

# 肥大型心筋症の原因となる変異トロポニン導入筋の構造解析

## Structure of muscle fiber into which cardiomyopathy-related mutant of troponin T was introduced

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

1)東京慈恵会医科大学・分子生理 2)首都大学東京・健康福祉 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

家族性心筋症を惹き起こす遺伝子異常のうち、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 T 変異体 E244D 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、E244D 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トロポニン T より下流の信号伝達機構の異常を探った。

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、①トロポニン反射の周期と強度には違いは認められず、トロポニンのアクチンフィラメント上での配置には違いがないことがわかった。②また、ミオシン頭部の動きを反映する赤道反射強度変化は、変異型のほうが野生型より大きく、変異型トロポニン T を組み込んだ筋線維ではアクトミオシン相互作用が増強されていることがわかった。これらのことから、変異型トロポニン T を組み込んだ筋線維ではトロポニン T の変異の結果、より大きな構造変化がトロポミオシンに惹起され、アクトミオシン相互作用が増強されていることが示された。