

（様式 1-1）

提出日：2026 年 4 月 20 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：山口圭一

所属機関名・部局名・職名：大阪大学・工学研究科・特任准教授（常勤）

（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：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。

アミロイド線維は、何らかの刺激により過飽和状態が崩壊し、蛋白質が析出することで形成される不溶性の線維状凝集体である。アミロイド線維は、アルツハイマー病、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ることが知られており、その形成機構の解明は、アミロイド病の予防や治療法の開発のみならず、過飽和という物理化学現象を理解する上でも重要である。

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 ($\beta 2m$) およびパーキンソン病の原因蛋白質である α シヌクレイン (αSyn) 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てきた (Zhang, C. et al., *PNAS* 2019, Yamaguchi, K. et al., *JBC* 2021)。また、 $\beta 2m$ とヒト血清アルブミンとの相互作用解析 (Nakajima, K. et al., *Nature commun.* 2022)、水溶性二相系を用いた液-液相分離に関する研究 (Yamaguchi, K. et al., *Protein sci.* 2025)、ペリスタルティックポンプを用いたアミロイド線維形成実験 (Goto, Y. et al., *npj Biosensing* 2025) についても報告した。

本年度は、アデノシン三リン酸 (ATP) が促進するアミロイド線維形成機構を解析して、その結果を報告した (Yamaguchi, K. et al., *Langmuir* 2025)。超音波照射下、ATP を添加した条件で αSyn のアミロイド線維形成を検討したところ、ATP は低濃度および高濃度の二つの濃度領域で線維形成を促進した。超音波照射により過飽和状態が崩れることで、低濃度側では ATP の三リン酸部位と蛋白質間の電荷-電荷相互作用により、また高濃度側ではホフマイスター効果に基づく塩析作用により、蛋白質凝集が促進されると考えられる。その他、モデル蛋白質としてニワトリ卵白リゾチーム (HEWL) を用いて、ペリスタルティックポンプ (PP) によるアミロイド線維形成および結晶化について調べた。その結果、PP で溶液をフローさせると、天然状態の蛋白質は析出して結晶を形成し、変性状態の蛋白質はアミロイド線維を形成することが明らかになった。生体内においても、強いせん断ストレスがかかる部位において、過飽和状態が崩れることで、アミロイド線維あるいは結石が析出する可能性があると考えられる。