

セルピンの謎が解けた

奥村英夫

アロイス・アルツハイマーによって認知症患者の死後の脳アミロイドタンパク質の異常な凝集（アルツハイマー病）について報告されて以来、タンパク質のミスフォールディングに関連した現象が注目されてきた。タンパク質のミスフォールディング（異常な折り畳み）現象の理解は、アルツハイマー病だけではなく、ミスフォールド構造のタンパク質によって引き起こされる様々な病状に対する薬剤の開発にもつながると期待される。プリオン病、パーキンソン病、ハンチントン病、そしていくつかのセルピノパシーとして知られている疾患はまとめてコンフォメーション病と呼ばれている。アルツハイマー病および関連する疾患はアミロイドのミスフォールドによって引き起こされるが、セルピノパシー（呼吸器疾患肺気腫、早期発症型認知症および肝硬変などを含む）はセルピタンパク質の多量体化により引き起こされる。本論文において、どのようにしてセルピンがミスフォールドを起こし、セルピノパシーへとつながる多量体化を引き起こすかが明らかにされたので報告する。

紹介論文

Crystal structure of a stable dimer reveals the molecular basis of serpin polymerization

Masayuki Yamasaki, Wei Li¹, Danie, J. D. Johnson & James A. Huntington (University of Cambridge, UK)

Nature **455**, 1255-1258 (2008)

要旨

β シートの拡張によるタンパク質分子間の結合の繰り返しは、アルツハイマー病やハンチントン病、そしてパーキンソン病やプリオンによる脳症など、多くの病気の発症機序である。セルピンとして知られるタンパク質のファミリーも、順序だった β シートのつながりにより大型で安定な多量体を形成し、これが細胞内の付着物や病気へとつながる。これらの「セルピノパシー」には、ニューロセルピンの突然変異による若年性認知症や、 α_1 -アンチトリプシンの突然変異によって起こる肝硬変や肺気腫、アンチトロロンビンの突然変異による血栓症などがある。セルピンの構造と機能は詳しくわかっており、それゆえこのファミリーは、コンフォメーション病と総称される β シート拡張による疾患を理解するためのモデルシステムとされてきた。これらの疾患を防ぎ、回復させるための戦略開発には、分子間結合および病原性の単量体状態の構造基盤を明らかにする必要がある。今回我々は、安定なセルピン二量体の結晶構造を報告し、2つの長い逆平行 β ストランドが隣接する単量体の主要な β シートの中央に入り込んだものなど、50残基以上のドメイン交換を明らかにする。この構造により、セルピン多量体が極めて安定であること、またそれらの非常に速い成長の分子基盤が説明でき、不可逆な β シート拡張を開始する構造変化について重要な新しい知見が得られる。