

(様式 1-2)

提出日：2021 年 5 月 6 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	トランスサイレチン単量体の構造動態の制御によるアミロイド形成阻害剤の創製		
研究代表者	氏名	小橋川 敬博	
	所属機関名・部局名	熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)	
	職名	准教授	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)	<input type="radio"/>	共同研究員	
	<input type="radio"/>	超高磁場NMR 共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	客員フェロー	
蛋白研受入担当教員名	藤原 敏道		
<p>トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーは、トランスサイレチン (TTR) の遺伝子変異が原因で発症する難治性遺伝子疾患である。TTR は四量体、二量体、単量体間の平衡状態として存在するが、生理条件下では四量体が最も安定である。アミロイド形成は「四量体から単量体への解離」と「単量体の変性・凝集体形成」の2つの過程よりなる。これまでに、「単量体の変性・凝集体形成」過程について詳細な解析を行い、TTR 単量体には少なくとも3種類の状態間の動的な構造平衡状態が存在すること、野生型と変異型では構造状態間の存在比が異なることを見出している。また、この構造状態間の存在比の違いと凝集性との相関を示唆するデータを得ている。したがって、変異型 TTR の動的構造状態を野生型 TTR と同様のものに変化させることができれば、アミロイド形成を抑制できると考えられる。しかしながら、① 構造状態間の相違点、② どの構造状態をどの構造状態に変化させることがアミロイド形成阻害にとって最も効果的であるか、については未解明である。これまでの研究において、特定の状態に構造平衡を偏らせる低分子化合物を複数同定している。その中には、アミロイド形成を抑制するものも存在する。本研究課題では、これらの化合物が「どの構造状態の」、「どの部位に」結合することで「どの構造状態に」構造平衡をシフトさせるかについての情報を得ることを目的とした。</p> <p>単量体型 TTR (変異導入により四量体形成を阻害した TTR) は Native PAGE で泳動すると構造状態が異なる3本のバンド(トップ、ミドル、ボトムフォーム)が観察される。低分子化合物 A を処理するとトップフォームへと変化し、低分子化合物 B を処理するとボトムフォームへと変化する。低分子化合物 C はミドルフォームを経由してボトムフォームへと変化する。化合物処理後、経時的に ^1H-^{15}N HSQC 測定を行った。その結果、ミドルフォームとボトムフォームは類似性が高いことが示唆された。また、化合物 A については結合部位を同定し、変異体解析によりその妥当性について検証を行った。</p>			