

国際交流基金助成事業報告書

大阪医科薬科大学大学院 薬学研究科
博士課程 4 年次生 樋田 智裕

1. はじめに

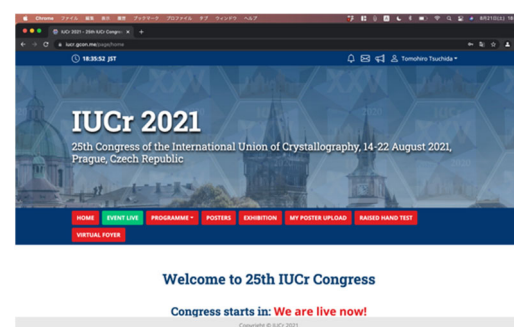
この度、国際交流基金助成事業の助成を受け、チェコ共和国のプラハで行われた、25th Congress of the International Union of Crystallography に、オンライン形式で参加させていただいたので、ここに報告致します。

2. International Union of Crystallography (IUCr) とは

IUCr は、1948 年に設立して以来、73 年に渡り、結晶学の推進に寄与している学会であり、国際的な学術会議のみでなく、結晶学に関連する様々なトピックに特化した、計 10 種のジャーナルを出版しています。今回私が参加した、25th Congress of the International Union of Crystallography は、3 年に 1 度開催される学会です。本来、2020 年に行われる予定の学会ではありましたが、新型コロナウイルスの影響により 1 年開催が見合わされ、本年 8/14 - 8/22 の期間、プラハの現地会場とオンライン会場のハイブリッド形式で開催されました。



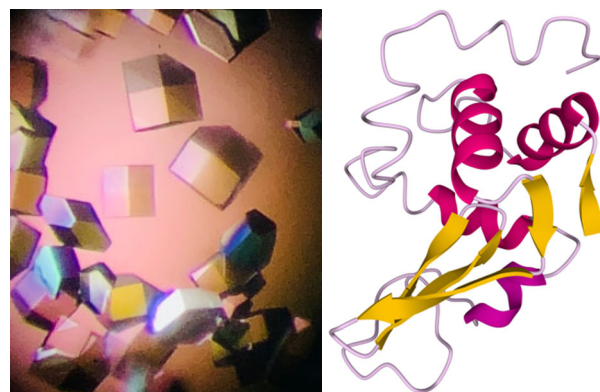
IUCr & 学会 ロゴ



学会オンライン会場

3. 結晶学とは

結晶は、原子や分子が規則正しく配置された個体です。結晶の物理学的性質は、結晶格子や空間群の違いによって異なる事が多いことがわかり、結晶中の原子・分子配置パターンと物理学的性質の関係性についての研究が結晶学の始まりとされております。特に、医療分野においては、結晶を用いた X 線構造解析法によって、生体分子 (タンパク質や核酸など) の構造を明らかにする事ができ、新薬開発研究に大きく貢献しています。

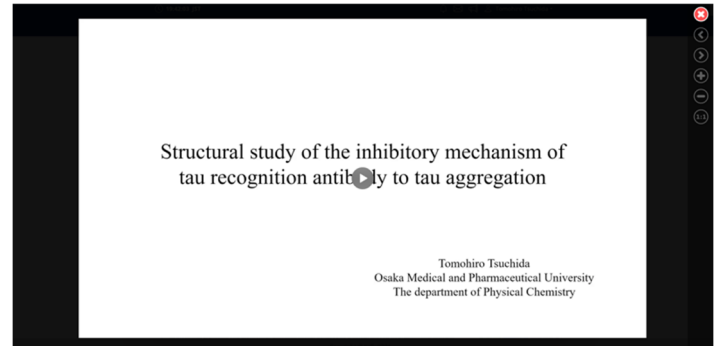


ニワトリ リゾチームの結晶と立体構造

4. 25th Congress of the International Union of Crystallography

・発表形式の選択

今学会におけるポスター発表は、ポスターに限らずスライドの貼り付けや口頭発表形式の動画掲載など、様々な形式で発表する事が可能で、私は口頭発表形式の動画で発表を行いました。この形式を選んだ理由は、時差等の問題から私のポスターセッションに参加できない人がいると考えられた事ことから、より詳細に発表内容を伝えることができる動画形式が最適であると考えたためです。



