

アルツハイマー病の原因たんぱく質

結晶構造の一部決定

阪大 アミロイド組織化解明

科学・海外技術

大阪大学大学院工学研究科の高野和文助教(科学技術振興機構さきかけ研究員)らは、アルツハイマー病の原因たんぱく質であるアミロイドベータ(Aβ)の構造変化にかかわる結晶構造の一部を決定した。逆平行βシート(同じポリペプチドが反対向きに並んだシート)でAβが構造転移し、アミロイド繊維化する際の初期構造の可能性がある。Aβのアミロイド繊維化の仕組みの解明や、繊維化の阻害剤開発などに役立つ可能性があるとみている。

阻害剤開発に期待

Aβは膜貫通たんぱく質であるアミロイド前駆体たんぱく質(APP)の一部が酵素によって切り出されて形成される。Aβは最初はらせん構造をとっているが、凝集性が高く、これまで繊維化の過程など、その後の構造変化はつかめていなかった。実験ではAβの凝集を避けるため、超高温熱菌由来たんぱく質(リボヌクレアーゼH)の末端にAβの後半部(アミノ酸配列の28-42番)を結合させた。リボヌクレアーゼHの構造安定性を利用しAβの後半部を結晶化し構造を決定した。今後はAβの全体の構造決定にもつなげる。アミロイド繊維はアルツハイマー病の脳内で見られる老人斑の主成分。病気の原因としては、アミロイド繊維とする説や繊維化する前のAβが

原因とする説もあり病気になる仕組みはよく分かっていない。構造の安定したたんぱく質と組み合わせる構造解析する手法は、繊維化のたんぱく質の凝集が起こっている牛海綿状脳症などの疾病の仕組みの解明や阻害剤開発に役立つことが期待できる。成果は千里ライフサイエンスセンター(大阪府豊中市)で開催される「たんぱく質関連領域」合同シンポジウムで15日発表する。