

小角散乱

肥大型心筋症の原因となる変異トロポニン導入筋の X線回折

山口 眞紀¹⁾ 木村 雅子¹⁾ 竹森 重¹⁾ 大野 哲生¹⁾ 渡辺 賢²⁾
湯本 正寿²⁾³⁾ 八木 直人⁴⁾

1)東京慈恵会医科大学・分子生理 2)東京医科大学・細胞生理 3)東京慈恵会医科大学・麻酔科 4)(財)高輝度光科学研究センター

家族性心筋症の原因として様々な筋タンパク質の遺伝子異常が明らかにされているが中でもトロポニンのアミノ酸変異に伴う病態は若年者の突然死の原因として重要である (Mirza et al., J Biol Chem, 280, 28498-28506, 2005 等)。このうち、トロポニンコア部分にあり肥大型心筋症の原因となるトロポニン変異体 Glu244Asp は、心筋細胞の張力発生をカルシウム濃度によらず増大するという特徴をもち、興味深い。

この変異体の張力増大メカニズムを知るために、変異トロポニンの分子動力学解析を行ったところ、変異アミノ酸近傍のトロポニンTとトロポニンI間の側鎖間静電相互作用の異常が検出されたが、全体の分子構造には大きな違いは認められなかった。また、トロポニンIからトロポニンTへの力の伝達は正常だった。これより、Glu244Aspでは、変異部位周辺の局所的な静電結合の異常の結果、収縮時のトロポニンTからトロポミオシンへの信号伝達が増強し、トロポミオシンの構造変化が増大することが収縮増強の原因であることが予測された。

この予測を踏まえ、遺伝子工学的に変異トロポニンTを作成し、それを導入した心筋細胞のX線回折像を取得することにより、トロポニン導入筋の構造的特徴を調べ分子動力学の予測と比較した。

標本には、界面活性剤にて化学的に膜を取り除いた筋線維に変異/野生型トロポニンT溶液を1時間作用させて変異/野生型トロポニンTを導入したものをを用いた。

これらの回折像より、トロポニンの周期と構造を表すトロポニン反射には違いは認められず、分子動力学の予測と合致した。期待されたトロポミオシン反射の違いは検出できなかった。しかし、間接的に細いフィラメントの活性化度合いを反映すると考えられるミオシン層線の弛緩・収縮に伴う強度変化は変異型で増大しており、変異型ではトロポミオシンの構造変化が大きいという分子動力学の予測を間接的に支持した。