

29P-pm239

PPAR-リガンド複合体に関する理論的研究 2

○宗像 紫織¹, 元吉 沙也加¹, 山岸 賢司², 山田 幸子^{2,3}, 青木 康展⁴, 白石 寛明⁴, 常盤 広明^{1,2,3} (¹立教大理, ²立教大極限生命情報研究セ, ³日本大医, ⁴国立環境研環境リスク研究セ)

【背景・目的】近年、新規薬剤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) 分子設計技術が注目されている。しかし今まで、分子設計システムは薬物探索の効率化に重点がおかれ、候補化合物の毒性管理などの問題が置きざりにされてきた。そのため、散在している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。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利用した『生体毒性予測システム』の構築を目指した。今回は特に、理論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。

【結果・考察】生活習慣病治療薬のターゲットである PPAR γ のアゴニストの中から、最近、複合体フルドメインの立体構造が明らかになった BVT13 などのリガンド群 [1] を取り上げた。糖尿病治療薬として利用されている化合物の中にも肝毒性や体重増加といった健康に対する化学リスクの危険性が指摘されているものがあるため、PPAR γ と各種リガンドの複合体に対して、フラグメント分子軌道法に基づく受容体-リガンド間相互解析を行った。理論的相互作用エネルギーと転写活性ならびに肝毒性との相関から、化学リスクの要因となる相互作用の特定を試みた。

【Reference】 [1] V. Chandra, et al., *Nature*, **456**, 350 (2008)