

29-0070 W131-6

トランスサイレチンの立体構造変化とアミロイド形成

○水口 峰之¹, 竹内 誠¹, 松原 公明¹, 五十嵐 行平¹, 松浦 篤志¹, 森 佳洋¹, 篠田 裕之¹, 河野 敬一² (¹富山医薬大薬,²北大院理)

【目的】トランスサイレチンは 127 アミノ酸残基からなる β シート構造に富んだタンパク質であり、生理的条件下では四量体として存在している。トランスサイレチンはアミロイド線維となることで老人性全身アミロイドーシスを引き起こすと考えられている。また、このタンパク質の変異体はアミロイド病の一種である家族性アミロイドポリニューロパチーの原因となることが知られている。トランスサイレチンのアミノ酸配列に病原性のあるアミノ酸変異が導入されると、トランスサイレチンが天然の立体構造を失いアミロイド線維となることでアミロイド病を引き起こす。これまでに 90 種類以上のトランスサイレチン変異体が発見されているが、そのほとんどは家族性アミロイドポリニューロパチーの原因となる変異体である。本研究では、アミロイド線維を形成するトランスサイレチンの立体構造変化について調べ、立体構造変化とアミロイド線維形成の関係について研究を行う。

【方法】トランスサイレチンとその変異体は大腸菌による大量発現系を構築し、発現・精製することによって得た。野生型トランスサイレチンと FAP 変異体について核磁気共鳴 (NMR) を用いて重水素交換反応について調べた。また、凝集体が培養神経細胞に及ぼす影響についても検討した。

【結果および考察】アミロイド線維を形成するときにはトランスサイレチンの一部分が共通して不安定化していることがわかった。また、細胞死を誘導する構造物を明らかにした。