

## OS04-2 PTENのS-ニトロシル化を介するAktシグナル制御機構

○上原 孝<sup>1</sup>

<sup>1</sup>岡山大院医歯薬

一酸化窒素 (NO) は生体内で酵素から産生されるガス状分子であり、多様な生理的/病態生理的作用を有する。その主要な作用機構として蛋白質システイン残基チオール部位への酸化修飾 (S-ニトロシル化) が知られており、それを特異的に検出するビオチンスイッチ法の開発以降、飛躍的な理解が進みつつある。最近、我々は網羅的な S-ニトロシル化蛋白質の単離を試み、新規・既知を含む多くの蛋白質の同定に成功した。その一つとして癌抑制機能を有する PTEN が含まれていた。PTEN は非常に低濃度の NO によって S-ニトロシル化されて酵素活性が抑制され、結果として下流に存在する Akt 経路が活性化することを見いだした。一方、高濃度 NO は PTEN ばかりでなく Akt にも作用することで活性を阻害し、最終的に下流シグナルが抑制されることがわかった。このことをさらに確かめるために、脳梗塞モデルマウスにおける証明に取り組んだ。脳梗塞中心部と周辺部 (ペナンプラ) を比較検討したところ、NO が結合した蛋白質量は中心部で有意に高かった。それに相反して、pAkt 陽性神経細胞はほとんど観察されず、さらには TUNEL 陽性細胞が検出された。一方、周辺部では NO 結合性蛋白質はコントロールよりは若干高く、pAkt 陽性細胞が顕著に検出され、アポトーシス様細胞はほとんど観察されなかった。このことから、脳梗塞における部位・時間特異的な神経細胞死惹起・生存にもこの NO による Akt 系シグナルの制御機構が関与している可能性が考えられた。

以上より、NO は蛋白質 S-ニトロシル化を介して PI3K-Akt シグナルを制御するスイッチとして機能している分子であることが示唆された。