

29【D】1640

タウ蛋白質の異常凝集の分子機構の in vitro 構造解析
Analysis of abnormal aggregation mechanism of tau protein

○友尾 幸司¹(¹大阪薬科大学)

アルツハイマー型痴呆症患者における脳内の病理学的特徴としては、神経細胞死とPHFと呼ばれる不溶性線維の蓄積が挙げられる。Tau蛋白質は、通常、神経細胞で軸索輸送などの役割を有する微小管の伸長を促進する機能を有するが、異常にリン酸化を受け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。本研究では、痴呆症発症機構の解明を目的として、Tau蛋白質中に存在する微小管結合ドメイン(MBD)に着目し、未だ明らかではないTau蛋白質の重合体形成能について、蛍光測定などの分光学的手法を用いて解析を行った。

MBDは、アミノ酸配列が類似した30残基程度のポリペプチドが4回繰り返した構造をとる。このMBD-wild体、および前頭側頭型痴呆(FTDP-17)に見られる変異型MBD(S305N、P301L、N279K)をHis-tag融合蛋白質として大腸菌より大量発現させ、重合体形成能について解析を行った。その結果、MBDのwild体、および変異体の重合能には差があり、特に、P305N変異型が最も大きかった。さらに、4種の繰り返しポリペプチドを化学合成し、それぞれの重合能の差異について同様の解析を行った結果、高いアミノ酸配列の相同性にもかかわらず、重合体形成能には大きな差が確認された。種々の解析の結果、これらの物性の違いは、その構造の柔軟性に起因することが示唆された。