

課題番号	LS129
------	-------

**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 23 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・タンパク質構造疾患研究チーム・チームリーダー
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を解明するために、特に酵母プリオン蛋白質 Sup35NM のモノマーの構造の揺らぎや不均一さを構造生物的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の精神障害に関わる可能性がある因子として、線条体の cAMP 量に着目した実験を行う。さらに他の神経変性疾患の精神障害発現機構についても検討を加える。一方、新規な機能性プリオン蛋白質を同定するための新たなプロテオミクス的手法を確立し、酵母や哺乳動物に応用する。また、新規なプリオン様因子の機能解析を次世代シーケンサーなどを用いて行う。

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 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)や質量解析などから調べた。特に、Sup35 のアミロイド形成に関わるアミノ酸領域が全く異なるアミロイド構造が、同じ Sup35 モノマーからどのように形成されるかを調べたところ、特定のアミノ酸領域での、オリゴマーの一時的な局所構造や、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構造に大きな差異をもたらすことを明らかにした。

(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 ハンチントン病に顕著な精神障害に関わる因子として、タンパク質凝集による cAMP の量を適切に維持するメカニズムの破綻を指摘し、ハンチンチンと精神疾患危険因子との相互作用による、新たな機能の獲得による精神障害の発現を明らかにした。また、このような知見の一般性を検討するため、モデルマウスをなどを用いてより幅広く、神経変性疾患に精神障害が見られるかシナプスの機能解析を行ったところ、ポストシナプスでの神経機能の低下が示唆された。

(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 グルタミン・アスパラギンに富むドメインを全くもたない新規な酵母プリオンタンパク質 Mod5 を同定し、Mod5 のプリオン化によって酵母が抗真菌剤に対する抵抗性を獲得すること、さらに、環境ストレス下で、酵母が Mod5 のプリオン変換を利用して自らの生存を図るといふ、プリオン変換を利用した酵母の新たな生存戦略を見出した。さらに、酵母プリオン[PSI]などを用いて、新規な機能性プリオンやアミロイドを広く探索するための新たな手法の開発を行った。また、細胞質遺伝を示す酵母のウイルスゲノム変異率の増加を次世代シーケンサーで明らかにした。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 5 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 0 件 (掲載済み一査読無し) 計 4 件 (1) Radically different amyloid conformations dictate the seeding specificity of a chimeric Sup35 prion. Foo CK, Ohhashi Y, Kelly MJ, Tanaka M, Weissman JS. J Mol Biol. 2011 Apr 22;408(1):1-8. (2) Aging causes distinct characteristics of polyglutamine amyloids in vivo. Tonoki A, Kuranaga E, Ito N, Nekooki-Machida Y, Tanaka M, Miura M. Genes Cells. 2011 May;16(5):557-64. (3) Protein misfolding: Tracking a toxic polyQ epitope. Tanaka M. Nat Chem Biol. 2011 Nov 15;7(12):861-2. (4) Tanaka M, Nekooki Y, Komi Y, Endo R. Cross-seeding hypothesis for mental disorders in Huntington disease--implications from prion diseases to neuropsychiatric diseases. Rinsho Shinkeigaku. 2011 Nov;51(11):1105. (未掲載) 計 1 件 Suzuki, G., Shimazu, N., and Tanaka, M. A yeast Prion, Mod 5, Promotes Acquired Drug Resistance and Cell Survival Under Environmental Stress, Science (2012).</p>
<p>会議発表 計 5 件</p>	<p>専門家向け 計 5 件 (1) tRNA 修飾酵素である新規酵母プリオン Mod5 は プリオン変換を通してステロール合成を制御する、田中元雅、阪大蛋白研セミナー、2011/4/27、吹田市 (2)ハンチントン病での精神障害発現におけるクロスシーディング仮説、田中元雅、第 52 回神経学会、2011/5/20、名古屋市 (3) Prion conversion of non-Gln/Asn-rich Mod5 acquires anti-fungal resistance, Motomasa Tanaka, FASEB Research Summer Conference, 2011/6/14, Snowmass(USA) (4) Structural Basis for the Diversity of Prion Strain Conformations, Motomasa Tanaka, Asia-Oceania Prion Research Conference 2011, 2011/7/10, 軽井沢 (5)アミロイドの構造多形とその生理的影響, Motomasa Tanaka, 物理学会、2011/9/22, 富山市 一般向け 計 0 件</p>
<p>図書 計 0 件</p>	
<p>産業財産権 出願・取得状況 計 0 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件 (出願中) 計 0 件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>http://www.motomasalab.brain.riken.jp</p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>2011/4/23 理研・一般公開日でポスター掲示、説明 2011/8/4 高松第一高校 高校生への講演 2012/2/27 文科省のインターンシップ学生への講演</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載 計 0 件</p>	

様式19 別紙1

その他	
-----	--

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成23年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されず

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	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	116,000,000	41,400,000	0	74,600,000	0
間接経費	34,800,000	12,420,000	0	22,380,000	0
合計	150,800,000	53,820,000	0	96,980,000	0

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 (未取利息を除 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	当該年度返還 額
直接経費	37,959,828	0	0	37,959,828	37,768,363	191,465	0
間接経費	12,420,000	0	0	12,420,000	12,420,000	0	0
合計	50,379,828	0	0	50,379,828	50,188,363	191,465	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	36,637,650	共焦点レーザー顕微鏡用モジュール等
旅費	303,111	海外渡航費等
謝金・人件費等	613,869	研究補助者派遣料等
その他	213,733	サンプル送付等
直接経費計	37,768,363	
間接経費計	12,420,000	
合計	50,188,363	

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
共焦点レーザー顕 微鏡用モジュール	Nikon, C2	1	15,890,700	15,890,700	2011/10/28	独立行政法人 理化学研究所
切片作成システム	Leica	1	9,358,755	9,358,755	2012/2/10	独立行政法人 理化学研究所
高機能高速冷却遠 心機	Beckman, Avanti HP-26XP	1	4,578,000	4,578,000	2012/2/16	独立行政法人 理化学研究所