

TSUBAME 共同利用 令和 6 年度 学術利用 成果報告書

利用課題名 ポリグルタミン病原因タンパク質の凝集および凝集阻害過程の理論研究

英文: Theoretical study of the formation and dissociation process of polyglutamine disease-related protein aggregates

谷本 勝一

Shoichi Tanimoto

独立行政法人国立高等専門学校機構 久留米工業高等専門学校

Kurume College, National Institute of Technology

邦文抄録(300 字程度)

神経変性疾患の一つであるポリグルタミン病は長いグルタミン鎖を含むポリグルタミンタンパク質(polyQ)が凝集し、神経細胞内に蓄積することで発症する。アルギニンとカテキンの一つであるエピガロカテキンガレートが polyQ の凝集に対する阻害効果を示し、ポリグルタミン病に対して治療効果をもつことが見出されたが、その分子論的メカニズムは解明されていない。本研究課題では、アルギニンおよびエピガロカテキンガレートが polyQ の凝集体を破壊し、その形成を阻害するメカニズムを解明することを目的として分子動力学シミュレーションを実行した。

英文抄録(100 words 程度)

Polyglutamine (polyQ) diseases, a collection of nine inherited neurodegenerative disorders, are caused by the aggregation of the disease-causative proteins with a long polyQ tract in neurons. Arginine and epigallocatechin gallate, a catechin, have been found to inhibit polyQ aggregation and to have therapeutic effects on polyglutamine diseases, but the molecular mechanism of this effect has not been elucidated. We performed molecular dynamics simulations to clarify the molecular mechanism by which arginine and epigallocatechin gallate disrupt the polyQ aggregation and inhibit its formation.

*Keywords:* ポリグルタミンタンパク質、アルギニン、EGCG、分子動力学シミュレーション、凝集阻害

## 背景と目的

神経変性疾患の一つであるポリグルタミン病は、長いグルタミン鎖(40 残基以上)を含むポリグルタミンタンパク質(polyQ)が分子内および分子間 $\beta$ シート構造をもつアミロイド線維を形成して神経細胞中に蓄積することにより発症する。アミノ酸の一つであるアルギニンおよびカテキンの一種であるエピガロカテキンガレート(EGCG)は polyQ モノマーが神経毒性をもつ分子内 $\beta$ -シート構造を形成するのを抑制し、なおかつ polyQ オリゴマーが凝集して線維構造を形成するのを阻害することから、ポリグルタミン病に対する有望な治療薬候補化合物として注目されている。一方で、これらの候補化合物が polyQ の凝集を阻害する詳細な分子論的メカニズムは完全には解明されていない。特に、一度 $\beta$ シート構造を形成した polyQ モノマーやオリゴマーに対して、これらの候補化合物が $\beta$ シート構造を壊して毒性をもたないモノマーにするのか、壊すとしたらどのようなメカニズムによるのか、については全くわかっていない。本研究課題ではこれらの候補化合物の凝集阻害効果を解明するために、アルギニンおよび EGCG が $\beta$ シート構造を

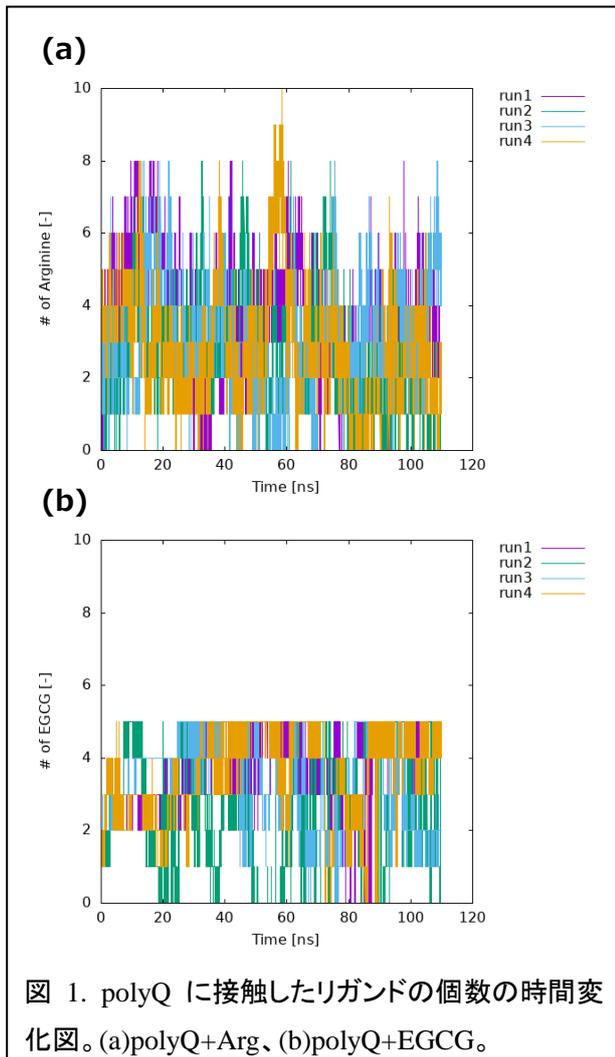
形成した polyQ の構造安定性に及ぼす影響を分子動力学シミュレーションにより調査した。

