

エストロゲン受容体のリガンド結合エネルギーへの

アミノ酸変異の効果

前田 紘輔¹、Alexander Schug^{2,3}、福澤 薫^{3,4}、
渡邊 博文^{2,3}、田中 成典^{1,2,3}

¹神戸大学発達科学部人間環境科学科 (〒657-8051 神戸市灘区鶴甲 3-11)

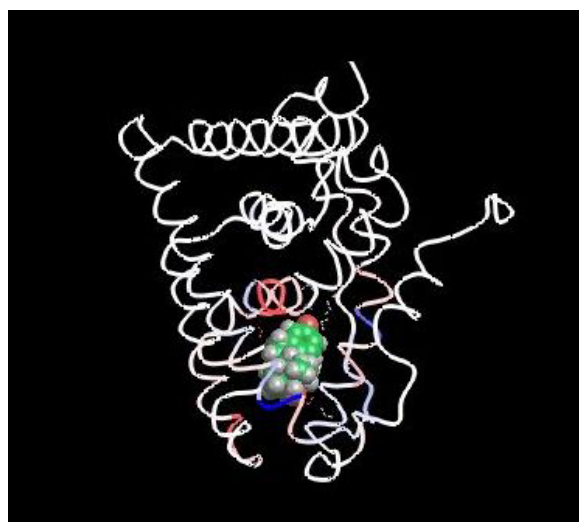
²神戸大学大学院自然科学研究科 (〒657-8501 神戸市灘区六甲台町 1-1)

³科学技術振興機構 (JST) CREST

⁴みずほ情報総研株式会社科学技術部 (〒101-8443 東京都千代田区神田錦町 2-3)

エストロゲン受容体は、エストロゲンという女性ホルモンの受容体である。この受容体は非常に重要で、乳がんなどの疾病や発育に影響を与えているといわれている。また、エストロゲン様物質といわれる物質、即ち、エストロゲン受容体のナチュラルリガンドであるエストラジオール以外にも受容体に結合してしまう天然または人工化合物、が多く存在する。これらが環境ホルモンとなり受容体に結合してしまい、人体に悪影響を及ぼす可能性も指摘されており、これらの分子レベルでのメカニズムの解明は重要である。近年、福澤らによって、フラグメント分子軌道 (FMO) 法を用いてエストロゲン受容体と様々なリガンドとの結合エネルギーが計算された⁽¹⁾。

我々はさらに、PDBに登録されているエストロゲン受容体の立体構造を元に、受容体のアミノ酸を変異させ、どのアミノ酸残基がリガンドとの結合に重要な寄与をしているかを調べた。計算方法はFMO法を用いて行った。実験での研究結果としては、すでにエストロゲン受容体の変異体とリガンドとのアフィニティーの変化がまとめられている⁽²⁾。これらの結果と比較しながら、分子レベルでのリガンドと受容体との相互作用を解析した。



エストラジオールとエストロゲン受容体との相互作用エネルギーを解析した図。青が負、赤が正の相互作用エネルギーを示す。

(1) K. Fukuzawa, K. Kitaura, M. Uebayashi, K. Nakata, T. Kaminuma and T. Nakano, J. Comp. Chem. 26(2005) pp.1-10.

(2) M. H. Herynk and S. A. W. Fuqua, Endocrine Reviews 25(2004) pp.869-898.