

## 活性窒素種でアミロイドを低毒性化

### 【概要】

タンパク質は高温や酸性などの変性条件下で、アミロイドと呼ばれる線維状の凝集体を形成することが知られています。アミロイドは内部に積層  $\beta$  シート構造をもち、毒性を示すことから、アルツハイマー病などの様々な疾患の原因とされています。一方、活性窒素種の一つである過硝酸(PNA,  $\text{HOONO}_2$ )は高い安全性を有しながらも、オキシドールに用いられる過酸化水素と比較し 100 倍以上高い殺菌作用を持つことが報告されており、その特性から医療や食品など、様々な分野での応用が期待されています。

本研究では、PNA がアミロイドに及ぼす影響を評価しました。その結果、PNA はアミロイドの線維状構造を維持したまま、内部の  $\beta$  シート構造を低減し、さらに毒性も低減することが示されました。本研究は、PNA を用いることで、体内に生成したアミロイドを低毒性化できることを示唆しており、医療応用が期待されます。

本研究に関する論文は、欧学術誌「Chemical Physics Letters」においてオンライン出版されました(2025 年 3 月 9 日(日本時間))。

### 【詳細】

タンパク質は高温や酸性などの変性条件下で、アミロイドと呼ばれる線維状の凝集体を形成することが知られています。アミロイドは一般的に  $\beta$  シートが積層した内部構造を有し、毒性を示すことから、様々な疾患の原因とされています。例えばアルツハイマー病では、アミロイド  $\beta$  タンパク質のアミロイドが主な病因だと考えられています。その他、パーキンソン病や心アミロイドーシスなど、様々な疾病の原因として、注目されています。

これまで、共同研究グループでは、大気圧非平衡プラズマによって液界面で発生する化学種の一つが、活性窒素種の過硝酸(PNA,  $\text{HOONO}_2$ )であることを発見しました。PNA は低コストで化学合成できるという利点を持ち、安全性に加えて高い殺菌特性および抗ウイルス特性などを有することが報告されています。これまでに我々は、PNA がアミロイド  $\beta$  やインスリンなどのタンパク質のアミロイド形成を阻害することを明らかにしてきました(Kawabe *et al.* *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 660, 1-5 (2023))。しかし、PNA がアミロイドに及ぼす影響は不明でした。

糖尿病治療に用いられるペプチドホルモンの一種であるインスリンは、高温や酸性条件下で凝集しアミロイドを形成することが知られています。我々はインスリンをモデルとして、アミロイドの構造や毒性についての研究をおこなってきました(例:プレスリリース 2020 年 10 月 14 日、2021 年 3 月 26 日、2022 年 6 月 8 日、2024 年 10 月 2 日)。本研究では、インスリンアミロイドに PNA を添加し、その影響を評価しました。その結果、PNA はアミロイドの  $\beta$  シートを低減し、毒性を抑制することが確認されました。興味深いことに、アミロイドの線維状構造は PNA 処理によって変化がありませんでした。これらのことは、PNA がアミロイドの内部構造を変化させ、毒性を低減させたことを示唆しています。PNA は体液などの中性環境では短時間で失活し、人体への影響が少ないことが分かっており、本研究は、糖尿病患者のインスリン注射部位に形成されるアミロイド腫瘍のインスリンボールの治療にも PNA が有効であることを示唆しています。さらにアミロイドを原因とする様々な疾病治療への応用が期待されます。

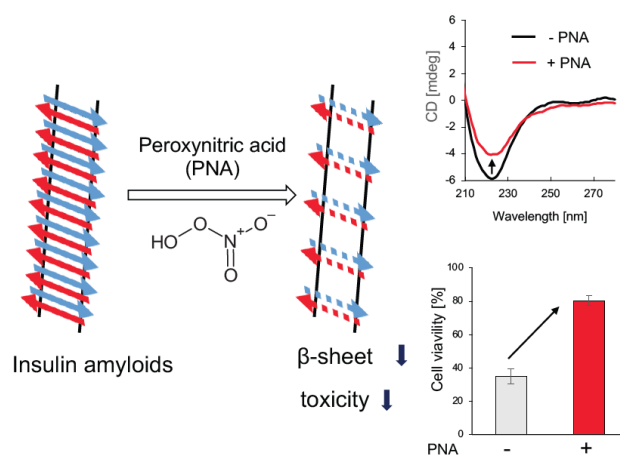


図 PNA によるインスリンアミロイドの $\beta$ シートおよび毒性の低減

#### 【研究体制と支援について】

本研究は、愛媛大学理学部を中心に、北野勝久准教授(大阪大学)、井川聡研究室長(大阪産業技術研究所)との共同研究として行われました。また、研究の実施にあたっては、日本学術振興会(JSPS)科学研究費助成事業、愛媛大学リサーチユニット「先端ナノ・バイオ分析研究ユニット」の支援を受けました。

#### 【論文タイトルと著者】

掲載誌 : Chemical Physics Letters

DOI : 10.1016/j.cplett.2025.142001

題名 : Peroxynitric acid decreases  $\beta$ -sheet and cytotoxicity of insulin amyloid

著者 : Yuito Murakami<sup>1</sup>, Takahiro Watanabe<sup>1</sup>, Satoshi Ikawa, Katsuhisa Kitano and Tamotsu Zako\* (1, equal contribution)

責任著者 : 座古保(愛媛大学)

#### 【本件に関する問い合わせ先】

愛媛大学大学院理工学研究科(理学部化学コース)

教授 座古 保(ざこ たもつ)

Mail: zako.tamotsu.us@ehime-u.ac.jp