

○水口 峰之<sup>1</sup>

<sup>1</sup>富山大院医薬

ポリグルタミン病は、CAGリピートの異常伸長を原因とする常染色体優性の神経変性疾患である。CAGリピートによってコードされたポリグルタミン鎖の異常伸長は、ハンチントン病や脊髄小脳変性症、球脊髄性筋萎縮症などを引き起こす。多くの場合、異常伸長したポリグルタミン鎖をもつ変異タンパク質が細胞核に移動し、凝集して神経細胞死を起こすと考えられている。

Polyglutamine tract binding protein-1 (PQBP-1)は265残基のタンパク質で、WWドメイン、極性ドメイン、C末端ドメインの3つのドメインをもつ。PQBP-1は脳の神経細胞で多く発現しており、海馬や小脳皮質、嗅球に多く存在する。細胞内では、PQBP-1は核に局在しRNAポリメラーゼIIやスプライソソームの構成要素であるU5-15kDと相互作用している。PQBP-1は、WWドメインでRNAポリメラーゼIIと相互作用し、C末端ドメインでU5-15kDと相互作用している。これらの知見から、PQBP-1は転写とスプライシングのコネクターであると考えられている。

我々はNMRとX線結晶解析によってPQBP-1の立体構造を調べた。その結果、PQBP-1が長大なディスオーダー領域をもつ天然変性蛋白質であることがわかった。本発表では、PQBP-1とU5-15kDの複合体の立体構造解析について発表する。