

29【P1】 I -077

Tauタンパク質のPHF形成機構の解明

○平岡 周子¹, 姚 天明¹, 時政 真理¹, 友尾 幸司¹, 箕浦 克彦¹, 石田 寿昌¹, 澄田 美保², 谷口 泰造³ (1大阪薬大,²行動医科学研,³神戸大・バイオシグナル研)

【目的】アルツハイマー病患者の脳内の病理学的特徴として、神経細胞死と神経原線維変化(PHF:Paired Helical Filament)と呼ばれる不溶性線維の蓄積が挙げられる。通常、神経細胞で軸索輸送などの役割を持つ微小管の伸長を促進する機能を有する Tau タンパク質は、異常にリン酸化すると自己重合を起こし、PHF を形成することが知られているが、その機構については未だ明らかでない。Tau タンパク質分子中には、本来の機能発現に関係する 4 回繰り返し配列構造を有する微小管結合ドメイン(MBD)が存在する。本研究では、このMBD領域に着目しTau タンパク質の PHF 形成能についての解析を行うことにより、痴呆症発症機構を解明することを目的とする。

【方法】MBD 領域に変異のないMBD4s wild はHis-tag 融合タンパク質として大量発現させた。精製した試料を用いて CD スペクトルやThS 蛍光強度測定などの分光学的手法により、種々の 2,2,2-trifluoroethanol (TFE) 濃度下においてコンフォメーションと PHF 形成との関係について解析を行った。また、PHF 形成に影響を及ぼす因子についても同様に検討を行った。

【結果・考察】MBD4s wild は生理的条件下ではランダム構造で存在し、TFE 溶媒下ではヘリックス構造をとり、その含有量は濃度依存的に増加していく。また PHF 形成はランダム構造からヘリックス構造へ移行する遷移状態 (TFE20%付近) で最も促進されることがわかった。一般には凝集過程における β -シート構造の重要性が考えられているが、これらの結果から β -シート構造への直接的移行よりはむしろ何らかの中間体構造を介した PHF 形成機構が存在するものと考えられる。