

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 24 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 のモノマーの構造や揺らぎを野生型とアミロイドの構造の異なる変異体間で比較する。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、cAMP シグナリングの役割を解明する。さらにハンチントン病以外の神経変性疾患での精神障害発現機構についても検討する。一方、新規なタンパク質遺伝現象を見出すため、新たなプロテオミクス的手法を確立させて、酵母や哺乳細胞における機能性プリオンや機能性アミロイドを広く探索する。また、抗ウイルス活性示す細胞質遺伝現象において変異 RNA ウイルスの役割を解明する。

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 のモノマーの構造を部位特異的にスピンドラベルによる常磁性 NMR から検討した。その結果、定説とは異なり、Sup35NM のコンパクトな領域の存在を見出し、オリゴマーやアミロイドの構造との関連を明らかにした。また、モノマーの構造や揺らぎを野生型と、アミロイド構造が異なる変異体との間で比較したところ、Sup35NM 内の局所的な構造がアミロイドの最終構造に大きな影響を与えることを見出した。

(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 ハンチントン病に見られる精神障害の因子として、精神疾患危険因子の凝集に伴う cAMP 分解酵素活性の増大を見出した。また、精神障害が cAMP 分解酵素活性の低下で回復するかを *in vivo* で検討するため、アデノ随伴ウイルスの実験系を確立させた。また、他の神経変性疾患における精神障害因子として、神経変性疾患原因タンパク質と精神疾患危険因子との共凝集による、シナプスにおける翻訳低下を明らかにした。

(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 これまでに見出してきた細胞質遺伝を示すプリオン様酵母が、自身に感染した RNA ウイルスゲノムに変異を増大させ、またその変異ウイルスが酵母内で選択的に蓄積することを見出した。また、これまでに見出してきた Mod5 のように、新規な機能性プリオン、アミロイドを発見する目的で、新たなスクリーニング法を確立させ、複数の新規な酵母プリオンの候補を見出した。また本手法の哺乳細胞への応用も開始した。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 7 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 3 件 (1) Suzuki, G., Tanaka, M. Active conversion to the prion state as a molecular switch for cellular adaptation to environmental stress. <i>Bioessays</i>. 35, 12-16 (2013). (2) Suzuki, G., Tanaka, M. Expanding the yeast prion world: Active prion conversion of non-glutamine/asparagine-rich Mod5 for cell survival. <i>Prion</i> 7, 109-113 (2013). (3) Suzuki, G. Shimazu, N., and Tanaka, M. A Yeast Prion, Mod 5, Promotes Acquired Drug Resistance and Cell Survival Under Environmental Stress. <i>Science</i> 336, 355-359 (2012).</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 3 件 (4) 田中元雅, 酵母プリオンで発見された細胞の新しい生存戦略, 生体の科学, 64, 88-95 (2013). (5) 田中元雅, アミロイドの構造多形に着目したプリオンの感染と伝播の分子機構, 生体の科学, 64, 183-190 (2013). (6) 鈴木元治郎, 田中元雅, 新規な酵母プリオンタンパク質 Mod5 の凝集が生存に働くことを発見, 化学と生物, 51, 228-233 (2013).</p> <p>(未掲載) 計 1 件 (7) 田中元雅, 認知症をもたらすタンパク質のシード (翻訳), 日経サイエンス (2013) 印刷中</p>
<p>会議発表 計 5 件</p>	<p>専門家向け 計 5 件 (1) Misfolding of risk factors for schizophrenia in frontotemporal lobar degeneration 3rd Schizophrenia International Research Society Conference SIRS, <u>Motomasa Tanaka</u>, Ryo Endo, Yusuke Komi, Shigeo Murayama, Akira Sawa, 2012/4/20, Florence (Italy) (2) Protein Fluctuation in Monomer Determines Prion Strain Conformation. Yumiko Ohhashi, <u>Motomasa Tanaka</u>, Asia-Oceania Prion Research Symposium 2012, 2012/7/29, Yokohama (3) 生体内におけるアミロイド形成の影響 ~疾患と生存の間で~, 田中元雅, 第 39 回生体分子討論会, 2012/6/9, 仙台市 (4) Molecular basis of mental disorders in neurodegenerative diseases. <u>Motomasa Tanaka</u>, Yoko Nekooki, Ryo Endo, Yusuke Komi, Shigeo Murayama, Akira Sawa, 神経科学会, 2012/9/21, 名古屋市 (5) Molecular basis of psychiatric symptoms in neurodegenerative diseases. <u>Motomasa Tanaka</u>, Yoko Nekooki, Ryo Endo, Yusuke Komi, Koko Ishizuka, Nobuyuki Nukina, Shigeo Murayama, Akira Sawa, Keystone Symposia, 2013/2/5, Santa Fe(USA)</p> <p>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>

様式19 別紙1

<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>2012/4/21 理研・一般公開日でポスター掲示と説明 2012/8/3 長岡高校 高校生への講演 2012/11/12 裁判官研修生への講演</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載計1件</p>	<p>13/2/23 日本経済新聞(朝刊)「しごと図鑑」</p>
<p>その他</p>	<p>(1) 2013/7/21 アミロイドの総合的理解によるその形成と伝播の制御, 田中元雅、東京大学化学生命工学専攻談話会、東京都 (2) 2013/6/18 酵母に託すプリオン現象の解明、田中元雅、長崎大学セミナー、長崎市</p>

4. その他特記事項

第9回日本学術振興会賞 受賞

実施状況報告書(平成24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	36,700,000	37,900,000	0
間接経費	34,800,000	12,420,000	11,010,000	11,370,000	0
合計	150,800,000	53,820,000	47,710,000	49,270,000	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	191,465	36,700,000	0	36,891,465	28,100,575	8,790,890	0
間接経費	0	11,010,000	0	11,010,000	11,010,000	0	0
合計	191,465	47,710,000	0	47,901,465	39,110,575	8,790,890	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	27,118,757	試薬・消耗品、顕微鏡光源等
旅費	7,500	学会渡航費
謝金・人件費等	896,154	研究補助者派遣料
その他	78,164	学会参加費等
直接経費計	28,100,575	
間接経費計	11,010,000	
合計	39,110,575	

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
超遠心密度勾配用 装置	SK Bio, Gradient station	1	2,451,750	2,451,750	2012/7/25	独立行政法人 理化学研究所
リアルタイムPCR システム	Life Tech, StepOnePlus-01C	1	3,412,500	3,412,500	2013/1/28	独立行政法人 理化学研究所
CO2インキュー ター	Panasonic, MCO19	1	1,869,000	1,869,000	2013/2/26	独立行政法人 理化学研究所