

NMR 法によりアルツハイマー病の初期過程にアミロイドタンパク質に起こる新たな構造変化とその伝播に迫る

TAO ヘルスライフファーマ株式会社技術顧問、星美奈子准教授（京都大学大学院医学研究科・先端医療振興財団客員上席研究員）は、University of Illinois at Chicago の Yoshitaka Ishii 教授および National Cancer Institute at Frederick の Ruth Nussinov 主任研究員のグループとの共同研究を行い、アルツハイマー病の患者脳において、老人斑の中でも特に疾患初期に蓄積すると考えられるタイプに固有と考えられる繊維状アミロイド β ($A\beta$) タンパク質の新たな立体構造を発見しました。

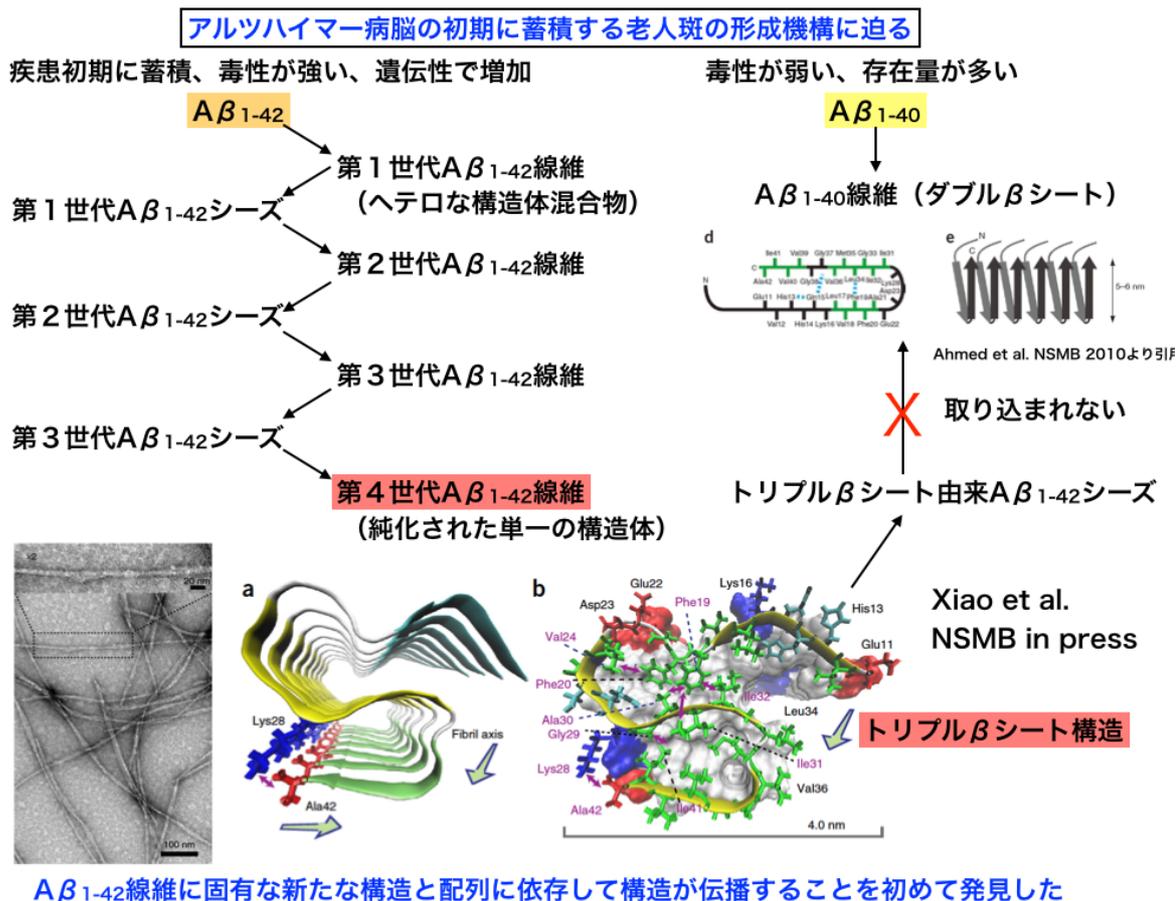
研究者からのコメント

これまで構造生物学にとってハードルが高かった42残基 $A\beta$ の繊維状凝集体に対して NMR 構造解析に成功しただけではなく、アルツハイマー病の初期過程において、プリオン病で認められるような構造の伝播が、配列に依存して起きている可能性を示しており、未だ殆どがブラックボックスであるアルツハイマー病発症の初期過程に迫る手がかりを拓いた大きな成果です。

概要

アルツハイマー病は、40から43残基の長さを持つ $A\beta$ ペプチドが集合し毒性を持つことで発症すると考えられています。 $A\beta$ は、ペプチド自身が複数の種類があること、環境に応じて様々な集合体を作り、その機能が異なることから、構造解析が最も必要とされながらも、最もハードルが高い領域の1つと考えられています。今回、サンプル調製を工夫することで、 $A\beta$ の中でも42残基のもの ($A\beta_{1-42}$ と記載) だけが形成出来る、トリプル β シートという新たな立体構造を固体 NMR によって明らかにすることに成功しました。

非常に興味深いことにこのトリプル β シート構造は、 $A\beta_{1-42}$ だけが形成出来、 $A\beta_{1-40}$ では形成出来ないだけでなく、この構造を $A\beta_{1-42}$ に加えればこれを鋳型に同じ構造体を作るのに対して、 $A\beta_{1-40}$ ではこの構造を鋳型には出来ないことが解りました。



今回の論文の意義と概略

これまで、Aβ₁₋₄₂の方がAβ₁₋₄₀に比べて凝集体を形成しやすいこと、形成された凝集体の毒性が高いことが解っており。さらに、疾患初期に認められる老人斑ではAβ₁₋₄₂から形成されていること、遺伝的な家族性のアルツハイマー病ではAβ₁₋₄₂の形成効率が高まることなど、Aβ₁₋₄₂の方がより発症を促進している可能性が示唆されてきましたが、それが分子レベルではどういう違いをもたらしているかは全く解りませんでした。本成果は、その違いについて初めて分子レベルで解き明かすことに成功しました。さらにそれだけではなく、Aβ₁₋₄₂による構造はAβ₁₋₄₀に伝播されないことを初めて明確に示したことで、アルツハイマー病の初期において、1カ所で凝集が起きれば、配列に依存して構造が増幅されていく可能性を提示しました。アルツハイマー病脳ではそもそもなぜ凝集が開始するのか、どこで開始するのかなど殆ど解らない中で、今後、初期過程に迫る大きな手がかりを与えたと考えられます。また、凝集阻害剤を将来的に治療薬あるいは予防薬としてデザインする上でも、重要な知見となります。

以上