

(様式 1-1)

提出日：2025 年 5 月 8 日

2024 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、ほかは削除してください。）

超高磁場 NMR

(2) 研究代表者

氏名：星野 大

所属機関名・部局名・職名：京都大学大学院・薬学研究科・星野 大

(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ください。）

血清アミロイド A の線維形成における主要な構造変化

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：宮ノ入 洋平 （研究室名：高磁場 NMR 分光光学研究室）

(5) 研究成果の概要

*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記載。

全身性アミロイドーシスとは、アミロイド線維を形成したタンパク質が複数の臓器に沈着することで、種々の機能障害を引き起こす疾患のことを指す。血清アミロイド A (SAA) は 104 残基からなるタンパク質であり、全身性アミロイドーシスの一種である AA アミロイドーシスへと関与することが報告されている。SAA は正常時には高密度リポタンパク質 (HDL) を構成しているアポリポタンパク質の一種として、生体内にごくわずかに存在している。一方で、SAA は急性期タンパク質としての性質も示しており、炎症期において産生量や血清レベルが約 100 倍~1000 倍にまで上昇することが知られている。このような SAA の血清レベルの劇的な上昇は、アミロイド線維形成のリスクファクターとして考えられているが、線維形成機構の詳細は依然不明である。

SAA は、apoA-I などの他のアポリポタンパク質との相互作用によって安定した α ヘリックス構造を形成することが報告されている (Fig. 1)。一方で、一般にアミロイド線維はクロス β 構造に富んでいることが考えられている。本研究では、SAA がアミロイド線維を形成するために起点となる構造に焦点を当て、研究を進めた。

CD スペクトルの測定結果から、SAA は 4°C で α ヘリックス構造を有しているものの、その構造はかなり不安定であり、37°C においてその大部分が変性していることが示された。続いてアミロイド線維に特異的に結合して蛍光を発する ThT 蛍光色素を用い、SAA のアミロイド線維形成をモニターしたところ、SAA は 37°C でのみ線維を形成し、4°C で線維形成は認められなかった。

続いて、¹⁵N 標識した SAA について、その構造を超高磁場 NMR により解析した結果、スペクトル上のピークがブロードニングしており、このことから、線維形成の見られない 4°C の条件下において SAA が複数の構造状態を遷移している可能性が示唆された。