## 概要

polyQ は他の神経変性疾患原因タンパク質と異なり、モノマーも毒性をもつことが実験研究により示唆されている。そこで本研究課題では、ポリグルタミン病原因タンパク質としてグルタミンが 43 残基連結したペプチドのモノマーを用いた。文献[1]で報告された円筒型の構造を初期構造として  $62.145^3 \text{ \AA}^3$  の立方体の中央に配置し、その周囲に水分子約 7600 分子と、NaCl を約 150 mM になるように配置した。この水溶液系を polyQ+none と呼ぶことにする。また、polyQ の周囲に両性イオン型のアルギニンを 15 分子、もしくは EGCG を 5 分子ランダムに配置した水溶液系を作成した。各水溶液系をそれぞれ polyQ+Arg、polyQ+EGCG と呼ぶことにする。これらの水溶液系に対して、温度 310 K、圧力 1 atm の NPT アンサンブルの条件で 110 ns のシミュレーションを四回ずつ実行した。

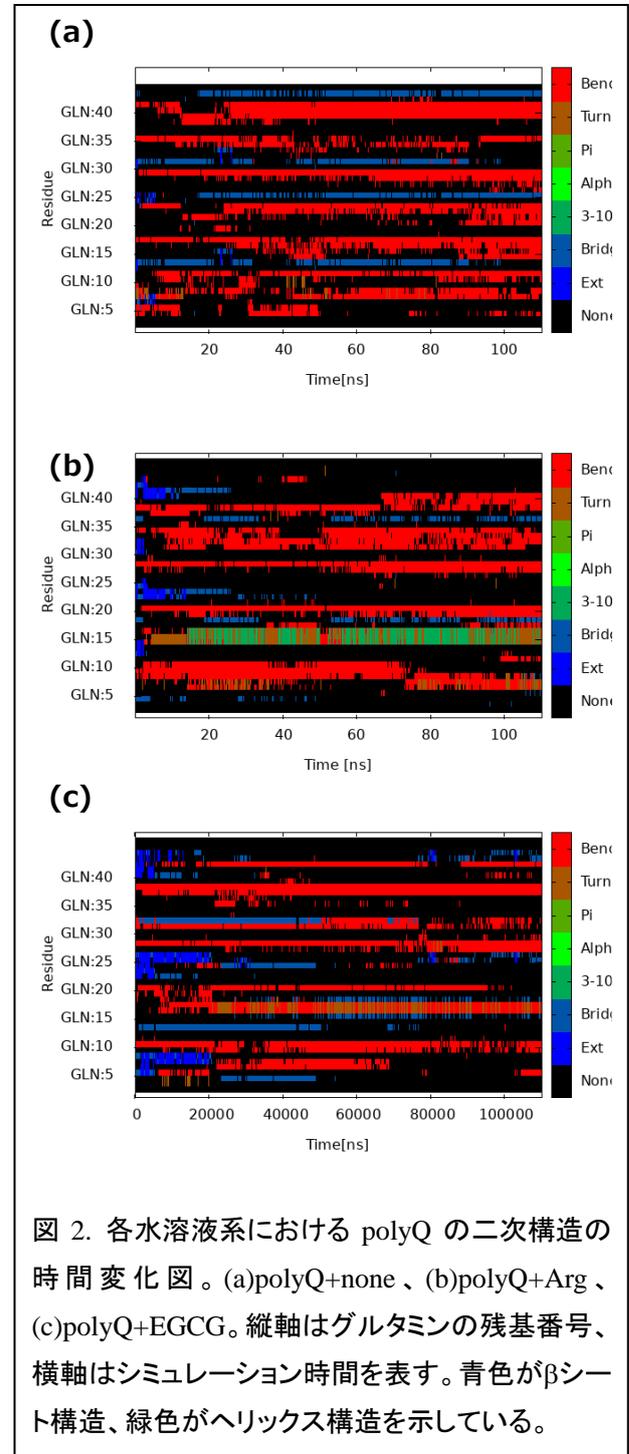
結果および考察

polyQ と接触したリガンド(アルギニンもしくは EGCG) の個数の時間変化を図 1 に示す。今回のシミュレーションでは、polyQ とリガンド間の最近接距離が 4.0 Å 以下のとき、リガンドが接触したと見なした。接触したリガンドの平均値はアルギニンが  $2.95 \pm 0.18$ 、EGCG が  $3.35 \pm 0.28$  となり、どちらの水溶液系においても、シミュレーション時間全体にわたって安定してリガンドが polyQ に接触したことがわかる。特に、EGCG においてはシミュレーション時間の後半以降、配置した EGCG がほぼすべて持続的に polyQ と接触していた。



続いて、各水溶液系における polyQ の二次構造の時間変化を図 2 に示す。これらの図からアルギニンおよび EGCG が共存する水溶液系では、βシート構造が壊れていることがわかる。また、polyQ+Arg では、シミュレーションの間にヘリックス構造の形成が見られており、アルギニンが毒性をもたない構造へと polyQ モノマーを構造変化させていることが確認された。一方で、リガンド

が非共存の polyQ+none でもβシート構造が同程度に壊れていた。これは本研究課題で初期構造とした円筒型の polyQ モノマーの構造の安定性が低かったために、シミュレーション時間内で自然に壊れてしまったためと考えられる。



まとめ、今後の課題

アルギニン、および EGCG が polyQ モノマーの構造安定性に及ぼす影響について分子動力学シミュレーション

ンを用いて解析したが、これらの候補化合物による polyQ モノマーの $\beta$ シート構造不安定化のメカニズムの解明に至らなかった。現在、線維構造を形成した polyQ の構造安定性に対するアルギニン、および EGCG の影響を明らかにするべく、 $\beta$ シート構造を形成した polyQ オリゴマーに対しても同様のシミュレーション研究に取り組んでいる。

#### 参考文献

[1] Ogawa H. *et al.*, *Comput. Biol. Chem.* **32**, 102 (2008).