異常型タンパク質の構造的理解に基づく神経変性疾患病態

東京都医学総合研究所　樽谷 愛理



援助区分・期間　個人 B・2022 年 4 月 1 日～2023 年 3 月 31 日
滞在研究機関　Department of Neuropathology, University Medical Center Göttingen, Justus-von-Liebig-Weg 11, 37077 Göttingen, Germany
共同研究者　Prof. Rubén Fernández-Busnadiego

アルツハイマー病やパーキンソン病に代表される神経変性疾患の多くは、異常構造をとったタンパク質の細胞内外での蓄積を神経病理学的特徴とする。タウやαシヌクレイン、TDP-43 はアミロイド様線維に変化し、その脳内蓄積は疾患進行や臨床症状と強く相関する。このことから、異常型タンパク質がプリオンのように鋳型依存的に増幅し、細胞間を伝播する「プリオン様伝播」仮説が提唱された。現在では、この仮説に基づく実験モデルが病態解明や治療薬評価に広く用いられている。また、同一プロテイノパチーにおいて観察される病理学的多様性は、異常型タンパク質の折りたたみ構造の違いを反映していると考えられる。近年のクライオ電子顕微鏡法の発展により、患者脳に蓄積する異常型タンパク質の構造理解は飛躍的に深まった。患者脳由来線維の単粒子解析により、疾患を定義するタンパク質の折りたたみ構造が明らかとなり、プロテイノパチーにおける線維構造多型の存在が実証された。さらに、プリオン様伝播モデルで形成された異常型タンパク質の構造解析により、病態形成機構の理解も進んでいる。加えて、患者脳や実験モデルを対象としたクライオ電子線トモグラフィー解析は、異常型タンパク質の空間的配置や細胞内環境との関係を明らかにする手法として注目されており、今後のさらなる発展が期待されている。本講演では、患者脳やプリオン様伝播実験モデルの知見にもとづき、構造的視点からの神経変性疾患病態を紹介する。

【キーワード】神経変性疾患、線維構造多型、クライオ電子顕微鏡

【参考文献】

・Tarutani A, Kametani F, Tahira M, Saito Y, Yoshida M, Robinson AC, Mann DMA, Murayama S, Tomita T and Hasegawa M. Distinct tau folds initiate templated seeding and alter the post-translational modification. *Brain*. 2023 Dec 1;146(12):4988-4999.
・Tarutani A, Lövestam S, Zhang X, Kotecha A, Robinson AC, Mann DMA, Saito Y, Murayama S, Tomita T, Goedert M, Scheres SHW and Hasegawa M. Cryo-EM structures of tau filaments from SH-SY5Y cells seeded with brain extracts from cases of Alzheimer's disease and corticobasal degeneration. *FEBS Open Bio*. 2023 Aug;13(8):1394-1404.