

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		細胞内における機能性アミロイドの生理的意義に関する研究			
研究テーマ (欧文) AZ		Biological roles of functional amyloid in cell			
研究氏 代表名 者	カナ CC	姓)タナカ	名)モトマサ	研究期間 B	2008 ~ 2009 年
	漢字 CB	田中	元雅	報告年度 YR	2010 年
	ローマ字 CZ	Tanaka	Motomasa	研究機関名	独立行政法人理化学研究所
研究代表者 CD 所属機関・職名		独立行政法人理化学研究所 脳科学総合研究センター 田中研究ユニット・ユニットリーダー			
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)					
<p>プリオン蛋白質などの自己構造の変換・増殖能をもつ蛋白質は、疾患を引き起こす原因蛋白質としての「負」の面のみが注目されがちであるが、実は生体内で様々な重要な細胞機能を果たしている可能性が示唆されている。プリオン蛋白質のように、蛋白質が自ら構造変換・増殖するためには“アミロイド”というβシート構造に富む蛋白質凝集体の形成が必要であると考えられている。酵母にもプリオン様の挙動をする蛋白質が複数存在するが、そのような酵母プリオン蛋白質はすべて、アミロイドを形成させるドメインとして、グルタミンやアスパラギンに富む配列領域を含んでいる。そこで本研究では、生物界に存在する機能性アミロイドの同定を目指し、蛋白質のプリオン化がより一般的なものであるか検討するため、グルタミンやアスパラギンに富む配列を含まないような、新規な酵母プリオン蛋白質の同定とその解析を目指した。</p> <p>これまでの研究を行ってきた、酵母プリオン[PSI<sup>+</sup>]の系を用いて、アミロイドを形成する酵母由来の蛋白質のゲノムワイドスクリーニングを行った。その結果、60 数個の蛋白質がアミロイドを形成しうることを明らかにした。その中でも Mod5 という蛋白質は、グルタミンやアスパラギンに富む配列をもたないものの、容易にアミロイドを形成することを見出した。そのアミロイドを野生型酵母である[mod<sup>-</sup>]へ導入したところ、内在性の Mod5 が凝集した[MOD<sup>+</sup>]酵母を単離することができた。[MOD<sup>+</sup>]酵母は一倍体との接合で優性遺伝を示し、Hsp104 シャペロンの阻害剤である塩酸グアニジンの処理によってゲノムの変化を伴うことなしに[mod<sup>-</sup>]へ変換された。さらに、[MOD<sup>+</sup>]になることによって、5フルオロウラシルやカフェインに感受性を示すことを見出した。また、[MOD<sup>+</sup>]状態の維持には Mod5 蛋白質の継続的な発現が必須であることが明らかになった。</p> <p>以上から、細胞質遺伝を示す[MOD<sup>+</sup>]はプリオン化した酵母であり、Mod5 はグルタミンやアスパラギンに富む配列を持たない、新規な酵母プリオン蛋白質であることが明らかになった(鈴木ら・投稿中)。</p>					
キーワード FA	プリオン	凝集体	アミロイド	酵母	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	

欧文概要 EZ

A growing body of evidence suggests that many yeast proteins act as prion-like cytoplasmic genetic elements. However, our understanding of the yeast prions identified thus far is limited to the proteins that contain aggregation-prone glutamine/asparagine (Gln/Asn)-rich domains. In this study, we searched for novel yeast prion proteins without a Gln/Asn-rich sequence using a genome-wide screening based on polyglutamine aggregation. Among the genes identified, a yeast tRNA isopentenyl transferase that lacks a Gln/Asn-rich domain (Mod5) forms amyloids *in vitro*. Introduction of pure Mod5 amyloids or overexpression of Mod5 in yeast leads to the formation of a prion state [*MOD*<sup>+</sup>], in which Mod5 is aggregated and forms foci, in contrast to the soluble and diffusible Mod5 found in a non-prion [*mod*] state. [*MOD*<sup>+</sup>] is dominantly inherited, and its propagation depends on Hsp104 levels and the continuous expression of Mod5. These results establish that [*MOD*<sup>+</sup>] is a heritable prion state caused by aggregation of Mod5, and they imply that prion phenomena are universal to diverse protein sequences.