

「流体下血小板細胞接着評価システムの開発と特異的阻害薬の開発」

【研究概要】

血管内皮損傷部位に接着した血小板細胞は、血流による剥離力を受ける。マイクロメートルスケールの血小板細胞の受ける剥離力を、血管壁のvon Willebrand因子 (von Willebrand factor: VWF)から血小板膜糖蛋白GPIIb α を引き剥がす外力に転換させ、外力下のGPIIb α とVWFの解離直前の構造を分子動力学計算にて予測した。分子に外力が負荷された場合の一過性構造を標的とした創薬は十分に施行されていない。本研究では、外力下に一過性に出現するGPIIb α とVWFの間隙に入る低分子化合物をin silico screeningした。ドッキングシミュレーションに親和性の高い物質を選定した。Flow chamberを用いた実験にて血小板接着を不安定化させる薬剤候補を見出した。実験にて血流下の血小板接着を不安定化を示した化合物の構造を、革新的抗血栓候補として特許出願した。VWFとGPIIb α の結合の詳細を解析した。実際には、VWFの結合が起こらないGPIIb α のG233D変異体の動的構造を詳細に解析し、蛋白質結合の有無の規定要素を解明した。

心筋梗塞などの発症を予測する多次元情報解析技術としてニューラルネットワークによる人工知能を複数特許化している。2023年度は内閣府の主導する戦略的イノベーション推進事業の一環として、介護施設のベットの振動から未来の心臓イベントの発症予測を可能とする人工知能の作成に着手した。

高性能コンピューターの医学・生物学への応用として原子の運動からの演繹的な生命現象のメカニズムの解明と多次元情報に基づいた未来の心臓病の帰納的な発症予測を連成させて研究を推進させる。

【研究成果】

血管内皮損傷部位に接着した血小板細胞は、血流による剥離力を受ける。マイクロメートルスケールの血小板細胞の受ける剥離力を、血管壁のvon Willebrand因子 (von Willebrand factor: VWF)から血小板膜糖蛋白GPIIb α を引き剥がす外力に転換させ、外力下のGPIIb α とVWFの解離直前の構造を分子動力学計算にて予測した。分子に外力が負荷された場合の一過性構造を標的とした創薬は十分に施行されていない。本研究では、外力下に一過性に出現するGPIIb α とVWFの結合構造を分子動力学計算にて予測し、両分子の間隙に入る低分子化合物をin silico screeningした。ドッキングシミュレーションに親和性の高い物質を選定した。Flow chamberを用いた実験にて血小板接着を不安定化させる化合物の共通構造を見出した。実験にて血流下の血小板接着を不安定化を示した化合物の構造を、革新的抗血栓候補として特許出願した。VWFとGPIIb α の結合の詳細を解析した。VWFの結合が起こらないGPIIb α のG233D変異体の動的構造を詳細に解析し、蛋白質結合の有無を規定する物理学的パラメーターを抽出した。

帰納的アプローチの研究として心筋梗塞などの発症を予測する多次元情報解析技術としてニューラルネットワークによる人工知能を複数特許化している。2023年度は、内閣府の主導する戦略的イノベーション推進事業の一環として、介護施設のベットの振動から未来の心臓イベントの発症予測を可能とする人工知能の作成に着手した。ベットの振動から心拍、呼吸音の再現に成功した。

【今後の展望】

高性能コンピューターの医学・医療への応用として、臨床多次元パラメーターと未来の診療イベント発症の関係を定量化する。また原子の動きから生命現象を再現させる。

創薬・病態解析研究部門



中山 正光
Nakayama Masamitsu
循環器内科学 客員研究員



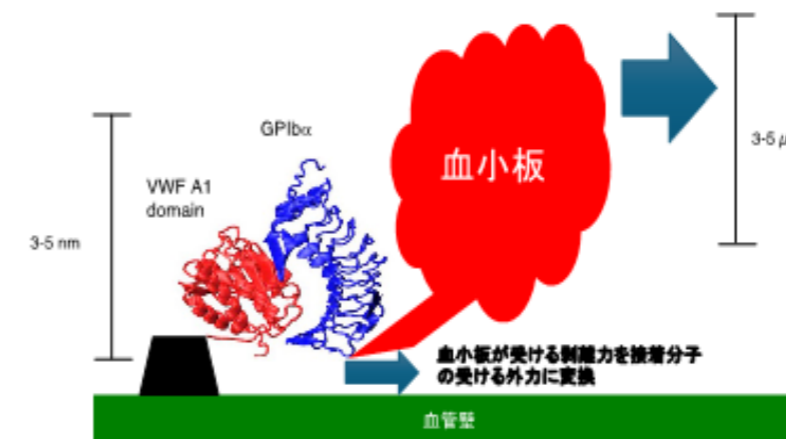
後藤 信一
Goto Shinichi
総合内科学 講師



岡 秀樹
Oka Hideki
循環器内科学 客員教授



プロジェクトリーダー:後藤 信哉
Goto Shinya
医学部医学科内科学系循環器内科学 教授
大学院医学研究科代謝疾患研究センター長



血管壁損傷部位に接着した血小板は流体力を受け変形する。血小板を支える蛋白質の変形に注目すると、一過性に出現する間隙が創薬標的となる

Selected Papers,

1. Nakayama M, Goto S and Goto S. Development of the Integrated Computer Simulation Model of the Intracellular, Transmembrane, and Extracellular Domain of Platelet Integrin α IIb β 3 (Platelet Membrane Glycoprotein: GPIIb-IIIa) TH Open, 8(1):e96-e105, 2024

2. Effects of empagliflozin on progression of chronic kidney disease: a prespecified secondary analysis from the EMPA-KIDNEY trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology 12(3):e16.

3., EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Impact of primary kidney disease on the effects of empagliflozin in patients with chronic kidney disease: secondary analyses of the EMPA-KIDNEY trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024 Jan;12(1):51-60

4. Siegal DM, Verbrugge FH, Martin AC, Virdone S, Camm J, Pieper K, Gersh BJ, Goto S, Turpie AGG, Angchaisuksiri P, Fox KAA. Country and health expenditure are major predictors of withholding anticoagulation in atrial fibrillation patients at high risk of stroke. Open Heart. 2023 Dec 14;10(2):e0025065.

5. Knudsen Pope M, Hall TS, Virdone S, Atar D, John Camm A, Pieper KS, Jansky P, Haas S, Goto S, Panchenko E, Baron-Esquivias G, Angchaisuksiri P, Kakkar AK; GARFIELD-AF Investigators. Rhythm versus rate control in patients with newly diagnosed atrial fibrillation - Observations from the GARFIELD-AF registry. Int J Cardiol Heart Vasc. 2023 Nov 16;49:101302. doi: 10.1016/j.ijcha.2023.101302

6. Bassand J-P, Virdone S, Camm AJ, Fox KAA, Goldhaber SZ, Goto S, Haas S, Hacke W, Kayani G, Keltai M, Misselwitz F, Pieper KS, Turpie AGG, Verheugt FWA, Kakkar AK. Oral anticoagulation across diabetic subtypes in patients with newly diagnosed atrial fibrillation: A report from the GARFIELD-AF registry. Diabetes, Obesity and Metabolism 25:3040-3053, 2023

7. Goldhaber SZ, Bassand JP, Camm AJ, Virdone S, Pieper K, Cools F, Corbalan R, Gersh BJ, Goto S, Haas S, Misselwitz F, Parkhomenko A, Steffel J, Stepinska J, Turpie AGG, Verheugt FWA, Kayani G, Kakkar AK; Clinical Outcomes in Older Patients with Atrial Fibrillation: Insights from the GARFIELD-AF Registry. Am J Med. 137: 128-136, 2024

8. Siegal DM, Verbrugge FH, Martin A-C, Virdone S, Camm J, Pieper K, Gersh BJ, Goto S, Turpie AGG, Angchaisuksiri P, Fox KAA. Country and health expenditure are major predictors of withholding anticoagulation in atrial fibrillation patients at high risk of stroke. Open Heart 2023;10:e002506. doi: 10.1136/openhr-2023-0025069.

9. Torii S, Chiang CE, Hong SJ, Goto S, Huang WC, Yee MCY, Kajiji T, Goto S. Asian Perspective on the Recently Published Practice Guideline for Acute Coronary Syndrome by ESC. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 13: 162-164 2024 (doi: 10.1093/ehjacc/zuad126)

10. Ichihara G, Katsumata Y, Sugiura Y, Matsuoka Y, Maeda R, Endo J, Anzai A, Shirakawa K, Moriyama H, Kitakata H, Hiraide T, Goto S, Ko S, Iwasawa Y, Sugai K, Daigo K, Goto S, Sato K, Yamada KI, Suematsu M, Ieda M, Sano M. MRP1-Dependent Extracellular Release of Glutathione Induces Cardiomyocyte Ferroptosis After Ischemia-Reperfusion. Circ Res. 133(10):861-876, 2023.