

22PO-am114

D-アミノ酸への異性化がタウタンパク質の β シート構造転移および線維形成に及ぼす効果の解析

○栃尾 尚哉¹, 村田 拓哉¹, 楯 直子¹ (¹帝京大薬)

【目的】近年、加齢に伴いL-アミノ酸がD-アミノ酸に異性化する現象が複数のタンパク質中で発見されている。アルツハイマー病(AD)の特徴である神経原線維の主要構成タンパク質であるタウについても、AD患者脳内においてD-アミノ酸が見出されている。しかし、タウの線維化とD-アミノ酸への異性化との関係は不明であった。本研究では、タウの線維形成の主体である微小管結合領域(R2およびR3)の立体構造および物性にD-アミノ酸が及ぼす効果を解析し、D-アミノ酸への異性化がタウの線維化に及ぼす影響を追究した。

【方法】タウの微小管結合領域R2(Val275-Ser305)、R3(Val306-Gln336)について、野生型およびD-アミノ酸含有型を対象として、円偏光二色性測定(CD)による構造解析およびチオフラビンT(ThT)アッセイによる経時的な線維形成計測を行った。

【結果および考察】野生型あるいはD-アミノ酸含有型のR2ペプチド群は、ランダムコイルから β シートへの時間依存的な構造転移とそれに続く線維形成を示した。R2に関して、Asp283とAsp295のそれぞれのD体への異性化により、 β シート形成と線維形成の速度は野生型より遅くなった。R3ペプチド群も β シートへの構造転移と線維形成を示した。R2のAsp283に一次構造上、相当するR3のAsp314のD体への異性化により、 β シート転移および線維形成速度は野生型より早くなった。またSer316とSer324の異性化は線維形成速度を大きくし、一方、Ser320の異性化は線維形成速度を小さくした。本研究結果は、R2またはR3の部位特異的なD体への異性化が、AD発症につながるタウの線維化に関与している可能性を示唆した。