

## 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		アミロイド線維の自己増殖反応機構の解明と制御			
研究テーマ (欧文) AZ		Investigation of molecular mechanisms for the self-propagation of amyloid fibrils			
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓) チャタニ	名) エリ	研究期間 B	2011 ~ 2013 年
	漢字 CB	茶谷	絵理	報告年度 YR	2013 年
	ローマ字 CZ	Chatani	Eri	研究機関名	神戸大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		神戸大学大学院 理学研究科・准教授			
概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)					
<p>アミロイド線維は、<math>\beta</math>シート構造を豊富に含む超分子集合体であり、数多くの疾病に関与することが知られているタンパク質構造形態のひとつである。アミロイド線維の形成機構は、基本的に核形成相と成長相を経て進行するが、核形成相は、線維形成反応全体の律速段階となることが多い。しかしながら、いちど核が形成すると、アミロイド線維は爆発的に自己増殖し発病に至る。そこで本研究では、アミロイド線維の自己増殖性の発現に深く関与する核形成相に着目し、系統的な塩効果の解析を通してアミロイド線維形成におけるタンパク質分子の初期会合の実態を明らかにしようとした。</p> <p>アミロイド線維は、塩の添加によって形成が促進あるいは抑制されるが、詳細な作用機構は明らかにされていない。そこで、インスリンのアミロイド線維形成に対して様々な塩の添加の及ぼす影響を系統的、定量的に解析した。酸性・高温条件下を基本条件として、これに様々な塩を添加することで塩効果を検討した結果、用いたいずれの塩についても、濃度に応じて核形成の促進および抑制の効果が確認された。特に、高塩濃度側で観察された抑制効果の強弱はホフマイスター系列に従っており、タンパク質をとりまく水の構造状態の関与を強く示唆した。さらに、アミロイド線維形成に伴う水の構造変化について、直接的な観測が可能かどうかを検討し、アミロイドの爆発的な自己増殖の初期段階に水がどのような役割を果たしているのかについて詳細な理解を進めたいと考えている。</p>					
キーワード FA	タンパク質	アミロイド線維	凝集	ミスフォールディング	

(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>	無し							
	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>	無し							
	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

Amyloid fibrils are supramolecular protein aggregates associated with numerous diseases. It is generally conceived that the formation of amyloid fibrils proceeds via nucleation and elongation phases and the nucleation phase limits the rate of the overall reaction. Exploring detailed mechanisms of nucleation process is one of the most essential issues for understanding of the pathogenesis of amyloid diseases. To clarify this issue, we have performed investigation of salt effects.

It has been reported that the addition of salts accelerates fibrillation, whereas no details of salt effects have been discovered so far. In this study, we performed systematic analysis of nucleation rate of insulin in the presence of various types and concentrations of salts: insulin is an excellent model protein to study fibril formation. As a result, all salts showed biphasic effects on the nucleation kinetics in a concentration-dependent manner. Interestingly, the deceleration observed at high salt concentrations followed Hofmeister series, suggesting that specific states of protein hydration and/or bulk water contribute to nucleation. We are currently studying the possibility of clarifying water structures contributing to the fibril nucleation.