

(様式 1-2)

提出日：2021 年 5 月 7 日

2020 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	
<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。本研究では、一般的な溶液条件下において過渡的にしか存在し得ない「可溶性オリゴマー」を高分解能NMRにより解析するための「逆ミセル封入法」を提唱する。</p> <p>アミロイド線維形成の律速段階は反応初期の凝集核形成反応だと考えられている。線維形成反応は一非常に長いラグタイムを伴が、ひとたび凝集核が形成されると、その末端への可溶性分子の重合反応は速やかに進行する。そのため、あらかじめ形成されたアミロイド線維を超音波破碎したものはアミロイド線維の凝集核として作用し、可溶性分子に少量添加することにより長いラグタイムを消失させることが知られている。また、アミロイド線維は「一次元の結晶」とも称されるように、分子間の選択性が高く、異なる構造をもつタンパク質分子が同一の線維中に共存することはないと考えられている。このことから、あるタンパク質により形成された線維が別の可溶性タンパク質分子の凝集核として作用するかを調べることにより、二種類のタンパク質が同一のアミロイド線維構造を形成するかを調べることができる(クロスシーディング検査)。</p> <p>前年度までの研究から、A2C-Aβ ダイマーペプチドにより形成された凝集体は、野生型 Aβ ペプチドの凝集核とはならないことが示されている。一方で、「逆ミセル封入法」により、単離された A2C ダイマーペプチドは野生型と同様の溶液構造をもつことが明らかにされた。A2C ダイマーが野生型 Aβ とは異なる凝集体を形成する原因として、A2C ダイマーの高い疎水性に注目した。すなわち、野生型 Aβ が長いラグタイムの間に結合・解離を繰り返しているのに対し、疎水性が極めて高い A2C ダイマーは野生型と同様のアミロイド線維を形成する性質はあるものの、結合・解離のバランスが崩れることにより「構造の最適化」をすることなく不定形の凝集体を爆発的に形成してしまうのだと考えた。</p> <p>このモデルの妥当性を検証するために、A2C ダイマーの濃度を下げ、平衡を解離側へとシフトさせた結果、A2C ダイマーペプチドにおいても野生型と同様の構造をもつアミロイド線維が形成されることが明らかとなった。さらに、同低濃度条件下において形成された線維は、野生型 Aβ の凝集核となること、すなわち野生型 Aβ と同一のアミロイド線維を形成することが明らかとなった。</p>		