

## [最近のトピックス]

## 誤った折りたたみ

尾西みほ子

北海道医療大学歯学部生化学分野

アミロイド病は、タンパク質が誤った構造に折りたたまれ、繊維状の不溶性凝集物、アミロイドへ転換すること起因する病気の総称であり、現在、ヒトのアミロイド病に関連するタンパク質が20種類以上認められている(表1)。それらの中には、アミロイドが脳に沈着するAlzheimer病の $\beta$ -アミロイド、Parkinson病の $\alpha$ -シヌクレイン、海綿状脳症の異常プリオンがあり、重篤な神経障害を引き起す。誤った構造に折りたたまれたタンパク質は通常分解される。しかしこれらの病気では、誤った構造に折りたたまれたタンパク質やその部分的分解物が細胞質に蓄積する。

タンパク質はアミノ酸配列の情報のみにしたがって自然に本来の二次構造、三次構造をとる。三次構造が完成した後、各サブユニットは自発的に集合して四次構造を形成する。ポリペプチド鎖の折りたたみは、短いポリペプチド鎖領域で $\alpha$ -ヘリックス、 $\beta$ -シート、ループ、ベント、 $\beta$ -ターンなどの二次構造が形成されることにより始まる。側鎖同士の非共有結合(疎水性相互作用、水素結合、静電的相互作用、van der Waals力)による相互作用により、部分的に折りたたまれたポリペプチド鎖が三次構造を形成していく過程で、中間体としてモルテングロビュール(molten-globule)状態になる。この状態は二次構造領域が非常に動きやすく、二次構造のない状態と平衡状態にある。モルテングロビュール状態で側鎖同士の相互作用により構造の再構成が起き、次いでジスルフィド結合の形成が起き、最終的にGibbsの自由エネルギーが最も低い安定な折りたたみ構造をとる。

細胞には、折りたたみの過程を促進するシス-トラン

ス-プロリルイソメラーゼ、タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ、シャペロンタンパク質がある。タンパク質は折りたたまれない状態でミトコンドリアや小胞体の脂質二重層を通過し、その後再び折りたたまれる際にそこに局在しているシャペロンタンパク質が必要とされる。

細胞内のタンパク質濃度は、合成速度と変性速度とによって制御されている。タンパク質を分解する酵素や細胞小器官は、変性したタンパク質を認識し、速やかにそれを除去する。真核細胞ではユビキチン-プロテアソーム経路とリソソームによるタンパク質分解の二つの経路が、誤って合成されたタンパク質の分解を担っている。ユビキチン-プロテアソーム経路は選択的なタンパク質分解の主要経路であり、ユビキチンで標的タンパク質に目印を付し、プロテアソームにより素早くタンパク質を分解する。リソソームによるタンパク質の分解経路には、自己の細胞質成分を分解するオートファジーがある。小胞体から生じた膜に細胞質の小領域やミトコンドリアのような細胞小器官が囲まれてオートファゴソームが生じ、これがリソソームと融合し、ファゴリソームができ、リソソームの分解酵素により内容物が分解される。

Alzheimer病についてミトコンドリアの機能不全、 $\beta$ -アミロイド、ガングリオシド、タウ、ユビキチン化されているがプロテアソーム分解に抵抗性を示す成分の存在、カルシウムイオンによる制御、 $\alpha$ -シヌクレインの影響など多方面からのアプローチがなされている。「アミロイドがなぜ生じ、なぜ分解されないのか」、現在、最も完全な解明が待たれているテーマの一つである。

表1 主なアミロイドーシスと関連タンパク質、ペプチド

Diseases	Main aggregate component
Alzheimer's disease	Amyloid $\beta$ peptides, tau protein
Spongiform encephalopathies	Prion
Parkinson's disease	$\alpha$ -Synuclein
Primary systemic amyloidosis	Ig light chain
Secondary systemic amyloidosis	Serum amyloid A
Front-temporal dementias	Tau
Senile systemic amyloidosis	Transthyretin
Familial amyloid polyneuropathy I	Transthyretin
Hereditary cerebral amyloid angiopathy	Cystatin C
Haemodialysis-related amyloidosis	$\beta_2$ -Microglobulin
Familial amyloid polyneuropathy III	Apolipoprotein AI
Finnish hereditary systemic amyloidosis	Gelsolin
Type II diabetes	Amylin
Medullary carcinoma of the thyroid	Calcitonin
Atrial amyloidosis	Atrial natriuretic factor
Hereditary non-neuropathic systemic amyloidosis	Lysozyme
Injection-localised amyloidosis	Insulin
Hereditary renal amyloidosis	Fibrinogen $\alpha$ -A-chain, transthyretin, apolipoprotein AI, apolipoprotein AII, lysozyme, gelsolin, cystatin C
Amyotrophic lateral sclerosis	Superoxide dismutase I
Huntington's disease	Huntingtin
Spinal and bulbar muscular atrophy	Androgen receptor
Spinocerebellar ataxias	Ataxins
Spinocerebellar ataxia 17	TATA box-binding protein