

計算機シミュレーションによる プリオンタンパク質の構造転移機構の解明に向けて

タンパク質機能チーム
(研究員)

セキジマ マサカズ
関嶋 政和



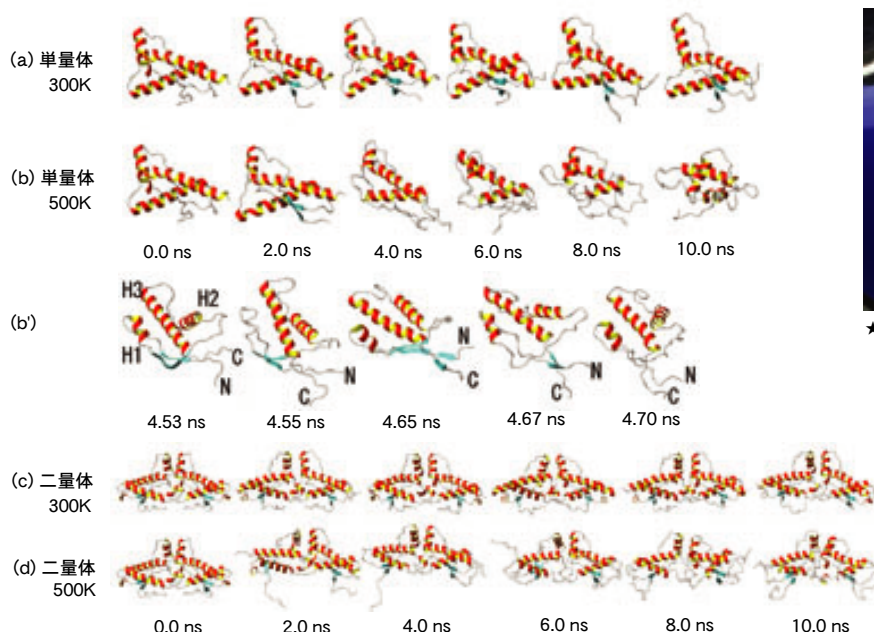
1986年に英国で狂牛病こと牛海綿状脳症（Bovine spongiform encephalopathy, BSE）の存在が、そして1996年に狂牛病のウシの肉や内臓を食べたのが原因ではないかとされるヒトの新型のクロイツフェルト・ヤコブ病(new variant Creutzfeldt-Jakob disease, nvCJD)の存在が明らかにされて以来、現在に至るまで世界中の畜産農家を始め私たちの生活に多大な影響が及んでいます。この狂牛病が多くの病気と異なっているのは、ウイルスや細菌などが原因ではなく、狂牛病にかかったウシの肉や内臓（タンパク質の塊）を食べることにより、種を超えてヒトにnvCJDを発症させていたということです。現在までの研究では、プリオンタンパク質というタンパク質が、狂牛病やnvCJDなどの原因物質であると言われていて、このようなプリオンタンパク質によって引き起こされる病気はプリオン病と言われています。

プリオンタンパク質が狂牛病の原因と思われることも多いですが、私たちの生体内には元来プリオンタンパク質が多く存在しています。現在までの研究で、プリオンタンパク質がどのような働きを体内でしているかは明らかになっていませんが、私たちの体内に普通に存在している正常プリオンタンパク質が、いくつかの理由で異常な形に構造が転移（変化）してアミロイド化することがプリオン病の原因となることが分かってきました。

私たちは、計算科学の一手法である分子動力学シミュレーションを用いた構造転移のメカニズムに関する研究を行っています。今までに、正常プリオンタンパク質から異常プリオンタンパク質に構造転移する際に、二量体化が重要な一つのステップであるという説を検証するために、様々な条件で二量体の世界初のシミュレーションを行い、同条件で行った単量体のシミュレーションと比較検討を行いました。その結果、二量体のタンパク質間の界面にある α ヘリックスと分子間に渡る β シートが両者のダイナミクスの違いに大きく影響を与えていることを明らかにしました。また、図(b')に示すように単量体には二量体のシミュレーションでは現れないC端のヘリックスH1の崩壊を観測しており、このことは構造転移に関する生化学実験とも一致しています¹。

現在は、タンパク質単体の水溶液中のシミュレーションよりもさらに現実的な（生体に近い）環境のモデルを構築して実験することを計画しています。このようなシミュレーションは、通常よりも多くの計算機パワーを必要とします。そこで、私たちはCBRCのMAGIクラスター（2001年世界最速のPCクラスター）や地球シミュレータ[★]（2003年6月現在で世界最速の計算機）を用いてこれらの研究を進めていく準備をしています。最終的にはプリオンタンパク質の構造転移機構を明らかにすることで、狂牛病やクロイツフェルト・ヤコブ病などのプリオン病の治療に関する知見の一端を得られるように努力していきたいと考えています。

1) M.Sekijima *et al.*: Biophysical Journal, No.2, 85 (2003).



★ 地球シミュレータ（写真提供：地球シミュレータセンター）

左図）プリオンタンパク質の単量体と二量体それぞれの300Kと500Kにおける10ナノ秒の分子動力学シミュレーションの結果。
(b')は(b)から興味深い構造を選び出したものです。C端のヘリックスH1が崩壊することは、構造転移に関する生化学実験からも示唆されています。