

提出日：平成 30 年 5 月 14 日

平成 29 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	ライゲーション法によるアミロイド形成ペプチドの合成		
研究代表者	氏名	田中将史	
	所属機関名・部局名	神戸薬科大学・薬品物理化学研究室	
	職名	講師	
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	川上徹		
<p>AA アミロイドーシスでは、血清アミロイド A (SAA、104 残基) の N 末端 (主に 76 残基程度) からなるポリペプチドがアミロイド線維として全身諸臓器に沈着する。SAA のうちで最も疾患との関連性の高いサブタイプである SAA1 には一アミノ酸が異なる 3 つのアイソフォーム (SAA1.1, 1.3, 1.5) が存在し、この変異が AA アミロイドーシスの発症に影響を及ぼすことが知られている。しかしながら、ヒト SAA (1-76) ペプチドはこれまで得られておらず、それゆえ、このアイソフォームが疾患の発症にどのように関与するかは不明である。我々は平成 26 年度から 28 年度にかけて、合成化学的手法 (ライゲーション反応によるシステイン含有ペプチドの合成と脱硫反応によるアラニンへの変換) で 3 つのアイソフォームに相当する SAA (1-76) ペプチドを得ることに成功した。</p> <p>平成 29 年度においては、SAA1.5 (1-76) ペプチドのアミロイド線維形成能評価を行った。中性条件下において、SAA1.5 (1-76) ペプチドにヘパラン硫酸を添加することによってアミロイド線維の形成が示唆され、C 末端領域の切断が線維形成を促進する可能性が示された。これまでの結果を総合すると、アミロイド線維に特異的に結合する蛍光色素であるチオフラビン T の蛍光強度から判断される SAA (1-76) ペプチドの線維形成能は SAA1.5, 1.3, 1.1 の順となり、アミロイドーシス発症頻度と相関しなかった。また、これらが形成する凝集体の形態を観察したところ、いずれのアイソフォームにおいても線維状の凝集体が観察されたが、その長さや太さなどの点で明らかに異なる形態を示した。</p> <p>今後は、全長 SAA タンパク質の C 末端領域の切断に対する感受性や、形態によって変化することが知られている凝集体の細胞毒性を比較することで、AA アミロイドーシス発症の分子基盤の解明を目指す。</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 30 年 5 月 18 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