

提出日：2019年4月22日

平成30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	逆ミセル封入法によるアミロイドβオリゴマーのNMR構造解析		
研究代表者	氏名	星野 大	
	所属機関名・部局名	京都大学大学院・薬学研究科	
	職名	准教授	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)		共同研究員	
	○	超高磁場NMR共同利用研究課題	
		クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題	
		客員フェロー	
蛋白研受入担当教員名	宮ノ入 洋平 (研究室名：NMR構造解析グループ)		
<p>およそ 40 残基からなるアミロイドβ (Aβ) ペプチドが脳内に蓄積するアルツハイマー病の原因解明は社会的にも重要な課題である。最近の研究によりAβ数分子からなる「可溶性オリゴマー」が発症に重要な役割を果たすと考えられているが、その構造ならびに生成の分子機構は不明である。</p> <p>本研究では「可溶性オリゴマー」のモデルとして、Aβ二分子をジスルフィド結合により架橋したダイマー分子を作製し、その水溶液中での構造を高分解能溶液NMRにより明らかにする。Aβ分子、特に二分子を架橋したダイマー分子は凝集性が極めて高い。そのため、界面活性剤と有機溶媒により形成される逆ミセル内にAβダイマー分子を一つずつ封じ込める事により、自己凝集を効果的に抑制する「逆ミセル封入法」を適用し、高分解能NMR解析を行なう。</p> <p>Aβペプチドの二番目のアラニン残基をシステインに置換した変異型Aβ (A2C) を作製した。分子間ジスルフィド結合により二分子を架橋したA2Cダイマーは、野生型やA2Cモノマーよりも凝集性が高く、速やかにβシートに富んだ構造へと凝集した。まず初めに、野生型Aβペプチドを用いて、水溶液中および逆ミセル中での構造をNMRスペクトルにより比較した。その結果、どちらもランダムコイル様の構造をもつことが明らかになった。このことは、逆ミセルへの封入がAβの構造に与える影響は非常に低い事を意味する。次に、低温・低濃度により凝集反応速度を低下させた状態でA2Cダイマーを逆ミセル内に封入し、同様にNMRスペクトルを測定した。その結果、野生型Aβと同様に、逆ミセル内でランダムコイル様のスペクトル示すことが明らかとなった。この事は、A2Cダイマーの高い凝集性が「二量体化することによりアミロイド線維と同様のβシートにとんだ構造を形成しやすくなる」ことによるものではない事を示唆する。更に、アミロイドの凝集核として作用するためには、二分子よりも多くのAβ分子が必要である事を示唆する。</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：令和元年 5 月 17 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