発表資料 閲覧ページ

・発表内容

私は、アルツハイマー型認知症関連タンパク質 Tau を特異的に認識する抗体による、Tau 自己重合阻害機構の解明を目標に研究を行っています。

アルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease: AD) は、世界中で最も多い認知症疾患であり、急速な高齢化が進む我が国においても、重大な社会問題の一つです。AD の進行には、Tau タンパク質の自己重合が深く関与しており、この重合を阻害する物質は、AD 治療薬開発において非常に重要なリード化合物になります。私は、Tau 重合阻害物質として、Tau を認識する抗体に着目し、その抗体が有する Tau 重合阻害作用や、Tau 認識機構について物理化学的手法により解析を行っています。

今発表では、Tau 抗体の Fab 領域と、Tau 分子中の VQIINK 配列の複合体構造解析結果について発表しました。

The crystallization of Fab2r3 and VQIINK peptide complex

We crystallized Fab2r3 and the VQIINK peptide complex.

The crystal of Fab2r3-VQIINK complex

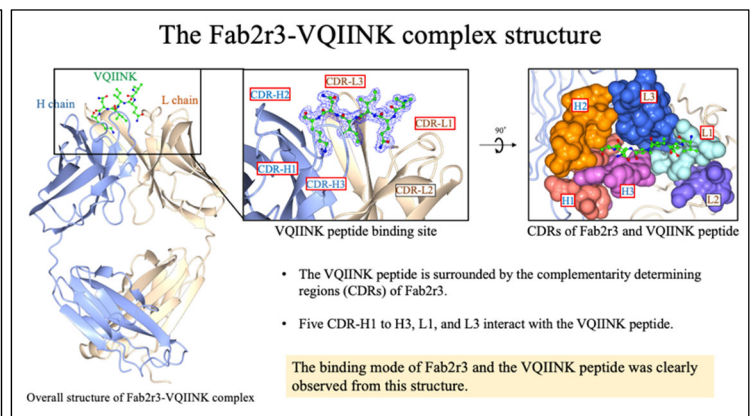
Condition of Crystallization

Reservoir	23% (w/v) PEG3350 20% (w/v) Glycerol 0.2M NH ₄
Buffer	10mM Tris-HCl pH8.0
Drop	Protein : Reservoir = 2 : 2
Temperature	293K
Concentration	11 mg/ml
Fab2r3 : peptide	1 : 2

Summary of diffraction and refinement parameters

parameters	Value
Crystal parameters	
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Unit cell dimensions (Å)	59.65 70.68 118.37
Unit cell angles (°)	90.00 90.00 90.00
Data collection	
Resolution range	30.41 - 1.90 (1.97 - 1.90)
Total number of reflections	273002
Number of unique reflections	39804
Average redundancy	6.86 (6.82)
% completeness	99.0 (97.7)
R _{merge}	0.070 (0.303)
Reduced Chi-Squared	0.98 (0.81)
Output <I>sigI</I>	14.9 (4.7)
Refinement	
Resolution (Å)	30.423 - 1.90
Reflections	37721
R-factor (%)	19.07
R-free (%)	25.37
RMSD from ideal	
Bond length (Å)	0.0101
Bond angles (°)	1.7115

The three-dimensional structure of the Fab2r3-VQIINK complex was determined at the 1.9Å resolution.



発表資料の一部

・ポスターセッション / 質疑応答

私のポスターセッションは、8/17 のチェコ共和国 標準時間 16:40 ~ 17:40 (日本時間 23:40~00:40) の1時間行いました。私の通話ページには、4名の方が訪問してくださり、私の研究に関する質疑応答を行いました。去年から、様々な研究分野の外国語プレゼンテーションを視聴していたこともあり、想像していたよりもずっと円滑にコミュニケーションをとる事ができました。また、動画形式での発表が幸いしたのか、チャットによる質疑もいくつか受ける事ができ、海外の方に自分の研究を知っていただく良い機会になりました。

