

28V-am05

NMR法を用いたアミロイドβペプチドと小胞体シャペロンとの相互作用解析
○矢木 真穂^{1,2}, 加藤 晃一^{1,2} (1自然科学研究機構・統合バイオ, 2名市大院薬)

【目的】アルツハイマー病やパーキンソン病をはじめとする神経変性疾患の多くは、タンパク質の異常な凝集体が神経組織に蓄積することによって引き起こされると考えられている。最近、分子シャペロンがアミロイドβ (Aβ) やαシヌクレインといった神経変性疾患関連タンパク質の凝集抑制に寄与していることが報告されており、分子シャペロンとこれら疾患関連タンパク質の相互作用および凝集抑制メカニズムに注目が集まっている。そこで本研究では、小胞体シャペロンであるプロテインジスルフィドイソメラーゼ (PDI) をモデル系として、NMR分光法を用いて分子シャペロンとAβとの相互作用の構造基盤を解明することを試みた。

【方法】NMR解析に必要な¹⁵Nおよび¹³C標識を施した酸化型・還元型PDIの基質結合ドメインおよびAβ(1-40)を大腸菌発現系を用いてそれぞれ調製した。AβをPDI溶液に、またPDIをAβ溶液に添加した際のNMR測定を行い、両者の相互作用様式を解析した。

【結果および考察】NMR解析の結果より、Aβはアミノ酸配列の中央に位置する疎水性残基クラスターを介して、PDIの基質結合部位に結合し得ることが明らかとなった。ただし、この結合はPDIの活性部位の酸化還元状態に依存しており、基質結合部位の疎水性パッチが溶媒に露出した酸化条件下においてのみ相互作用が観察された。このことから、PDIは疎水性相互作用を介して、Aβ重合のコアとなる疎水性領域を認識してこれを捕捉し、Aβの凝集を抑制し得ることが示された。