

06 A117V 変異によるプリオンタンパク質の構造変化

プリオンタンパク質はプリオン病（クロイツフェルト・ヤコブ病、狂牛病及びゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群など）の原因物質であると言われています。この「プリオンタンパク質」が生物学の分野で話題となった理由は、1種類のアミノ酸配列からなるタンパク質が構造変化を引き起こし、正常な物質から病気を引き起こす物質になることことにあります。つまり、同じアミノ酸配列が、全く異なる構造および性質のタンパク質（正常体と異常体）を生成するということです。多くの実験から、正常プリオンタンパク質では α -ヘリックス構造は42%、 β -シート構造は3%ですが、病原性プリオンタンパク質では β -シート構造が約40%まで増加することやタンパク質分解酵素に対する抵抗性、アミロイド繊維の形成など様々な物性の違いも明らかになりました。しかし、正常プリオンタンパク質から病原性プリオンタンパク質への構造変化や病原性プリオンタンパク質の三次元構造に関しては明らかでないのが現状です。そこで、遺伝プリオン病の患者に観察される特有のアミノ酸変異がタンパクの立体構造に影響を与えているのではないかと考え、遺伝性疾患である終脳型ゲルストマン・ストロイスラー症候群に係する遺伝子変異 Ala117 → Val(117番目のアミノ酸の変異：正常体 Ala (アラニン)、変異体 Val (バリン))に着目し、このアミノ酸変異とプリオンタンパク質構造の相関について研究を行いました。

研究の結果、正常体と変異体の構造の顕著な違いは球状ドメイン内の β シート構造（青色部分）にあり、変異体では正常体の約2倍の増長が観察されました。この β シート構造の増長が、正常タンパクから病原性タンパクへの構造変化の第一段階ではないかと考えています。（動画内の赤色部分は α -ヘリックス構造、青色部分は β -シート構造を示しています。）