

神経変性疾患の発症に関わるタンパク質ミスフォールディング

利用者：^a慶應義塾大学工学部, ^b分子科学研究所協奏分子システム研究センター
古川 良明^a, 安齋 樹^a, 向山 厚^b, 秋山 修志^b

研究支援者：分子科学研究所 秋山 修志, 向山 厚

【研究目的】

多くの神経変性疾患では、立体構造が異常となった（ミスフォールドした）タンパク質が脳・神経組織において凝集し蓄積していることが知られている。神経変性疾患の発症機序や有効な治療法は明らかでないものの、タンパク質凝集の抑制は疾患の予防・治療戦略の一つとして期待されている。よって、ミスフォールディング機構の解明は、タンパク質の基礎的物性の理解とともに、疾患の治療法開発に向けた応用的展開が可能となる重要な研究題目である。そこで本課題では、X線小角散乱法などを活用し、タンパク質がミスフォールディングする様子を捉えることで、疾患の発症機序について理解することを目的とした。

【成果】

SOD1と呼ばれるタンパク質にアミノ酸変異が導入されると、ミスフォールドした変異型SOD1が運動ニューロン内に蓄積し、神経変性疾患（筋萎縮性側索硬化症）が発症する。本課題では、分子研のナノプラット事業として提供されている「示差走査熱量分析」「円二色性分光分析」「X線小角散乱計測」を最大限に活用し、以下の3点を明らかにした（下図も参照）。まず、SOD1に変異が導入されることで、①タンパク質構造の熱安定性が低下し、②体温付近では二次構造を失ったミスフォールド状態となることが分かった。さらに、ミスフォールディングに伴って、③SOD1のジスルフィド結合が切断され、ループ構造が大幅に揺らぐ姿を捉えることに成功し、SOD1が凝集する機序を明らかにできた。また、このような凝集の機序をもとにして、SOD1のミスフォールディングを抑制する薬剤の同定にも成功している。本課題で得られたほぼ全ての成果は、本事業がなければ成し得なかったものであり、特に、X線小角散乱によるタンパク質の分子形状解析については、単なる装置利用に留まらず、サンプルの調製からデータの解析・解釈に至るまで手厚い支援を受け、上記の重要な成果を得ることができた。なお、以上の研究成果は、3報の原著論文として報告している（*Sci Rep* 2016; *JBC* 2016; *Front Mol Biosci* 2016）。

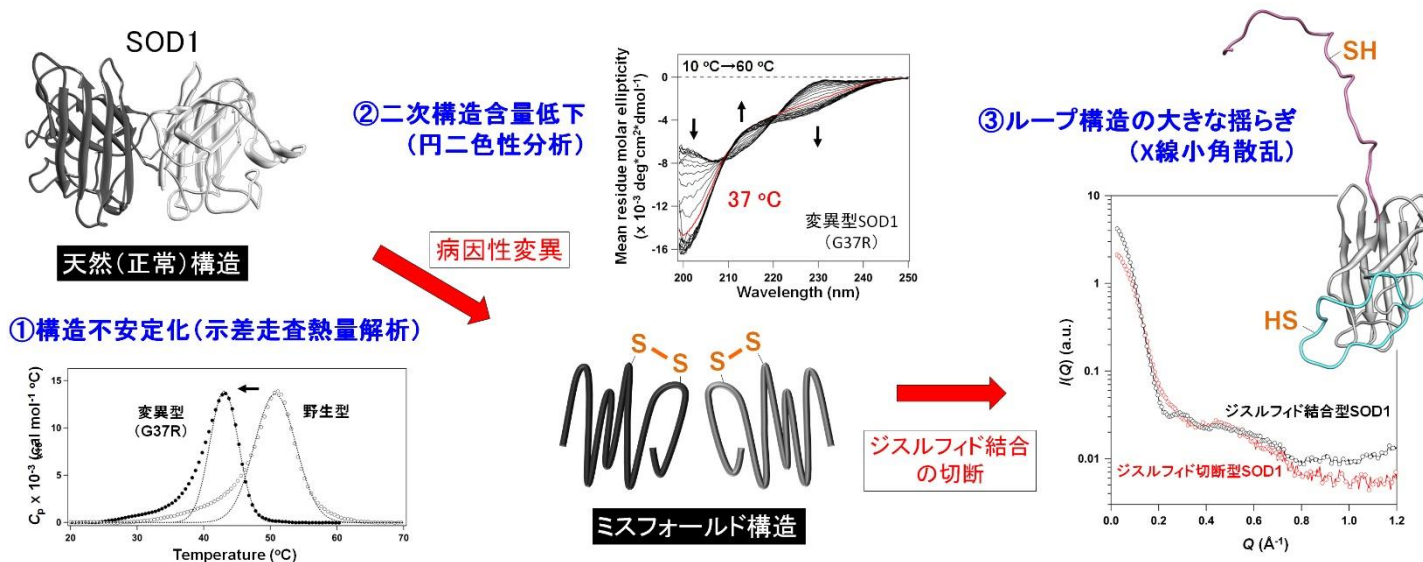


図 本課題で明らかとなった変異型SOD1タンパク質のミスフォールディング機序。

【支援実施機関からのコメント】

実験の技術的サポートに加えて溶液散乱の講習会を実施し、データの解析法、解釈の仕方、成果を論文発表するための戦略（最も重要）...などを統合的に提供しました。これによって利用者（とくに若手研究者）が溶液散乱の魅力に気づき、やる気になってくれたことが秀でた成果に至った最大の理由だと思います。

【参考文献等】

- [1] Y. Furukawa, Y. Suzuki, M. Fukuoka, K. Nagasawa, K. Nakagome, H. Shimizu, A. Mukaiyama and S. Akiyama, *Sci. Rep.* 6, 20576, 2016.
- [2] I. Anzai, E. Tokuda, A. Mukaiyama, S. Akiyama, F. Endo, K. Yamanaka, H. Misawa, Y. Furukawa, *Protein Sci.* 26, 484-496, 2017.