

提出日：平成 28 年 4 月 25 日

平成 27 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		ライゲーション法によるアミロイド形成ペプチドの合成	
研究代表者	氏名	田中将史	
	所属機関名・部局名	神戸薬科大学	
	職名	講師	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)		☐	共同研究員
		☐	国際共同研究課題
		☐	超高磁場NMR 共同利用研究課題
		☐	客員フェロー
蛋白研受入担当教員名		川上徹	
AA アミロイドーシスでは、血清アミロイド A (SAA、104 残基) の N 末端 (主に 76 残基程度) からなるポリペプチドがアミロイド線維として全身諸臓器に沈着する。SAA のうちで最も疾患との関連性の高いサブタイプである SAA1 には一アミノ酸が異なる 3 つのアイソフォーム (SAA1.1, 1.3, 1.5) が存在し、この変異が AA アミロイドーシスの発症に影響を及ぼすことが知られている。しかしながら、SAA (1-76) ペプチドはこれまで得られておらず、それゆえ、このアイソフォームが疾患の発症にどのように関与するかは不明である。平成 26 年度から、我々は合成化学的手法 (ライゲーション反応によるシステイン含有ペプチドの合成と脱硫反応によるアラニンへの変換) で SAA (1-76) ペプチドを得ることを試みており、SAA1.1 と 1.3 に関しては SAA (1-76) ペプチドを得ることに成功した。 また、SAA1.3 (1-76) ペプチドについては、アミロイド線維形成能の評価を行った。酸性条件下では、ヘパリンの添加でチオフラビン T 蛍光強度の増大と β シート構造の形成が認められ、アミロイド線維の形成が示唆された。にもかかわらず、原子間力顕微鏡の画像では線維状の凝集体の構造は確認されず、全長 SAA1.3 でも観察されたような球状の凝集体の構造が観察された。これまでの結果と併せて考えると、この球状の凝集体はアミロイド線維になる前の中間体ではないかと推察され、今後明らかにしていく予定である。一方、中性条件下では、β シート構造を示す CD スペクトルではなかったものの、チオフラビン T 蛍光強度の増大が認められ、原子間力顕微鏡の画像では線維のような凝集体が観察された。この結果は、SAA 分子の C 末端部分 (77-104 残基) の切断が中性条件での線維形成を促進することを示していると考えられた。 今後は、合成に着手できていない SAA1.5 (1-76) ペプチドを同様の方法で合成するとともに、各アイソフォームの SAA (1-76) ペプチドの線維形成能および線維形態、さらには細胞毒性を評価・比較することで AA アミロイドーシス発症の分子基盤の解明を目指す。			

※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：平成 28 年 5 月 20 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