

(様式 1-2)

提出日：2021年5月13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	新規シャペロンによるアミロイド線維解離機構の解明	
研究代表者	氏名	櫻井一正
	所属機関名・部局名	近畿大学・先端技術総合研究所
	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	附属蛋白質解析先端研究センター 宮ノ入洋平准教授	
<p>天然の蛋白質がミスフォールディングし生体内でアミロイド線維などの不溶性凝集体を形成することで、さまざまな疾病の原因となることが知られている。これら不溶性の凝集体を阻害することがこれらの疾病の予防や治療につながると考えられる。</p> <p>我々はAip2pという酵母由来のシャペロン蛋白質をもちいることで、線維形成阻害、および一度形成した凝集体を可溶化する方法を模索している。Aip2pはアミロイドβやタウ蛋白質が形成する異常凝集体を解きほぐす能力があることが報告された。この機構を理解することで関連する疾病の治療法につながるだけでなく、異常凝集体形成の分子機構の理解に繋がると期待される。</p> <p>申請者はこれまで、Aip2p構造とAip2pのアミロイド線維解きほぐし機構を目指したNMR測定のために、試料調製の方法の確立を目指してきた。大腸菌で発現させると封入体となるが、リフォールディング条件検討の結果、2020年度には解きほぐし活性を再現する活性型Aip2pが得られるようになった。しかし依然、得られるAip2pのサンプル量は限定的であり、高感度な蛋白質研究所超高磁場NMRによる測定を計画した。</p> <p>確立した方法で得た¹⁵N標識Aip2p試料を蛋白質研究所のNMR装置で測定したが、有意な信号を観測されなかった。分子量の問題があると考えられる。ここで宮ノ入准教授から、Methyl-TROSYが有望な測定であることをご提案いただき、蛋白質の調製方法についてご忠告を頂いた。今後は、Methyl-TROSY測定条件を確立し、その測定を行うことでAip2pの活性に関わる構造変化や、解きほぐし反応のメカニズムの解明を目指す。</p> <p>なお関連する成果として、α-Synやβ₂mのアミロイド線維線維形成前駆状態に含まれる残余構造のキャラクタリゼーションのために、常磁性緩和促進測定を蛋白質研究所のNMR装置で行い、有用な情報を得た。また宮ノ入准教授との共著として、α-Synの溶媒条件依存的な凝集メカニズムに関する論文を報告した (Furukawa et al., (2020). Current Research in Structural Biology, 2, 35-44.)。</p>		