

3P15 エイズタンパク質やヒトタンパク質と エイズ阻害剤との相互作用に関するフラグメント分子軌道計算

○岩佐彰浩、矢城陽一朗、直島好伸

岡山理科大学大学院 総合情報研究科(〒700-0005 岡山県岡山市北区理大町 1-1)

【緒言】

我々は、ライフ・イノベーションに関する研究の一環として、エイズウイルスの増殖に必要なタンパク質分解酵素である HIV-1 プロテアーゼとその阻害薬から成る複合体に対し、非経験的フラグメント分子軌道 (FMO) 法による生体分子量子化学計算を行っている。以前に、MP2/STO-3G という計算レベルで HIV-1 プロテアーゼと数種の阻害薬の結合エネルギー ΔE を算出し、報告したが、^{1,2)} 最小基底関数 STO-3G と MP2 摂動補正の組み合わせは適切とは言えないところがあり、各種阻害薬の結合エネルギーなどの相対的評価は良いとしても、計算値と臨床的な値を関連付けるような場合には信頼性に関し問題がないとは言えない。そこで、本研究では、基底関数を STO-3G から 6-31G に上げ、MP2/6-31G レベルで HIV-1 プロテアーゼとその阻害薬 (**Fig. 1**) の生体分子量子化学計算を行い、計算値と臨床値との関連性を検討した。³⁾ また、阻害薬の薬剤効果や副作用と計算値との関連性をより詳しく調べるために、ヒトプロテアーゼと阻害薬の量子化学計算を試みた。

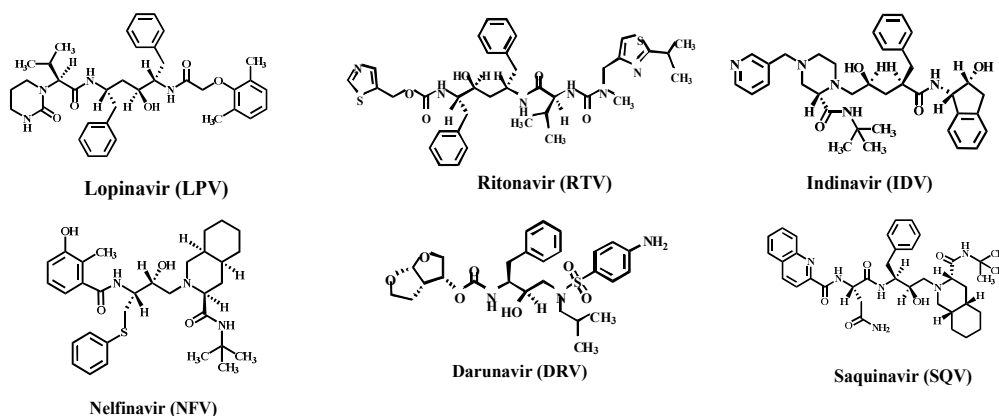


Fig.1 Peptidomimetic HIV-1 Protease Inhibitors.

【方法と結果】

まず、Protein Data Bank からダウンロードした HIV-1 プロテアーゼと阻害薬の複合体構造を、AMBER9 で調整した。ついで、複合体、フリーの HIV-1 プロテアーゼ、および阻害薬のそれぞれに対し、ABINIT-MP/BioStation に実装されている FMO 法による生体分子量子化学計算を MP2/6-31G レベルで行った。

ところで、実際に薬剤の効果を調べる時、組織にどの位の薬やその代謝物が存在するかを測定することは困難である。そこで、一般的に薬剤の血中濃度をその効果の目安にしていることから最高血中濃度 C_{max} が薬剤効果の指標として用いられている。薬を投与すると、薬成分の血中濃度はある程度の時間が経過した後に C_{max} に到達する。⁴⁾ FMO 計算で求めた HIV-1 プロテアーゼとその阻害薬から成る複合体の結合エネルギー ΔE と、臨床的に求められた阻害薬の C_{max} との関連性を調べたところ、 ΔE が大きい阻害薬ほど、 C_{max} の値が大きいという傾向が認められた。 ΔE と C_{max} の関係を示す **Fig.2** において、以前の MP2/STO-3G レベルでは、相関はあるが非常にばらついていた。しかし、計算精度を上げた

