

22PO-am115

α -Synuclein 単量体および多量体におけるタンパク質構造と線維形成速度変化の解析

○村田 拓哉¹, 栃尾 尚哉¹, 楯 直子¹ (¹帝京大薬)

【目的】神経変性疾患であるパーキンソン病は、 α -synuclein (α -syn)の線維化が原因とされている。また、家族性パーキンソン病患者では α -syn 遺伝子の変異が見つかっている。 α -syn は細胞内において構造をもたない単量体と安定な構造をとる四量体などの多量体として存在していると考えられている。しかしながら、多量体における構造は不明な部分も多く、単量体と多量体の構造の違いが線維形成に与える影響も明らかになっていない。そこで本研究では α -syn 単量体および多量体の二次構造と線維形成速度を解析し、 α -syn 線維形成メカニズムの解明を試みた。

【方法】大腸菌にて α -syn を発現させて、 α -syn の単量体および多量体を精製した。円偏光二色性測定により、単量体および多量体の二次構造を計測し、チオフラビン T アッセイにより、線維形成を解析した。

【結果・考察】 α -syn 単量体と多量体ともにランダムコイル様の構造でほとんど違いがないことが明らかとなった。線維形成については、単量体に比べて多量体の線維形成の開始が遅いことが観察された。さらに単量体と多量体の混合物の線維形成を調べると線維形成の開始は単量体のみと同じであり、線維形成の開始には単量体が重要であることが示唆された。また 6 種類の変異型 α -syn (A30P、E46K、H50Q、G51D、A53E、A53T)の単量体および多量体の構造はいずれもランダムコイル様で野生型とほとんど同じであった。変異型 α -syn の線維形成測定では特に α -syn (G51D)は単量体、多量体ともに線維形成が速くなり、 α -syn (A53T)は単量体のみ線維形成速度の増加が見られた。今後、変異型 α -syn についても単量体および多量体混在時の線維形成測定を行うことで、各変異型 α -syn 線維形成時にその会合状態が与える影響を明らかにできると期待される。