

細胞外マトリックス分子とミオスタチンの相互作用に関する研究

応用生物科学専攻 食資源科学講座 食肉科学分野

八坂 尚史

(背景と目的) 霜降り肉を好む消費者、赤身肉を好む消費者など、ニーズは多様化してきている。消費者のニーズに対応するためには、食肉の主体である家畜の骨格筋の形成機構について理解すること重要である。本研究では、骨格筋量を負に調節しているミオスタチンの活性制御機構を解明することを目的として、ミオスタチンおよびその受容体であるアクチビン IIB レセプター (ActRIIB) と細胞外マトリックス分子 (ECM 分子) の相互作用について詳細に調べることで、ミオスタチンの活性に及ぼす ECM 分子の影響について検討した。

(材料と方法) ECM 分子としてデコリン、ラミニン、フィブロネクチン、I 型および III 型および IV 型コラーゲンをを用いた。表面プラズモン共鳴法を用いて、活性型ミオスタチン、Latency associated peptide (LAP) および ActRIIB と ECM 分子の相互作用を調べた。反応速度論的解析を行い、それぞれの親和性を比較検討した。また、培地中にミオスタチンおよびラミニンを添加し、ミオスタチンのシグナル量に及ぼすラミニンの影響について検討した。さらに、ラミニンを固定化したインサートを用いて、固定化したラミニンがミオスタチンのシグナルに与える影響について検討した。

(結果および考察) ECM 分子と活性型ミオスタチンの相互作用を亜鉛イオン不在下および存在下で表面プラズモン共鳴法を用いて調べた結果、IV 型コラーゲンを除く ECM 分子が活性型ミオスタチンと特異的に相互作用し、その親和性は活性型ミオスタチンと ActRIIB の親和性と比較して、亜鉛イオン不在下では同程度、亜鉛イオン存在下ではやや高かった。LAP と ECM 分子の相互作用を調べた結果、亜鉛イオン不在下において ECM 分子と LAP はほとんど相互作用を示さなかったが、亜鉛イオン存在下においてデコリン、I 型および III 型コラーゲンが LAP と特異的に相互作用した。LAP と ECM 分子の相互作用には亜鉛イオンが必須であるかもしれない。ECM 分子と ActRIIB の相互作用を調べた結果、亜鉛イオン不在下および存在下において、IV 型コラーゲンを除く ECM 分子が ActRIIB と特異的に相互作用し、その親和性は活性型ミオスタチンと ActRIIB の相互作用における親和性と比較して、亜鉛イオン不在下では同程度、亜鉛イオン存在下ではやや高かった。これらの結果から、ECM 分子が、活性型ミオスタチン、LAP および ActRIIB と相互作用することで、ミオスタチンの活性に影響を及ぼす可能性が考えられた。

次にミオスタチンおよび ActRIIB のラミニンとの相互作用がミオスタチンシグナルに及ぼす影響を検討した。遊離型ラミニンがミオスタチンシグナルに及ぼす影響を調べた結果、亜鉛イオン不在下ではミオスタチンシグナルを抑制しなかったが、亜鉛イオン存在下でミオスタチンシグナルが抑制された。また、固定化ラミニンがミオスタチンシグナルに及ぼす影響を調べた結果、亜鉛イオンの有無に関わらず、ミオスタチンシグナルを抑制しなかった。ラミニンがミオスタチンの活性を抑制するには、遊離型で存在することが重要であるかもしれない。