

# 28V-am06S

## Amyloid- $\beta$ と脂質膜の相互作用に対する膜曲率の影響

○杉浦 裕樹<sup>1</sup>, 池田 恵介<sup>1</sup>, 中野 実<sup>1</sup> (<sup>1</sup>富山大院薬)

【序論】アミロイド  $\beta$  タンパク質(A $\beta$ )の凝集・線維形成がアルツハイマー病の発症に関与していると考えられている。脂質膜が A $\beta$  の凝集を促進すると報告されており、A $\beta$  と脂質膜との相互作用に、脂質膜の電荷や相状態、組成などの関与が示唆されているが、その詳細なメカニズムは未だ解明されていない。本研究では、A $\beta$ -脂質膜間相互作用に膜の曲率が重要な役割を担っていることを新たに発見した。

【実験方法】DMPC (電荷 0, T<sub>m</sub>=24°C)、POPC (電荷 0, T<sub>m</sub>=-2°C)、POPG (電荷-1, T<sub>m</sub>=-2°C)を用いて、小さな一枚膜ベシクル(SUV, 粒径~30nm)と大きな一枚膜ベシクル(LUV, 粒径~100nm)を調製した。A $\beta$  と脂質膜との結合を、40 アミノ酸残基の A $\beta$ (1-40)の 10 番目のチロシン残基をトリプトファン残基に置換したタンパク質(A $\beta$ [Y10W])の蛍光の脂質膜添加後の強度および最大波長の変化から結合を評価した。また、円偏光二色性スペクトル(CD)測定により A $\beta$  の二次構造変化を、チオフラビン T(Th-T)蛍光測定により線維形成を評価した。

【結果・考察】過去に A $\beta$  との結合が報告されている DMPC, POPG 膜について、SUV には A $\beta$  の結合が確認されたが、LUV には A $\beta$  が結合しなかった。また、POPC 膜では SUV, LUV 共に結合が見られなかった。以上のことから、結合には脂質膜がゲル相であることや負電荷を持つことに加えて、膜の曲率が大きいことが必要であることが分かった。CD スペクトル測定から、脂質膜へ結合することで A $\beta$  の二次構造が変化し、DMPC-SUV では、膜上で A $\beta$  が  $\alpha$ -ヘリックスリッチな構造を形成するのに対し、POPG-SUV では、Protein/Lipid 比の増大に伴い  $\alpha$ -ヘリックス構造から  $\beta$ -シート構造へ変化した。Th-T 蛍光測定から、脂質膜存在下で線維形成が促進され、膜上での A $\beta$  密度が高いとより促進されることが明らかとなった。