

26H-pm10S

FMO法を用いたGPR40およびGPR120と ω -3/ ω -6系不飽和脂肪酸との理論的相互作用解析

○中野 佑香¹, 石坪 江梨花¹, 速水 耕介², 韓 力², 辻 智子², 渡邊 泰雄³, 山田 静雄⁴, 常盤 広明^{1,5} (¹立教大理, ²日本水産生活機能科学研究所, ³横浜薬科大 食化学・総合健康メディカルセンター, ⁴静岡県大薬, ⁵立教大 未来分子研究センター)

【目的】近年、GPCR オープン受容体から中・長鎖脂肪酸によって活性化することが明らかとなった遊離脂肪酸受容体(FFAR)である GPR40 および、主に消化管などに発現し、GLP-1 分泌に関連する GPR120 は、脂質代謝に関与することから糖尿病や肥満に対する創薬ターゲットとして注目されている。しかしながら、脂肪酸の炭素鎖長や不飽和結合位置や数といった脂肪酸の質的違いとその標的受容体への結合能との関係は未だ不明な点が多く残されている。そこで本研究では、第一原理計算による ω -3/ ω -6系不飽和脂肪酸と標的受容体との理論的相互作用解析を行うことで、脂肪酸構造とその結合能の関係を明らかにすることを目的とした。

【方法】異なる炭素鎖プロファイルを持つ遊離脂肪酸の、標的受容体への結合能の差異に着目し解析を行うため、主に実験的活性値が明らかになっている ω -3/ ω -6系不飽和脂肪を取り上げた。結合能を支配するアミノ酸残基の特定を行うために、フラグメント分子軌道法(FMO)に基づく理論的残基間相互作用解析を実行した。実際の計算は、プログラム PAICS を用いて、弱い分散力相互作用をも適切に評価できる電子相関を考慮した FMO-RI-MP2/cc-pVDZ レベルで実行した。

【結果・考察】 FMO-IFIE 解析の結果から、各脂肪酸に対し、結合能に大きく寄与する受容体内のアミノ酸残基を特定した。各脂肪酸のカルボキシル基とイオン性相互作用するアミノ酸残基以外にもそれぞれの脂肪酸炭素鎖-疎水性アミノ酸残基間の相互作用が安定化相互作用に寄与していることが理論的に示唆された。さらに、脂肪酸の炭素鎖長、不飽和結合の位置によって相互作用が異なるアミノ酸残基を特定した。

【参考】中野、速水他、日本脂質栄養学会第23回大会、東京2014年8月。