

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成 22 年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	アミロイドの総合的理解によるその形成と伝播の制御
研究機関・ 部局・職名	独立行政法人理化学研究所・田中研究ユニット・ユニットリーダー
氏名	田中 元雅

1. 当該年度の研究目的

不溶性の線維状タンパク質凝集体(アミロイド)は様々な神経変性疾患に関与している。本年度は、そのアミロイドの生成する機構や形を酵母プリオン蛋白質 Sup35NM を用いて、構造生物学の手法で明らかにする。また、神経変性疾患の一つであるハンチントン病におけるアミロイドの形が個体の年齢によって異なるか解析を行う。さらにハンチントン病の精神障害に関わる可能性がある因子として環状リン酸ジエステルの分解活性に着目し、様々な週齢や脳の部位での活性測定を行う。さらにこれまでに見出してきた新規な酵母プリオン蛋白質について、遺伝学的・構造生物学的な実験を行い、プリオン蛋白質であることを実証するとともに、プリオン化に伴って細胞が獲得する新たな機能を見出す。

2. 研究の実施状況

(1) オリゴマーやアミロイドの構造多形とその生成機構の解明 酵母プリオン蛋白質Sup35NMのアミロイドに様々な形ができる過程をNMR(核磁気共鳴)やX線を用いて調べた。まず、Sup35NMタンパク質は、アミロイド形成に関わるアミノ酸が全く異なるようなアミロイドを形成しうる能力をもつことを見出した。さらに、アミロイドの生成前に生じるオリゴマーの局所構造や、モノマーの動的構造の違いが最終的に生じるアミロイドの形に大きな差異をもたらすことが示唆された。

(2) オリゴマーやアミロイドの細胞間・個体間での伝播機構の解明とアミロイドがもたらす精神疾患の解明 ハンチントン病の原因タンパク質であるハンチンチンのアミロイドの形が個体の年齢によって異なるか検討を行った。その結果、老いた時に生成したアミロイドは若い時に生成したものに比べ柔らかい構造をしており、伝播性が高いことが示唆された。また、ハンチントン病に併発する精神障害に関わる因子として環状リン酸ジエステルの分解活性に着目し、様々な週齢の疾患モデルマウス脳を用いて活性測定を行った。その結果、年齢依存的にその亢進が明らかになり、精神障害への関与が示唆された。

(3) 新規な機能性アミロイドやプリオンの探索とその解析 これまでに同定してきた、凝集しやすいグルタミン・アスパラギンに富むドメインをもたない新規な酵母プリオン蛋白質の遺伝学的な解析を行った。その結果、そのタンパク質性遺伝因子が効率的に細胞質遺伝することを明らかにした。また、アミロイドを作らないように改変した変異体はプリオンとして機能できないことを見出した。さらに、このタンパク質性遺伝因子のプリオン化(凝集化)によって脂質の合成が促進されることを明らかにした。

様式19 別紙1

3. 研究発表等

雑誌論文 計0件	(掲載済み一査読有り) 計0件 (掲載済み一査読無し) 計0件 (未掲載) 計0件
会議発表 計0件	専門家向け 計0件 一般向け 計0件
図書 計0件	
産業財産権 出願・取得状 況 計0件	(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件
Webページ (URL)	特になし
国民との科 学・技術対話 の実施状況	特になし
新聞・一般雑 誌等掲載 計0件	
その他	

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成22年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計) (単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額
直接経費	116,000,000	0	41,400,000	74,600,000
間接経費	34,800,000	0	12,420,000	22,380,000
合計	150,800,000	0	53,820,000	96,980,000

2. 当該年度の収支状況 (単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を 除く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度 執行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額
直接経費	0	41,400,000	0	41,400,000	3,440,172	37,959,828
間接経費	0	12,420,000	0	12,420,000	0	12,420,000
合計	0	53,820,000	0	53,820,000	3,440,172	50,379,828

3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

	金額	備考
物品費	3,398,389	恒温セルホルダ、実験試薬、消耗品等
旅費	0	
謝金・人件費等	0	
その他	41,783	サンプル郵送料
直接経費計	3,440,172	
間接経費計	0	
合計	3,440,172	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
恒温セルホルダ	ジャスコサポート・円偏光 二色性分散計用・ベルチエ 式	1	3,150,000	3,150,000	2011/3/30	独立行政法人理化学研究所
				0		
				0		