

(様式 1-2)

提出日：2020 年 5 月 12 日

2019 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 | アミロイドβタンパク質の産生を抑制するタンパク質 ILEI の NMR による相互作用解析 | |
| 研究代表者 | 氏名 | 日比野絵美 |
| | 所属機関名・部局名 | 滋賀医科大学 |
| | 職名 | 特任助教 |
| 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 | |
| <p>日本におけるアルツハイマー病の患者数は増加の一途を辿っているが、現在まで有効なアルツハイマー病治療薬の開発には至っていない。分泌タンパク質 ILEI は、γセクレターゼの構成分子の一つであるプレセニン-1 (PS1) への結合し、Notch の切断は阻害せずに APP-CTF の切断を選択的に阻害することがわかっている。しかしながら、ILEI と PS1 の相互作用の部位やその結合定数は未解明のままである。本研究の目的は、ILEI の PS1 への結合部位や結合時の構造、結合の強さの NMR による解明である。これにより、ILEI を模した、これまでにない機序のアルツハイマー病治療薬のデザインが可能となることが期待される。</p> <p>^{15}N-ILEI または $^{13}\text{C},^{15}\text{N}$-ILEI のタンパク溶液を大腸菌大量発現系にて作製・精製し、2次元の ^1H-^{15}N HSQC スペクトル、および3次元の CBCA(CO)NH, HN(CO)CA, HNCA, HNCACB, HNCO スペクトルを測定した。</p> <p>まず γセクレターゼを含有している膜画分を添加して HSQC スペクトルを測定したところ、一部でスペクトルの変化が見られた。つづいて帰属のために3次元 NMR 測定を行なったが、ピークが十分に見えず、帰属をつけることができなかった。</p> <p>今後は、重水素化やアミノ酸選択標識を視野に入れた条件の最適化を行い、帰属を完了させ、精製 γセクレターゼと ^{15}N-ILEI との結合における、結合定数や結合領域を明らかにすることで、ILEI の機能を模倣した薬のデザインにつなげるため、引き続き実験を進める予定である。</p> | | |