

2021 年度  
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	高田 匠
研究機関名	京都大学
所属部署名	複合原子力科学研究所
役職名	准教授
研究課題名	蛋白質中 D-アミノ酸を基盤とした未知生命科学研究領域の開拓
研究実施期間	2021 年 4 月 1 日～2022 年 3 月 31 日

### 研究成果の概要

加齢に応じて部位特異的に著しく異性化（D-化を含む）するアスパラギン酸残基（Asp）が蛋白質中に存在する。この Asp 異性化に影響する因子をスクリーニングすることを目的とし、本年度は *in vitro* の温和な条件下で迅速に異性化反応が進行するモデル蛋白質の作出を目指した。蛋白質中 Asp の異性化機構と同一反応中間体を經由する蛋白質中アスパラギン残基（Asn）の Asp への脱アミド化反応に着目し、すでに同定されていた蛋白質中 Asp 異性化部位を Asn へと置換することで、容易に異性化 Asp が蓄積するモデル蛋白質の作製に成功した。今回作出したモデル蛋白質は今後、異性化反応を促進する因子または抑制する因子のスクリーニングを進めるための、有用なモデル蛋白質となる。

*In vivo* における D-Asp 同定および解析の成果としては、加齢後のヒト水晶体を構成する蛋白質ファミリー中に新規の Asp 異性化部位を見出した。四重極型質量分析装置の強みである multiple reaction monitoring (MRM) 法を基軸として用い、さまざまな蛋白質サイズ別分離手法と組み合わせ、従来は困難であったヒト水晶体を構成する蛋白質の不溶性画分中または可溶性画分中に存在する巨大会合体内部の Asp 異性化率を評価した。今回見出したヒト水晶体を構成する蛋白質中のある Asp 異性化率は、native 会合体中のものよりも巨大サイズ有する異常凝集体内部において高い値を示した。つまり、ヒト水晶体を構成する蛋白質中に Asp 異性化が蓄積することで蛋白質ファミリー分子間の相互作用が変化し、大きなサイズの異常凝集体の形成を引き起こす可能性が示された。本成果は、これまで未知とされている加齢性の白内障疾患の発症要因、すなわち水晶体内部の蛋白質異常凝集体の形成機構の一端を示すものと考えられる。