

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	森本 大智
研究機関名	京都大学
所属部署名	大学院工学研究科分子工学専攻
役職名	助教
研究課題名	生体内の流れによるタンパク質の構造破壊の理解
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

血液をはじめ生体内に存在する水は総じて方向性をもって流動している。この流動は溶解物であるタンパク質に流体力学的なストレスを与え、構造破壊を誘起する。構造破壊は生命維持から疾患発症に至る多くの生命現象に関与するが、その一般性や定量性は理解されていない。本研究は、生体内の流れによるタンパク質の構造破壊を高い時空間分解能で観察できる手法を確立し、構造破壊を理解および予測するための理論構築を目的とする。本年度は、昨年度構築した研究基盤をもとに、二つの特徴的なタンパク質構造破壊を原子レベルで明らかにすることができた。一つ目は、神経変性疾患に関わるタンパク質アミロイド β の線維形成である。アミロイド β は血中の流れストレスを受け、線維形成すると考えられており、脳アミロイドアンギオパチーの発症に関わる。レオロジー-NMR 実験により流れストレス下の線維形成解析をしたところ、静置条件とは異なる機構で線維を形成することを原子レベルで突き止め、得られた結果はレオロジー-MD 法による分子動力学計算結果とよく一致することがわかった。二つ目は、止血に関わる血漿タンパク質 vWF の構造破壊である。レオロジー-NMR 実験とレオロジー-MD 計算を組み合わせることで、vWF は流れストレスや血中の混雑環境に鋭敏に応答して構造変化する性質があることを原子レベルで解明した。このように、構造生物学とレオロジーを融合したレオロジー-NMR・MD 法による協同的な研究体制により、血中の流れストレスによるタンパク質の構造破壊を「その場」かつ原子レベルで解明することができた。また、メゾスケールでその場構造解析が可能なレオロジー-SAXS 法の確立も昨年度から取り組んでおり、血中のみならず細胞内に至る様々なタンパク質を対象に「その場」かつ原子からメゾスケールで定量的に調べ、構造破壊の規則性や可逆性、線形性を明らかにし、構造破壊の数式化、理論化をおこなう予定である。