

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

【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、炎症に関与す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_{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 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。