

26PE-am148

ビタミンD受容体の各アミノ酸残基の機能特定

○山岸 賢司^{1,2}, 山本 恵子³, 山田 幸子⁴, 常盤 広明^{1,2}(¹立教大理, ²立教大極限生命情報研セ, ³昭和薬大, ⁴日本大医)

【目的】活性型ビタミン D₃ [1 α ,25(OH)₂D₃]は、カルシウムの代謝調節、細胞の分化誘導・増殖抑制、および免疫調節など多彩な生理作用を持つホルモンである。このような 1 α ,25(OH)₂D₃ の機能は、ビタミン D 受容体(VDR)との結合を介することにより発現する。よって、1 α ,25(OH)₂D₃ の VDR への結合における各アミノ酸残基の役割を特定することは、機能が分離された新規リガンド開発向け、きわめて重要な情報となりえる。我々はすでに、フラグメント分子軌道(FMO)法を用いた理論的な解析から、VDR のリガンド結合ポケット(LBP)を構成する親水性のアミノ酸残基について、1 α ,25(OH)₂D₃ との結合における重要性和とその機能とを明らかにしてきた。[1,2] 本研究では、親水性アミノ酸残基だけでなく、VDR の LBP を構成するすべてのアミノ酸残基について、その機能と役割を特定することを試みた。

【方法・結果】VDR/1 α ,25(OH)₂D₃ 複合体構造全体に対して FMO 法を用いた全電子計算を行い、フラグメント間相互作用エネルギー(IFIE)を用いて、すべての LBP アミノ酸残基とリガンドとの相互作用を解析した。本解析では、疎水性のアミノ酸残基とリガンドの相互作用を解析するため、電子相関を含んだ FMO-MP2 レベルでの計算を行った。その結果、疎水性アミノ酸残基では、TYR286 がリガンドと最も強い相互作用を持ち、リガンドとの結合に重要な役割を担っていることが示唆された。詳細な解析結果については当日報告する。

1) K. Yamagishi, *et al.*, *Chem. Phys. Lett.*, **420**, 465 (2006).

2) K. Yamamoto, *et al.*, *J. Med. Chem.*, **49**, 1313 (2006).



VDR/ligand complex