

# 28U-am06S

タンパク質アルギニン残基のメチル化に対する亜ヒ酸の影響

○中村 優李<sup>1</sup>, 角 大悟<sup>1</sup>, 姫野 誠一郎<sup>1</sup> (徳島文理大薬)

【目的】体内で無機ヒ素はヒ素メチル基転移酵素によりメチル化代謝を受けて体外に排泄される。メチル基供与体 *S*-アデノシルメチオニン (SAM) は、ヒ素のメチル化のみならず、タンパク質アルギニン残基のメチル化に対しても供与体として使用され、生体の恒常性を保つ。本研究では、無機ヒ素曝露によりタンパク質アルギニン残基のメチル化反応が影響を受けるかどうか検討した。

【方法】細胞: ヒト表皮由来不死化 HaCaT 細胞、ヒト食道由来不死化 Het1A 細胞、ヒト膀胱由来不死化 UROtsa 細胞。亜ヒ酸: 亜ヒ酸ナトリウム。タンパク質アルギニン残基のメチル化、ジメチル化: 特異的抗体を使用したウエスタンブロット法。

【結果】HaCaT、Het1A、UROtsa 細胞を亜ヒ酸 (0.5、1.0  $\mu\text{M}$ ) に3日間曝露し、タンパク質アルギニン残基のメチル化を調べた。抗モノメチルアルギニン (MMeR) 抗体で検出されるモノメチル化されたタンパク質に変動はなかったが、抗対称性ジメチルアルギニン (SDMeR) 抗体で検出される 30~32 kDa のタンパク質、抗非対称性ジメチルアルギニン (ADMeR) 抗体で検出される 37~38 kDa のタンパク質アルギニン残基のジメチル化が減少していた。次に、亜ヒ酸の曝露時間を長くした場合の影響について検討した。HaCaT 細胞を 0.5、1.0  $\mu\text{M}$  の亜ヒ酸に 15、18、21 日間曝露したところ、タンパク質のアルギニン残基のモノメチル化は影響を受けなかったが、対称性および非対称性のジメチル化は、3日間曝露群と比較して顕著に減少していた。

【考察】亜ヒ酸への慢性曝露により、細胞内のタンパク質アルギニン残基のジメチル化が抑制された。この現象は、細胞内でのタンパク質メチル化、ジメチル化の制御機構が、亜ヒ酸の新たな毒性標的となっている可能性を示唆する。