

(様式 1-1)

提出日：2026 年 5 月 7 日

2025 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 ・ 超高磁場 NMR ・ クライオ電子顕微鏡 ・ MicroED ・ 客員フェロー

(2) 研究代表者

氏名：北原亮

所属機関名・部局名・職名：立命館大学・薬学部・教授

(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。）

高圧力 NMR 法による生体高分子の構造とダイナミクスの研究

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：宮ノ入洋平（研究室名： ）

(5) 研究成果の概要

本研究では、天然変性タンパク質 α -synuclein (α -Syn) が高濃度条件下で形成する液液相分離 (LLPS) 状態について、高圧力 NMR 法を用いて構造的特徴と安定性を解析した。先行研究の高圧力 UV/Vis 測定により、 α -Syn の液滴は 中性 pH では温度変化に対して可逆であり、酸性 pH では圧力変化に対して可逆であることが示されている。本研究では、この知見を踏まえ、酸性条件下における液滴の圧力応答性を高圧力 NMR 法により詳細に検討した。

まず、液滴が存在しない条件では、アミド水素由来の NMR 信号強度は 250 MPa までの圧力範囲でほとんど信号強度に変化を示さなかった。これは、モノマー状態の α -Syn がこの圧力範囲では大きな構造変化を起こさないことを示唆する。

一方、液滴が形成されている条件では、100 MPa までの加圧により全体の信号強度が約 1.2 倍に増加した。先行研究では、酸性 pH、0.1 MPa において約 20% の分子が液滴として存在することが明らかになっている。したがって、観測された信号強度の増加は、加圧により液滴が可逆的に解消され、液滴相に存在していた分子の信号が回復した結果と解釈できる。この結果は、UV/Vis 測定で示された結果を支持する。

さらに、信号強度の回復は全残基で一様ではなく、特定のアミノ酸残基で顕著な変化が観測された。特に C 末端領域の一部残基では、0.1 MPa 比で 2~4 倍の信号強度増加が見られた。これらの残基は、液滴の溶解に伴い 局所的な構造が大きく変化していると考えられる。

以上の結果から、 α -Syn の LLPS は単なる均一な濃縮状態ではなく、特に C 末端領域が相分離およびその可逆的溶解過程において重要な構造的役割を担うことが示唆された。本研究は、高圧力 NMR を用いて LLPS の可逆性を残基レベルで直接検出した初めての例であり、 α -Syn の相分離メカニズムおよび病態関連凝集過程の理解に新たな知見を提供する。