

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	杉本 真也
研究機関名	東京慈恵会医科大学
所属部署名	細菌学講座／アミロイド制御研究室
役職名	准教授／室長
研究課題名	アミロイドの制御分子から開拓する感染症・神経変性疾患の融合領域研究
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

大腸菌のバイオフィルム形成や宿主への感染・定着に重要な役割を果たす細胞外アミロイド線維 Curli の主要な構成タンパク質である CsgA が、細胞内、特に内膜と外膜の間のペリプラズム領域で分解されるメカニズムの一端を解明した。これまでの研究によって、CsgA がペリプラズムにおいて何らかのプロテアーゼによって分解されることが示唆されていたが、その実行分子は不明であった。研究代表者らは、遺伝学的・生化学的・細胞生物学的解析により、ペリプラズムに局在するプロテアーゼ Prc が CsgA を直接的に分解することを明らかにした。Prc は tail-specific protease として機能し、基質タンパク質の C 末端の一部を切り出すことが報告されていたが、本研究では LC-MS/MS 解析などによって Prc が CsgA の内部の 9 カ所で切断することを突き止めた (Sugimoto et al. submitted)。また、Prc はペリプラズムに局在する分子シャペロン CsgC と共に、CsgA のアミロイド様凝集体がペリプラズムに蓄積するのを抑制することや、CsgA の分解系と輸送系が破綻した場合、CsgA の発現を転写レベルで抑制するネガティブ・フィードバック制御系が存在することも明らかにした。

このような、大腸菌における研究と並行して、Prc に相同性を示すヒトのタンパク質 X が、アルツハイマー病などに関わるアミロイド β ペプチドのアミロイド形成を抑制することを見出し、その分子機構について検討した。その結果、タンパク質 X のアミロイド抑制機能には複数のドメインが重要な役割を果たすことが示唆された。今後、タンパク質 X の機能に関する詳細なメカニズムを解明するとともに、神経変性疾患との関連性を調べる予定である。