MP2/6-31G レベルでは非常に強い相関関係が認められた。すなわち、計算精度を上げることによって、 ΔE と C_{max} との相関が明確になったといえる。

RTV (リトナビル)は、治療薬として用いられているペプチド系阻害薬の中でも腎臓に対する副作用が顕著であると報告されている。そこで、阻害薬の副作用についてより具体的に検討するために、腎臓で生成されるヒトプロテアーゼのレニンと RTV の複合体に対し、HIV-1 プロテアーゼと阻害薬の複合体に対するものと同様な計算を行った。RTV とレニンのアミノ酸残基との相互作用エネルギーを算出したところ、活性中心の ASP221、および SER79、ALA224、THR304 といった活性中心付近のアミノ酸残基との強い相互作用が認められた。このことから、阻害薬リトナビルはレニンと強く結合してその酵素活性を阻害する可能性が高いために、腎機能障害などを引き起こしやすいと考えられる。

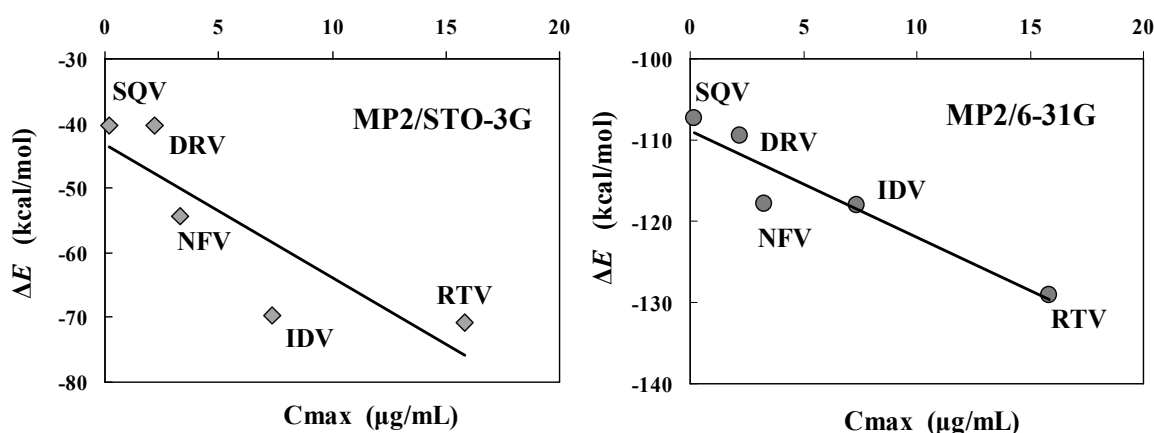


Fig2. Relationship between binding energy (ΔE) and maximum drug concentration (C_{max}) for HIV-1 protease inhibitors. ~ Calculation level: MP2/STO-3G and MP2/6-31G ~

【まとめ】

阻害薬の結合エネルギー ΔE と最高血中濃度 C_{max} には相関があり、 ΔE が大きいほど C_{max} も大きく、また、薬剤効果や副作用も比較的大きいことがわかった。さらに、ヒトプロテアーゼであるレニンと RTV の複合体に関する FMO 計算から、重篤な副作用を引き起こすことが知られている RTV は、酵素レニンの活性中心付近のアミノ酸と強く結合するために、その酵素活性を阻害すると予測できる結果を得た。これらの結果は、タンパク質の全電子量子化学計算で阻害薬の結合エネルギーや相互作用エネルギーを算出することで、阻害薬の効果や副作用の度合いを予測できる可能性を示唆している。このように、生体分子量子化学計算によるコンピュータシミュレーションは、医薬品の開発の分野において実験、理論と共に、将来にわたり必要不可欠な研究手法である。

【参考文献】

- 1) Y. Hattori and Y. Naoshima, *Proceedings of the Annual Conference of the Japanese Society for Bioinformatics*, P021-1-P021-2 (2008) and references cited therein.
- 2) 服部洋介, 直島好伸, 第 27 回日本シミュレーション学会大会発表論文集, 65-68 (2008).
- 3) 岩佐彰浩, 矢城陽一朗, 直島好伸 日本コンピュータ化学会春季年会講演予稿集, 82-83 (2010).
- 4) セルフメディケーション・ネット <http://www.self-medication.ne.jp/kusuri/2006/03/4.html>.