

27L-pm06S

アポ A-I Iowa 変異は脂質膜上でのアミロイド形成を促進する

○水口 智晴¹, 緒方 風夏¹, 三河 志穂¹, 馬場 照彦², 島内 寿徳³, 斎藤 博幸^{1,4} (¹徳大院薬, ²産業技術総合研究所, ³岡大院環境生命科学研究所, ⁴徳大院医歯薬学研究所)

【目的】HDL 構成タンパク質であるアポ A-I の Iowa (G26R) 変異は、アミロイドーシス発症の原因として知られている。その組織沈着領域である N 末 1-83 残基フラグメント (アポ A-I 1-83) には、N 末側および中央部の 2 ヶ所の線維形成領域が存在し、Iowa 変異はアポ A-I 1-83 フラグメント中の N 末側領域の線維形成を著しく促進することを報告している。今回、脂質膜環境でのアポ A-I 1-83 フラグメントの線維形成性について評価を行った。

【方法】アポ A-I 1-83 フラグメントは大腸菌発現系により作製した。脂質膜としては卵黄ホスファチジルコリンからなる small unilamellar vesicle を用いた。アポ A-I の脂質膜結合性を等温滴定型カロリメトリー (ITC) により、ヘリックス構造の安定性を円偏光二色性 (CD) によりそれぞれ測定した。

【結果・考察】アミロイド線維結合プローブであるチオフラビン T 蛍光および電子顕微鏡観察から、脂質膜の存在はアポ A-I 1-83 の線維形成を強く阻害するが、Iowa 変異体では線維形成能を維持していることが示された。Iowa 変異は 1-83 フラグメントの脂質膜結合性に大きく影響しないが、N 末側線維化領域の脂質膜結合に伴うヘリックス形成を低下させた。さらに、Iowa 変異は脂質膜上でのアポ A-I 1-83 フラグメントのヘリックス構造を著しく不安定化することが明らかとなった。以上の結果から、1-83 フラグメント中の線維形成領域は、脂質膜上においてヘリックス構造が安定化されることにより β 構造転移・線維形成が阻害されるが、Iowa 変異体ではこのヘリックス形成性・安定性の低下により脂質膜環境においても線維形成能を有すると考えられた。Iowa 変異は、水溶液中のみならず細胞脂質膜上でのアミロイド線維形成においても重要な役割を果たしていることが示唆された。