

メタアグリゲートの超分子挙動と動的キャプチャー



領域代表者	京都大学・農学研究科・准教授 村上 一馬 (むらかみ かずま)	研究者番号: 80571281
研究領域情報	領域番号: 23B304 キーワード: アミロイド、神経変性疾患、高速AFM、分子進化、グアン四重鎖	研究期間: 2023年度~2025年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか (研究の背景・目的)

●研究の全体像

タンパク質は立体構造をとることで生物学的な機能を示すが、誤った立体構造をとると細胞内外で蓄積して不溶物 (アミロイド凝集体) を形成し、様々な病気を引き起こす。これまで50種以上のアミロイドが報告されており、特に脳に蓄積することで引き起こされる神経変性疾患はいずれも難治性であることから、超高齢社会の大きな課題になっている。

これまでオリゴマー (図1左) を標的とした創薬研究が精力的に行われてきたが、創薬戦略に決定的な効果が出ていない。その原因は、(1) 神経変性疾患の多くが混合かつ多因子疾患であり、複数のアミロイドが発症に関わっていること、(2) 試験管内で判明したアミロイドの凝集機構に基づいた薬剤が実臨床では必ずしも成功していないこと、の2点に集約される。元来、アミロイドの凝集は、試験管内では単量体構造に基づいた鋳型依存的なメカニズムで説明されるが、生体環境では試験管内と異なり、共同在する他の生体分子と共凝集することが明らかになりつつある。このような背景の下、単一アミロイド以外の生体分子の寄与を考慮した俯瞰視野 (メタ視点) ならびに準安定 (メタステーブル) な共凝集体の超分子挙動の理解の必要性を強く感じた。そこで、これまであまり顧みられなかった不均一な共凝集体からなる非典型的なオリゴマーを「メタアグリゲート」と定義し (図1右)、「混淆」状態のアミロイドと生体分子間の相互作用やその病的伝播機構を明らかにすることを研究目的とした。

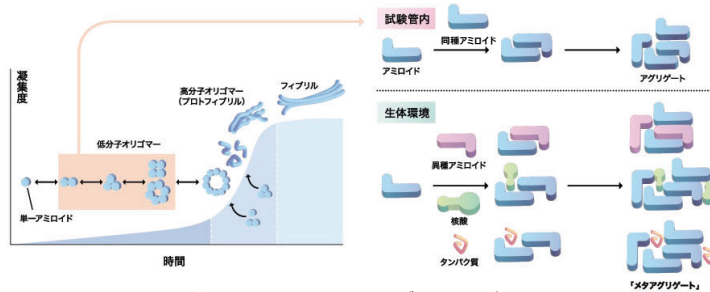


図1 神経変性疾患におけるメタアグリゲートモデル

●メタアグリゲートって何？

図2は、ある観光地の写真であり、とても「混雑」して多くの人が行き交っている。しかし、よく見ると家族連れ、修学旅行生、外国人、カップルなどそれぞれ属性が異なることから、正しくは「混淆」状態にあると言える。「混雑」と「混淆」は意味が異なり、秩序がない混雑に対して、混淆には何らかの規則性が存在することを意味している。この現象をアミロイド研究に置き換え、「メタアグリゲート」の"行き交う様子"と"属性"を明らかにする。



- 混雑 事例が雑然と混じる様子。無秩序。
- 混淆 異なるものが入り混じる様子。規則がある。

図2 「混雑」と「混淆」の違い

●高速AFMによるメタアグリゲート解析

これまでアミロイド解析法と言えば、福井大学の内木宏延博士らが1980年代に開発したチオフラビンが世界的スタンダードだったが、メタアグリゲートを解析する手段がないのが実情である。そこで、まず解析法の課題解決に取り組む。

本領域では1分子の構造と動態を同時に可視化できる強力な解析ツールである高速原子間力顕微鏡 (高速AFM) を用いて、生体環境下でメタアグリゲートがどのような分子挙動を示すのか? (XY方向の伸展やZ方向の起伏形成等) という課題に取り組む。高速AFM研究はわが国が世界を先導している分野の一つであり、今後もさらに研究速度を加速させて世界をリードし続ける。単一アミロイドからメタアグリゲートへと解析対象を拡大することは、様々な研究領域での研究フェーズの変革を訴求するものであり、新しい分野融合が期待される。

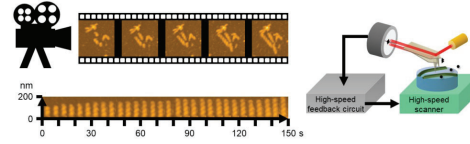


図3 メタアグリゲート解析に特化した高速AFMの開発

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

●メタアグリゲート解析によってアミロイド超分子化学研究の変革を目指す

共同在や生体分子凝縮による①異種アミロイド、②核酸、③タンパク質とのメタアグリゲートの構造および動態を1分子レベルで明らかにし、これら生体物質3つの観点から新たな創薬リードの開発を目指す。究極的な最終ゴールは、「世界初の神経変性疾患の根本治療」である。多くの方々に本領域を知ってもらい、基礎から応用まで協働の輪を広げていきたいと考えている。

① アミロイドと異種アミロイド

認知症に関わるアミロイドからなるメタアグリゲートの形成機構を解明するとともに、毒性発現との関連を調べ、神経変性疾患の新たなバイオマーカーの確立および疾患修飾療法の開発につなげる (図4)。

③ アミロイドとタンパク質

RNA結合タンパク質 (RBP) との関連が指摘されている筋萎縮性側索硬化症 (ALS) に着目して、生体内分子進化実験 (Ex vivo SELEX) によってALS病因メタアグリゲートを網羅的に探索する (図6)。

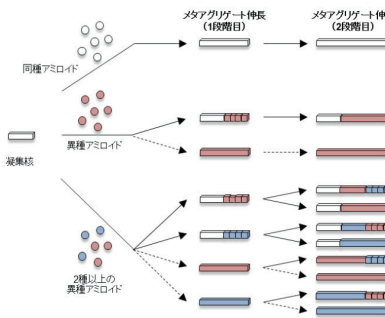


図4 異種アミロイドのメタアグリゲートモデル

② アミロイドと核酸高次構造

RNA グアン四重鎖 (G4RNA) を起点とした『G4メタアグリゲート』が神経変性疾患の発症の中核であるという新しい概念および新規治療法を提唱する (図5)。

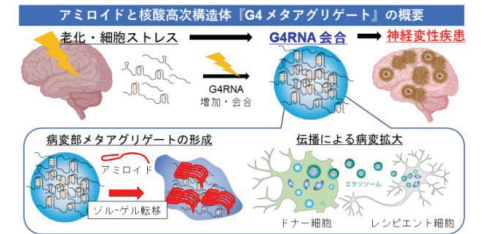


図5 核酸高次構造によるメタアグリゲート形成仮説

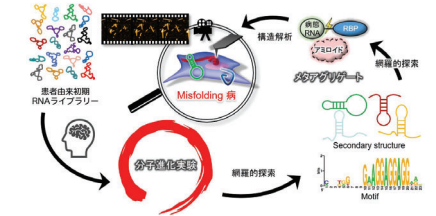


図6 メタアグリゲートの網羅的探索