

計算科学と構造生物学による神経変性疾患克服への挑戦
Toward overcoming neurodegenerative diseases:
approach of computational science and structural biology

開催趣旨:

近年の高齢化社会において、アルツハイマー病やパーキンソン病といった神経変性疾患は重大な社会問題の一つとなっている。また、希少疾患であるクロイツフェルト・ヤコブ病は、患者数こそ少ないが、その治療法は皆無であり、大学のような公的研究機関が率先して取り組まなければならない研究対象といえる。これらの神経変性疾患の多くは、タンパク質の異常凝集によって引き起こされると考えられているが、その分子メカニズムの詳細は未解明のままであり、それ故、効果的な治療法や薬の開発が遅々として進まないのが現状である。このような異常凝集を微視的に理解するためには、構造生物学による研究が中心となるが、それに加えて、様々なモデルを用いた計算科学によるアプローチも非常に重要である。そこで本セッションでは、構造生物学および計算科学の分野から、タンパク質の異常凝集の研究を進めているお二人の先生をお呼びし、最近の研究についてご講演頂くと共に、神経変性疾患克服の可能性について議論する。

モデレーター: 石川 岳志 Takeshi Ishikawa 山岸 賢司 Kenji Yamagishi
長崎大学 Nagasaki University 日本大学 Nihon University

1. 立体構造・分子間相互作用解析の基づく抗プリオン治療薬の開発と作用機構の解明

鎌足 雄司 Yuji O. Kamatari

岐阜大学 研究推進・社会連携機構 科学研究基盤センター Gifu University

プリオン病は、プリオンタンパク質の関与する脳の海綿状変性を特徴とする致死性の神経変性疾患であり、有効な治療法はまだ確立されていない。我々は、NMR 緩和法を用いて正常型プリオンタンパク質に遅い揺らぎをもつ部位が存在することを明らかにした。そして、この部位に結合し揺らぎを抑える化合物を設計し、抗プリオン効果をもつ化合物を得た。また、これまでに報告されている抗プリオン化合物を分子間相互作用解析に基づきその作用機構を明らかにした。これらの実験的に得られる構造や相互作用に関する情報は、得られた化合物の最適化だけではなく、化合物設計手法の改良や、薬剤の併用療法の提案等にも繋がる。希少性の高い疾患に対しては特に、計算科学と構造生物学が両輪となり論理的に創薬研究を推進する必要があると考えている。

2. アルツハイマー病の初期機構に関わる生体分子の形と動きを分子シミュレーションで見る

宮下 尚之 Naoyuki Miyashita

近畿大学 生物理工学部 生命情報工学科 KINDAI University

アルツハイマー病の疾患機構の詳細な全容はまだわかっていないが、アミロイド・カスケード仮説に従うならば、アミロイドβペプチド (Aβペプチド) の異常凝集による老人斑の生成が疾患進行に強く関わっていると考えられている。我々は in-silico にて、そのアルツハイマー病の詳細な分子機構を目で見たかの様に理解することで、進行を遅らせる薬剤の開発や疾患発症を未然に防ぐなどの医療・治療に将来的に繋がたいと考えている。現在、初期過程で起きる Aβペプチドの生成には、二量体化したアミロイド前駆体タンパク質 (APP)、β切断酵素、γ切断酵素の3つの膜タンパク質が重要な働きをする事がわかっている。更に、Aβペプチドの生成はコレステロールの多い生体膜環境にて起き易い事がわかっている。本発表ではアルツハイマー病の初期分子機構とその分子シミュレーション研究、特に膜タンパク質の形とコレステロールとの相互作用に関する研究成果などについて紹介する。