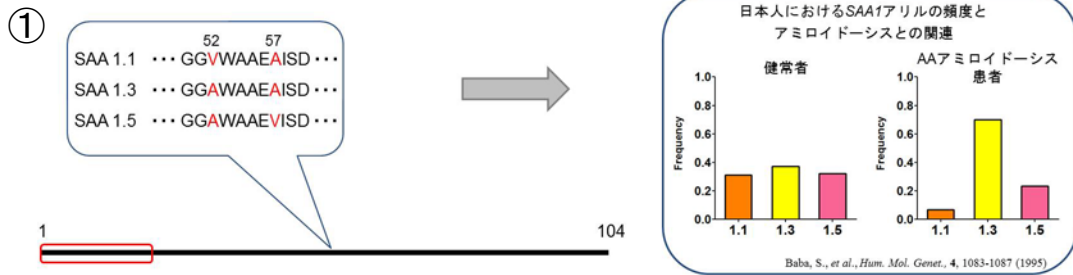


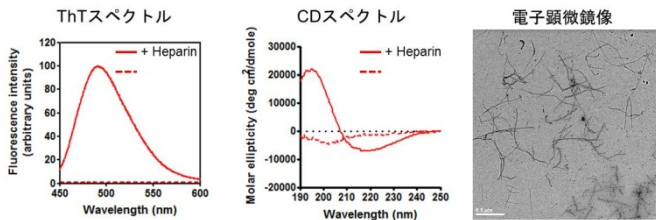
SAAのアミロイド線維形成におけるアイソフォームの影響

研究分担者：自治医科大学 山田俊幸

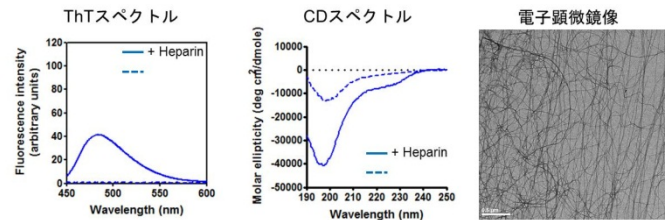
共同研究者：神戸薬科大学 田中将史



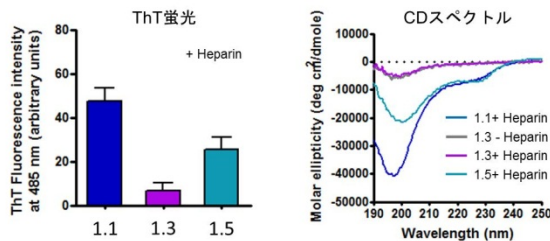
② N末端領域 (SAA1-27) ペプチドの線維形成能評価



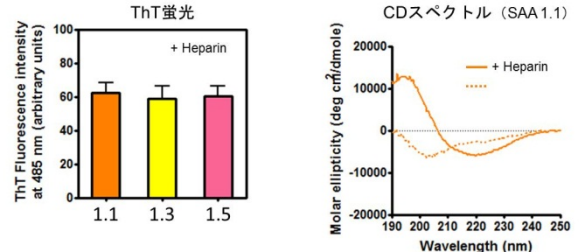
③ 中間領域 (SAA43-63, 1.1) ペプチドの線維形成能評価



④ 中間領域ペプチドを用いた 各アイソフォームの線維形成能評価



⑤ 全長タンパク質を用いた 各アイソフォームの線維形成能評価



中間領域ペプチドのアミロイド線維形成能：SAA1.1>SAA1.5>SAA1.3

日本人のAAアミロイドーシスリスク：SAA1.1<SAA1.5<SAA1.3

解説

- ① SAA1には52および57残基目のアミノ酸が異なるアイソフォーム (SAA1.1, 1.3, 1.5) が存在し、AAアミロイドーシスへの罹患率に影響を及ぼすと考えられている。しかし、SAAのアミロイド線維化に必須な領域はN末端領域とされており、中間領域でのアミノ酸の違いが如何にAAアミロイドーシスへの罹患率に影響を及ぼすかというその分子基盤については不明であった。
- ② SAAのアミロイド線維化に必須な領域であるN末端ペプチドでは、ヘパリン添加後24時間において、線維形成が確認された。ヘパリンが線維形成を促進するという結果は、臓器沈着物においてヘパラン硫酸が発見されていることを反映していると考えられる。
- ③ SAA1.1に相当する中間領域ペプチドでは、線維形成の指標となるThT蛍光が観察され、SAA1.1分子の中間領域にも線維形成能があることが示唆された。しかし、CDスペクトルや電子顕微鏡像で観察される線維の二次構造や形態はN末端ペプチドとは異なることが明らかになった。
- ④ 各アイソフォームに相当する中間領域ペプチドで比較を行ったところ、中間領域におけるアミノ酸の違いがアミロイドーシスの発症に何らかの影響を及ぼすことが示唆された。
- ⑤ 全長タンパク質で同様の比較を行ったところ、アイソフォームによる線維形成能の違いは認められず、AAアミロイドーシスの臓器沈着物においては切断されているSAA分子のC末端領域の存在がアミロイド線維の形成に影響を及ぼす可能性があることが推察された。