

(様式 1-1)

提出日：2026 年 4 月 13 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

(2) 研究代表者

氏名：宗正智

所属機関名・部局名・職名：京都大学・大学院農学研究科・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。）

アミロイド線維および液-液相分離形成過程における構造変化の追跡

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：松木陽

(研究室名：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。

本研究では、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患に関連する蛋白質凝集機構の解明を目的として、アミロイド線維および液-液相分離（LLPS）形成過程における構造変化の追跡を実施した。本研究の遂行には、蛋白質研究所が保有する動的核分極を用いた固体 NMR（DNP-NMR）、高分解能クライオ電子顕微鏡（Cryo-EM）、および電子スピン共鳴（ESR）といった最先端の計測リソースが必須であり、これらをシームレスに連携させた解析体制を最大限に活用した。受入教員である松木陽准教授や宮ノ入洋平准教授らの高度な解析ノウハウと、申請者が進めてきた試料調製技術を融合させることで、本年度は特に複雑な蛋白質集合体の多型制御や相分離誘導に関する顕著な成果を、以下の 3 報の主要な学術論文として公表した。まず、機能性アミロイド蛋白質である CPEB3 の研究においては、蛋白質の精製過程で使用される精製タグの種類が、その後の自己凝集挙動に対して影響を与えることを解明した（Saito et al., FEBS Lett., 2025）。本知見は、共同研究員事業において重視してきた「適切な試料調製条件の確立」という課題に対し、不溶性複合体の正確な構造評価における実験的背景の重要性を提示する重要な成果となった。次に、 α -シヌクレインを対象とした解析では、De Novo 設計されたペプチドを導入することで、本来は不安定な液-液相分離状態を効果的に誘導・安定化させる手法を開発し（Ikenoue et al., J. Am. Chem. Soc., 2025）、相分離液滴内での蛋白質間の相互作用や、そこからアミロイド線維形成へと至る初期の分子機構における知見が得られた。さらに、 α -シヌクレインの線維構造における多様性（多型）の起源を探る研究では、蛋白質の C 末端領域における構造変換が、最終的な線維多型を決定する決定的な要因であることを突き止めた（Aguirre et al., Chem. Eur. J., 2025）。本研究を通じて得られたこれらの知見は、病理学的な蛋白質凝集の抑制戦略のみならず、液-液相分離を介した生体反応制御の理解に大きく寄与するものであり、次年度以降のさらなる技術開発に向けた強固な基盤を確立することができた。