

提出日：2019年5月14日

平成30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シヌクレインはアミロイドを形成しパーキンソン病を誘発する。アミロイド形成能に変化を与える と報告された A30P と A53T 変異体は家族性パーキンソン病の患者に見られる。本研究では溶液 NMR を使って解析し、アミロイドを形成する前段階において野生株と変異体で構造に違いがあるかを調べた。</p> <p>CLEANEX-PM 法を用いると、天然変性蛋白質の速いプロトン交換でも、ある程度は追跡できる。そ の結果より、αシヌクレインでは C ドメインにおいて残存構造があると考えてきた。しかしながら、C ドメインには酸性残基が 15 残基も存在するところがあり、その影響で環境として pH が低くに保たれ、 見かけの交換速度が遅くに見える可能性が、シグナル強度などの別の測定により考えられた。</p> <p>そこで、CLEANEX-PM により得られた交換速度定数を異なる温度で求め、その比の値によって蛋白 質構造の揺らぎの増加や構造形成の増加を評価した。A30P の変異によって、C ドメインの一部の揺らぎ 構造の増加が導かれた。また一方、変異の部位を含む N ドメインの一部では、両変異体において構造化 の上昇が観測された。この部分の初期の構造化によって線維の核形成速度が上昇すると考えられた。</p> <p>シグナル強度が上昇する場合、その部位の揺らぎが上昇したと考え、シグナル強度を解析した。A30P において C ドメインの一部で揺らぎ構造が上昇した。シグナル強度を測定し、温度を変えた時のシグナ ル強度の比を求めた。シグナル強度の比からも、両変異体において C ドメインの広い領域で揺らぎの増 加が観測された。さらに A30P において、N ドメインの一部の安定化と揺らぎ構造の上昇が見られた。</p> <p>シグナル強度の変化値の標準偏差を求めた。その結果 A30P の C ドメインにおいて、最も大きなシグ ナル強度のランダム度を観測した。即ちこの C ドメインで、最も大きな揺らぎ構造も見られていたこと より、シグナル強度の変化がバラバラであれば、分散度が高くなり揺らぎ構造が増加すると考えた。</p> <p>このようにアミロイドを形成する前段階の溶液構造中でも野生株と変異体間で構造の差が見られた。N ドメインの変異の影響が C ドメインに観測されたので、構造または複合体形成のあることが示された。</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：令和元年 5 月 17 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