

NMR による疾患関連タンパク質の立体構造解析 Structural analysis of disease-related proteins by NMR

水口 峰之¹ (¹富山大学大学院医学薬学研究部)

ゲノムに含まれる遺伝情報は、転写・翻訳の過程を経てタンパク質のアミノ酸配列へと変換される。この過程で生合成されたタンパク質ポリペプチド鎖は適切な立体構造へとフォールディングすることによって機能を発揮する。ポリペプチド鎖は無数にあるコンフォメーションのうち熱力学的に最も安定な立体構造へとフォールディングするが、このフォールディングが正しく行われない場合、すなわちミスフォールディングしたときには、タンパク質は正しい機能を発揮できない。それだけでなく、ミスフォールディングしたタンパク質はアミロイド線維などの凝集体となって重大な病気を引き起こす。タンパク質凝集体が原因で起こる病気の中には、アルツハイマー病や家族性アミロイドポリニューロパシーが知られており、アルツハイマー病ではアミロイドペプチド、家族性アミロイドポリニューロパシーではトランスサイレチンの凝集体が重要な原因の一つと考えられている。我々は、アミロイド線維ができるのはなぜか、アミロイド線維形成を抑制するためにはどうすればよいのか、といった問題点に対して核磁気共鳴法(NMR)などの物理化学的手法を用いて研究を行っている。また、ヒトゲノム計画が完了した現在においては、立体構造が未知のタンパク質について網羅的に立体構造を決定し機能解析を行うことは重要な研究課題であると広く認められている。我々は、NMRを用いた立体構造解析も行っており、オートファジー関連タンパク質 MAP-LC3 などの立体構造決定に成功している。これらのタンパク質立体構造が関連する研究課題に対して生命融合科学教育部でどのように取り組んでいるのかを紹介したい