

加齢性神経変性疾患に関連するタンパク質の探索・同定

ープロテオミクスから分かることー

薬学科 薬理学研究室 古川絢子

プロテオミクスは、タンパク質の網羅的解析を目的とした実験手法で、2000 年ごろから急速に発展した。特に、ディファレンシャルディスプレイと質量分析を組み合わせた実験によって、疾患関連タンパク質の探索・同定が盛んに行われてきた。さらには、抗体などを組み合わせて翻訳後修飾を比較する研究も行われてきた。私はこれまで、神経細胞が傷害されるメカニズムについて興味を持って研究を進めてきた。その中で、プロテオミクスの手法を用いて行った、加齢性神経変性疾患に関連するタンパク質の探索・同定研究を紹介する。

アルツハイマー病などの加齢性神経変性疾患は、加齢そのものが危険因子の 1 つである。加齢による脳のタンパク質発現プロファイルの変化を調べることは、加齢に伴う神経変性に関与する分子の解明に繋がると考えられる。老化促進モデルマウス SAMP10 は、促進老化を示し、加齢に伴い脳萎縮と著明な神経変性を自然発症する。SAMP10 と正常老化を示す SAMR1 を比較するプロテオミクス解析を行い、加齢に伴う神経変性に関連して発現が変動するタンパク質を探索・同定した。

近年、アルツハイマー病のリスク因子として二型糖尿病の関与が報告された。私たちは、糖代謝の過程で産生されるグリセルアルデヒドが、毒性終末糖化産物 (TAGE) を産生して神経細胞を傷害することを明らかにしたが、その標的タンパク質は不明であった。グリセルアルデヒドにより TAGE 化されるタンパク質を同定することは、アルツハイマー病の進展に関わるメカニズム解明に繋がると考えられる。培養神経細胞にグリセルアルデヒドを添加して得られたタンパク質サンプルに対して、抗 TAGE 抗体を用いたプロテオミクス解析を行い、TAGE 化標的タンパク質を探索した。