

「たんぱく質の構造・機能と発現メカニズム」

平成14年度採択研究代表者

後藤 祐児

(大阪大学蛋白質研究所 教授)

「アミロイドーシス発症の分子機構解明」

1. 研究実施の概要

本研究では、主に透析アミロイドーシスの原因蛋白質である β 2ミクログロブリンとアルツハイマー病に関わるA β ペプチドをはじめいくつかのアミロイド原性蛋白質を用いて、アミロイドーシス発症の分子機構を、蛋白質の動的立体構造や物性に基づいて、原子レベルで解明する。

- ①今年度は、アミロイド線維の構造安定性を残基レベルで明らかにするため、アミドプロトンの重水素交換とNMR解析を組み合わせるアミロイド線維解析法の改良を試みた。すなわち、 β 2ミクログロブリンのフラグメント、アルツハイマー β ペプチドの形成するアミロイド線維を材料として重水素交換の時間経過を測定した。これより重水素交換に対する保護因子の値を、各残基ごとに計算した。
- ②また、全反射蛍光顕微鏡によりチオフラビンTの蛍光を指標として、 β 2ミクログロブリンやアルツハイマー β ペプチドのアミロイド線維形成を直接、一線維レベルで観測することに成功した。
- ③さらに β 2ミクログロブリンのさまざまな部位特異的変異体を作製し、その構造安定性とアミロイド線維形成反応を解析することにより、アミロイド線維の構造安定性が、アミロイド形成能力の重要な因子であることを明らかにした。

2. 研究実施体制

後藤グループ

- ①研究分担グループ長：後藤 祐児（大阪大学蛋白質研究所、教授）
- ②研究項目：アミロイド線維の構造物性と形成機構

桑島グループ

- ①研究分担グループ長：桑島 邦博（東京大学大学院理学系研究科、教授）
- ②研究項目：アミロイド線維の構造と物性の解析

内木グループ

- ①研究分担グループ長：内木 宏延（福井医科大学医学部、教授）
- ②研究項目：アミロイド線維を溶解する薬物の開発

樋口グループ

①研究分担グループ長：樋口 京一（信州大学医学部附属加齢適応研究センター、教授）

②研究項目：アミロイドーシスの伝播の機構