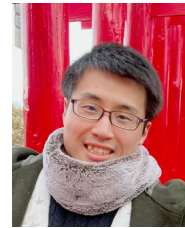


研究タイトル：

疾病関連タンパク質の分子シミュレーション

氏名：	谷本 勝一 / TANIMOTO Shoichi	E-mail:	tanimoto_113@kurume.kosen-ac.jp
職名：	助教	学位：	博士（理学）
所属学会・協会：	日本生物物理学会, 分子シミュレーション学会, 日本蛋白質科学会		
キーワード：	神経変性疾患, アミロイド, 凝集阻害, 分子動力学シミュレーション, 拡張アンサンブル法		
技術相談 提供可能技術：			


研究内容： アルギニンによるポリグルタミンタンパク質の凝集阻害過程の理論研究

ポリグルタミン病はグルタミンをコードする塩基配列の繰り返し回数の異常な増加（一般に 35 – 40 回以上）、という共通の遺伝子変異を原因とする神経変性疾患の総称であり、ハンチントン病や脊髄小脳変性症等の 9 つの疾患がこれに含まれる。変異遺伝子により産生された長いグルタミン鎖をもつポリグルタミンタンパク質 (polyQ) はミスフォールドして分子内及び分子間 β -シート構造をもつモノマーやオリゴマーを形成し、最終的に難溶性の凝集体を形成する。この凝集体が神経細胞の中に蓄積して神経変性を引き起こすことで発症すると考えられている。

ポリグルタミン病の治療のためには polyQ の凝集を阻害する必要がある。最近、実験研究により、アミノ酸の一つであるアルギニンが有力な凝集阻害物質として見出された。アルギニンは、polyQ が分子内 β -シート構造を形成するのを抑制し、かつ polyQ が凝集してオリゴマーを形成するのを阻害する。さらに、このような凝集阻害効果は他のアミノ酸には見られず、アルギニンに特有のものであった。

本研究では 1. アルギニンが polyQ の分子内 β -シート構造への構造変化を抑制するメカニズムの解明, 2. オリゴマーの形成を阻害するメカニズムの解明, 3. アミノ酸の中でアルギニンだけが凝集阻害効果をもつ要因の解明, を目的として、分子動力学シミュレーションを用いた理論研究を行う。

polyQ の分子内 β -ブリッジ構造形成に対する自由エネルギープロファイルを計算した結果、polyQ のみを含む水溶液系及び polyQ とリジンを含む水溶液系と比較して、polyQ とアルギニンを含む水溶液系では長い分子内 β -ブリッジ構造の形成が不安定になることが分かった。この傾向は実験研究の結果とも一致している。続いて、分子内 β -ブリッジ構造の形成のしやすさの違いを明らかにするために、polyQ と接触するアルギニンまたはリジンの個数を計算した。その結果を表 1 に示す。表 1 から、アルギニンの方がリジンよりも polyQ と接触する個数が多いことが分かる。この接触数の違いの要因を明らかにするために、polyQ とアルギニンまたはリジンとの間に形成される水素結合について解析した。その結果を表 2 に示す。表 2 から、アルギニンの方がリジンよりも多くの水素結合を polyQ との間で形成していることが分かる。以上の結果は、アルギニンは他のアミノ酸と比較して、polyQ の近傍に多く存在して polyQ と水素結合を多く形成しやすく、それにより polyQ が分子内 β -シート構造及び他の polyQ と分子間 β -シート構造を形成するのを防ぎ、polyQ の凝集を阻害していることを示唆している。このことが他のアミノ酸には無い、アルギニンに特有の polyQ に対する凝集阻害メカニズムであると考えられる。

表 1 polyQ と接触する個数の平均値

アルギニン	リジン
12.14 ± 0.10	7.65 ± 0.06

表 2 polyQ と形成する水素結合の数の平均値

アルギニン	リジン	水素結合の数の比 (アルギニン/リジン)
10.14 ± 0.16	5.53 ± 0.16	1.83 ± 0.06

提供可能な設備・機器：

名称・型番（メーカー）
