

提出日：平成 29 年 5 月 10 日

平成 28 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

(2) 研究成果の概要

課題名	天然変性アミロイド蛋白質の多形構造形成に関する NMR 解析		
研究代表者	氏名	西村 千秋	
	所属機関名・部局名	帝京平成大学・薬学部	
	職名	教授	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)	<input type="radio"/>	共同研究員	
	<input type="radio"/>	超高磁場NMR 共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	客員フェロー	
蛋白研受入担当教員名	後藤 祐児 教授		
<p>α シヌクレインはパーキンソン病の原因タンパク質であり、その蛋白質が固体化したアミロイドや毒性を持つオリゴマーが、神経細胞を脅かすことにより発症すると考えられている。その α シヌクレインは天然変性蛋白質であり、生理的な条件下であっても特定の構造を形成せず、ほとんどランダムコイル様にほどこしている。本研究は、そのほどこしている構造の中で、少し構造形成している残存構造を NMR を用いて調べ、その残存構造がアミロイドやオリゴマーの構造形成につながっていることを示すものである。</p> <p>野生株を用いて、15°CpH7 の生理的な条件下で、主鎖の CA、CB、CO、NH、N のシグナル帰属を行い、化学シフト値をもとめて 2 次構造の量を $\delta 2D$ で計算した。N ドメイン、NAC 領域、C ドメインのそれぞれ両端の領域で、若干の β 構造が観測された。ドメインの中では、NAC 領域で最も多い β 構造を残存構造として観測できた。</p> <p>家族性パーキンソン病に見られる A30P と A53T 変異の α シヌクレイン変異体は、前者は野生株よりも遅く、後者は野生株よりも速く、アミロイド線維を作る (Conway et al., PNAS, 2000)。そこで NMR を用いて両変異体に特徴的な溶液中の残存構造を、野生株と比較して調べた。A30P では、アミノ酸変異をした領域で大きな化学シフト変化が観測された。一方 A53T では、異核 NOE とアミドプロトンの交換の結果から、N ドメインと C ドメインにおいて、より抑制された残存構造が存在しており、両ドメインが相互作用している可能性が示された。これらの結果より、A30P では野生株よりも多くの β 構造の傾向が化学シフトから観測されたが、おそらく非自然的 β 構造であり、アミロイド線維形成に向かう β 構造が形成されるのには、さらに時間がかかるものと考えられた。一方 A53T は、N ドメインに存在する β ヘアピンになると考えられる領域の変異であり、この変異によって β ヘアピン領域の構造がさらに形成され、同時に C ドメイン領域の β 構造も、より多く形成されることより、A53T 変異はアミロイド構造の形成を野生株よりも速くにさせると結論した。</p>			

※本様式は、“拠点事業成果報告”として、拠点ホームページにて公開させていただく予定です。

※必ず A4 用紙 1 枚におさめて下さい。 ※提出期限：平成 29 年 5 月 19 日（金） ※提出の際は PDF 変換して下さい。

※提出先：大阪大学蛋白質研究所拠点プロジェクト班 E-mail: tanpakuken-kyoten@office.osaka-u.ac.jp