

27P-am06S

実験的、計算科学的手法を用いた [123 I]IMPY のアミロイド β 結合部位の探索

○河合 良子¹, 荒木 望嗣², 吉村 優志¹, 小野 正博¹, 佐治 英郎¹, 奥野 恭史² (1京大
大薬, 2京大院医)

【目的】アルツハイマー病(AD)患者の脳内での病理学所見として、アミロイド β (A β)を主成分とした老人斑の沈着が見られる。本研究は、SPECT用AD診断プローブ[123 I]IMPYのA β 結合部位および結合構造を明らかにすることを目的とし、実験的手法、計算的手法の両面からアプローチした。【方法】(実験的手法): A β 断片(16 KLVFFA²¹)との共結晶構造(PDB:3OVJ)が確認されているオレンジGを使用して、A β 凝集体と[125 I]IMPYの結合阻害実験を行った。(計算科学的手法): まず、A β 単独の立体構造(PDB:2LMN)を用いて50 nsの分子動力学(MD)計算を行い、エネルギー的に安定なA β 構造を得た。次にMOEのSite Finder機能およびドッキング機能を使用してA β -IMPY複合体構造候補を複数発生させた。さらに、MP-CAFEE法によってIMPYの結合自由エネルギーを算出することで、各A β -IMPY結合構造の安定性を評価した。【結果・考察】A β 凝集体を用いた競合阻害実験の結果、IMPYはオレンジGが結合するKLVFFA領域とは異なる部位で結合することが示唆された。そこで計算科学的手法により、IMPYのA β 結合部位および結合構造を予測した。A β 凝集体のMD計算から得られたエネルギー的に安定な立体構造を使用して解析したところ、3種の結合部位候補を得た(候補部位1、2、3)。これら3種の部位に対して、IMPYおよび55種類のA β 結合性を有する類縁化合物をドッキングさせた結果、結合部位として有力な候補が2種に絞られた(候補部位1、2)。MP-CAFEE法によって各結合構造の安定性を評価した結果、IMPYはA β 上のC末ストランド同士で形成される β シート(候補部位2)に結合し、主に疎水相互作用により安定化されていることが示唆された。この計算結果は、IMPYがKLVFFAを含まない部位でA β 凝集体と結合するという阻害実験の結果を支持した。