

タンパク質は固有の立体構造を形成することで機能を発揮する (Anfinzen, 1963). しかし近年, 多くのタンパク質が異常な構造変化により毒性をもつアミロイド線維を形成することが明らかになってきた. アミロイド線維は牛海綿状脳症 (BSE) やアルツハイマー病などの原因であると考えられている. 特にアルツハイマー病は高齢化社会である現在大きな問題である. アルツハイマー病は, 異常な構造変化によりアミロイド線維を形成し老人斑として脳内に蓄積することで神経細胞が破壊され認知症を発症する (アミロイドカスケード仮説). しかし脳内でどのようにアミロイド線維が形成するのかは不明である. $\alpha\beta$ には脳内のコレステロール代謝を担うタンパク質であるアポリポタンパク質 E (ApoE) が沈着していることが明らかになっている (難波, 1993). ApoE にはアミノ酸配列が一部異なる ApoE2, E3, E4 が存在し ApoE3 は正常型, ApoE2 および ApoE4 は変異型であり, ApoE4 はアルツハイマー病の危険因子とされている (Roses, 1993). しかし ApoE4 が発症に関与するか機序は不明である. ApoE と $\alpha\beta$ はアルツハイマー病に関与するタンパク質であり, いずれも老人斑中に存在するため, ApoE はアミロイド線維形成に関与するのではないかと推測した. そこで本研究では ApoE, $\alpha\beta$ 単量体, ApoE+ $\alpha\beta$ 複合体に対する分子動力学シミュレーションにより, ApoE3, ApoE4 がアミロイド線維形成に及ぼす影響について検討した.

Protein exhibits its function by forming a specific 3-dimensional structure (Anfinzen, 1963). However, it has recently been clarified that many proteins form toxic amyloid fibrils through abnormal structural changes, and amyloid fibrils have become considered the cause of prion disease, such as bovine spongiform encephalopathy (BSE) or Alzheimer's disease (AD). AD is an important issue in an aging society. AD develops due to abnormal structural changes of amyloid β protein forming amyloid fibrils and its deposition in the brain as senile plaque (Hardy, 1992). It has been clarified that the protein responsible for cholesterol metabolism in the brain, apolipoprotein E (ApoE), is deposited in this senile plaque (Nanba, 1993). There are ApoE2, E3, and E4. ApoE3 is the normal type, whereas a variant, ApoE4, is considered a risk factor of AD. It has not been clarified how amyloid fibrils are formed or how ApoE4 is involved in the disease development, but ApoE is considered to be related to structural changes of $\alpha\beta$ because amyloid fibrils are present with ApoE in senile plaque. In this study, the influences of ApoE3 and ApoE4 on amyloid fibril formation were investigated by visualizing structural changes of the ApoE+ $\alpha\beta$ complex by molecular dynamics simulations.