

提出日：平成 30 年 5 月 14 日

平成 29 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○)	○	共同研究員	
		超高磁場NMR 共同利用研究課題	
		クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題	
		客員フェロー	
蛋白研受入担当教員名	後藤 祐児 教授		
<p>α-シヌクレインは揺らぎ構造の大きい天然変性蛋白質であり、その残存構造の解析をこれまで行ってきた。アミドプロトン交換などの方法により、家族性パーキンソン病に見られる A30P と A53T の残存構造に違いがあるかを特に調べてきたが、その違いが少しはっきりとしてきた。温度を 15°C の一定条件でこれまで解析してきたが、二つの変異体の構造の結果はほぼ変性状態で同じだった。しかし温度を変化させて測定すると、二つの変異体の結果に違いが見られた。A53T の方の残存構造が、温めた時に多くできるように観測された。</p> <p>実際にはアミドプロトンの交換を、交換の起こる割合とその速度定数の比で分けて考えた。C ドメインでの交換の割合を温度 25°C と 15°C で比べると、A53T の方が野生株よりも 25°C での交換の起こる割合が大きかった。また速度定数 k_{ex} で比較すると、N ドメインと C ドメインにおいて、速度定数の比が小さくなる残基が A53T で顕著に見られた。このように、温度 15°C における観測だけでは A53T と野生株の違いは少なかったが、15 と 25°C で測定してみると A53T は野生株よりも高温で安定化する構造が、特定の領域で存在することがわかった。この結果は、これまで示した 15°C でのアミドプロトン交換の結果よりも変異体間で違いが顕著であり、N ドメインと C ドメインの相互作用の可能性を示した。高温で安定化と考えるのは一般に難しいように思われるが、例えば 2 量体を形成しながらお互いに相互作用して構造形成をしていく場合に、この仮説が考えられる。A53T は、ヘリックス傾向の高いアラニンから β 構造傾向のスレオニンへの変異であり、N ドメインに存在する β ヘアピン部分と予期される部分の変異であることから、この変異によって β ヘアピン構造が速くに形成され、それに引き続いて NAC 領域の β 構造も速くに形成されることが考えられた (Yu et al., 2015)。これらの残存構造の解析より、A53T 変異はアミロイド構造形成を野生株よりも速くさせることと結論した (Flagmeier et al., 2016)。一方同様に考えていくと A30P では 25°C と 15°C での交換の速度定数の比が野生株よりも 40-60 番と C ドメインの領域において若干高かった。このことは、A30P のアミロイド形成は野生株よりも遅いことを支持する (Lemkau et al., 2012)。メカニズムとしてはプロリンはターン構造を作る傾向にあるが、β 構造には不向きであるからかもしれない。</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 30 年 5 月 18 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