29【P1】Ⅰ-078

tauタンパク質に存在する微小管結合ドメイン内フラグメントの溶液構造解析(2)

○時政 真理[1], 箕浦 克彦[1], 平岡 周子[1], 友尾 幸司[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にはtauタンパク質がPHF(Paired Helical Filaments)という異常線維の形態をとって蓄積する。この蓄積には類似のアミノ酸配列が４回繰り返された構造を有する微小管結合部位(Microtubule Binding Domain;MBD)が関与していると考えられている。通常水溶性のランダム構造をとる tau タンパク質は、PHF 形成時には不溶性のフィラメント構造に変化するが、その構造変化の詳細は不明である。我々は PHF 形成に関する知見を得るために、CD、NMR スペクトル及び分子力学計算を用い MBD の各フラグメント(R1～R4)の溶液中での立体構造解析を行っている。今回は、MBD の 2 番目のフラグメントの部位変異体(R2-K7P)についてトリフルオロエタノール(TFE)中での立体構造解析を行った。

【実験・結果】R2-K7P の CD スペクトルは、R3 と同様に水溶液中ではランダム構造をとっているが、TFE 濃度の上昇に伴ってα－ヘリックス含量が増加する CD カーブを示した。その溶液構造解析を各種 NMR スペクトルの測定により解析している。まず、プロトンシグナルの帰属並びに距離・角度情報の収集は DQF-COSY,TOCSY,NOESY スペクトルの解析より行った。現在、CNS プログラムを用いた立体構造解析を進めており、これまでに解析した各種フラグメントデータと比較し、それぞれの立体構造と自己凝集能について考察する。

	10									20									30
R2-K7P	**V**	**Q**	**I**	**I**	**N**	**K**	**P**	**L**	**D**	**L**	**S**	**N**	**V**	**Q**	**S**	**K**	**C**	**G**	**S**	**K**	**D**	**N**	**I**	**K**	**H**	**V**	**P**	**G**	**G**	**G**	**S**
R2	**V**	**Q**	**I**	**I**	**N**	**K**	**K**	**L**	**D**	**L**	**S**	**N**	**V**	**Q**	**S**	**K**	**C**	**G**	**S**	**K**	**D**	**N**	**I**	**K**	**H**	**V**	**P**	**G**	**G**	**G**	**S**
R3	**V**	**Q**	**I**	**V**	**Y**	**K**	**P**	**V**	**D**	**L**	**S**	**K**	**V**	**T**	**S**	**K**	**C**	**G**	**S**	**L**	**G**	**N**	**I**	**H**	**H**	**K**	**P**	**G**	**G**	**G**	**Q**