

(様式 1-1)

提出日：2026 年 4 月 27 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。）

超高磁場 NMR

(2) 研究代表者

氏名：森本 大智

所属機関名・部局名・職名：京都大学・大学院工学研究科・助教

(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。）

細胞内環境におけるタンパク質の構造変化の原子レベル解析

(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：高磁場 NMR 分光光学研究室）

(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。

タンパク質の高次構造は溶液中で常に揺らいでいる。この構造揺らぎはタンパク質の機能発現に重要であり、生体機能制御や疾患発症に深く関わっている。これまで、希薄溶液中の構造揺らぎは数多く研究されてきたが、構造揺らぎに対する細胞内の混雑環境の影響や、原形質流動などの細胞内の流れの影響は研究が進んでおらず、よくわかっていない。研究が停滞する理由の一つに、既存の溶液 NMR 法では細胞内環境におけるタンパク質の動態測定が困難であることが挙げられる。本研究グループはこれまでレオロジー-NMR 法などの新規 NMR 方法論を開発し、混雑環境が化学平衡に影響を与えることや、流れがタンパク質構造に摂動を与えることを明らかにしてきた。真にタンパク質の構造揺らぎを理解するためには細胞内環境におけるその場観察が不可欠であり、本研究では独自に開発した方法論を用いて、シグナルタンパク質やアミロイド形成タンパク質の動態をその場を原子レベルで解明することを目指している。

本年度は、レオロジー-NMR 法を用いて、アルツハイマー病関連タンパク質 Aβ₁₋₄₀ の環境依存的な線維形成を解析した。Aβ₁₋₄₀ は様々な実験条件で線維を形成するが、静置条件と攪拌条件では異なる線維構造を形成することが報告されていた。しかし、どのような機構により異なる構造の線維が形成されるのかわかっていなかった。そこで本研究では、線維化を原子レベルその場観察ができるレオロジー-NMR 法を用いて、線維形成中の Aβ₁₋₄₀ の核オーバーハウザー効果を調べたところ、静置条件と攪拌条件では強度変化するピーク群が異なり、分子内あるいは分子間相互作用において明確な違いがあることがわかった。この結果は、分子動力学計算結果と合致し、攪拌条件ではより伸長構造を安定に形成し、結果的に静置条件と異なる線維を形成することがわかった。さらに、線維に結合するフッ素化合物の ¹⁹F レオロジー-NMR 法を測定したところ、2 種類の線維は異なる化学シフトを示しながら形成することが観察された。これらの得られた知見は、今後の線維の構造多形の形成機構の理解に繋がると考える。本結果は、Analytical Chemistry 誌において学術論文として発表した (Morimoto, et al. Anal Chem, 2025, 97, 27012–27019)。