

「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から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GPIb α を引き剥がす外力に転換させ、外力下のGPIb 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。予測計算にはGPU4基を実装したHPC5000-XLGPU4を用いた。乖離直前の構造を鋳型として、GPIb 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から化合物ライブラリを探索し、実証実験のために購入した。VWFとの結合が起こらないGPIb α のG233D変異体の動的構造、VWFとの結合構造計算を行いin silicoモデルの妥当性を検証し、論文発表した。

in silico screeningした創薬候補の、血小板接着安定性におよぼす効果をヒト血液を用いた実験にて検証した。VWF上の血流下の血小板接着動態のイメージング法を確立した。GPIb α とVWFの結合を阻害する血栓性血小板減少性紫斑病(Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: TTP)治療薬caplacizumabを陽性対照、DMSO単独群を陰性対照としている血小板接着安定性の定量的評価指標を確立し論文発表した。さらに高性能コンピューターと機械学習を用いた解析法を検討中である。in silico screeningにてヒットし実験にて検証された化合物の基本骨格を革新的抗血小板薬として特許出願した。

高性能コンピューターの臨床応用を目指した研究として、人工知能の開発研究を施行した。

【研究成果】

高性能コンピューターの医学・医療応用の演繹的アプローチの研究として、血小板膜糖蛋白GPIb α とVWFの結合部位を構成するGPIb α のN末端側およびVWFのA1ループを構成するアミノ酸の全ての原子および周囲に配置した水分子について、位置座標と速度ベクトルを2 x 10⁻¹⁵秒毎に算出した。GPIb α のG233位置のA、D、V変異体の表現型は解明されている。すなわち、GPIb α のG233D変異体ではVWFとの結合が生化学的に起こらない。G233D変異体と、自然型、G233A、G233V変異体とVWFの動的結合構造およびVWFとの結合を直接担う両分子のアミノ酸間に働く非共有結合力を分子動力学計算にて算出した。自然型、G233A、G233V変異体とVWFの非共有結合エネルギーが各々-1096 ± 137.6 kcal/mol、-929.8 ± 88.5 and -989.9 ± 94.0 kcal/molであったのに対して、G233D変異体とVWFの結合エネルギーは-865 ± 139 kcal/molと低かった。非共有結合エネルギーの小さな変化が、表現型を規定している可能性を示し論文発表した。

帰納的アプローチの研究として各種の臨床的多次元の臨床情報から個別症例の未来予後を予測する人工知能の特許を取得した。時系列の血圧計測値セットから高齢者の近未来の死亡リスクを予測する人工知能を論文発表した。臨床データベースを用いた国際共同研究を推進した。

【今後の展望】

原子の運動から生命現象を再現する演繹的研究を各種血小板膜蛋白などに応用し発展させる。臨床データベースを充実させ、多次元情報から個別症例の未来予後を予測する人工知能の応用範囲を拡大する。



中山正光
Nakayama Masamitsu
循環器内科学 大学院生



斉藤宏伸
Saito Hironobu
循環器内科学 奨励研究員



後藤信一
Goto Shinichi
循環器内科学 客員研究員

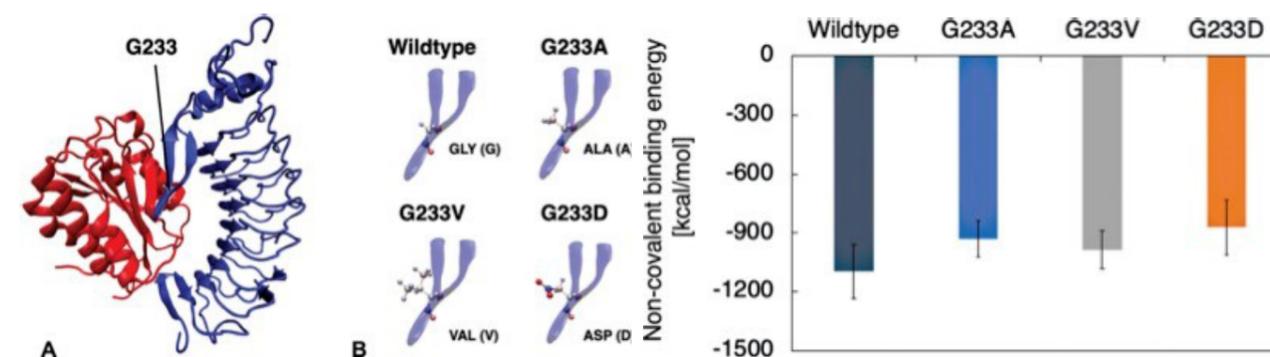


岡 秀樹
Oka Hideki
循環器内科学 客員教授



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



図Aに、血流下の血小板接着を担う血小板膜糖蛋白GPIIbとVWFとの結合構造を示す。GPIIbのG233 (wildtype) をA, V, Dに置換した変異体とVWFの結合部位を拡大してBに示す。両分子の結合による非共有結合エネルギーを右図に示す。表現型としてVWFと結合しないG233D GPIIbでは非共有結合エネルギーが自然型、G233A、G233Vより低い傾向であった。生物学的表現型を規定する分子の物理的性質の差異は大きくない可能性が示唆された。

Selected Papers

- EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 388(2):117-127, 2022. doi: 10.1056/NEJ-Moa2204233
- Turpie AGG, et al. 36-month clinical outcomes of patients with venous thromboembolism: GARFIELD-VTE. Thrombosis Research 222: 31-39, 2022.
- Haas S, et al. On-treatment Comparative Effectiveness of Vitamin K Antagonists and Direct Oral Anticoagulants in GARFIELD-VTE, and Focus on Cancer and Renal Disease. TH Open 2022;06:e354-e364. doi: 10.1055/s-0042-1757744
- Potere N, et al. Awareness of venous thromboembolism among patients with cancer: Preliminary findings from a global initiative for World Thrombosis Day. J Thromb and Haemost 20(12):2964-2971, 2022 doi: https://doi.org/10.1111/jth.15902
- Abtan J, et al. External applicability applicability of the Effect of ticagrelor on Health Outcomes in diabEtes Mellitus patients Intervention Study (THEMIS) trial: An analysis of patients with diabetes and coronary artery disease in the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. Int J Cardiol 370:51-57, 2022.
- Nakayama M, Goto S, Sakano T, and Goto S. Detection of the Quantitative Relationship between the Multi-dimensional Data Sets of Serially Measured Blood Pressure and the Future Risk of Death in Healthy Elderly Japanese Population. J Atheroscler Thromb, in press (doi: 10.5551/jat.63798)
- Camm CF, et al. Association of body mass index with outcomes in patients with newly diagnosed atrial fibrillation: GARFIELD-AF. Open Heart 2022;9:e002038
- Tamura N, Goto S, Yokota H, and Goto S Contributing Role of Mitochondrial Energy Metabolism on Platelet Adhesion, Activation and Thrombus Formation under Blood Flow Conditions. Platelet, 29:1-7, 2022
- Sammons E, et al. Long-term safety and efficacy of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. European Heart Journal. 6;43(14):1416-1424 2022 (doi: 10.1093/eurheartj/ehab863)
- Fox KAA, et al. Do baseline characteristics and treatments account for geographical disparities in the outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation? The prospective GARFIELD-AF registry. BMJ Open. 2022 Jan 7;12(1): e049933.