

(様式 1-2)

提出日：2021 年 4 月 19 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		組み換え蛋白質を用いた蛋白質凝集体形成機構の解明	
研究代表者	氏名	後藤 祐児	
	所属機関名・部局名	大阪大学・国際医工情報センター	
	職名	特任教授	
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>蛋白質がミスフォールディングすることで、生体内でアミロイド線維などの不溶性の凝集体を形成して、アルツハイマー病、パーキンソン病や透析アミロイドーシスなど、様々なアミロイドーシスの原因となることが知られている。これらの不溶性凝集体の形成機構の解明は、アミロイドーシスの予防や治療につながると考えられる。</p> <p><u>溶液 NMR によるアミロイド原性蛋白質と生体分子の相互作用解析</u></p> <p>我々は、これまで生体高分子であるポリリン酸が透析アミロイドーシスの原因蛋白質である $\beta 2$ ミクログロブリンのアミロイド線維形成を促進することを明らかにしてきた (Zhang et al., <i>PNAS</i> 2019)。本研究では、溶液 NMR を用いて透析アミロイドーシスの原因蛋白質である $\beta 2$ ミクログロブリン ($\beta 2m$) または αSyn とポリリン酸の相互作用部位を解析した。ポリリン酸は、テトラポリリン酸とリン酸が 60-70 残基繋がった長鎖ポリリン酸を用いた。</p> <p>1H-^{15}N HSQC スペクトルを測定して、ポリリン酸滴定による各アミノ酸残基の化学シフト変化を追跡した。その結果、$\beta 2m$ では正電荷が豊富にある領域で大きな化学シフトの変化が見られた。αSyn では、特に N 末領域にある 7 回繰り返し配列 KTKEGV 上の Thr 残基で大きな化学シフト変化が見られた。Thr 残基は正電荷を持つ Lys 残基で挟まれている。ポリリン酸は負電荷密度が高い生体分子の一つであり、$\beta 2m$ や αSyn の正電荷を多く持つ領域と相互作用すると考えられる。</p> <p>発表論文：Polyphosphates induce amyloid fibril formation of α-synuclein in concentration-dependent distinct manners Keiichi Yamaguchi, Masatomo So, César Aguirre, Kensuke Ikenaka, Hideki Mochizuki, Yasushi Kawata, Yuji Goto J. Biol. Chem. (2021) 296 100510. https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100510</p>			