

## アミロイド凝集構造に含まれる疎水性ネットワークの正体

### 1. 発表者：

翟 璐晗(ザイ ルーハン) (東京大学大学院薬学系研究科薬科学専攻 特任研究員)  
尾谷 優子 (東京大学大学院薬学系研究科薬科学専攻 講師)  
大和田 智彦 (東京大学大学院薬学系研究科薬科学専攻 教授)

### 2. 発表のポイント：

- ◆アミロイド $\beta$ -シート構造をつくる疎水性アミノ酸の間には特徴的な弱い電子の蓄積が多数見られ、空間的につながっていることを明らかにした。
- ◆疎水性相互作用は、しばしば総体的な相互作用としてとらえられているが、各原子に依存し、かつ方向性を持った相互作用である事がわかった。
- ◆アミロイド $\beta$ -シートはアルツハイマー病に関係していると考えられているが、 $\beta$ -シート構造がなぜ生成されるかの構造起源は必ずしも明らかではない。今回の理論的な解析は構造起源を考える根源的な発見であると考えている。

### 3. 発表概要：

東京大学大学院薬学系研究科 薬科学専攻 薬化学教室 翟 璐晗(ザイ ルーハン) 特任研究員と大和田智彦教授の研究グループは、アルツハイマー病に関係していると考えられているアミロイド $\beta$ の凝集構造の起源について計算化学を用いて解析しました。アミロイド $\beta$ は40個程度のアミノ酸からなるペプチドで、疎水性アミノ酸を含み凝集しやすいという特徴があります。その凝集構造は $\beta$ -シート構造からできています。研究グループの今回の計算研究で、アミロイド $\beta$ 鎖内で近接する特定の疎水性アミノ酸の原子間にわずかな量ですが電子の蓄積が存在し、弱い相互作用を形成していること(図1)、さらに、アミロイド $\beta$ が集まって $\beta$ -シート構造を作ると、水素結合の他にアミロイド鎖間での相互作用のネットワークが形成されることがわかりました(図2)。このような相互作用がペプチド鎖中の疎水性アミノ酸の側鎖間に見られることが判明しました(図3)。これらの結果は、疎水性相互作用は均一ではなく、方向性を持っているという新しい考え方を提案し、支持しています。病気の原因と考えられるタンパク質の凝集構造の電子構造を研究することで将来凝集を制御する治療薬の創製に役立つことが期待されます。

本研究成果は、「*Scientific Reports*」(オンライン版)で2019年7月24日に公開されました。

### 4. 発表内容：

東京大学大学院薬学系研究科 薬科学専攻 薬化学教室 翟 璐晗(ザイ ルーハン) 特任研究員と大和田智彦教授の研究グループは、アルツハイマー病に関係していると考えられているアミロイド $\beta$ の凝集構造を計算化学を用いて QTAIM (Quantum Theory of Atoms in Molecules)解析を行いました(注1)。アミノ酸の中で、側鎖に炭素鎖をもつバリン、イソロイシン、ロイシン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン等は疎水性アミノ酸と呼ばれています。アミロイド $\beta$  42やアミロイド $\beta$  40はそれぞれ42個、40個のアミノ酸からなるペプチドで、疎水性アミノ酸を含み凝集しやすくアミロイド線維(fibril)の主成分であ

ることが知られています。アミロイドβはβ-ストランド構造というペプチド主鎖が伸びた構造を取ることで、分子間水素結合を形成してアミロイドβの二量化を起こし、さらに多量化が進行することでβ-シート構造を構築します(図1)。アミロイドβの凝集にはペプチド間の水素結合に加えて疎水性相互作用が関与します。疎水性相互作用にはすべての疎水性アミノ酸が寄与していると一般的には考えられてきましたが、研究グループの今回の計算研究では、疎水性相互作用は均一ではなく、方向性を持っていることが提案されました。

