

29pmL-001

フラグメントペプチドを用いたアポ A-I アミロイド線維形成領域の同定
足立 愛美¹, 辻 耕平¹, 川島 浩之², 重永 章¹, 長尾 耕治郎¹, 赤路 健一²,
大高 章¹, ○齋藤 博幸¹(¹徳島大院薬,²京都薬大)

【目的】HDLの主要構成タンパク質であるアポ A-Iには多くの遺伝子変異が知られており、26番目のグリシンがアルギニンに置換されたG26R変異は家族性アミロイドーシスの原因となる。我々は最近、アポ A-Iアミロイドの組織沈着領域であるN末1-83残基フラグメントが強いアミロイド線維形成性を有し、さらにそのG26R変異が線維形成を著しく促進することを見出した(JBC 288, 2848, 2013)。今回、N末1-83残基中の線維形成領域の同定とG26R変異の局所領域への影響を検討するため、アポ A-Iフラグメントペプチドの作製とそれらの線維形成性の比較を行った。

【方法】アポ A-Iの1-43, 44-65, 66-83及び1-43/G26RペプチドをFmoc合成法により作製し、それらの凝集性や線維形成性をチオフラビンTやANSなどの蛍光測定により比較した。また、ATR-FTIR測定により二次構造評価を、原子間力顕微鏡によりアミロイド線維観察を行った。

【結果】既に報告されている線維形成領域を含む44-65ペプチドに加えて、1-43ペプチドが強い線維形成能を有することが明らかとなった。また、これらのペプチドで線維特有のβ構造への転移が観察された。一方、66-83ペプチドではβ構造転移や線維形成はみられなかった。さらに、1-83フラグメントの場合と同様に、G26R変異は1-43ペプチドの線維形成を著しく促進した。

【結論】アポ A-IのN末1-43残基領域が強いアミロイド線維形成性を有することが初めて明らかとなり、さらに、G26R変異による線維形成促進はこの領域に対する局所的な効果であることが示唆された。