

【背景】 我々はこれまでに、ビタミン D 受容体(VDR)とそのリガンドである 1,25(OH)₂D₃ との複合体構造に対して、全電子計算手法に基づく新規創薬手法を用いた解析を行ってきた。その結果、X 線の結晶構造ではリガンドからほぼ同じ距離に位置している 6 つのアミノ酸残基は、リガンドとの水素結合力の違いにより、その重要性が大きく異なることを明らかとした。また、VDR の R274L により引き起こされる 2 型くる病について、分子論的な立場からその発症メカニズムの解明に成功した(*Chem. Phys. Lett.* 2006, *J. Med. Chem.* 2006)。そこで本発表では、本解析手法を新たなドッキングシュミレーション法として種々の VDR のリガンドに対して適用し、VDR に対する結合性を検討した。また、リガンドと各アミノ酸残基との相互作用のスクリーニング解析を実行した。これらの解析から、各リガンドの生理作用の違いが引き起こされる分子論的なメカニズムについて考察した。

【方法】 PDB の X 線結晶構造に基づき作成した VDR-LBD(120-423, Δ165-215)と各種リガンドとの複合体構造全体に対して、フラグメント MO(FMO)法による全電子計算を実行した。各アミノ酸残基とリガンドとの相互作用エネルギーを算出するため、FMO 計算において VDR はアミノ酸残基単位でフラグメントに分割した。

【結果・考察】 全電子計算に基づく新規創薬手法を用い、対象としたリガンド分子の VDR に対するドッキングスコアを算出した。算出したドッキングスコアは実験的な結合親和性と定量的に良い相関関係が得られた。さらに、VDR のすべてのアミノ酸残基とリガンドとの相互作用エネルギーのスクリーニング解析を行った結果、VDR の特定のアミノ酸残基とリガンドとの相互作用が、VDR に対するリガンドの結合親和性を支配していることが示唆された。