

提出日：平成 29 年 4 月 24 日

平成 28 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	アミロイドーシス発症の分子機構の解明		
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分野	
	職名	教授	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)	<input type="radio"/>	共同研究員	
	<input type="radio"/>	超高磁場NMR 共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	客員フェロー	
蛋白研受入担当教員名	後藤祐児		
<p>われわれはこれまでに、独自に開発した分光蛍光定量法および反応速度論的実験系を駆使し、アルツハイマー病患者脳に認められる A<math>\beta</math> アミロイドーシス、および長期血液透析患者に発症する <math>\beta</math>2-ミクログロブリン (<math>\beta</math>2-m) アミロイドーシスをモデル疾患に選び、アミロイド線維形成過程を説明する重合核依存性重合モデルを構築、様々な生体分子および有機化合物の線維形成過程に及ぼす影響を解析して来た。</p> <p>今回われわれは、様々な蛋白質科学的・生物物理学的手法を駆使し、種々の生体分子が <math>\beta</math>2-m アミロイド線維形成を促進・抑制する分子機構、特に細胞外シャペロンの <math>\beta</math>2-m 線維形成抑制機構を解明することを目的とした。</p> <p>研究計画として、変異型 <math>\beta</math>2-m (Asp76Asn = D76N) アミロイド線維形成を促進・抑制する細胞外マトリクス分子や細胞外シャペロンを探索し分子機構を解析すると共に、<math>\beta</math>2-m アミロイド線維形成を促進する生体分子群を探索した。</p> <p>① CRP と SAP が、A<math>\beta</math>および D76N <math>\beta</math>2-m のアミロイド線維形成を、濃度依存的かつ substoichiometric に抑制することを明らかにした。この線維形成抑制は Ca<sup>2+</sup>非依存的に起き、A<math>\beta</math>や D76N <math>\beta</math>2-m のモノマーやオリゴマーとの相互作用によりアミロイド線維形成を抑制することが示唆された。② SAP は、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不定形凝集体の形成も抑制することが分かり、幅広い蛋白質凝集抑制活性が示された。③ Ca<sup>2+</sup>存在下における D76N <math>\beta</math>2-m 線維形成において、SAP が反応初期で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を明らかにし、SAP の線維形成に対する抑制および促進効果を 1 つの実験系で捉えることに成功した。以上の結果から、CRP と SAP はともに細胞外シャペロンとして機能し、アミロイド線維形成を始めとする蛋白質の異常凝集を抑制する一方、一度線維が形成されると 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 2 面性を持つことを明らかにした。</p> <p>今後は、CRP、SAP の変性蛋白質認識機構を、NMR 解析を駆使して原子解像度で解明する予定である。</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 29 年 5 月 19 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