腓腹筋) を単離し, リン酸化された DNA-PK (p-DNA-PK) を検出することで DNA-PK 活性を調べた。p-DNA-PK のレベルは 1 歳, 3 歳, 10 歳で変化なかったが, 15 歳では有意に上昇していた。この p-DNA-PK の増加と一致して, Thr5,7 がリン酸化された HSP90 α (p-HSP90 α) も有意に増加していた。マウスの骨格筋でも同様に, p-HSP90 α は高齢マウスで若年マウスよりも有意に増加していた。これらの結果から, p-DNA-PK および p-HSP90 α の両方は, より加齢したアカゲザルおよびマウスの骨格筋において上昇することが示された。