

ラットにおけるNERP-1, -2の生体内分布、内在性分子型： 前駆体VGFのプロセッシングとの関係

○三城恵美¹⁾、佐々木一樹¹⁾、山口秀樹²⁾、里見佳典³⁾、石津雄大⁴⁾、熊谷久美子⁴⁾、高尾敏文³⁾、
中里雅光²⁾、南野直人¹⁾

1. 国立循環器病センター 研究所 薬理部、2. 宮崎大学 医学部 神経呼吸内分泌代謝内科、3. 大阪大学 蛋白質研究所、
4. ペプチド研究所

NERP-1, NERP-2は、甲状腺髄様癌由来TT細胞のペプチドーム解析より発見した新しい生理活性ペプチドである。しかし、組織中にどのような分子として存在し機能するのか詳細は不明だった。

特異的な抗体を作製し、ラットにおける組織分布を調べたところ、脳全体と下垂体に高濃度で分布し、末梢組織では消化管にも存在するが、甲状腺など内分泌系組織の存在量はわずかだった。さらに、内在性分子型を調べたところ、NERP-1, NERP-2、さらにそれらがつながったBig NERPとして存在することが判明し、免疫沈降と質量分析でも確認した。存在量もNERP-2に比べBig NERPが多く、脳と消化管で共通であった。

NERPsの前駆体である約600残基のVGFタンパク質は、多数の生理活性ペプチドホルモンを生成する前駆体である可能性が示唆されているが、詳細は不明である。VGFのC末端認識抗体も作製し、VGFのプロセッシングとNERPsの生成過程の関係をゲルろ過、免疫沈降とSELDI、ウエスタンブロッティングで解析した。C末端抗体で測定されるVGFの分布はNERPsと同様であり、組織特異的に10-50%がNERPsに変換されていることが明らかとなった。NERPs抗体、VGF C末端抗体による解析結果を総合してラット組織におけるプロセッシング経路を推測した結果、最終的にはVGFより10種程度のペプチドの生成が予測され、通常のペプチドホルモンとは異なり、分子量の小さいペプチドだけではなく、前駆体やプロセッシング中間体も共在し、NERPsと共に分泌されると推定された。

以上の結果より、ラットにおいてはNERPsが3種の分子として存在し、VGFタンパク質全体から生成するペプチドの中でも主要なペプチドであることが示された。今後組織濃度の高い神経系を中心にこれら3種の分子を対象として機能解析を行う必要がある。