

（様式 1-1）

提出日：2025 年 4 月 28 日

2024 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

## 研究成果報告書

（1）事業名（下記より該当事業名を選択し、ほかは削除してください。）

共同研究員

（2）研究代表者

氏名：後藤祐児

所属機関名・部局名・職名：大阪大学・大学院工学研究科・特任研究員

（3）研究課題名（申請時に記載したものと同一課題名を記入してください。）

アミロイド原性蛋白質を用いた蛋白質凝集機構の解明

（4）蛋白質研究所受入担当教員

教員名：松木 陽

（研究室名：蛋白質構造生物学研究部門 機能構造計測学研究室）

（5）研究成果の概要

\*背景および目的、方法と結果について、公開して差し支えない範囲で記載。

蛋白質は、生体内で様々なストレスにさらされ、過飽和状態が崩れることで、アミロイド線維と呼ばれる不溶性の凝集体を形成して析出する。アミロイド線維は、アルツハイマー病やパーキンソン病、透析アミロイドーシスなど様々な疾患の原因となっており、現在、40 種類以上の原因蛋白質やペプチドが報告されている。アミロイド線維形成機構の解明は、アミロイド病の予防や治療法の開発のためだけでなく、過飽和という生命の基本原則を理解する上で重要である。

これまで、我々は 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 ( $\beta 2m$ ) (Zhang, C. et al., *PNAS* 2019) やパーキンソン病の原因蛋白質である  $\alpha$  シヌクレイン ( $\alpha$  Syn) (Yamaguchi, K. et al., *JBC* 2021) とポリリン酸を含む低分子化合物との相互作用機構を明らかにした。さらに、 $\beta 2m$  とヒト血清アルブミンとの相互作用解析を行い論文発表した (Nakajima, K. et al., *Nature commun.* 2022)。また、水溶性二相系を用いた液-液相分離の実験系を構築することで、 $\alpha$  Syn のアミロイド線維形成が、枯渇効果により、液滴界面で促進されることを明らかにした (Yamaguchi, K. et al., *Protein sci.* 2025)。

本年度は、ペリスタルティックポンプを用いて溶液をフローさせることで、非常に大きなせん断ストレスがアミロイド線維形成を促進することを明らかにした (Goto, Y. et al., *npj Biosensing* 2025)。生体内には微小血管など強いせん断ストレスを受ける流路が多くあり、これらがアミロイド線維形成の起点となることが示唆された。また、アデノシン三リン酸 (ATP) は生命活動に必須な分子の一つであるが、低濃度と高濃度の二つの領域でアミロイド線維を促進した。低濃度側では ATP のリン酸部位と蛋白質間との電荷-電荷相互作用により、高濃度側ではホフマイスターの塩析作用により、蛋白質凝集を促進すると考えられる。生体内では、アミロイド線維形成は多価の電荷をもつ生体分子との相互作用により促進される可能性がある。