研究グループはまずペプチドを小さな構造単位に分け、QTAIM解析を行いました。すると、わずかな量の電子の蓄積が近接する特定の疎水性アミノ酸の間の特定の原子間に存在することが分かりました。例えば疎水性アミノ酸であるロイシンにおいてアミロイドβの凝集構造を形成する基本構造であるβ-ストランド構造を取っているロイシンでは、側鎖のH原子とペプチド結合のO原子の間に共有結合とは異なる電子の蓄積、すなわち空間横断的なbond pathが見えます(図3)、ロイシンが取りうる他の構造であるPPII(ポリプロリン2型)構造では、そのようなbond pathは見られません。

次に、報告されているアミロイドβ40のβ-シート構造のX線結晶構造(図1(a))から、1本のアミロイドβ鎖の構造を取りだし、疎水性アミノ酸が連続する疎水性コア部分についてQTAIM解析を行ったところ、多数の空間横断的なbond pathが鎖内の近接する疎水性アミノ酸の側鎖間に集まっていることが分かりました(図1(b))。さらに2つのアミロイドβ鎖が水素結合で連結したβ-シート構造をX線結晶解析構造から抽出して疎水性コアのQTAIM解析を行うと、β鎖内はもちろん、2本のアミロイドβ鎖間でも水素結合の他に相互作用のネットワークが形成され、集積を助けていることが推定されました(図2)。

本来、疎水性相互作用とは、水層の中で、水のエン트로ピーを最大にするように疎水性部位が会合することを指していますが、今回の計算研究では、疎水性アミノ酸残基は水が存在しなくても、わずかな電子の蓄積に基づく弱い相互作用をもち、しかも空間的に一見離れた原子間とも相互作用していることが判明しました。このような相互作用は、化学結合を表すわけではなく、電子分布のトポロジー(つながり)としての近接性を表します。

電子密度のトポロジー(つながり)を疎水性相互作用に適応した今回の計算研究から、疎水性相互作用は総体的なもので各原子の性質はあまり関係ないという一般的な見解とは異なり、疎水性部位には複数の相互作用をする原子がある一方で、相互作用に参加しない原子があるなど不均一であり、また相互作用に適した方向性を持っていることを示唆しています。弱い相互作用のbond pathはあたかも疎水性相互作用を視覚化している様にも見えます。疎水性部位にこのような弱い相互作用のネットワークが存在することは今まで議論されてきませんでした。病気の原因と考えられるタンパク質の凝集体の電子構造を研究することによって、凝集に働く相互作用が理解でき、将来凝集を制御する治療薬の創製に役立つ可能性があります。

## 5. 発表雑誌:

雑誌名: [Scientific Reports] (2019年7月24日オンライン版)

論文タイトル: Uncovering the Networks of Topological Neighborhoods in β-Strand and Amyloid β-Sheet Structures

著者: Luhan Zhai, Yuko Otani and Tomohiko Ohwada \*

DOI番号: 10.1038/s41598-019-47151-2

アブストラクト URL: <http://www.nature.com/articles/s41598-019-47151-2>

## 6. 問い合わせ先：

東京大学大学院薬学系研究科 薬科学専攻  
教授 大和田 智彦 (おおわだ ともひこ)

TEL : 03-5841-4730

E-mail : ohwada@mol.f.u-tokyo.ac.jp

## 7. 用語解説：

注1：QTAIM 解析

QTAIM 解析は、一般に大きな電子密度の高い強い結合である共有結合を的確に表し、原子間の電子分布のトポロジー (つながり) を「bond path」という経路で表現する。bond path は原子核には最大の電子密度を与え、原子から離れるに従って電子密度は減少します。2原子間で結合に沿って原子密度が極小になる点が「bond critical point」として定義されます。一方で、共有結合を介さない空間的に近い2つの原子間に弱い電子密度の蓄積が見られる場合にも bond path や bond critical point が見出されます。そのような場合、bond path は化学結合を表すわけではなく、1つの原子からの電子の漏れ出しなどにより原子間に電子の蓄積が起きていることを表し、空間的には離れていても何らかの弱い相互作用の根拠になります。

