2024 年度

創発的研究支援事業　年次報告書【公開版】

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	2024 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日

研究成果の概要

難治性感染症の原因となる細菌のバイオフィルムの形成とアルツハイマー病などの神経変性疾患には、「アミロイド」と呼ばれる線維状のタンパク質凝集体が共通して関与する。本研究では、様々な生物が備えた細胞内へのアミロイドの蓄積を抑制する仕組みを解き明かし、人類の健康寿命の延伸に貢献することを目的とする。これまでに我々は、大腸菌のペリプラズム局在プロテアーゼ Prc が Curli と呼ばれる細胞外アミロイドの主要構成タンパク質 CsgA を分解することと、Prc に相同性を示すヒトのタンパク質 X がアミロイドβ（Aβ）のアミロイド形成を抑制することを見出している。2024 年度は以下の内容に取り組んだ。

大腸菌のアミロイド制御分子の機能解析

第一年次に特定した Prc による CsgA 切断部位にアミノ酸置換を導入し、分解反応に与える影響を調べた結果、変異体 CsgA は Prc によって分解されるが、反応速度が半減した。よって、分解反応の最初期のペプチド結合の切断は、それ以降に続く別の部位の切断に必須ではないが、分解効率を向上させる役割がある事が明らかとなった。また、Prc のプロテアーゼ活性変異体が CsgA のアミロイド形成を抑制することがわかった。同様の活性が、ヒトのタンパク質 X にも見出されており、アミロイド線維形成を抑制する活性が進化的に保存されていることが示唆された。

ヒトのアミロイド制御分子の機能解析

Tau とαシヌクレインのアミロイド形成に対するタンパク質 X の効果を調べたところ、顕著な抑制効果は認められなかったため、この効果が Aβ に特異的であることが示唆された。また、ドメイン欠損変異体の機能解析の結果、Aβ に対するタンパク質 X のアミロイド形成抑制活性には複数のドメインが関与することが分かった。タンパク質 X と Aβ の複合体構造の予測を完了しており、今後、相互作用に重要だと推定されるタンパク質 X のアミノ酸に変異を導入し、活性への影響を調べる予定である。