

提出日:2024 年 5 月 9 日

2023 年度 Bio-SPM 技術共同研究事業

研究成果の概要

実験課題名	3D-AFM を用いたアルツハイマー病型タウアミロイド線維の力学的測定		
申請者 (実験責任者)	氏名	田中 元雅	
	所属機関名・部局名	理研 脳神経科学研究センター タンパク質構造疾患研究チーム	
	職名	チームリーダー	
利用した Bio-SPM 技術 (該当の技術の右欄に○)	○	原子分解能/3D-AFM	
		高速 AFM	
		SICM	
		細胞測定 AFM	
NanoLSI 受入担当教員名	福間先生 宮澤先生		
<p>近年のクライオ電子顕微鏡(cryo-EM)を用いた構造解析技術の発展によって、神経変性疾患に関連するタウタンパク質等のアミロイド線維の構造が明らかになった。しかし、cryo-EM によって可視化される領域は、クロスβシートを形成したコア領域だけであり、特定の構造を持たない「ファジーコート」と呼ばれる領域を捉えることはできていない。外縁部に広がるファジーコートは、他の生体分子と直接的に相互作用する領域であるため、生理学的・病理学的な重要性を持つにも関わらず、構造的な理解も含めて十分に研究されていない。そこで本申請課題では、周波数変調型 3D-AFM を用いてファジーコート領域を可視化し、構造的な洞察を得ることを目的とした。</p> <p>精製リコンビナントタンパク質からアルツハイマー病(AD)型のタウ線維を調製する技術を用いて、ファジーコートを持つ AD 型タウ線維と、持たない AD 型タウ線維を調製した。FM-3D-AFM による観察から、線維の直上約 30 nm の高さに広がったファジーコート領域を可視化することに成功した。興味深いことに、pH の異なるバッファー中で観察すると、同一のサンプルであるにも関わらずファジーコート領域が見えなくなる現象を捉えた。これらの結果は、ファジーコートが電荷依存的にコンフォメーション変化を起こすことを示唆している。</p> <p>今後は、ファジーコートの長さが異なる AD 型タウ線維の観察像を比較するため、継続課題として再度申請予定である。これらの成果は、生化学的な実験データ、および cryo-EM によって解かれたコア構造のデータと合わせ、発表を予定している。</p>			

※本様式 3 は、“事業成果報告”として、NanoLSI Web サイトにて公開させていただく予定です。

※必ず A4 用紙 1 枚におさめて下さい。 ※提出期限:2024 年 5 月 10 日(金) ※提出の際は PDF 変換して下さい。

※提出先:金沢大学 WPI-NanoLSI Bio-SPM 技術共同研究事業担当係 山崎 E-mail: nanolsi_openf01@ml.kanazawa-u.ac.jp