

多発神経炎治療法の開発に向けた分子動力学シミュレーションに基づく標的タンパク質とペプチドの相互作用解析

Protein-Peptide Interaction Analysis Based on Molecular Dynamics Simulation for Developing Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy Treatments

粕淵友里

生命地球科学研究群生物学学位プログラム

1. 研究目的

慢性炎症性脱髄性多発神経炎（以下 CIDP : Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy）は、四肢の筋力低下や感覚障害を呈する末梢神経障害である。正確な発症機序は不明だが、免疫治療への反応性から自己免疫疾患と推測されている。

この CIDP をはじめとする自己免疫疾患のリスク増加との関連が報告されているのが、Perforin-1 という免疫関連タンパク質の遺伝子変異である。Perforin-1 は免疫細胞から放出されて標的細胞膜上で集合し、膜貫通孔の形成を経て細胞死を誘導する。

ヒトの持つ Perforin-1（以下 hPRF : human Perforin-1）は生体内でがん細胞やウイルス感染細胞の除去を担う重要なタンパク質であるにもかかわらず、この過程の初期段階である膜上拡散の分子メカニズムは未だ十分に解明されていない。

本研究ではコレステロールが hPRF の拡散挙動に与える影響および hPRF とコレステロールの相互作用を明らかにすることを目的として、分子動力学シミュレーションを行った。

2. 研究成果の内容

mPRF（mouse perforin-1）の膜結合がコレステロールによって増強されたという先行報告に基づき、コレステロールが hPRF の膜結合および膜上拡散に寄与するという仮説を提唱した。この仮説を検証するため、膜中のコレステロール濃度を 10 mol% 刻みで 0 mol% から 60 mol% まで変化させた計 7 つの擬似ヒト生体膜モデルを構築し、各脂質二重膜上に hPRF モノマーを配置した系において 300 K・1 bar の条件で 1 μ s の分子動力学計算を実施した。

得られたトラジェクトリの解析から、膜中のコレステロール濃度の上昇に伴い、hPRF の拡散係数が低下する傾向が認められた。また、膜秩序パラメータである APL（Area per lipid）も同様に増加したことから、hPRF の拡散遅延はコレステロールによる hPRF の捕捉効果と膜秩序の増大という二つの要因に起因すると考えられる。さらに、本研究において以下の新規知見が得られた。すなわち、コレステロールが hPRF の膜吸着における主要な足場として機能すること、hPRF は足場となる脂質を乗り換え

ずに膜上を拡散すること、および hPRF の W431 ならびに F432 残基がコレステロールとの相互作用に重要な役割を担うことが明らかとなった。

3. 学際共同利用プログラムが果たした役割と意義

これらの大規模計算は、スーパーコンピュータ Pegasus の活用によって実現した。本申請課題では異方性の高いタンパク質と膜を含む巨大な系を扱ったが、このように計算負荷の大きい系においても高効率な並列計算が可能であり、短期間での網羅的シミュレーションの実施に大きく貢献した。本申請課題を通じて得られた知見は、免疫系において中心的な役割を果たす hPRF の作用機序、とりわけ膜上拡散挙動の分子論的基盤を初めて明示するものであり、今後の hPRF を標的とした機能解析および薬理研究に対して有用な構造・動態情報を提供するものである。

4. 今後の展望

hRRF と膜の相互作用を詳細に解析できれば、特定の膜脂質の生合成を促進・阻害するなどの膜組成を標的にした薬理的介入によって hPRF の機能を制御し、hPRF 関連疾患の予防や治療戦略の道を切り開くことができる可能性がある。

5. 成果発表

(1) 学術論文

(2) 学会発表

1. 粕渕友里*, 原田隆平, ヒトパーフォリンの膜上拡散における膜コレステロールの役割, 第 15 回日本生物物理学会関東支部会, 早稲田大学西早稲田キャンパス 56 号館, 2026 年 3 月 10 日, 口頭発表.

(3) その他

使用計算機	使用計算機に○	配分リソース*		
		当初配分	移行*	一般利用による追加
Pegasus	○	4,000		
Miyabi-G	○	13,500		
Miyabi-C				
※配分リソースについてはノード時間積をご記入ください。 *バジェット移行を行った場合、「+2000」「-1000」のように記入				