

研究課題名：受容体-化学物質間相互作用解析に基づく生体毒性予測システムの開発

課題代表者：立教大学理学部化学科 常盤広明

共同研究者：国立環境研究所環境リスク研究センター 青木康展

日本大学医学部 山田幸子

立教大学極限生命情報研究センター 山岸賢司

実施年度：平成 21 年度～平成 21 年度

1. 研究目的

近年、生体毒性のない有用な新規化学物質を環境に負荷をかけず高効率に設計・開発するために、*in silico*（コンピュータ支援型）分子設計技術が必須のアプローチ手法となってきた。しかし、従来までの分子設計システムは生理活性物質探索の効率化に重点がおかれたものが多く、薬物化学毒性管理など多くの重大な問題が置きざりにされてきた。その一方で、情報科学的手法と量子化学理論の急速な発展を背景に、タンパク質受容体の高精度全電子計算が可能となってきた。そこで本研究では、ターゲットタンパク質受容体と各種リガンドとのヴァーチャルスクリーニングを通して、スーパーコンピュータ上で実行可能な『生体毒性予測システム』を構築し、多種多様な化学分子種に対する高効率な毒性予測を行うことを目的とする。さらには、化学物質の実験的毒性情報や詳細なメカニズムの分類データを合わせて、理論計算に基づく健康リスク評価手法を確立したい。

2. 研究計画

構造・物性が非常に多岐にわたるたくさんの化学物質が、いろいろな形で我々の生活で利用されている。そのため、散在しているこれらの化学物質の毒性情報やメカニズム分類を体系化し整理することが、化学物質の生体影響評価の点から急務とされている。とりわけ、化学物質暴露などによる遺伝子発現情報と肝毒性や神経毒性といった生体毒性との相関を理論的に予測する手法の開発が期待されている。

最近、1つの原初遺伝子から分岐した細胞核内の受容体タンパク質は、生活習慣病、がんや免疫疾患といったさまざまな疾病のターゲットとして注目されている。これらの受容体タンパク質内に、リガンド分子（ターゲット薬剤）が取り込まれると、そのリガンド分子の構造変化に伴って、タンパク質複合体も構造変化する。この *induced fitting* 効果を正しく考慮するために、フラグメント分子軌道法に基づくエネルギー勾配法を用いて、リガンド結合ポケットおよびタンパク質複合体の構造最適化計算を実行し、理論的相互作用エネルギーと結合能や生体毒性との相関を解析した。

3. 進捗状況

今年度は生体毒性予測システム構築の準備として、受容体-化学物質相互作用の初期段階にスポットを当てた。候補化合物である各種リガンド化合物が、受容体たんぱく質に結合する際に「構造変化が部分的で小さなもの」と仮定して相互作用解析を実行した。そのため、ターゲットタンパク質の結合部は比較的小さくタイトなものを選定した。具体的には、今までに計算実績のある生活習慣病などのターゲットタンパク質となっている PPAR γ と、内分泌かく乱物質の毒性予測を行うために、女性ホルモンのエストロゲンおよびプロゲステロン受容体 ER と PR などを取り上げ、さまざまなリガンドの相互作用エネルギーと受容体との結合能や毒性との間に高い相関があることを見出した。

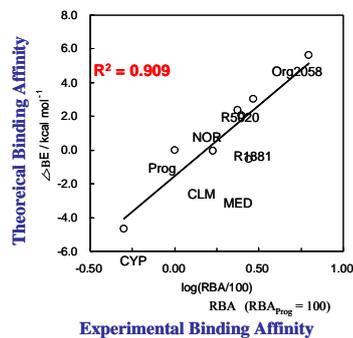


図1 女性ホルモンプロゲステロンの受容体-リガンド化合物の実験的結合能と理論的予測値との相関。

4. 今後の計画

並列クラスタシステム上に構築した初期作成システムを国立環境研究所のスーパーコンピュータに移植し、分散力に基づく疎水性相互作用の適切な評価に欠かせない高方位量子数の基底関数を含む Møller-Plesset 摂動計算を可能にしたい。この相互作用は、細胞内シグナル伝達の実態と考えられているタンパク質のアロステリックな構造変化の伝播（アロステリックコミュニケーション）を支配している因子であり、その分子論的解明は、現代分子生物学や遺伝学上大きな課題となっている。

5. 計算機資源の利用状況（2009年4月～9月）

実行ユーザ数: 2 CPU時間 1ノード未満: 0 hour,
1ノード: 0 hour, 2ノード: 0 hour, 計: 0 hour