

## 博士学位論文の要約

### 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

名古屋大学 大学院理学研究科 物質理学専攻  
理論生物化学物理研究室  
西川 直宏

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、ほとんどの蛋白質は生体内で機能を発揮するために、それぞれ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折りたたんで（フォールディングして）しまうこともあり、これはしばしば疾病の原因となる。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疾病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病群があるが、これは蛋白質がアミロイド線維と呼ばれる $\beta$ シートからなる線維状の不溶性凝集体を形成し、それが生体組織に沈着する事により引き起こされる疾病の総称である。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、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疾病であり、 $\beta 2$ 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を3本含む系に対して、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、物性と構造の温度依存性について解析を行った。そして、このペプチドフラグメントは、結晶状のアミロイド線維様の凝集体に加え、非晶質状の凝集体も安定に形成することを示した。

申請者は、次に、アルツハイマー病の原因と考えられているアミロイド $\beta$ 蛋白質の16番目から22番目のアミノ酸に対応するペプチドフラグメント  $A\beta$  (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、核となる $\beta$ シートに1本ずつ $\beta$ ストランドが追加されていくのではなく、小さな $\beta$ シートが複数できて、それらが繋がって大きな $\beta$ シートになることを示唆する結果を得た。また、25番目から35番目のアミノ酸に対応するペプチドフラグメント  $A\beta$  (25-35) 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法を

適用することにより、アミロイド線維凝集の濃度依存性を調べた。更に、 $A\beta(16-22)$  5本と6437個の水分子で構成された系に対して、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。以上の2種類のシミュレーション結果から、高濃度下ではアミロイド線維形成が促され、高圧下では側鎖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移することが示唆された。