

提出日：平成 28 年 5 月 20 日

平成 27 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

## (2) 研究成果の概要

課題名	アミロイド関連生体分子がアミロイド線維形成に及ぼす影響の蛋白質科学的解析		
研究代表者	氏名	内木宏延	
	所属機関名・部局名	福井大学医学部病因病態医学講座分子病理学領域	
	職名	教授	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)	○	共同研究員	
		国際共同研究課題	
		超高磁場NMR 共同利用研究課題	
		客員フェロー	
蛋白研受入担当教員名	蛋白質構造形成研究室 後藤祐児教授		
<p>アルツハイマー病や透析アミロイドーシスなどの疾患では、細胞外の蛋白質品質管理機構が正常に機能しないために、アミロイド線維などの蛋白質の異常凝集体が生体組織に沈着するのではないかと推測されている。近年、細胞外シャペロンと呼ばれる一群の蛋白質が、細胞外蛋白質品質管理の一翼を担っていることが明らかにされている。しかしながら、細胞外シャペロンがどのような機構で異常蛋白質を認識し凝集を抑制しているかは不明である。最近の研究から、C 反応性蛋白質 (CRP) は、アルツハイマー病の原因蛋白質であるアミロイドβ (Aβ) を含む様々な蛋白質と pH 依存的に相互作用することが報告されている。また、血清アミロイド P 成分 (SAP) は、アミロイドの非線維性蛋白質成分として同定され、様々なタイプのアミロイド沈着部位に共通して局在することから、アミロイド線維形成機構との関係性が注目されてきた。</p> <p>本研究では、細胞外シャペロンと CRP・SAP の共通点に注目し、CRP・SAP のシャペロン活性の評価を行った。その結果、CRP と SAP が、Aβや遺伝性全身性アミロイドーシスの原因蛋白質である D76N β<sub>2</sub>-ミクログロブリン(β<sub>2</sub>-m)のアミロイド線維形成を抑制することを明らかにした。また、CRP や SAP は、Aβや D76N β<sub>2</sub>-m のモノマーやオリゴマーと結合し、アミロイド線維形成を抑制することが示唆された。加えて、SAP はアミロイド線維形成のみならず、グルタチオン-S-トランスフェラーゼの無秩序な不定形凝集体の形成も抑制することを明らかにした。さらに興味深いことに、カルシウム存在下 D76N β<sub>2</sub>-m 線維形成反応において、SAP は反応初期には線維形成を抑制し、反応後期では線維形成を促進することがわかり、SAP の二面性を一連の実験系から捉えることに成功した。以上の結果から、CRP と SAP はともにシャペロンとして機能し、アミロイド線維形成のような蛋白質の異常凝集を抑制する一方、一度線維が形成すると SAP は線維と結合し、線維を安定化することで線維形成を促進するという二面性があると考えられる。</p>			

※本様式は、“拠点事業成果報告”として、拠点ホームページにて公開させていただく予定です。

※必ず A4 用紙 1 枚におさめて下さい。 ※提出期限：平成 28 年 5 月 20 日 (金) ※提出の際は PDF 変換して下さい。

※提出先：大阪大学蛋白質研究所拠点プロジェクト班 E-mail: tanpakuken-kyoten@office.osaka-u.ac.jp

