



# タンパク質分子構造の変化と機能の相関の解明

Keywords: タンパク質、分子運動性、酵素活性、アミロイド線維、NMR(核磁気共鳴)、圧力

## ● 研究概要

タンパク質はアミノ酸がつながった“ひも”です。その形は常に変化しており、その変化が機能に必要です。また、ひもが異常な形になると、病気を引き起こすこともあります。タンパク質分子の構造変化と、機能や病原性との関係を、物理化学的な視点で研究しています。



所属 先端技術総合研究所  
高圧力蛋白質研究センター  
准教授  
氏名 櫻井 一正  
Sakurai Kazumasa

## ● 研究テーマ

### ・タンパク質の折り畳み(フォールディング)反応

リボゾームで合成されたポリペプチドの鎖が最終的に機能を持つ天然構造に構造変化する過程のことをタンパク質の折り畳み(フォールディング)反応と言います。現在はAIの発展のおかげで、アミノ酸配列情報から天然構造が高精度で予測できますが、それに比べどのような過程でその天然構造になるかあまり分かっていません。私は種々の分光光学手法を用い、タンパク質の折り畳み過程がどのように進行するかを調べています(図1)。このような研究から、人工酵素のデザインや、タンパク質の構造変化が原因で起こる疾病の理解などに重要な知見が得られます(論文1)



図1. 測定用の分光器(左上)、得られた観測データ(右上)、及び提唱された折り畳み経路(下)

### ・アミロイド線維形成機構と構造特性

上で述べた通り、生体内でタンパク質はアミノ酸配列の情報に従い固有の天然構造に折り畳みますが、ある条件下では、タンパク質がこの天然構造とは異なる異常凝集体をとることが知られています。このような凝集体をアミロイド線維といいます(図2)。アミロイド線維はアルツハイマー病やパーキンソン病などの疾病の原因と考えられています。



一度形成してしまったアミロイド線維を除去する方法は確立していません。そこで、アミロイド線維形成過程の物理化学的機構の解明し、その機構に基づいた線維形成の予防法や除去法の確立を目指しています。(論文2)

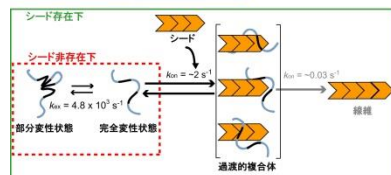


図2. 患者体内のアミロイド線維(左上)、顕微鏡写真(右上)、及び提唱された線維形成経路(下)

### ・高圧NMRによるタンパク質構造の詳細な解析

我々の研究室には、高圧NMR(核磁気共鳴)という装置があります(図3)。上で述べた折り畳みやアミロイド線維形成の過程においてタンパク質は様々な構造を取ります。また生体内で正常に働いている時でも、タンパク質の天然構造は柔軟であり、様々な構造変化をしています。通常の方法ではこれらの構造変化を観察することができません。しかし、高圧をかけることで特定の状態をトラップでき、それをNMRで詳細に調べることができます。さらに私は主成分解析という解析法を利用して、高圧NMRデータから注目している構造変化の情報を抜き出すことに成功しています。(論文4)現在はこれらの方法で明らかになった構造変化機構をもとに、上記のアミロイド線維形成や、病気に関わるタンパク質の阻害方法への応用を目指しています。(論文2-4)



図3. 高圧NMR(左)と得られた分子運動の様子(右)

## ● 論文・特許等

### 【論文】

- Enhanced accessibility and hydrophobicity of amyloidogenic intermediates of the beta2-microglobulin D76N mutant revealed by high-pressure experiments. J Biol Chem, 296, 100333 (2021).
- Isoelectric point-amyloid formation of  $\alpha$ -synuclein extends the generality of the solubility and supersaturation-limited mechanism. Current Research in Structural Biology, 2, 35-44 (2020).
- Loosening of Side-Chain Packing Associated with Perturbations in Peripheral Dynamics Induced by the D76N Mutation of  $\beta$ 2-Microglobulin Revealed by Pressure-NMR and Molecular Dynamic Simulations. Biomolecules, 9, 491 (2019).
- The residual structure of acid-denatured  $\beta$ 2-microglobulin is relevant to an ordered fibril morphology Protein Sci, in press (2022).