

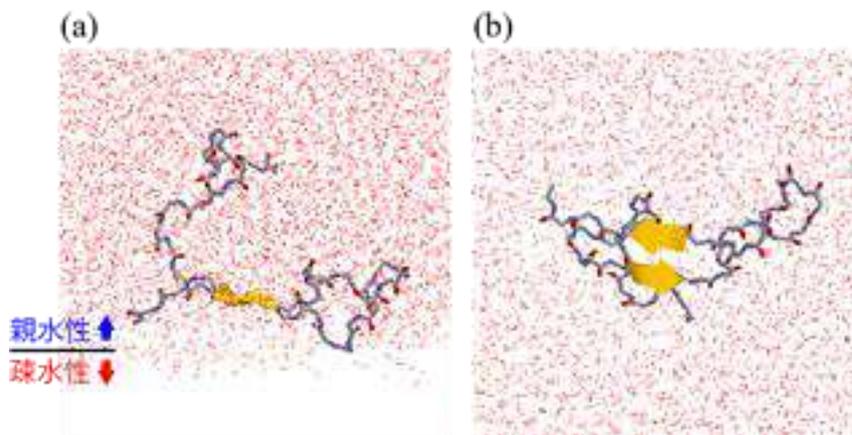
アミロイドβペプチドはなぜ細胞膜表面で凝集しやすいのか？
～アルツハイマー病の原因物質が形成される仕組みを説明～

研究の背景

タンパク質は濃度が高くなると凝集し、オリゴマーという球状の物質やアミロイド線維という針状の物質を形成することがあります。これらのタンパク質凝集体は30種類以上の病気の原因であり、例えばアルツハイマー病はアミロイドβ (Aβ) ペプチドが凝集してできたオリゴマー※4やアミロイド線維※5が脳に蓄積することが原因と考えられています。Aβ ペプチドの凝集は神経細胞の膜表面のような親水性・疎水性界面で促進されることが知られています。しかし、なぜ細胞膜表面でAβ ペプチドが凝集しやすいのかその理由はまだよくわかっていませんでした。そこでコンピューターを使った分子動力学シミュレーションと核磁気共鳴分光法実験とを用いてこの問題に取り組みました。

研究の成果

その結果、Aβ ペプチドは親水性アミノ酸残基と疎水性アミノ酸残基の両方を持っているため、細胞膜表面のような親水性・疎水性界面に存在する方が安定であることが分かりました。さらにAβ ペプチドは疎水性アミノ酸残基の多い範囲が二か所あります(β1領域と言われる13-20番目のアミノ酸残基とβ2領域と言われる31-36番目のアミノ酸残基)が、細胞膜表面ではβ1領域とβ2領域の間でβヘアピン構造(図中黄色矢印↑↓)を水中よりも多くとっていることが分かりました。βヘアピン構造は図のようにAβ ペプチドの一部がまっすぐに伸び、その間で水素結合を作っています。まっすぐに伸びた部分は近くに来た別のAβ ペプチドとも分子間水素結合を作りやすく、Aβ同士が強く引き合っただけで並びます。これが次々つながって大きなかたまりになるため、凝集しやすいのです。このように細胞膜表面にはAβ ペプチドが集まりやすいだけでなく、Aβ ペプチドが互いに結合しやすい構造を取っていることが細胞膜表面におけるAβ ペプチドの凝集促進の理由であることが説明されました。



図：(a) $A\beta$ ペプチドが親水性・疎水性界面で β ヘアピン構造を形成している様子を示す。
(b) (a)を下から見た図。

上記の発見により $A\beta$ ペプチドが神経細胞の膜表面で凝集する機構を解明できました。 $A\beta$ ペプチドが凝集する機構を解明することは、将来的にアルツハイマー病の原因物質が生成されないようにするための薬剤の開発に応用されることが期待されます。

文 JST 客观日本编辑部

日文发布全文 https://www.ims.ac.jp/news/2018/12/26_4218.html