8. 添付資料：

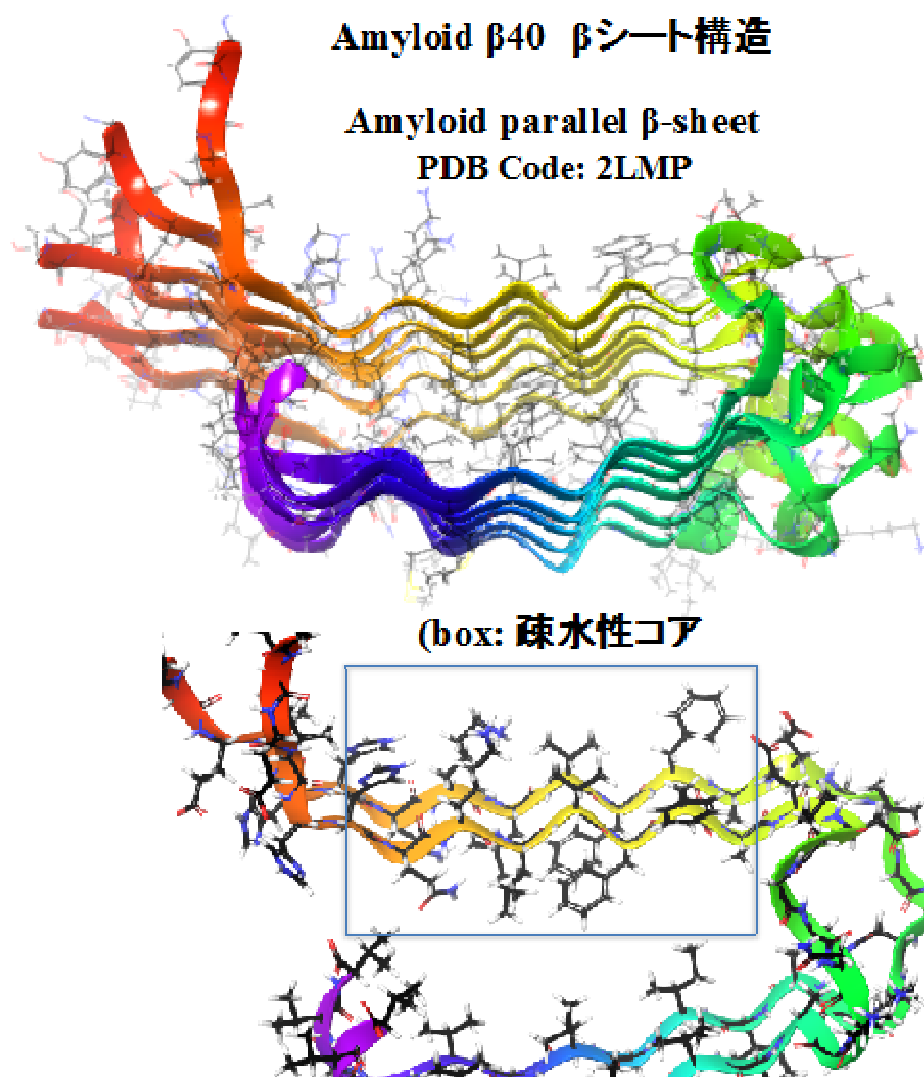


図1 (a) Amyloid  $\beta$ の凝集構造

