

第一原理計算に基づく脂肪酸代謝関連タンパク質の構造・機能に関する *in silico* 解析

In silico analysis on structure and function of lipid-metabolism related proteins based on the first-principles calculation

常盤 広明

立教大学理学部化学科

1. 研究目的

基礎および臨床医学研究において、大規模計算シミュレーションの重要性は年々高まっているが、残念なことに日本においては、脂質関連研究での大規模計算シミュレーションの応用は、まだ始まったばかりである。そこで本申請研究では、筑波大計算科学研究センター生命科学研究グループとの共同による脂肪酸の多様性と細胞機能に対する *in silico* 解析を中心として、臨床医学領域の筑波大医学部内分泌代謝・糖尿病内科との密なる連携による学際的研究を展開した。実際には、脂肪酸代謝関連タンパク質の役割を分子論的に明らかにし、さらに脂質代謝系と複雑に関連するウイルス感染やアミノ酸代謝など、多様な疾患に関連するタンパク質複雑系の理論的解析から、計算先導による新たな臨床治療への応用を目指した。

2. 研究成果の内容

脂肪酸代謝酵素に対して、第一原理計算に基づく高精度分子シミュレーションおよびアミノ酸配列解析を基盤とするバイオインフォマティックス手法とを有機的に融合させた新規アプローチにて、作用する脂肪酸分子種の多様性の起源を理論的に解析した。特に今年度は、脂質代謝に関連する生活習慣病標的タンパク質である核内受容体 PPAR α に対して、選択的モジュレータ SPPARM α として作用し、2018年に上市・臨床応用された新規抗脂血症治療薬について、従来薬との作用の違いを高精度第一原理計算により、分子論的に明らかにすることに成功した。(BBRC, 2018) さらに、難解析性タンパク質である脂肪酸伸長酵素の構造・機能を理論的解明するため、酵素反応場となる脂質二重膜のヘテロ分子の構成変化に伴う脂質二重膜の物理・化学的特性を解析し、PUFA とコレステロールの添加では、その効果が逆となることが分かった。

3. 学際共同利用として実施した意義

今回の新規抗脂血症治療薬 Pemafibrate に対する分子論的作用機構の解明は、大型計算機を用いた分子シミュレーションが臨床治療薬の正式な解説文書（特定項目製品情報概要）として利用された国内初の例となり、学術的な成果としてだけでなく、実際の臨床現場に対して、大型計算機利用が極めて有効であることを実際に立証できた。近年、社会問題化する生活習慣病に対して、従来薬に比べて新規薬剤の優位性を具体的に示すことがで

きた。これは創薬化学に加えて、筑波大計算科学研究センター生命科学研究部門と医学部内分泌代謝の異分野融合に基づく学際研究ならではの成果である。

4. 今後の展望

今後、核内受容体などのグロビュラータンパク質に加えて、膜タンパク質などの難解析性タンパク質に対しても、バイオインフォマティクスを利用した多点変異を導入した人工配列を合理的に設計創製し、脂肪酸伸長酵素の構造・機能解析を行うことにより、脂肪酸の多様性すなわち、「質的」働きの違いを原子・分子レベルで解明できるものと期待される。

5. 成果発表

(1) 学術論文

"Molecular association model of PPAR α and its new specific and efficient ligand, pemafibrate: Structural basis for SPPARMa", *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **499(2)**, 239-245 DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.03.135 (2018).

"Development of analysis toolkit to visualize interaction energies generated by fragment molecular orbital calculations", *J. Chem. Info. Model.*, **59(1)**, 25-30 DOI:10.1021/acs.jcim.8b00649 (2018).

"Protein residue networks from energetic and geometric data ? are they identical?", *J. Chem. Theor. Comp.*, **14(12)**, 6623-6631 DOI:10.1021/acs.jctc.8b00733 (2018).

他 合計 8 報

(2) 学会発表

“Can novel sequence alignment method by 4th revolution predict critical mutational points in flu HAs?” H. Tokiwa, Asian-Pacific Centenary Spanish 1918-flu Symposium, November 1-2, 2018, Shenzhen, China (招待講演) .

“第一原理計算を利用した臨床治療薬の効能解析” 常盤広明 CBI 学会 2018 年度総会、船堀 2018 年 10 月 9 日 (招待講演)

他合計 38 件 (うち招待講演 2 件／うち国際学会 8 件)

(3) その他

本課題に関連して、The 4th International Conference on Pharma-Food (ICPF 2018) において Best Presentation Prize、ならびに創薬懇話会 2018 in 志賀島において、ベストディスカッション賞を受賞した。

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
COMA	○	88,000	
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。			