

MAO-B とタウタンパク質のダイナミクスと薬剤結合

Dynamics and Ligand Binding of MAO-B and Tau fibril

大多和克紀

近畿大学大学院 生物理工学研究科

1. 研究目的

近年、疾患の進行を事前に検知する検査方法として、非浸食である PET 診断が注目されている。最近では癌だけでなくアルツハイマー病や神経疾患などの診断が試されつつある。アルツハイマー病は認知症患者の約 7 割を占める疾患である事がわかっている。アルツハイマー病患者の脳内では、老人斑の生成や神経原線維変化という病理像が見られる。これまでは老人斑を検知するアミロイドβ線維を標的とする PET 診断が注目されていたが、最近では神経原線維変化の原因となるタウ線維を標的とした PET 診断に興味を持たれつつある。更に、神経疾患の診断ではモノアミン酸化酵素 B (MAO-B) などのタンパク質が PET 薬剤の標的として注目されつつある。しかし、現在、タウ線維や MAO-B を標的とした PET 薬剤の標的に対する結合部位や結合様式などははっきりしていない。本申請課題では以下の 2 つの計算を実施した。

- 1) 現状、申請者は MAO-B のシミュレーションは実施しており、MAO-B と様々な PET 薬剤との複合体構造の動力学を理解したい。そこから PET 薬剤の結合自由エネルギーや結合様式を明らかにしたいと考えた。そこで、MAO-B と複数の PET 薬剤の複合体構造の分子動力学シミュレーションを実施した。
- 2) タウ線維の一部の十量体構造は PDB データベースにあるが、PET 薬剤結合を考えた場合にその部分構造では小さすぎるのでは無いかと考えた。そこで、十量体より大きい三十四量体のタウ線維構造をモデリングし、その構造の動力学を調べることにした。そこで、計算機を用いてタウ線維三十四量体の MD シミュレーションを実施した。

2. 研究成果の内容

本申請課題では、1) MAO-B と 3 つの PET 薬剤 (THK5351, SMBT-1, MK6240) の各々の複合体構造の MD シミュレーションを実施し、MM-PBSA を用いてそれらの結合自由エネルギーを計算した。その結果、それぞれの PET 薬剤の結合自由エネルギーの傾向が得られた。これは先行実験研究の結果が再現できた。

2) また、タウ線維三十四量体の部分モデルシステムのモデリングをし、MD 計算を実施した。これに関しては今後解析する必要がある。

3. 学際共同利用が果たした役割と意義

本申請課題で計算を実施した、MAO-B と PET 薬剤との複合体構造を 3 種類実施したが、それらはそれぞれそれなりの計算資源が必要となる計算であった。本学際共同利用が果たした役割は、我々の持つ計算環境では実施することが難しい計算を可能にできるようにした点である。また、これにより MAO-B に対する PET 薬剤の結合様式や結合力が明らかになり、PET 薬剤の標的分子への結合に関する知見を深める意義があった。

タウ線維部分モデルは膨大な原子数で構成されており、MD 計算をするためには膨大な計算リソースが必要である。これらの点において、筑波大学計算科学研究センターの *Cygnus* が保有する計算ノードがなければ、実現不可能な計算であった。また、この結果は今後のタウ線維に対する PET 薬剤の結合研究に繋がり、学際共同利用は本研究において非常に意義のあるものであった。

4. 今後の展望

今後、本研究で得られた MAO-B と PET 薬剤の結合エネルギーをもとに実験研究者と協力し、より効果の高い新規 PET 薬剤開発支援を実施する。また、MAO-B と同様の手法でタウ線維に対する PET 薬剤との結合自由エネルギーを計算する。その結果と実験研究の結合親和性を比較することで、タウ線維に特異的に結合する新規 PET 薬剤の開発を目指す。

5. 成果発表

(1) 学術論文

[1] [Masaki Ottawa](#), Naoyuki Miyashita*, Interaction between PET tracer and the specific residues around the gate of the open form of Monoamine Oxidase B (MAO-B), *Journal of Physics: Conference Series*, 2207, 12025, (2022)

(2) 学会発表

[1] [大多和克紀](#), 中条貴裕, 松倉里紗, 宮下尚之*, 原田龍一, 木村裕一, 古本祥三, 分子動力学シミュレーションを用いたタウタンパク質ターゲット PET 薬剤 THK5351 とモノアミン酸化酵素 B の相互作用の研究, 日本物理学会第 77 回年次大会, 2022, 3/15-19, オンライン

[2] [Masaki Ottawa](#), Lisa Matsukura, Naoyuki Miyashita, Ryuichi Harada, Yuichi Kimura, Shozo Furumoto, Simulation study of the dynamics of the ligand entrance gate in Monoamine Oxidase B (MAO-B) and PET tracers, *Pacificchem2021*, 2021, 12/16-21, online

[3] [Masaki Ottawa](#), Lisa Matsukura, Naoyuki Miyashita*, Ryuichi Harada, Yuichi Kimura, Shozo Furumoto, Interaction between PET tracer and the specific

residues around the gate of the open form of Monoamine Oxidase B (MAO-B), The
XXXII IUPAP Conference on Computational Physics, 2021, 8/1–5, online

(3) その他

使用計算機	使用計算機 に○	配分リソース*	
		当初配分	追加配分
Cygnus	○	15,790	
Oakforest-PACS			

※配分リソースについてはノード時間積をご記入ください。