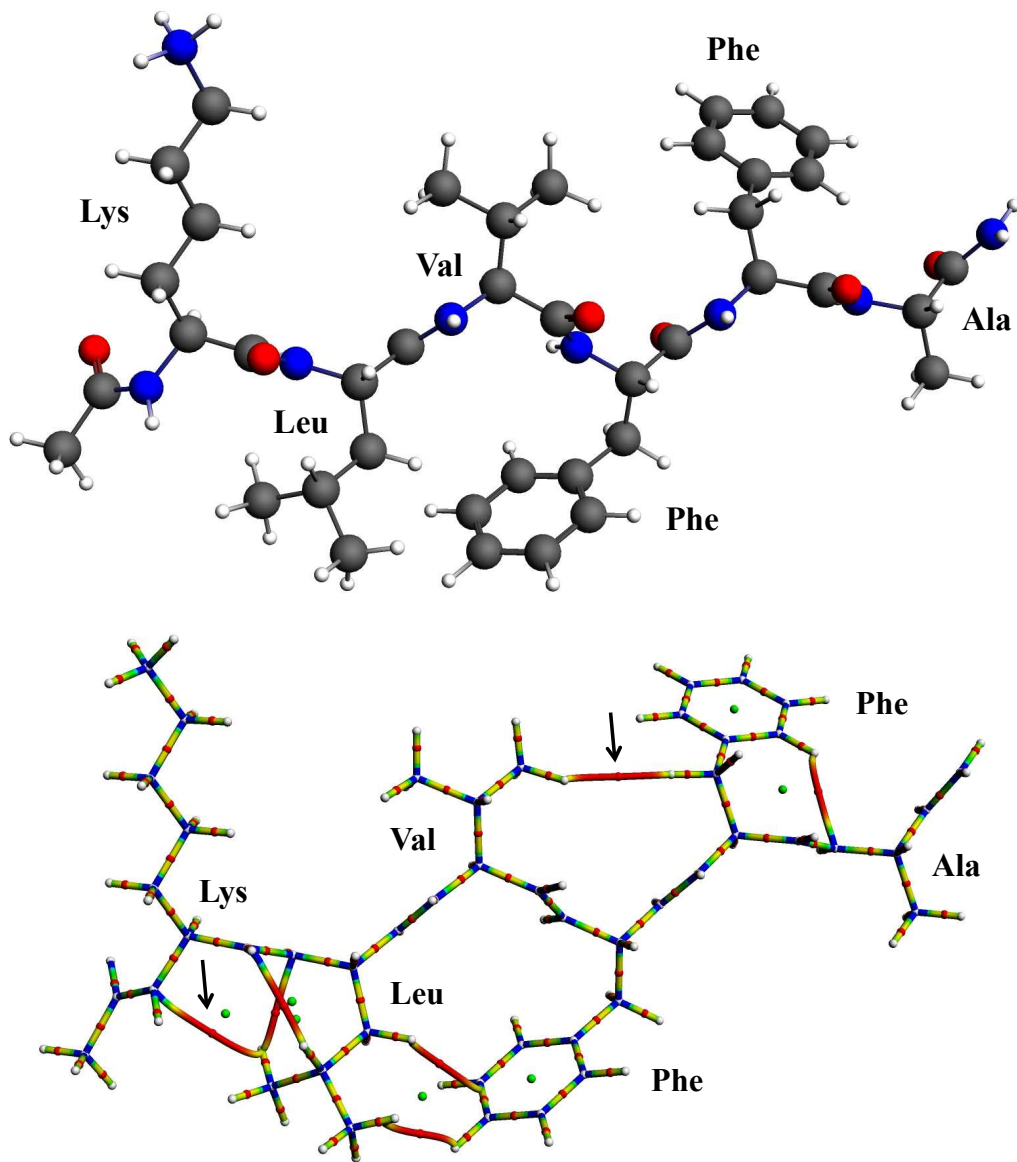


図1(b) 1本鎖(chain 1)の amyloid  $\beta$ の分子構造と鎖内の空間横断的な bond path(矢印)

