

プリオンタンパク質のモルテングロピュール状態

研究分担者：桑田一夫 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科
本田 諒 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科
山口圭一 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科

研究要旨

プリオン蛋白質は、酸性側で、A型と名付けた特殊な構造をとる。A型では、ヘリックスとその周辺のシートがランダム化しているが、ヘリックスとヘリックスの構造は、部分的に保存されている。A型は、凝集体形成に至る直前の状態に近く、また、異常型に至る中間体の構造にも近い。A型構造は、異常型構造形成反応の突破口になる可能性がある。

A. 研究目的

正常型プリオン蛋白質が細胞内経路で異常型に変換する場合、pHは酸性に保たれるという特徴がある。しかし、プリオン蛋白質が、酸性条件でどのような立体構造を取るか、ということは、これまで系統的に調べられて来なかった。それは、プリオン蛋白質が酸性で、容易に凝集体形成を生じるためであった。我々は、イオン強度を調整することにより、酸性側においても凝集体形成を生じない条件を見出したため、その立体構造変化を系統的に調べた。

B. 研究方法

分光学的な方法（蛍光スペクトル、円偏光2色性スペクトル、NMR）を主に用いた。また、NMR検出による水素・重水素交換、ゲル濾過HPLCによる凝集体のポピュレーション解析を用いた。

（倫理面への配慮）

該当なし

C. 研究結果

プリオン蛋白質は、酸性側で、モルテングロピュール状態を取ることが分かった。水素・重水素交換反応では、ヘリックス及びその周りのβシートが、ランダム構造となるが、ヘリックスとヘリックスの構造は、部分的に保存されていることが分かった。また、我々はこの状態を‘A状態’と名付けた。興味深いことに、A状態のポピュレーションと凝集体形成速度の間には、強い相関が認められた。

D. 考察

A状態から生成する凝集体の病原性は不明であるが、ヘリックスとその周辺のβシートがランダム化した構造は、異常型に至る中間体に近い構造を有しており、大変興味深い（Suppatapone, et al. Structure, 2014）。

E. 結論

プリオン蛋白質は、酸性側で、特徴的なA型構造を取る。A型は、凝集体形成に至る直

前の状態に近く、また、異常型に至る中間体の構造に近い。

[参考文献]

なし

F. 健康危険情報

G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

1. 論文発表

Honda RP, Yamaguchi KI, Kuwata K. Acid-induced Molten Globule State of a Prion Protein: Crucial Role of Strand 1-Helix 1-Strand 2 Segment. (*J boil Chem*) 289(44),30355-30363,2014 Sep12

2. 学会発表

【国際学会一般公演・ポスター発表】

- 1) 桑田一夫：Toward the First in Human Clinical Trial of Medical Chaperone APPS2014, 済州，大韓民国, 7月6日-7日, 2014年
- 2) 桑田一夫、山口圭一：Understanding the Prion Diseases and Logical Design of a Medical Chaperone. 二国間交流事業セミナー「蛋白質異常凝集の原理と制御 (Mechanism and regulation of aberrant protein aggregation)」大阪大学蛋白質研究所, 日本, 11月19日, 2014年

【国内学会・シンポジウムポスター発表】

- 1) 桑田一夫、山口圭一：CXDIによるアミロイド線維の一分子構造解析 第14回日本蛋白質科学会年会, ワークピア横浜/横浜産貿ホール, 6月27日, 2014年
- 2) 鎌足雄司、桑田一夫：Sup35天然変性領域のアミロイド構造多形形成機構の解明

第14回日本蛋白質科学会年会 ワークピア横浜/横浜産貿ホール, 6月27日, 2014年

- 3) 本田諒、山口圭一、桑田一夫：プリオン蛋白質のモンテグロビュール状態の発見とオリゴマー形成との関連 第14回日本蛋白質科学会年会 ワークピア横浜/横浜産貿ホール, 6月27日, 2014年
- 4) 桑田一夫、山口圭一：キネティックNMRによるタンパク質の‘かたち’の進化の観測 第53回NMR討論会 11月4日 大阪大学コンベンションセンター
- 5) 小栗 弘成、遠藤 智史、宮城 菜未希、胡 大イ、荒井 裕貴、松永 俊之、五十里 彰、桑田 一夫、原 明、合田 浩明、豊岡 尚樹：カルボニル還元酵素 (CBR1) 阻害活性を有する 8-Hydroxy-2-imino-2H-chromene-3-carboxamide 誘導体の創製 神戸国際会議場, 11月26日~28日, 2014年
- 6) 桑田一夫：プリオン病治療体制の整備 革新的医療研究開発で挑む神経変性疾患—プリオン病治療体制の確立に向けて— 名古屋国際会議場, 2月14日, 2015年

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし