

## 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

立教大学極限環境情報センター 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ている。本研究では、生体高分子の高精度全電子計算手法である *ab initio* フラグメント分子軌道法 (FMO) 法の開発段階を、次のステージへと進めて、ターゲットタンパク質受容体と各種リガンドとの仮想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指した。

### 2. 研究計画

実際の生体毒性予測には、アミノ酸残基の置換や複数のリガンド分子の組み合わせ（数百パターン）の解析が必要であるため、従来までの方法では、時間的にも資源的にも不可能であった。そこで、スーパーコンピュータなどによる大規模高速計算を効率的に利用することによって、ターゲットタンパク質を網羅的に解析する計画を立てた。すでに開発済みの電子相関法のプログラムエンジン群を用いることによって、生体毒性予測に欠かすことのできない、疎水性残基とのファンデルワールス相互作用（分散力）の計算が高速に行えるのも、本研究の大きな利点である。また本解析法は、実験的アプローチが困難な系の解析にも適用が容易であり、危険性がなく環境に全く負荷を掛けない点も特筆される。本年度は、プロジェクトの準備段階と位置付けて、部分構造最適化を利用した FMO 法に基づくドッキング手法をさまざまな系への応用し、理論的生体毒性システムの構築を試みた。

### 3. 成果概要

百花繚乱のコンピュータ支援分子設計システムは、その多くが経験的パラメータを含む分子力学法に基づいており、その精度や適用対象系に制限がある。それらに対して、本研究は一線を画し、従来不可能といわれたタンパク質や DNA などの生体高分子に対する *ab initio* 全電子計算に基盤を置く新たな毒性評価システムである。

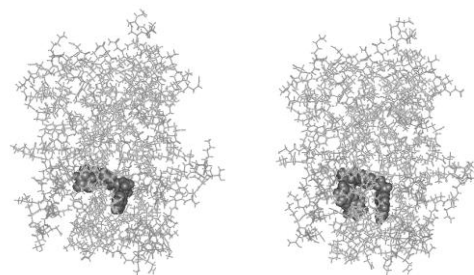


図 1. X 線結晶構造 (a)PPAR $\gamma$ /rosiglitazone 複合体、  
(b) PPAR $\gamma$ /farglitazar 複合体

核内受容体 PPAR $\gamma$  の強力なアゴニストである *rusiglitazone* などの TZD 誘導体はインスリン抵抗性改善薬として実用的に用いられているが、浮腫、肥満、肝障害などの化学毒性が問題となっている。これらの副作用はチアゾリジン環の相互作用に基づくため、非チアゾリジン化合物の結合性解析が待たれていた。本研究によって、非チアゾリジン環化合物のひとつである *farlitazar* が、従来の TZD 誘導体とは異なる結合様式を持つことが明らかとなった。今後、化学毒性のない新規薬物開発の突破口となることが期待される。

### 4. 今後の計画

今後、化学薬物毒性などの副作用のない生理作用発現に重要となる LBD 全体の構造変化を *ab initio* レベルで達成することや、リガンド結合に伴うそれらの構造変化を動的にトレースするような分子動力学解析の実行などが課題となっている。また、ターゲットレセプターの全体の構造変化については、大規模な最適化を必要とするため、現在までのところ、計算資源の制限から実行には至っていない。今後、多層化や PCM モデルの採用によって、溶媒効果やエントロピー項を含む自由エネルギー変化なども正しく考慮した計算も必要とされる。

### 5. 昨年度計算機資源の利用状況

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