

## 2P056

### 癌転移抑制剤の電子状態計算 ( 1 ) : 生理的物質ビクニンの特性解析

(<sup>1</sup>豊橋技術科学大学、知識情報工学系、<sup>2</sup>浜松医科大学、産婦人科学教室)

杉浦 史卓<sup>1</sup>、津村 直哉<sup>1</sup>、小林 浩<sup>2</sup>、栗田 典之<sup>1\*</sup>

\*E-mail : kurita@cochem2.tutkie.tut.ac.jp

わが国では、1981年以降癌が死因の一位を占め続けており、全死因の1/4は癌によるものであり、癌撲滅が人類にとって最大の課題となっている。癌患者が死亡するのは癌が実質臓器に転移するからであり、癌転移を抑制することができれば、癌患者、特に進行癌患者の生存率は飛躍的に向上する。しかし、新しい癌抑制剤を開発するには、既存の抑制剤を基に化合物を試作し実証実験を行う必要があり、開発までに数年以上を必要とする。本研究では、浜松医科大学の小林浩助教授が開発した癌転移を抑制するキメラ蛋白質[1]の一部である卵巣癌転移抑制物質(ビクニン)の電子状態を計算し、化学反応に関与するHOMO(最高占有分子軌道)、LUMO(最低非占有分子軌道)の空間分布から、ビクニン中の化学反応部位を特定した。

ビクニンはヒト羊水中から発見された物質で、癌転移を特異的に抑制する生理的物質である[2]。ビクニンの三次元構造データは、PDBサイトに登録されている「1-bik」を採用した。実験結果から、ビクニンの化学反応には、第二ドメイン中の88~95番の8アミノ酸ペプチドが関係するとされている。そこで、分子設計支援システムHyperChemを用い、ビクニン全体の三次元構造から8アミノ酸ペプチドを含む5種類の大きさの異なるモデル構造を切り出し、分子力場AMBERで構造最適化した構造をビクニンのモデル構造とした。

次に、半経験的分子軌道法MOPACのAM1法、PM3法を用いて、これらのモデル構造の真空中及び一様溶媒近似の水中での電子状態計算を行い、化学反応部位を特定した。その結果、実験結果[2]と比較し得る結果を得るためには、ビクニンの第二ドメイン全体に対して、水中での電子状態計算を行う必要がある事が明らかになった。さらに、今回の計算結果から、98番のTrpに反応部位が分布し、このアミノ酸がビクニンの化学反応性に関与する可能性が高いことが、初めて明らかになった。そこで、このアミノ酸を他のアミノ酸で置換したモデルの電子状態を計算し、置換による化学反応部位の変化を解析した。結果の詳細は、当日のポスターで紹介する。

本研究は、東海産業技術振興財団、及び科学技術振興機構の計算科学技術活用型特定研究開発推進事業(研究課題「DNAのナノ領域ダイナミクス第一原理的解析」)の援助を受けて行われた。

[1] 国際特許、特願平9-525071、小林浩 他、「癌転移抑制剤」

[2] 生化学、Vol. 67、No. 6、鈴木讓、pp. 458-465、1995 .