

## NMR 法による Transthyretin のアミロイド形成機構の解明

( 研究期間：平成 13 年～17 年 )

任期付研究員：水口 峰之 ( 富山医科薬科大学 )

総 評 ( 研究内容の一部見直しが必要：現状のままでは十分な成果が期待できない )

本研究は、アミロイド線維形成の原因となっているトランスサイレチンの立体構造について、核磁気共鳴 ( NMR ) 法を用いて調べることにより、トランスサイレチンのアミロイド線維形成機構を分子レベルで明らかにし、アミロイド形成阻害剤開発の基礎を構築するものである。

既に 13 種類の変異体について大腸菌での作成に成功し、その作成法を論文で発表するなど、これまでの研究は概ね順調に進捗しているものと評価できる。しかし、アミロイド線維形成と立体構造の NMR 解析結果との相関性が不明確であり、今後は、具体的な方向性が見えるような研究展開が期待される。また、アミロイド - シスのメカニズムについて in vitro の実験系を駆使して解明するという方向性は評価できるが、現時点では病態解明に還元できる十分な成果が期待できる実験基盤が薄弱である。今後は、多くのアミロイド - シスとの関係を考慮した方法論的基盤を再検討することが望まれる。

今後の研究展開によるところも大きいですが、NMR の手法で蛋白の構造とその機能に関する解析が可能となれば、科学的・技術的な価値は大きいと考えられる。また、NMR での蛋白構造とその化学物質との相互作用が明らかになれば、新しい研究手法が提供され、同様の手法が生理活性物質のアッセイに応用される可能性もあることから、今後は、特許取得の可能性を念頭において研究展開することが期待される。従って、科学的・技術的な面のみならず社会的な面でも波及効果は概ね期待できる。

研究成果の情報発信については、国内外への発信が概ね行われていると評価でき、本研究については、任期付研究員自らのアイデアに基づいて、ほぼ順調に進捗しており、概ね自立した研究が行われているものと評価できる。

一方、所属機関においては積極的に任期制が導入されており、学内において任期制に伴う教員評価や支援の在り方を討議するなどの取組みも見られ、任期制の定着への効果は概ねあると評価できる。任期付研究員に対する所属機関の支援については、研究以外の業務を極力軽減するなど、必要な支援が概ね行われているものと評価できる。

以上により、これまでの研究は概ね順調に進捗してきているが、病因解明に至る所期の目標達成に向けた方法論的基盤の脆弱さがあるなど、研究計画に甘さも見られ、現状のまま研究を展開しても十分な成果は期待しがたい。 < 総合評価： c >

今後は、FAP で最も頻度の高い V30M 型 TTR を含めた解析を行い、これまでに知られている構造解析の成果との比較考察を行うことや、動的構造安定性と in vivo におけるアミロイド線維形成活性の相関あるいは相違を明らかにできるアッセイ系の導入、さらには、人工的に変異を導入して、構造から得られた成果を証明することなどが望まれる。このような点を踏まえ、性急にアミロイド形成阻害ペプチドの開発に進むのではなく、研究内容の一部見直しを図った上で研究を継続するべきである。 < 今後の進め方： b >

### 評価結果

総合評価	今後の進め方	目標達成度	研究成果				研究計画	研究者の自立性	任期制の定着への効果	所属機関の支援
			科学的・技術的価値	科学的・技術的波及効果	社会的・経済的波及効果	情報発信				
c	b	b	b	b	b	b	c	b	b	b

