

スピロピラン修飾 Tau 由来ペプチドによる微小管構造安定化の光制御

○阪口みなも¹・渡宗英¹・稲葉央¹・Arif Md. Rashedul Kabir²・角五彰³・佐田和己²・松浦和則¹ (¹鳥取大院工、²北大院理、³京大院理)

Optical control of stabilization of microtubule structures by spiropyran-modified Tau-derived peptides

(Graduate School of Engineering, Tottori University¹, Graduate School of Science, Hokkaido University², Graduate School of Science, Kyoto University³) SAKAGUCHI, Minamo¹; WATARI, Soei¹; INABA, Hiroshi¹; KABIR, Arif Md. Rashedul²; KAKUGO, Akira³; SADA, Kazuki²; MATSUURA, Kazunori¹

細胞骨格の一種である微小管はチューブリンからなる中空のタンパク質集合体であり、細胞分裂や形態などの細胞機能に重要な役割を果たしている。抗がん剤の一種である Taxol は微小管内部のポケットに結合することで微小管を安定化し、がん細胞の分裂を抑制する。しかし、Taxol は構造が複雑であり分子修飾が難しいことや、水溶性が低いという問題点がある。当研究室では、微小管関連タンパク質 Tau

から微小管内部に結合する Tau 由来ペプチド TP を開発した¹⁾。さらに、より強く微小管に結合する環状 TP により微小管を安定化することに成功している²⁾。このことから、TP のチューブリンへの結合を外部刺激により可逆的に変化できれば、微小管の安定性や構造を制御できると考えられる。そこで、光異性化分子であるスピロピラン(SP)に着目した。SP は UV 光照射によりメロシアン(MC)に異性化し、可視光照射により SP に戻る。この2つは分子構造と極性が大きく異なることから、ペプチドやタンパク質に組み込むことでその構造を光制御することができる³⁾。したがって、SP を TP に組み込むことで、微小管構造や安定性を可逆的に光制御する新たな手法になると期待できる。本研究では、SP を異なる位置に修飾した TP-SP を構築し、光異性化による微小管構造の光制御を目指した(Fig. 1)。

TP の N 末端アミノ基に樹脂上で赤色蛍光色素 TMR を導入し、精製後 Cys に SP を修飾した 1-TP-SP を合成した。UV 光照射による 1-TP-SP の MC 体 (1-TP-MC) への異性化および可視光照射による 1-TP-SP への異性化を UV-vis 測定

により確認した。共焦点レーザー走査型顕微鏡 (CLSM)により、これらペプチドの微小管への結合を確認した。一般的に不安定な GTP 結合型微小管を用いたところ、1-TP-SP は Taxol と同様に長く安定な微小管の形成を誘起し、1-TP-MC では凝集体または短く不安定な微小管が形成することが明らかとなった。また、1-TP-SP を複合化した GTP 結合型微小管に UV 光照射を行い 1-TP-MC に異性化させると微小管が消失し、可視光照射により 1-TP-SP に異性化させると微小管が再度形成した(Fig. 2)。したがって、1-TP-SP/1-TP-MC を用いることで微小管の形成/解離を光可逆的に制御することに成功した⁴⁾。

- 1) H. Inaba, T. Yamamoto, A. M. R. Kabir, A. Kakugo, K. Sada, K. Matsuura, *Chem. Eur. J.*, **24**, 14958 (2018)
- 2) H. Inaba, M. Nagata, K. J. Miyake, A. M. R. Kabir, A. Kakugo, K. Sada, K. Matsuura, *Polym. J.*, **52**, 1143 (2020)
- 3) R. Klajn, *Chem. Soc. Rev.*, **43**, 148 (2014)
- 4) H. Inaba, M. Sakaguchi, S. Watari, S. Ogawa, A. M. R. Kabir, A. Kakugo, K. Sada, K. Matsuura, *ChemBioChem*, **24**, e202200782 (2023)

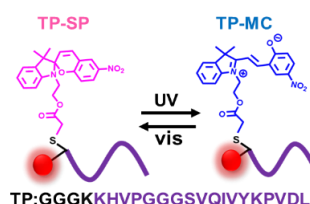


Fig. 1. TP-SP, TP-MC の光異性化

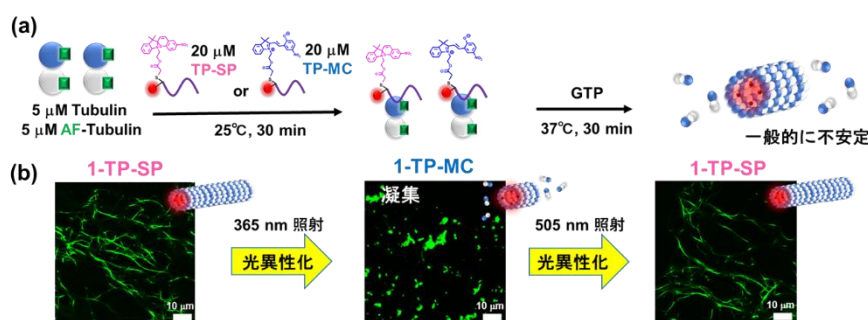


Fig. 2. (a) TP-SP/TP-MC を複合化した GTP 結合型微小管の構築と (b) CLSM 像