

## 30-0472 W105-2

アルツハイマー病とシトルリン化蛋白質

○石神 昭人<sup>1</sup>, 丸山 直記<sup>1</sup> ( <sup>1</sup>都・老人研 加齢臓器障害G)

【目的】 ペプチジルアルギニンデアミナーゼ(PAD)は、ペプチド中のアルギニン残基をシトルリン残基に変換する翻訳後修飾酵素である。我々は今までに神経細胞の傷害に伴って PAD が活性化し、シトルリン化蛋白質が増加することを報告してきた。本研究では、ヒトの神経細胞の傷害でも PAD が活性化されるかを調べるために、アルツハイマー病(AD)患者の脳について検討を行った。

【方法】 AD 患者および非 AD 患者の脳(海馬領域)は東京都老人総合研究所ブレインバンクより提供して頂いた。シトルリン化蛋白質、PAD2 の検出と同定は、1 次元および 2 次元ゲル電気泳動法、ウエスタン法と MALDI-TOF mass spectrometry 法を用いたプロテオーム解析により行った。免疫組織染色はジアミノベンチジンで呈色し、ヘマトキシリンで対比染色した。

【結果と考察】 ウエスタン法による解析から、AD 患者の脳では分子量約 35-50 kDa に多くのシトルリン化蛋白質が検出された。しかし、非 AD 患者ではほとんど認められなかった。プロテオーム解析によりミエリン塩基性蛋白質(MBP)、ビメンチン、グリア繊維生産性蛋白質(GFAP)がシトルリン化されていることがわかった。

免疫組織染色の結果、AD 患者の海馬領域では、シトルリン化蛋白質が強染された。細胞の形態からアストロサイトが陽性であることがわかった。また、PAD2 の染色でもアストロサイトが強染された。AD 患者の脳では、神経細胞の脱落によりグリア細胞の浸充が見られる。PAD2 はグリア細胞に多く存在し、何らかの刺激により一過的な細胞内カルシウム濃度の上昇が起こり活性化され、シトルリン化蛋白質が出現すると考えられる。今後、AD の発症初期や種々のケースについて系統的に解析していく必要がある。