

153 神経変性疾患の脳内異常タンパク質凝集体形成機構解明

森本 大智

高齢化社会の最も深刻な問題は、アルツハイマー病をはじめとする神経変性疾患患者の増加である。長年、発症機構解明のため国内外で研究が行われているが不明な点が多く残されている。その中でも最大の不思議は、これらの疾患で共通して確認されるユビキチン陽性の脳内封入体（異常タンパク質凝集体）である。本研究では、如何にユビキチンが細胞内凝集体を形成するのかを解明すべく、核磁気共鳴法を用いて、ユビキチン化に伴う基質タンパク質の構造不安定化機構ならびに、線維（凝集体）形成機序の解明に取り組んだ。構造不安定化機構の解明において、ユビキチン化が基質タンパク質のマイクロ秒からミリ秒の範囲のダイナミクスを変化させ、熱力学的不安化を引き起こすことを見出した。また、線維形成機序の解明については、線維構造を反映する、水溶液中に可溶で、核磁気共鳴法で解析可能な分子を作製することに成功した。この分子は熱力学的に準安定状態にあることが分かり、速度論的解析により、その熱力学的特性を定量化した。

The observed ubiquitylation-induced fold destabilization
and detected reaction intermediates of polyubiquitin fibrils

