

X/HUP381複合体構造解析による パーキンソン病神経細胞死抑制の分子基盤

加藤 いづみ [北海道大学大学院薬学研究院/助教]

背景・目的

神経変性疾患であるパーキンソン病の発症機序の一つに酸化ストレスによるドパミン神経細胞死が考えられている。しかし、酸化ストレスがどのようにパーキンソン病の発症に繋がるのかは明らかになっていない。また、現在のところ、神経変性そのものを改善する薬はない。本研究では、酸化ストレス誘導神経細胞死抑制薬として作製したHUP381の結合因子として、新たに見つかったFactor Xを用いて、X/HUP381の相互作用が酸化ストレス後どのように変化するかを調べることで、パーキンソン病発症時の神経細胞死のメカニズム解明の一助とする。

研究の成果

Xは補因子と結合しており、HUP381との結合の際も、その配位が重要なポイントとなる。本研究では申請者が予備実験にて精製法を確立させていたXのアポタンパク質を用

いて、表面プラズモン共鳴 (SPR) 法にて酸化ストレス有無による結合親和性測定を試みた。測定に固定キャパシティーが高いchipを使用することにより、Xアポタンパク質の固定化量を予備実験の2.5倍に高めることができた。その結果、酸化ストレスにより、X/HUP381の結合親和性が10倍変化することを明らかにした。

X/HUP381複合体構造解析では、クライオ電子顕微鏡測定に向け、グリッド作製条件の最適化を行い、現在解析を進めている。

将来展望

パーキンソン病治療においては、iPS細胞を用いた外科的治療が発展する一方、低分子薬治療では、ドパミンの補充や分解抑制を行う対症療法が行われている。パーキンソン病既存治療薬には高濃度でも神経細胞死抑制効果はない。このような状況において、我々が作製したHUP381は $ED_{50} < 0.2$ nMで神経細胞死を抑える。本研究で、X/HUP381の結合親和性が酸化ストレス有無により変化することが明らかとなった。今後、X/HUP381複合体解析をさらに進めることで、構造活性相関を踏まえた化合物の合成展開が可能となり、パーキンソン病の根本的治療薬の開発が発展的に進むと考えている。

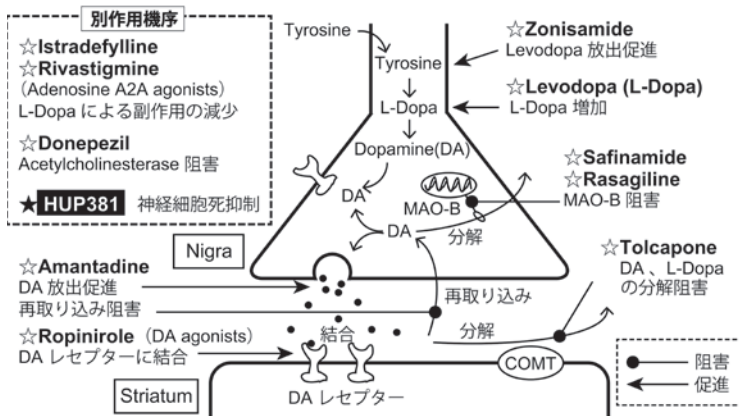


図1:ドパミン合成経路と既存パーキンソン病治療薬(☆)、候補薬(★)の作用機序黒塗りで示したHUP381は申請者グループにて、作製した新規候補薬

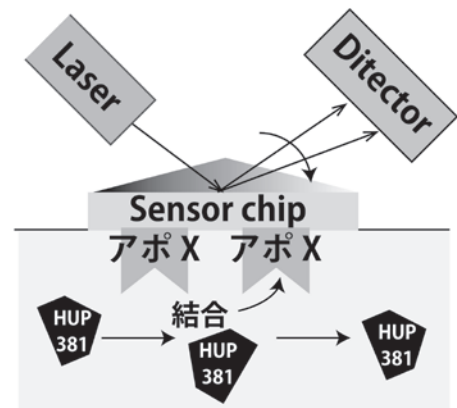


図2:表面プラズモン共鳴法によるX/HUP381結合親和性測定では、リガンドにXアポタンパク質を用いて、測定を行い、酸化ストレス有無で結合親和性が10倍変化することを明らかにした