

(様式 1-1)

提出日：2024 年 4 月 30 日

2023 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・大学院工学研究科・特任研究員

(3) 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

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：松木 陽

(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)

(5) 研究成果の概要 (公開)

\*背景および目的、方法と結果、について、公開して差し支えない範囲で 1 ページ以内 で記載。

蛋白質はアミノ酸配列に従い、天然構造を形成して機能を発現する。一方、蛋白質は生体内で、刺激などのストレスにより過飽和状態が崩れることで析出して、アミロイド線維と呼ばれる不溶性の凝集体を形成する。アミロイド線維の沈着により、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疾患の原因となることが知られている。

これまで、我々は NMR 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 ( $\beta 2m$ ) (Zhang, C. et al., *PNAS* 2019) やパーキンソン病の原因蛋白質である  $\alpha$  シヌクレイン ( $\alpha$  Syn) (Yamaguchi, K. et al., *JBC* 2021) について、ポリリン酸との相互作用機構やアミロイド線維形成機構に関する研究を実施してきた。また、 $\beta 2m$  とヒト血清アルブミンとの相互作用解析を行った (Nakajima, K. et al., *Nature commun.* 2022)。

本年度は、液-液相分離や多価の電荷をもつ生体分子を用いて、アミロイド線維形成機構の解明に向けて研究を行った。 $\alpha$  Syn と水溶性高分子を用いて液-液相分離の系を構築することで、アミロイド線維形成は、主に液滴の界面で促進されることが明らかになった。蛋白質分子は、枯渇効果により液滴界面に濃縮され、そこが足場となり核形成が促進されると考えられる。生体内においても、アミロイド線維形成は多価の電荷をもつ生体分子や液-液相分離によって促進される可能性がある。アミロイド線維形成機構の解明は、アミロイド病の予防や治療法の開発のために重要である。また、過飽和という生命の基本原理を理解する上でも重要である。