

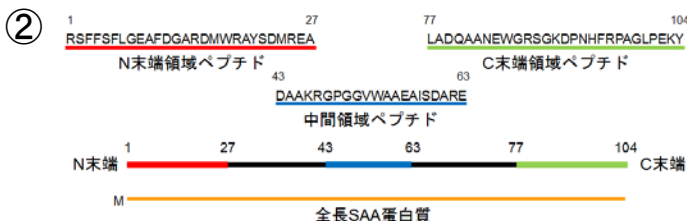
SAAの脂質への結合によるアミロイド線維形成の阻害

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

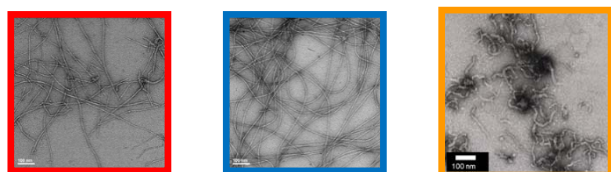
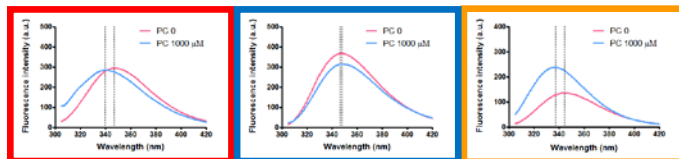
① SAA-HDL粒子のモデル図



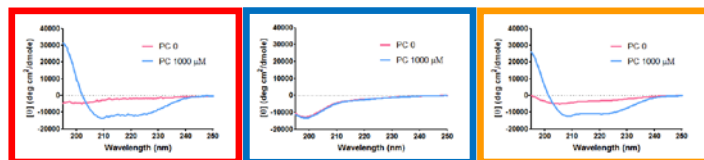
アミロイド線維のモデル図



③ トリプトファン蛍光スペクトル



CDスペクトル

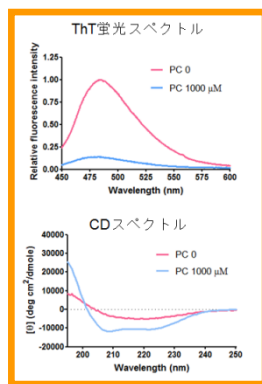


④

ミセル

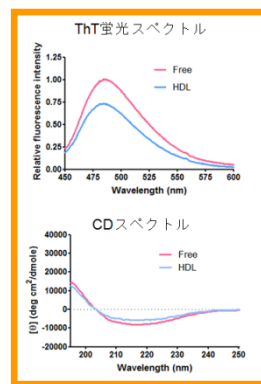
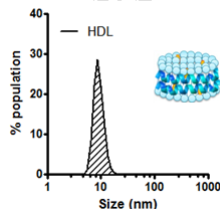


リゾホスファチジルコリン (lysoPC)



⑤

粒子径



解説

- ① SAAは慢性炎症性疾患を基礎にして発症するAAアミロイドーシスで沈着するアミロイドA蛋白質の前駆体として発見された。SAAの大部分は血中で高密度リポ蛋白質 (HDL) と結合した状態で存在する。本研究では、SAAの脂質への結合がアミロイド線維形成に及ぼす影響について検討した。
- ② 脂質の非存在下、SAAのN末端と中間領域ペプチド (SAA1.1)、および全長SAA蛋白質 (SAA1.1) はヘパリンを添加することによって線維形成が促進された。
- ③ N末端領域ペプチドと全長SAA蛋白質はlysoPCミセルの添加によるトリプトファン蛍光のブルーシフトとαヘリックス構造の形成が認められ、lysoPCミセルに対する結合性を示したが、中間領域ペプチドではそのような変化は認められず、lysoPCミセルに結合しないと考えられた。
- ④ lysoPCミセルへの結合性を示したN末端領域ペプチドと全長SAA蛋白質に対して、lysoPCミセルを共存させるとヘパリンによる線維形成が阻害 (ThT蛍光の減少とβシート構造の形成抑制) された。
- ⑤ ホスファチジルコリンと全長SAA蛋白質を含むHDL粒子を再構成により人工的に作製した。この粒子にヘパリンを添加した結果、ThT蛍光は僅かな減少を示したのみで、βシート構造の形成も抑制されず、lysoPCミセル結合時とは異なる結果となった。これは、SAAが再構成HDL粒子から解離し、線維形成を起こしやすくなったためであると推察された。