

# 26W-am05

Cysteine 99 のアクロレイン化によるマトリックスメタロプロテアーゼ 9 の活性化

○植村 武史<sup>1</sup>, 鈴木 健裕<sup>2</sup>, 斎木 遼太郎<sup>1</sup>, 堂前 直<sup>2</sup>, 伊藤 聡<sup>3,4</sup>, 高橋 芳右<sup>4</sup>, 柏木 敬子<sup>5</sup>, 五十嵐 一衛<sup>1,6</sup> ( <sup>1</sup>株式会社アミンファーマ研究所, <sup>2</sup>理化学研究所, <sup>3</sup>新潟県立リウマチセンター, <sup>4</sup>新潟県立加茂病院, <sup>5</sup>千葉科学大薬, <sup>6</sup>千葉大院薬)

## 【目的】

マトリックスメタロプロテアーゼ 9 (MMP-9)は、原発性シェーグレン症候群 (pSS) 患者の組織障害、炎症に関わることが報告されている。pSS は涙腺、唾液腺を標的とする自己免疫疾患であり、細胞障害に伴ってアクロレイン ( $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CHO}$ ) の付加蛋白質の増加が見られる。今回我々は、pSS の病態におけるアクロレインの役割を明らかにするため、MMP-9 の活性に対するアクロレインの影響を検討した。

## 【結果】

pSS 患者唾液中の MMP-9 活性は有意に上昇していた。唾液中 MMP-9 はほとんどが 92 kDa の native enzyme であった。精製ヒト MMP-9 native enzyme をアクロレイン処理すると、活性がアクロレイン濃度依存的に上昇したが、切断は見られなかった。一方、有機水銀試薬により propeptide を切断した MMP-9 はアクロレインにより活性化されなかった。アクロレイン処理により、propeptide 中の活性調節に関わる C99、fibronectin repeat の C230、C244、C373、C361、C388 がアクロレイン化していた。MMP-9 のアクロレイン化により、 $V_{\text{max}}$  が有意に増加した。

## 【考察】

MMP-9 は切断による活性化が報告されているが、アクロレインによる活性化には切断は関与しなかった。Native enzyme は C99 が活性中心の  $\text{Zn}^{2+}$  に配位し、活性を抑制しているが、C99 のアクロレイン化により propeptide の結合が外れ、活性化が起こることが示唆された。本研究により、pSS 患者においてアクロレインが MMP-9 の活性化による組織障害、炎症などの病態に重要であることが示唆された。