

2021 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

## 研究成果報告書

(1) 事業名 (下記より該当事業名を選択し、ほかは削除して下さい。)

共同研究員

(2) 研究代表者

氏名：後藤 祐児

所属機関名・部局名・職名：大阪大学・国際医工情報センター・特任教授

(2) 研究課題名 (申請時に記載したものと同一課題名を記入して下さい。)

アミロイド原性蛋白質を用いた蛋白質凝集機構の解明

(3) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：藤原 敏道

(研究室名：蛋白質構造生物学研究部門 機能構造計測学研究室)

(4) 研究成果の概要 (公開)

蛋白質はアミノ酸配列に従い、特異的な立体構造 (天然構造) を形成して機能する。一方、蛋白質は生体内でミスフォールディングして、アミロイド線維と呼ばれる不溶性の凝集体を形成する場合がある。アミロイド線維はアルツハイマー病やパーキンソン病、透析アミロイドーシスなど、様々なアミロイド病を引き起こす。これらの不溶性凝集体の形成機構の解明は、アミロイド病の予防や治療法の開発だけでなく学術的にも重要である。

これまで、我々は溶液 NMR を用いて、パーキンソン病の原因蛋白質である  $\alpha$  シヌクレインと生体分子であるポリリン酸やポリフェノール類縁体との相互作用メカニズムを明らかにしてきた。本研究では、種々の酸を用いて透析アミロイドーシスの原因蛋白質である  $\beta$ 2 ミクログロブリン ( $\beta$ 2m) のアミロイド線維形成におけるアニオンの効果について調べた。一般に、酸は蛋白質を変性させる作用があるが、酸に含まれる  $\text{Cl}^-$  や  $\text{SO}_4^{2-}$  などのコスモトロピックなアニオンにより、高濃度の酸性溶液中でアミロイド線維形成が促進されることが明らかになった (Yamaguchi et al., JBC 2021)。

また、溶液 NMR を用いて  $\beta$ 2m と生体高分子であるヒト血清アルブミンの相互作用解析を行った。 $\beta$ 2m の  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HSQC スペクトルを測定して、血清アルブミン添加による各アミノ酸残基のシグナル強度変化を追跡した。その結果、血清アルブミンは弱く非特異的に  $\beta$ 2m と相互作用していることが明らかになった。生体内には、血清アルブミンは高濃度で存在しており、 $\beta$ 2m と相互作用することで蛋白質の恒常性維持に寄与していると考えられる。

発表論文：Strong acids induce amyloid fibril formation of  $\beta$ 2-microglobulin via an anon-binding mechanism. Keiichi Yamaguchi, Kenshiro Hasuo, Masatomo So, Kensuke Ikenaka, Hideki Mochizuki, and Yuji Goto. J. Biol. Chem. 297(5), 101286, (2021).