OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Studies of the mechanisms of amyloid fibril formation with lipid membranes
Author(s)	寺川, まゆ
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/54031
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　寺川 まゆ　）	
論文題名	Studies of the mechanisms of amyloid fibril formation with lipid membranes （脂質膜存在下におけるアミロイド線維形成メカニズムの解明）

論文内容の要旨

アルツハイマー病やパーキンソン病といった神経疾患には、アミロイド線維という蛋白質の異常凝集が関係していることが知られている。それぞれの疾患には、異なった蛋白質が関与している。アルツハイマー病には、約４０残基のアミロイドβというペプチドが関与し、パーキンソン病にはαシヌクレインという１４０残基の蛋白質が関与している。それぞれのペプチド・蛋白質によって、どのようにアミロイド線維が形成されるかの詳細なメカニズムは異なるが、核形成・線維伸長という大まかな反応は共通している。蛋白質は、環境依存的に、局所濃度や構造が変化し、線維の核となるものを形成する（核形成）。この反応には、時間を要する。核が形成されると、それを開始点として線維が伸長する（線維伸長）。これまでに、どのような溶液条件が核形成反応を促進・抑制するか、線維伸長反応を促進・抑制するかといった研究が盛んに行われてきた。上述した、アミロイドβとαシヌクレインは、脂質膜存在下において線維形成反応が変化することが知られている。本論では、これら２つの蛋白質と脂質膜の相互作用がどのようにアミロイド線維形成に影響するのかについて調べた。

第２章では、脂質膜の曲率がアミロイドβの線維形成にどのような効果をもたらすのかについて述べた。アミロイドβは、糖脂質膜や負電荷の脂質膜存在下において、線維形成が促進されることが分かってきたが、これまでに膜の曲率が線維形成にどのような効果をもたらすのかについての詳細は調べられてこなかったためである。この研究によって、膜の曲率が線維形成反応に影響することが明らかとなった。大きな曲率（直径の小さいベシクル）は、核形成反応を促進した。一方で、小さな曲率（直径の大きなベシクル）存在下では、アモルファス凝集が形成されることによりできた線維の量は減り、長さは短くなる傾向にあることが分かった。これにより、脂質膜の大きさによって膜にできる欠陥の量や性質が変化し、線維形成反応機構が変化することが示唆された。

第３章では、αシヌクレインの線維形成が脂質膜存在下でどのように影響を受けるのかについて研究した。αシヌクレインは、シナプス小胞膜を模倣した脂質組成・サイズのベシクルと相互作用するとαヘリックス構造をとることが知られている。このαヘリックス構造は、非常に安定な構造であり、線維形成に至る過程を観察した研究がほぼない。そこで、線維形成を促す手法の１つである超音波を用いることで、このαヘリックス構造が線維形成に至るまでの中間体的な役割を担っているのかを調べた。この研究により、αヘリックス含有量の違いによって、線維形成が促進するか阻害するかが変化することが分かった。シナプス小胞の個数とαシヌクレインの個数比のバランスが、生体内での秩序維持に重要であることが示唆された。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名	（寺川　まゆ）	
論文審査担当者	（職）	氏　名
主査	教授	後藤　祐児
副査	教授	佐藤　尚弘
副査	教授	山口　浩靖

論文審査の結果の要旨

アルツハイマー病やパーキンソン病といった神経変性疾患には、それぞれアミロイドβ、αシヌクレインの形成するアミロイド線維が関与する。これらの蛋白質のアミロイド線維形成は、脂質膜の影響を受けるが、その詳細は不明であった。論文では、これら２つの蛋白質と脂質膜の相互作用が、どのようにアミロイド線維形成に影響するのかについて、分子、残基レベルで研究した。

まず、脂質膜の曲率がアミロイドβの線維形成にもたらす効果を調べた。アミロイドβの線維形成は、糖脂質膜や負電荷の脂質膜存在下において促進されることが分かっていたが、脂質膜の曲率の効果は調べられていなかった。本研究によって、脂質膜の大きさによって膜の曲率が変化し、その結果、膜にできる欠陥の量や性質が変化し、線維形成反応機構が変化することが示された。次に、脂質膜のαシヌクレインの線維形成に対する効果を調べた。αシヌクレインは、ベシクルと相互作用するとαヘリックス構造をとることが知られているが、このαヘリックス構造の役割に焦点を当てた。本研究により、αヘリックス含有量の増加と共に線維形成は促進されるが、αヘリックス含有量が増えすぎると線維形成は阻害されることが分かった。

以上、本論文では、異なる２つのアミロイド蛋白質を用いて、脂質膜存在下におけるアミロイド線維形成反応を明らかにし、そのメカニズムの解明に迫った。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。