

能形成に必須な分泌タンパク質リーリンの特異的切断へのADAMTSの関与
○森下 駿介¹, 久永 有紗¹, 河野 孝夫¹, 服部 光治¹(¹名市大院薬病態生化学)

【目的】リーリンは脳形成に必須な巨大分泌タンパク質である。リーリンは何らかのプロテアーゼにより、二カ所で特異的な切断を受ける。我々は、リーリンは切断を受ける事で不活性化されることを見いだした。また、リーリンの切断断片の量と、様々な精神疾患との間に相関があることが報告されている。各種阻害剤を用いたスクリーニングにより、分泌型のメタロプロテアーゼであるADAMTSがリーリン切断を担うプロテアーゼの有力な候補として考えられた。本研究では、脳内においてリーリンを切断しているプロテアーゼの同定と、ADAMTSの脳内における生理的意義の解明を目的とした。

【方法】予備検討の結果、ADAMTS-4がリーリンを切断するプロテアーゼとして有力な候補分子であると考えられた為、培養細胞に遺伝子導入して得られたADAMTS-4をクロマトグラフィーにより分画し、リーリン切断活性を解析した。

【結果及び考察】ADAMTS-4はリーリンを切断できることが分かった。しかし、大脳皮質神経細胞の培養上清から目的のプロテアーゼを部分精製し、リーリンの切断活性が高かったフラクションに対して、抗ADAMTS-4抗体を用いてウエスタンブロッティングを行ったところ、ADAMTS-4の存在は確認できなかった。よって、ADAMTS-4は大脳皮質においてリーリンを切断するプロテアーゼとして主要なものではないと考えられた。現在は、ADAMTS-4と構造が類似しており、*in situ* hybridization法により胎児マウスの脳内に発現が確認されたADAMTS-19の解析を行っている。