

別紙 4

報告番号	※ 甲 第	号
------	-------	---

主 論 文 の 要 旨

論文題目

Theoretical Study on the Mechanism of Amyloid Fibril Aggregations by Generalized-Ensemble Molecular Dynamics Simulations

(拡張アンサンブル分子動力学シミュレーションによるアミロイド線維凝集メカニズムの理論的研究)

氏 名 西川 直宏

論 文 内 容 の 要 旨

生物を構成する重要な生体分子である蛋白質は 20 種類のアミノ酸が紐状に結合した高分子であるが、蛋白質が生体内で機能を発揮するためにはそれぞれに固有の立体構造をとる必要がある。しかし、ある条件下において蛋白質が誤った構造にフォールディングしてしまうこともあり、これはしばしば病気の原因となる。こうしたミスフォールディングが原因で引き起こされる病気をフォールディング病と呼ぶ。フォールディング病の中にアミロイドーシスと呼ばれる疾患群があるが、これは蛋白質がアミロイド線維と呼ばれる β シートからなる線維で不溶性の凝集体を形成し、それが生体組織に沈着する事により引き起こされる病気の総称である。申請者は、アミロイドーシスの原因となる蛋白質の凝集がどのようなメカニズムで起こるのかを分子論的に解明する事を目的とし、計算機シミュレーションを用いて研究を行った。手法としては、シミュレーションの系が温度空間や圧力空間を酔歩することにより、効率よく構造空間を探索することのできる、拡張アンサンブル法を用いた。

アミロイドーシスの一種である透析アミロイドーシスは、透析患者によく見られる病気であり、 $\beta 2$ ミクログロブリンという蛋白質が透析によって取り除かれず、アミロイド線維を形成することに起因すると考えられている。申請者は、 $\beta 2$ ミクログロブリンの 21 番目から 31 番目のアミノ酸に対応するペプチドフラグメントが 3 本入った系(図 1 参照)に対して、拡張アンサンブル法の一つであるレプリカ交換分子動力学法を適用し、構造解析を行った。そして、このペプチドは、結晶状のアミロイド線維様の凝集体に加え、非晶質な凝集

体も安定に形成することを示した。

また、アルツハイマー病の原因と考えられているアミロイド β 蛋白質の16番目から22番目に対応するペプチドフラグメントA β (16-22)で構成された系に対して、レプリカ交換分子動力学法を適用し、自由エネルギー地形を調べた。そして、種となる β シートに一本ずつ β ストランドが追加されていくのではなく、小さな β シートが複数できて、それらが繋がって大きな β シートになることを示唆する結果を得た。更に、A β (25-35)ペプチドが8本入った系が、球内に収まるような拘束力を与え、この球の半径を変えつつレプリカ交換分子動力学シミュレーションを行う事により、アミロイド線維凝集の濃度依存性を調べた。そして、濃度がある値を越えるとアミロイド線維形成が促進されることを示した。また、A β (16-22)ペプチド5本と多量の水分子で構成された系(図2参照)に対して、圧力焼き戻し法と呼ばれる拡張アンサンブル法を適用する事により、アミロイド線維形成の圧力依存性を調べた。そして、高濃度下ではアミロイド線維形成が促され、高圧下ではアミロイド線維がより密にパッキングされたアミロイド線維構造へと転換されることを示した。

これらは全て実験データの示唆と整合しており、申請者は、シミュレーションによって、アミロイド線維形成の初期過程の分子論的な議論をすることに成功した。

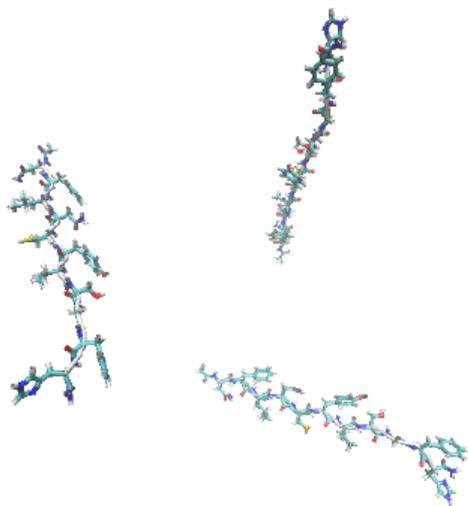


図1. β 2ミクログロブリンの21番目から31番目に対応するペプチドフラグメントが3本入った系

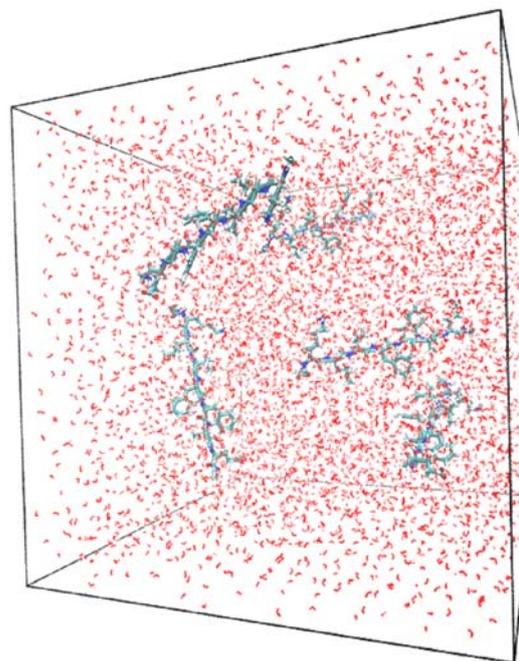


図2. アミロイド β の16番目から22番目に対応するペプチドフラグメントが5本入った系。周りは水で浸されている。