

神経変性疾患の原因となるアミロイド様線維の形成に関する研究

◎林 さよ子¹⁾、服部 高幸¹⁾、高崎 昭彦¹⁾、石黒 啓司¹⁾
岐阜医療科学大学 臨床検査学科¹⁾

神経変性疾患は、脳や脊髄にある神経細胞群に細胞死や機能不全が起こり、認知および運動機能が徐々に障害を受ける疾患である。大脳基底核に障害をきたす疾患には、ハンチントン病 (Huntington's disease, HD), アルツハイマー病 (Alzheimer's disease, AD), パーキンソン病 (Parkinson's disease, PD), などがある。

また、小脳に障害をきたす脊髄小脳変性症 (spinocerebellar ataxia, SCA), 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (dentatorubral-pallidoluysian atrophy, DRPLA), 脊髄に障害を起こす球脊髄性筋萎縮症, 末梢神経に障害を起こすシャルコー・マリー・トゥース病などが知られている。

これらの神経変性疾患の中で、ポリグルタミン病として HD, DRPLA, SBMA, SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA17 が遺伝的に類似しており、進行性の神経変性疾患として知られている。これらの疾患は、その原因遺伝子に CAG リピートを持っており、このトリプレットの異常伸長による変異が原因と考えられている。これらは、常染色体優性遺伝形式を示す遺伝性の神経変性疾患で、ハンチントン病を代表とする研究から、病態の進行とともに神経細胞内にタンパク質の沈着形成が進行することを特徴とする。

そこで、本研究では遺伝性の神経変性疾患であるポリグルタミン病に注目し、異常伸長したポリグルタミンによるアミロイド様線維形成に至る過程を詳細に検討した。これらの繊維化は、神経毒性を発揮すると考えられており、異常伸長ポリグルタミン鎖から形成されるアミロイド様線維化構造について検討し

た。ポリグルタミン病の発症原因と考えられている種々の長さのポリグルタミン鎖を大腸菌内で発現し、これを精製してアミロイド様線維の形態を透過型電子顕微鏡で観察した。はじめに、A β 40 を陽性コントロールに使用し、A β 40 のアミロイド性繊維化の形態を確認した。その結果、A β 40 は溶液調整後 10 分で枝状の形態が多数観察できた。1 時間後には、枝状の先から、徐々に繊維化した像が観察され、2 時間後にはアミロイド様の繊維を観察することができた。

そこで、グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) 結合ポリグルタミン鎖を用いて、不溶性の線維構造であるアミロイド様線維の形成条件を検討した。

その結果、ポリグルタミン数が 82 では明瞭なアミロイド様線維の形成を確認した。しかし、アミロイド様線維化には、一週間を要した。また、ポリグルタミン数が 52 では、線維化を開始すると思われる像が観察されたが、比較的短い 17 と 32 では線維化は確認できなかった。さらに、種々のポリグルタミン鎖 (17, 32, 52 および 82 ポリグルタミン) について検討した結果、ポリグルタミン鎖が長いほど短時間でアミロイド様の線維化の途中過程と考えられる枝状構造の形成が観察された。

これらのポリグルタミン鎖を用いた線維化の凝集活性は、種々のポリグルタミン病を網羅的に研究でき応用できる研究成果であり、ポリグルタミン病の原因療法を見出すことができるアッセイ系構築の基礎的な研究成果であると考えている。