

生物系



プリオン病を抑制する物質の生成に成功

岐阜大学人獣感染防御研究センター教授 桑田 一夫

【研究の背景】

ウシのBSEやヒトのクロイツフェルト・ヤコブ病などの病気は、健康な脳に存在する「プリオン」と呼ばれるタンパク質の正常な「形」が異常な「形」に変化することによって引き起こされると考えられています。これらのプリオン病に対しては、現時点において確立された治療法がないため、一刻も早い治療薬の開発が求められています。

【研究の成果】

プリオンタンパク質の異常な形への変化をストップできるようなプリオン病抑制物質を「論理的創薬法」(図1)により、以下の手順で作成しました。

- ①まず、核磁気共鳴法(NMR)を用いて、プリオンタンパク質の変化を起しやすい部位を調べ、特定(図2a;緑色のポケットを取り囲む残基(球で表示))。
- ②次に、そのような脆弱な部位に結合し、正常構造を補強するような低分子化合物を計算機で設計(図2b)。
- ③そして、その分子を有機合成。
- ④合成した分子をプリオン病に感染した細胞に投与すると、異常プリオンの量が減少することが判明(図3)。

その後、他の動物実験等から、この分子をプリオン病のマウスに皮下投与すると、その寿命が延長することが確認されました。また、このプリオン病抑制物質は、正常プリオンに結合し、その立体構造を支えていることも分かりました。そのメカニズムは家屋に耐震補強をするのに似ています。

このように、プリオン病抑制物質を論理的に創り出すことに成功するとともに、その作用を具体的に明らかにすることが出来ました。

【今後の展望】

この論理的創薬法は、プリオン病のみでなく、異常タンパクの蓄積が見られる他の神経変性疾患や、タンパク質の立体構造が不安定なために起きる内科的疾患(例えば、がん、糖尿病、老化等)に適用できる可能性があります。また、本手法では、ワクチン開発のように経験に頼る部分がないため、上記4

段階のプロセスを全て自動化(ロボット化)できます。

今後は、新興・再興感染症に対する緊急の治療薬開発や、治療法の確立していない内科的疾患を対象に網羅的な治療薬開発を行っていく予定です。



図1 論理的創薬法の流れ

- 1.構造生物学:核磁気共鳴(NMR)やX線結晶解析を用いて、疾患関連タンパク質の立体構造やダイナミクスを調査。
- 2.計算創薬科学:タンパク質の立体構造に影響を及ぼす低分子化合物(薬物)を計算機で設計。
- 3.有機合成化学:薬物を実際に有機合成。
- 4.生物学:細胞実験や動物実験を通じて、その薬物の効果を確認。

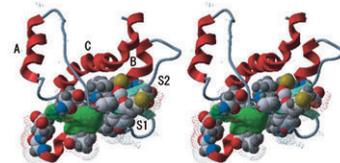


図2a プリオンタンパク質において、構造変化を起こしやすい原子集団(球で表示)は、緑色のポケットを囲むように配置していることが判明(立体モデル表示)。

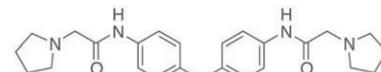


図2b 緑色のポケットにはまり込んで脆弱な部分に結合することにより、正常プリオン構造を補強する分子を計算機により設計。

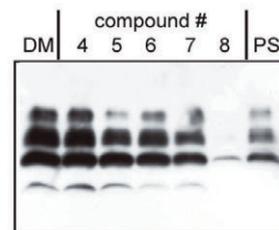


図3 計算機により設計された分子を実際に有機合成したのち、異常プリオンに感染した細胞に投与。この図は、その後に行ったウエスタン・ブロットの結果であり、黒い部分は、すべて異常プリオン。結果として、番号8の分子(図2bの分子)が、異常プリオン生成を強く抑制することを確認。

【交付した科研費】

平成14年度 特定領域研究「プリオン活性型立体構造に基づくプリオン病予防・治療薬の開発」
 平成14～16年度 基盤研究(B)「広い構造空間における新しい蛋白質概念の確立とその応用」
 平成16～17年度 特定領域研究「核磁気共鳴法を用いた新しい抗プリオン薬開発戦略の確立」