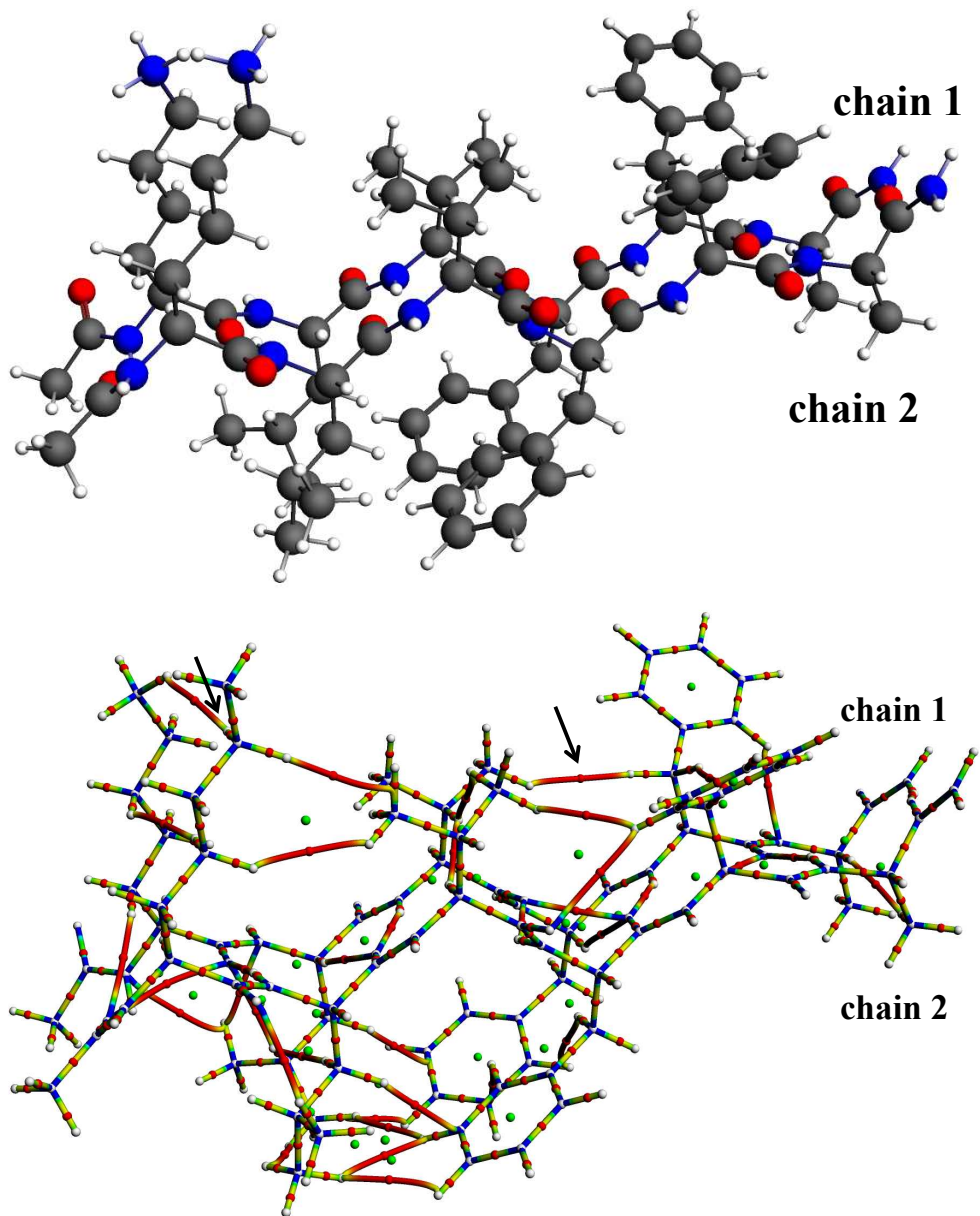
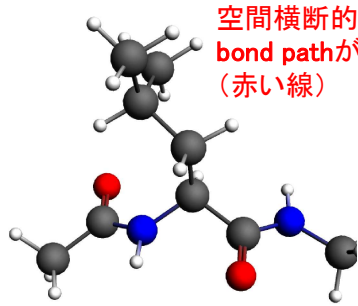
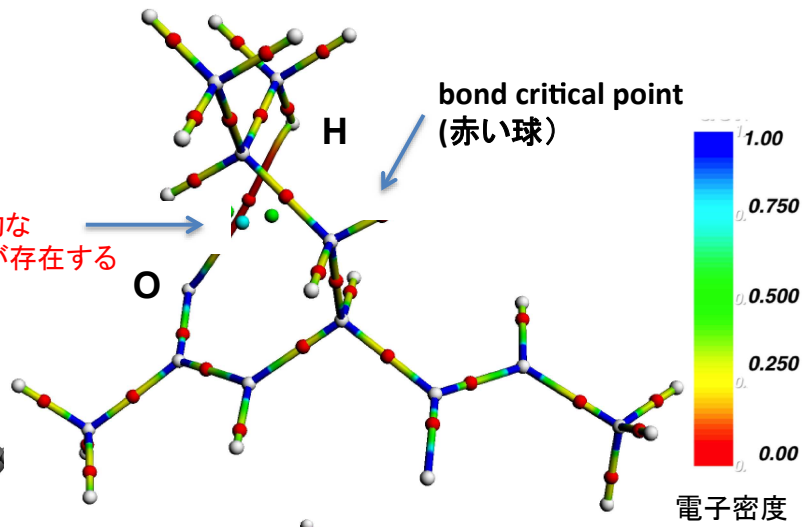