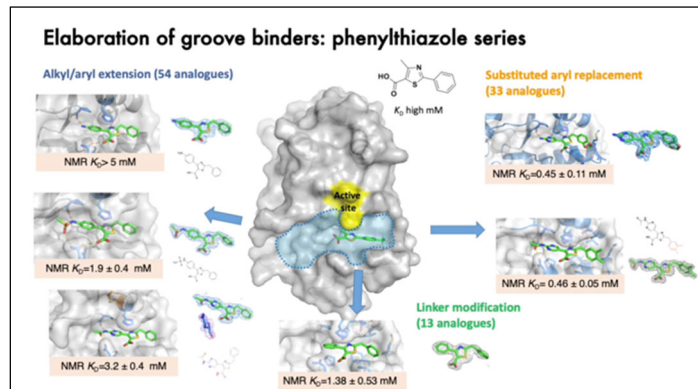
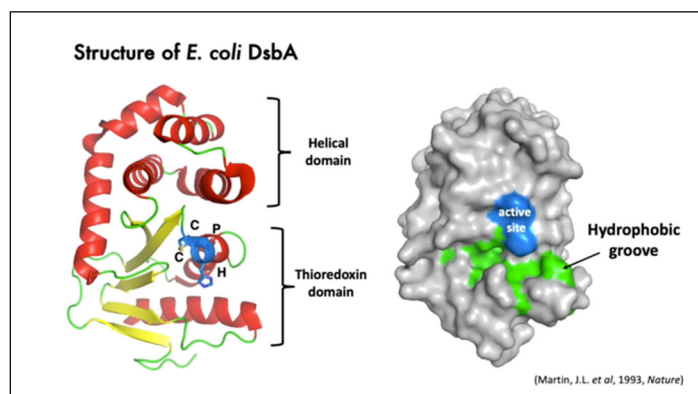
・最も印象に残った発表

~ 多剤耐性感染症に対する DsbA 阻害剤の探索 ~

近年、メチシリン耐性ブドウ球菌等の多剤耐性感染症は、世界規模の社会問題として知られております。今回、Geqing Wang らの研究グループは、感染菌の抗菌薬に対する抵抗性を低下させる薬剤が、多剤耐性菌に対する新規治療法として有効であると述べ、その標的として、細菌のペリプラズム分画に存在する DsbA に着目し、DsbA の機能を阻害する物質の探索研究成果について発表しておりました。

DsbA は、感染菌の病原性因子構造形成に関与するタンパク質であり、DsbA を欠損した細菌は、病原性の低下、抗菌薬への感受性増大などを示します。よって、DsbA を阻害することで、既存の抗菌薬の効果を上昇させる事ができると考えられています。彼らのグループは、DsbA の立体構造を用いた分子動学的解析により、phenylthiazole 類が DsbA に親和性が高いことを明らかにしました。さらに、X 線結晶構造解析法や NMR 解析法を用いて、phenylthiazole 類が DsbA の疎水性グローブと相互作用し、DsbA の活性を阻害するという作用機序を明らかにしました。

この発表で示された DsbA 阻害物質と、既存の抗菌薬を組み合わせることで、多くの多剤耐性菌に対応した新規感染症治療法に成り得ます。将来の標準的な感染症治療法に繋がるかも知れない発表であり、今学会の中で、最も強く印象に残っております。



発表スライドの一部

5. 最後に

今回、貴事業から御支援を頂き、25th Congress of the International Union of Crystallographyに参加させていただきました。初めて参加する国際学会でしたので、渡航することを楽しみにしておりましたが、新型コロナウイルス感染症の情勢もありオンライン参加になったことは本当に残念です。しかし、今学会を通して結晶学の歴史や先端技術を知り、様々な研究者との意見交換の場に参加し、広い視野で自らの研究を見つめ直す事ができたと感じています。今回得られた経験や知識を、今後の研究活動の糧にできるよう、より一層努力して参ります。

最後に、今発表を行うにあたり様々な御指導、御助言をいただきました、薬品物理化学研究室の友尾 准教授、尹 准教授をはじめ、多くの先生方に、また助成の申請を受理していただきました国際交流委員会の先生方に、心から感謝申し上げます。