

(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。）

MicroED

(2) 研究代表者

氏名：佐々木 大輔

所属機関名・部局名・職名：和歌山県立医科大学・薬学部・講師（申請当時）

(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。）

ALS 因子 TDP-43 の MicroED 結晶構造解析

(MicroED crystal structure analysis of ALS factor TDP-43)

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：栗栖 源嗣

(研究室名：蛋白質結晶学研究室)

(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。

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、根本的治療薬・治療法のない難治性疾患である。ALS の発症には、TDP-43 タンパク質の液-液相分離やその後の毒性凝集体形成が関与していると考えられている。しかし、このような自己会合プロセスの機構の詳細は不明な点が多い。ALS 患者組織由来の TDP-43 凝集体は、C 末端のセリン残基が過度に翻訳後リン酸化されていることが分かっており、当該部位が疾患発症と関連していると考えられている。そこで、受入担当研究室との議論の末、本研究では、TDP-43 における C 末端領域のセリン残基を含むペプチドの MicroED 構造を解明し、自己会合プロセスの機構を原子レベルで明らかにすることを目的とした。

数残基のペプチド数種類について、アミロイド凝集性を検証した結果、ある種の配列のペプチド（以下、「ペプチド A」とする）が高いアミロイド凝集能を有することを見出した。結晶化を試みた結果、粉末 X 線回折を与える、MicroED 構造解析に適した超微結晶を得た。そこで、実際に MicroED 構造解析を実施し、ペプチド A の結晶構造を、水素原子観測可能な~1.0 オングストロームの高分解能で決定した。詳細なデータ解析の末、同一粉末試料から、結晶格子が若干異なる二種類の結晶構造を解明した。いずれの構造も、液-液相分離に関連する可逆的不安定構造をとっており、さらに、結晶中における分子間相互作用様式が大きく異なっていた。以上の結果は、TDP-43 が、ペプチド A に相当する配列を起点に多様なアミロイド凝集体を形成する可能性を示唆するものと考えている。