

116 受容体タンパク質の機能制御を行う光酸化分子の創出	谷口 敦彦
------------------------------	-------

【目的】 トランスフォーミング増殖因子β (transforming growth factor・β : TGF・β) スーパーファミリーに属するタンパク質であるマイオスタチンは、II型アクチビン受容体に結合して、細胞内へシグナル伝達することで、筋肉量を負に制御している。よって、この受容体シグナルを抑制することは筋肉量の増大につながり、筋ジストロフィー、カヘキシア、サルコペニア、廃用性筋萎縮等の筋萎縮性疾患の治療戦略として注目されている。したがって、本受容体シグナルを制御できるツールは有意義であると考えられる。我々は、マイオスタチン前駆体タンパク質の N 末端にあるプロドメイン部分が、マイオスタチンと相互作用していることに着目し、マウス由来プロドメイン配列よりマイオスタチンに親和性を有する 23 残基のペプチド **1** を見出している。ペプチド **1** はマイオスタチンに対して弱い阻害作用を示し、マイオスタチンと可逆的に結合していると考えられた。そこで、このマイオスタチン親和性ペプチド **1** を利用して、マイオスタチンの光酸化を基盤とした、光照射に応答して受容体シグナルを制御する手法の開発を目指した。

【方法】 まず、マイオスタチン親和性ペプチド **1** に光酸化触媒 **2** を担持したコンジュゲート **3** を合成した。次に、コンジュゲート **3** にマイオスタチン共存下で光を照射し、マイオスタチンの光酸化反応を MALDI-TOFMS にて追跡した。さらに、本光酸化が与えるマイオスタチン活性への影響を、HEK293 細胞を用いた *in vitro* ルシフェラーゼレポーターアッセイを用いて評価した。

【結果】 合成した光酸化触媒-ペプチドコンジュゲート **3** のみ又は光照射のみの処理では、マイオスタチンの酸化は認められなかったのに対して、コンジュゲート **3** と光照射で処理した場合は、マイオスタチンが効率的に光酸化された。さらに、コンジュゲート **3** をマイオスタチンに添加した際は、マイオスタチン活性による受容体シグナルが誘導された一方、そこに光照射を行うことで、本受容体シグナルは誘導されなかった。これは、光照射によって受容体シグナルを制御できる可能性を示唆する。

マイオスタチン親和性ペプチドと光酸化触媒からなるコンジュゲート **3**

