

学位申請論文公開講演会

日時： 2017年2月3日(金) 16:00～

申請者： 西川 直宏 (理論生物化学物理研究室 (TB 研))

場所： 理学館 506 講義室

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)

主論文の要旨

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、 β_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、 β_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 β_2m_{21-31} が 3 本入った系に対して、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、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 $A\beta_{16-22}$ 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、凝集の初期過程には二量体などの小さなクラスターを多く形成していることを示した。更に、 $A\beta_{25-35}$ 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。また、 $A\beta_{16-22}$ ペプチド 5 本と多量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。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。