

課題番号: **LS129**
助成額: 151 百万円

アミロイドの総合的理解によるその形成と伝播の制御

ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成 23 年 2 月 10 日
～平成 26 年 3 月 31 日

田中 元雅 独立行政法人理化学研究所タンパク質構造疾患研究チーム チームリーダー
Motomasa Tanaka

専門分野
構造神経科学

キーワード
神経化学・神経薬理学／生物物理学／
構造生物化学

WEB ページ
<http://www.motomasalab.brain.riken.jp/>



研究背景

近年の高齢化社会のなかで我々に不安を与えるものに、老化に伴い発症する神経難病がある。神経難病の多くは、原因となる蛋白質の線維状凝集体（アミロイド）の生成や伝播が病態に関与している。しかしそのメカニズムには不明な点が多く、その解明は、世界的にも緊急の課題になっている。

研究目的

独自の酵母や哺乳細胞の実験系を用いて、神経難病の原因となるアミロイドの構造やその生成機構を解明する。また、細胞内で生理的な役割を果たす新規なアミロイドを探索し、その機能の詳細を明らかにする。以上から、アミロイドを総合的に理解することによって、その生成と伝播を制御することを目指す。

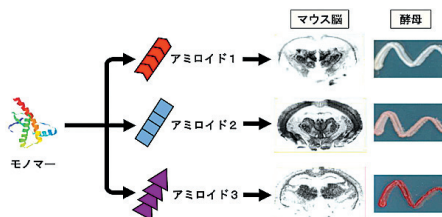
実績

代表論文: Science, 336, 355-359, (2012)
受賞: 第9回日本学術振興会賞 (2013年2月)
新聞: 日本経済新聞朝刊「しごと図鑑」(2013年2月23日)

研究成果

アミロイドの構造多形とその生成機構の解明

酵母プリオン Sup35NM の構造解析を行い、弱いプリオン株を引き出す変異体のアミロイドが、野生型とは全く異なるコア領域をもつことを見出した。また、NMR を用いた様々な手法から、モノマーにおいて、将来的にアミロイドコアとなるアミノ酸領域が局所構造を形成していること、その局所構造の有無で、異なる構造をもつアミロイドが生成することを見出し

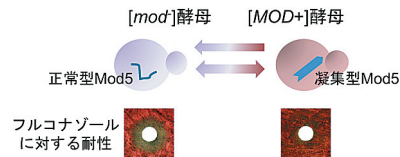


アミロイドの構造多形は細胞に表現型の違いをもたらす

た。以上から、モノマーにおける局所構造がアミロイドの構造多形を生み出す源になっていることを発見した。

新規な機能性アミロイドやプリオンの探索とその解析

独自のスクリーニング法から、新規な酵母プリオン Mod5 を発見した。Mod5 が抗真菌剤を感知して凝集し、それによって抗真菌剤耐性のあるプリオン型の酵母になることでその環境ストレスに適応し、細胞死から逃れることを見出した。以上から、プリオン変換を利用した細胞の新たな生存戦略を明らかにした。



Mod5 のプリオン化は抗真菌剤に対する抵抗性をもたらす

2020年の 応用展開

タンパク質の凝集形成を毒性の低いアミロイド構造へ仕向けるなど、アミロイドが関わる疾患に対する新たな治療戦略の開発に役立つと期待される。また、プリオン変換が環境ス

レスに関わるという知見から、タンパク質の凝集状態に着目した、菌類の薬剤耐性や多剤耐性菌に対する新たな対処療法に道を拓くと期待される。