



線維前駆中間体の観察によるアミロイド線維の伝播 およびその発現機構の解明

茶谷絵理

神戸大・院理・化学

アミロイド線維は、タンパク質のミスフォールディングが引き金となり生成する凝集体の一種である。その生体内沈着は、アルツハイマー病など数多くの重篤な疾患の発症や進行に関与するため、アミロイド線維の性質や形成機構には強い関心が寄せられている。なかでも興味深いのは、自らの末端構造を鋳型として周囲の正常タンパク質をアミロイド構造へと変換させる「伝播性」である。アミロイド線維の形成は、核形成とそれに続く成長の二段階で進行するが、一旦核が生成すると伝播性を獲得し、アミロイド線維は爆発的に増殖する。しかしながら、核の出現量は極めて少量で直接的な観察が困難なため、タンパク質レベルでの機構解明には長く手がつけられてこなかった。

我々は、インスリンをモデルタンパク質として、アミロイド線維の核形成メカニズムの解明に取り組んできた。核形成の過程では、何らかのタンパク質会合が進行していることが予想されるものの、アミロイド線維が増殖するまでのタンパク質の動態は検知できないケースがほとんどである。そこで我々は、核が出現するまでのタンパク質分子の集合化および構造発達プロセスを理解するために、線維形成反応において、伝播性が発現する以前のタンパク質会合体である「線維前駆中間体」を大量に安定蓄積させたいうで解析するという切り口から、核の構造的な実体と構造化メカニズムの解明に取り組んだ。

インスリンは、酸性・高温条件下でアミロイド線維を容易に形成するが、本研究ではこの条件にさらに高濃度の塩を追加した。その結果、アミロイド線維に比べ会合数が小さく、内部構造も未成熟な線維前駆中間体が過渡的に大量蓄積する様子の観察に成功した。さらに観察を続けたところ、線維前駆中間体が成熟化し、アミロイド線維に特有の構造伝播性が発現することがわかった。さらに、小角X線溶液散乱測定を主とした線維化過程の時分割測定からは、線維前駆中間体が柱状構造であること、さらに、線維前駆中間体が自己集積したうで構造発達し、アミロイド線維の基礎構造が完成することを明らかにすることができた。アミロイド線維の核形成反応には、秩序性のあるタンパク質の集合構造形成と、その内部や界面でのさらなる構造転換が重要な役割を担うことが予想される。

以上の研究から、これまで捉えどころのなかった核構造の特徴および形成メカニズムの一端を掴んだ。核の形成過程を直接観測した例は極めて少なく、本研究で見出された線維前駆中間体を経由した核形成スキームは、アミロイド線維形成の基本機構を理解するうで重要な糸口になると思われる。アミロイドーシス治療は、発症前の診断や治療が困難であり、対症療法に頼るのが実情であるが、今後も工夫を重ねながら研究を展開することで、病理の分子論的核心に近づき、早期診断および戦略的な治療の開発に貢献できるようチャレンジしたいと考えている。

- 【文献】 1. Chatani, E.[†], Inoue, R.[†], Imamura, H., Sugiyama, M., Kato, M., Yamamoto, M., Nishida, K., Kanaya, T. ([†]equally contributed) (2015) *Sci. Rep.* 5, 15485
2. 茶谷 絵理 (2015) *生化学* 87, 292-297
3. Chatani, E., Imamura, H., Yamamoto, N., Kato, M. (2014) *J. Biol. Chem.* 289, 10399-10410