図2. Amyloid  $\beta$ の凝集構造の部分構造(2本鎖)の分子構造と鎖間(矢印)、鎖内の空間横断的 bond path ネットワークの形成

ロイシン  
 $\beta$ -strand 構造(水中)



空間横断的な  
bond pathが存在する  
(赤い線)



PPII構造(水中)

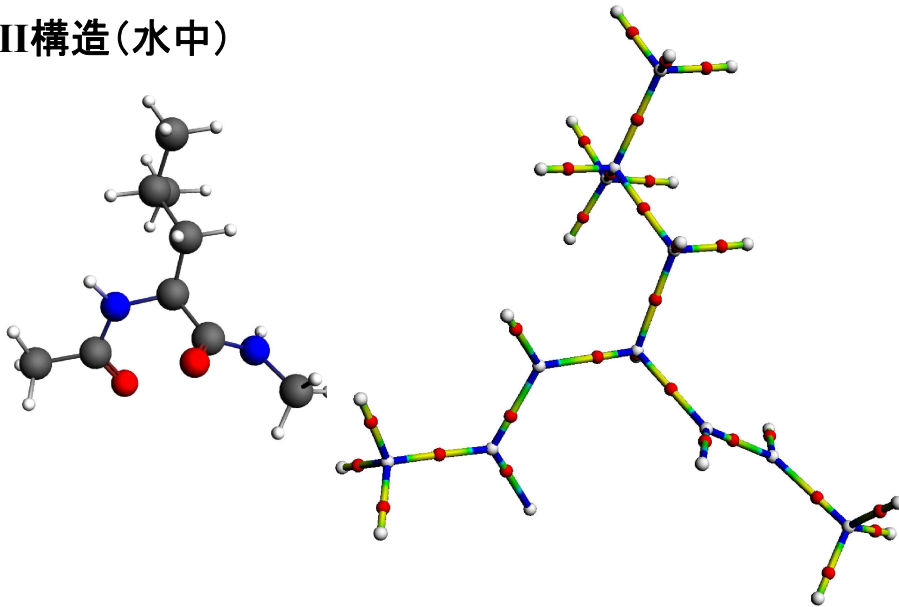


図3  $\beta$ -ストランド構造を取るロイシンに見られる分子内の空間横断的な bond path の存在: PPII 構造との比較