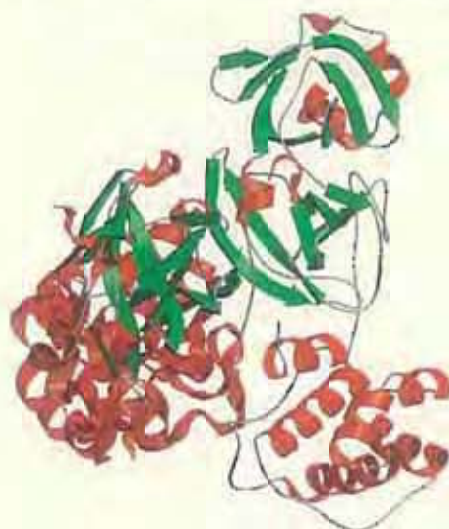


● SARS プロテアーゼ (3CL-PRO)

SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) ウイルスの遺伝子がコードするプロテアーゼ (3CL-PRO) のタンパク質立体構造をアミノ酸配列からモデリングする手法と、後に公表された 3CL-PRO のタンパク質立体構造を利用する事によって、タンパク質の活性ポケットの立体構造を詳細化し、ドッキングシミュレーションによる *in silico* スクリーニングで阻害剤候補化合物を選び出した。東京医科歯科大学と国立感染症研究所において、SARS ウイルスを感染させたサル腎臓由来ペロ細胞を用いた実験系で抗ウイルス増殖効果等を評価し、既存の候補化合物と比較しても、有用性の高いと予測される化合物候補を複数得、特許出願をした。



● トロポニン C

心筋トロポニン C (TnC) はトロポニン T やトロポニン I に結合し、そのトロポニン複合体が Ca イオンに結合することにより心筋収縮が開始される。TnC は、トロポニン複合体のカルシウム感受性コンポーネントである。

本研究では、新規物質 EGCg がトロポニン C に結合し、心筋収縮を抑制することが明らかになった。これにより、カルシウム感受性を調節し、トロポニン関連の遺伝性心筋症 (肥大型心筋症、拘束型心筋症) の改善薬開発につながる事が期待される。

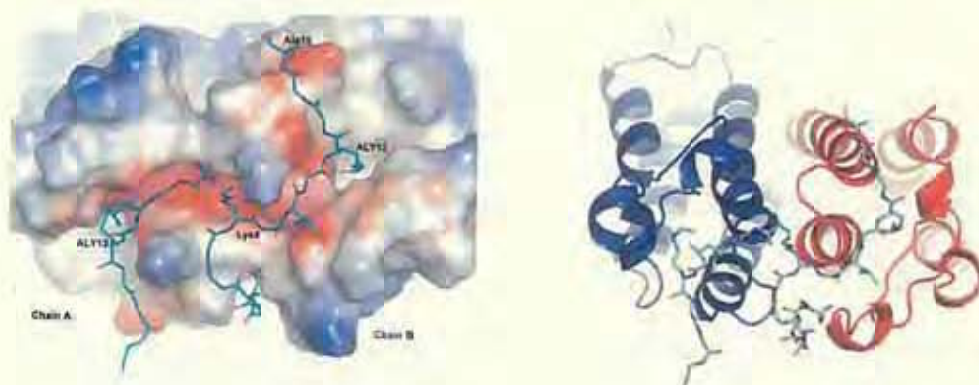
また、心筋梗塞などでは心臓の一部の筋肉が壊死するので、残った筋肉に働きかけてこれまで以上に大きな力を出させる強心剤が処方される。ジギタリスに代表されるこれまでの強心薬はすべて、細胞内カルシウム濃度を上昇させることで強心作用を発揮するため、細胞内カルシウム過負荷による副作用、すなわち致命的な不整脈や心筋細胞障害を起こしやすいという欠点を持っている。そこで、細胞内カルシウム濃度を上昇させるのではなく、トロポニンに作用してカルシウム感受性を亢進させる薬物の開発に大きな期待がかけられている。

● Brd2 プロモドメイン BD1 / ヒストン H4 テイル複合体

遺伝子発現が活性化されたヒト細胞は、染色体構成タンパクであるヒストン

H4の12番目のリジン残基が恒常的にアセチル化される特徴を持っている。Brd2のプロモドメインは、このアセチル化されたリジン残基と結合して、近隣に位置する遺伝子の発現を活性化することが知られていたが、その制御メカニズムは不明であった。本研究では、Brd2のプロモドメイン(BD1)と、ヒストンH4のアセチル化されたテイル領域との複合体の立体構造を初めて明らかにした。その結果、Brd2-BD1は二量体を形成することにより、本来特定の構造を作りにくいヒストンH4テイルに15残基分の構造を形成させ、その12番目のアセチル化リジン残基を特異的に認識する機構を明らかにした。この研究は、染色体の活性化/不活性化に関わるエピジェネティックな情報(単なる遺伝情報を越えた上位階層の情報:ヒストン・コード)を維持/発現する機構を構造的に実証した点で意義がある。

またBRD2遺伝子は、全てんかん患者の約8%を占める若年性ミオクロニーてんかん(JME)患者家系で変異が生じていることが報告されており、今後、JMEに対する新たな治療法への応用も期待される。



● Keap1

生物は外界から情報とエネルギー源を摂取することで生命を維持しているが、そのためには外部環境やその変化に対して適切に応答する生体内システムが必要となる。Keap1は、肝障害やDNAの酸化障害、化学発がんなどの様々な現象に関わる遺伝子を発現調節するNrf2に相互作用するタンパク質であり、細胞の角化制御や酸化ストレス応答に重要な役割を果たすことが近年明らかになってきている。本研究では、Keap1のダブルグリシンリピート領域とC末端領域(Keap1-DC)の立体構造を解明することにより、Keap1-DCがNrf2と結合するために特徴的なリング複合体を形成していることを明らかにした。さらに、肺がん細胞においてKeap1-DCに生じる2ヶ所のアミノ酸変異がNrf2に対する結合能を低下させることを構造レベルで明らかにした。

今後、環境応答現象に関わるタンパク質の構造基盤解析を通して、毒物やストレスに対する防衛システム障害による成人病／慢性臓器疾患などの創薬開発につながることを期待される。

