

電子線トモグラフィーで神経変性疾患を探る

◆筋萎縮性側索硬化症で亡くなったスティーヴン・ホーキング博士

2018年3月14日、ブラックホールの研究などで知られ、一般人向けの理論的宇宙論の解説でも親しまれていたスティーヴン・ホーキング博士が、76歳で亡くなった。死因は学生時代に発症した筋萎縮性側索硬化症（ALS）とされている。

ALSは筋肉の萎縮と筋力の低下をきたす重篤な神経変性疾患だが、現在のところ、発症のメカニズムは不明で、有効な治療法は確立されていない。ALSの原因遺伝子として、SOD1、TARDBP、C9orf72などが知られている。

◆クライオ電子顕微鏡による電子線トモグラフィーと単粒子解析

試料を極低温に保ち、電子線を用いて詳細な構造の解析を行うクライオ電子顕微鏡が発達し、生体分子複合体の立体構造の研究に盛んに用いられるようになった。電子線トモグラフィーと単粒子解析の二つの手法があり、目的に応じて選択されている。電子線トモグラフィーは一つの試料を複数の角度から観察して3次元構造を再構成する手法で、解像度は低いが、細胞や組織の解析に適している。単粒子解析は、同一粒子の画像をたくさん集めて解析し、精密な立体構造を決定する手法で、ウイルスや蛋白質複合体などの構造解析に用いられている。

◆筋萎縮性側索硬化症の発症メカニズムに迫る電子線トモグラフィー

18年2月、ドイツのマックスプランク研究所のグループは、電子線トモグラフィーを用いて、ALSの原因遺伝子の一つであるC9orf72が神経細胞中でリボン状構造をもつ会合体を生成することを報告した。同研究グループは、17年9月に、やはり、神経変性疾患であるハンチントン病の繊維状構造をもつ会合体の電子線トモグラフィー解析にも成功しており、二つの結果を比較することで、ALS発症のメカニズムについて考察している。まず、構造が大きく異なることから、発症メカニズムも異なると考えられる。そして、ALSの会合体のみが、細胞内蛋白質分解装置であるプロテアソームを数多く取り込んでいることから、蛋白質分解が減少することがALS発症メカニズムである可能性が示された。 【戸潤一孔】