

様々な条件下におけるパーキンソン病発症と関係する蛋白質 α -シヌクレインの X 線小角散乱測定

Small-Angle X-Ray Scattering Measurements of α -Synuclein, a Protein Related to the Pathogenesis of Parkinson's Disease, under Various Conditions

藤原悟, 西久保開, 長谷川真保, 横谷明徳

(国) 量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門 量子生命科学研究所
〒319-1106 茨城県那珂郡東海村白方 2-4

Satoru FUJIWARA,* Kai NISHIKUBO, Maho HASEGAWA, and Akinari YOKOYA
Institute for Quantum Life Science, Quantum Life and Medical Science Directorate,
National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology
2-4 Shirakata, Tokai, Naka, Ibaraki 319-1106, Japan

1 はじめに

パーキンソン病は、アルツハイマー病に続く患者数の神経難病で、高齢になるほど発症率が高くなるため、急速に超高齢化社会を迎えつつある現在、その治療や予防は社会的にも重大な関心事である。パーキンソン病発症には、神経細胞末端に数多く存在する α -シヌクレイン(α Syn)と呼ばれる蛋白質の線維状異常凝集体(アミロイド線維)形成が深く関係するといわれている。パーキンソン病発症機構解明には、 α Synのアミロイド線維形成機構の解明が重要である。アミロイド線維形成は、蛋白質の(部分)変性が引き金となって起こる。 α Synは天然変性蛋白質であり、溶液中では、単量体として存在する。従って、 α Synは、そのまま凝集開始の引き金がかかった状態にある。 α Syn単量体の構造分布を調べることにより、凝集体形成機構の手掛かりを得ることが期待される。

α Synは、溶液条件の違いによりアミロイド線維のなりやすさが異なることが知られている。特に塩を加えることで線維形成が促進される。我々は、様々な溶液条件下における α Syn野生体の X 線小角散乱実験を行い、塩の有無により構造分布が異なることを示した[1]。一方、 α Synには、家族性パーキンソン病発症と関係する様々な変異体が知られている。これらの変異体は、例えば A30P は線維形成を遅らせ、A53T は線維形成を促進し、G51D では形成された線維の量が少なくなるというように、線維形成に様々な影響を与える。こうした変異体に対して塩の有無の条件下での溶液構造を調べることにより、凝集のしやすさと構造分布の関係について、より詳細な解析が可能となることが期待される。

2 実験

α Syn 野生体並びに上記の変異体 (大阪大学大学院医学研究科・望月秀樹教授グループより提供いただきました。感謝いたします) のそれぞれについ

て、塩 (150 mM NaCl) の有無での X 線小角散乱測定を、20°Cにおいて、BL6A を使用して行った。

3 結果および考察

得られた散乱曲線の Kratky プロットの例を図 1 に示す。野生体とそれぞれの変異体で明らかに散乱曲線が異なっている。特に、塩の有無による散乱曲線の変化の様子が変異体によって異なることがわかる。

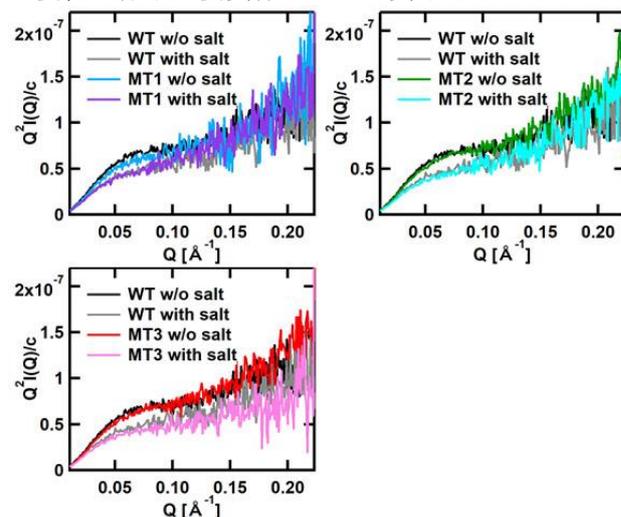


図 1 : 野生体 (WT) 及び 3 種類の変異体 (MT1, MT2, MT3 とする) の散乱曲線の Kratky プロット。

4 まとめ

こうした散乱曲線の違いは、変異体により構造分布が異なることを示唆する。現在、詳細な解析中であるが、構造分布と線維のなりやすさが、どのように相関しているか明らかになることが期待される。

参考文献

[1] S. Fujiwara *et al.*, *J. Mol. Biol.* **431**, 3229-3245 (2019)

* fujiwara.satoru@qst.go.jp