

廃用性筋萎縮改善ペプチド

二川 健 (徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・生体栄養学)

超高齢化社会に突入したわが国において、寝たきり患者数は増加の一途を辿っており、医療費の圧迫など大きな社会問題となっている。また、国際宇宙ステーション内の日本宇宙実験棟「きぼう」が完成し、長期宇宙滞在が可能となってきた。寝たきり患者や宇宙飛行士にとって、運動器の萎縮は深刻な問題であり、そのメカニズムの解明と治療法の開発は急務である。一般に、寝たきりや無重力環境では、筋たん白質合成と分解のインバランスによって、筋萎縮が起こると考えられている。骨格筋には、ユビキチン・プロテアソーム系、カルパイン系、リソソーム系の、3つの主要な筋たん白質分解系が存在する。我々は、宇宙フライトを行ったラットの腓腹筋を DNA マイクロアレイ法で網羅的に解析し、無重力では、ユビキチン・プロテアソーム経路の律速酵素である Cbl-b(Casitas B-lineage lymphoma b), MuRF-1, Siah1A などのユビキチンリガーゼの発現が上昇していることを明らかにした。また、この中でも Cbl-b が廃用性筋および骨萎縮の原因因子の一つであることを明らかにした(図1を参照のこと)。ユビキチンリガーゼ Cbl-b の基質タンパク質は、筋肉の成長に重要な役割を担っている IGF-1 (insulin-like growth factor-1) シグナルの細胞内シグナル分子である IRS-1 (insulin receptor substrate-1) である。したがって、発現が上昇した Cbl-b によって IRS-1 の分解が促進し、IGF-1 シグナルは下流まで伝わることができず、筋萎縮が誘導される。

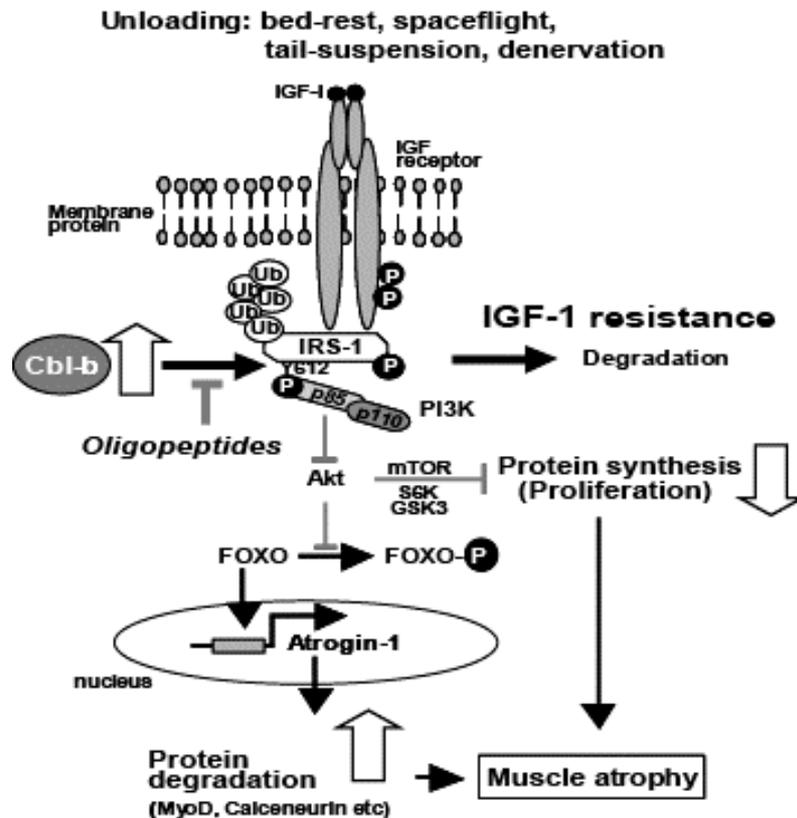


図1 廃用性筋萎縮のメカニズムと筋萎縮のペプチドによる抑制

我々は、Cbl-b が IRS-1 の特定の配列を認識して結合することに注目し、IRS-1 のリン酸化チロシン部位をミミックしたペプチド (Cblin ; DG p YMP, 特願 2006-145944) が、*in vitro* 及び *in vivo* にて Cbl-b の活性を阻害することを見出した(図 1 を参照のこと)。この Cblin と類似した配列を有する食品を検索したところ、大豆 11S グリシニンたん白質が Cblin と類似した配列 (DI/FYNP) を有することがわかった。本研究では、大豆グリシニンたん白質に含まれる機能性配列に着目し、Cbl-b ユビキチンリガーゼ活性抑制に対する有効性も検討した。さらに、Cblin 様ペプチドは蛋白質分子 1 つあたり 1 カ所程度しか存在せず、この機能性を食材として有効利用するため、イネ蛋白質に Cblin 様ペプチドをタンデムに 10 個程度組み込み、そのユビキチン化阻害活性も測定した。

以上のような研究をもとに、本講演では廃用性筋萎縮を予防・治療しうる高機能なペプチドの有効性と問題点などについて議論したい。