

共同利用(産業利用トライアルユース:先端研究施設共用促進事業『みんなのスパコン』TSUBAME によるペタスケールへの飛翔) 成果報告書 平成 20 年度 課題種別

利用課題名 コンピュータ支援によるポリアミン誘導体医薬品の開発
英文: Development of Polyamine Derivatives using Computer Simulation

利用課題責任者 五十嵐 一衛
Firstname Surname Kazuei Igarashi

所属 株式会社アミンファーマ研究所
Affiliation Amine Pharma
URL <http://www.amine-pharma.com/>

邦文抄録(300 字程度)

ポリアミンは、細胞の増殖・分化に必須の成長因子であると共に、一旦、細胞外に漏出されると、酸化酵素であるポリアミンオキシダーゼによって分解され、極めて毒性の高い物質であるアクロレインを生成する。そこで、ポリアミン誘導体が治療薬として有効と期待される疾病(がん、脳梗塞および腎不全等)を対象として、がん細胞の増殖機構とその増殖制御機構を mRNA・ポリアミン複合体や tRNA・ポリアミン複合体の立体構造情報を基に分子動力学計算を用いて解析すると共に、脳梗塞および腎不全の病因タンパク質であるポリアミンオキシダーゼによるポリアミンからのアクロレイン生成機構を分子動力学計算と量子化学計算により解析することにより、ポリアミン誘導体医薬品を開発する。

英文抄録(100 words 程度)

Polyamines are the growth factor which is indispensable to the cell growth and differentiation. However, polyamines are disintegrated by the polyamine oxidase when leaked by the cell outside and generates the acrolein which is an extremely high toxic material. We aim at developing the polyamine derivatives that useful for cancer treatment, cerebral infarction and the treatment of the renal insufficiency. Therefore, we analyze the structure of mRNA-polyamine, tRNA-polyamine, and polyamine oxidase-polyamine complexes with a molecule dynamics calculation and a quantum chemical calculation and establish a drug development system using computer simulation.

Keywords: 5つ程度

polyamine, cancer, cerebral infarction, renal insufficiency

背景と目的

ポリアミンは、生物に普遍的に存在する生理活性アミンであり、細胞の増殖・分化に必須の成長因子である。一方、ポリアミンが、細胞外に漏出すると酸化酵素であるポリアミンオキシダーゼにより分解され、極めて毒性の高い物質であるアクロレインを生ずる。アクロレインは、脳梗塞および腎不全患者血漿中において有意に増加しており、これらの血中量の変動が脳梗塞および腎不全の重症度に深く相関していることが報告されている。特に、脳梗塞は、脳血管疾患の中でも、死亡者数において大きな割合を占めている。また、脳梗塞を罹患後の後遺症は麻痺、運動不能を伴うなど日常生活に多大な支障をきたし、QOL(Quality Of Life)の低下を招くだけでなく介護者の心的ストレスを助長している。したがって、脳梗塞の予防法・早期発見法の開発は、患

者の QOL の向上に必要な不可欠であり、今後、高度高齢化社会を迎える我が国において、人的、経済的負担を軽減するため、極めて重要な課題である。

本プロジェクトでは、ポリアミンの生体内における細胞増殖因子としての生理機能を解明することにより、がん治療に有用なポリアミン誘導体を開発すると共に、ポリアミンオキシダーゼによるポリアミンからのアクロレイン生成機構を解明することにより、脳梗塞および腎不全の治療に有用なポリアミン誘導体を開発することを目的とする。がん治療に有用なポリアミン誘導体の開発においては、mRNA・ポリアミン複合体や tRNA・ポリアミン複合体の構造を分子動力学計算により解析することにより、細胞増殖因子としてのポリアミンの構造と機能の相関に関する知見を得た。一方、脳梗塞および腎不全の治療に有用なポリアミン誘導体の開発におい

では、ポリアミンオキシダーゼによるポリアミンからのアクロレイン生成機構を分子動力学計算と量子化学計算により解析を進めている。

概要

ポリアミンは、細胞の増殖・分化に必須の成長因子であると共に、一旦、細胞外に漏出されると、スベルミンオキシダーゼ(SMO) 及びアセチルポリアミンオキシダーゼ(AcPAO) 等の酸化酵素であるポリアミンオキシダーゼによって分解され、極めて毒性の高い物質であるアクロレインを生成する。アクロレインは、脳梗塞および腎不全患者血漿中において有意に増加しており、これらの血中量の変動が脳梗塞および腎不全の重症度に深く相関している。本プロジェクトでは、ポリアミン誘導体が治療薬として有効と期待される疾病(がん、脳梗塞および腎不全等)を対象として、がん細胞の増殖機構とその増殖制御機構を mRNA・ポリアミン複合体や tRNA・ポリアミン複合体の立体構造情報を基に分子動力学計算を用いて解析する。さらに脳梗塞および腎不全の病因タンパク質であるポリアミンオキシダーゼによるポリアミンからのアクロレイン生成機構を分子動力学計算と量子化学計算により解析する。

結果および考察

1). 細胞増殖因子としてのポリアミンの構造と機能の相関に関する知見を得るために、ポリアミンによる mRNA の認識と構造安定化への寄与を検討した。

ポリアミンは、mRNA の Stem I 領域のバルジ構造(図1のWT)を認識し、構造を安定化させることにより細胞増殖を促進することが報告されている。

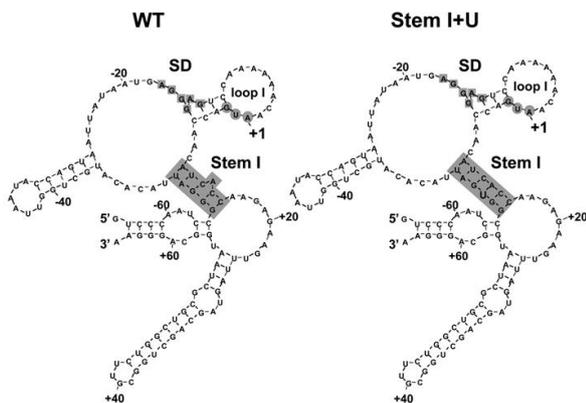


図1. mRNA の2次構造予測

そこで、WTの Stem I 領域を抽出したバルジ構造を有するモデルと、比較のために、Stem I+U の Stem I 領域を抽出したバルジ構造を持たないモデルを構築し、ポリアミンとの相互作用を amber による分子動力学計算を実行し検討した。

その結果、バルジ構造を有するWTの Stem I 領域に関するポリアミンの構造安定化への寄与は、その配向の違いによって大きく異なる((RMSD 値が、1.05 と 0.57) ことが示唆された(図2)。

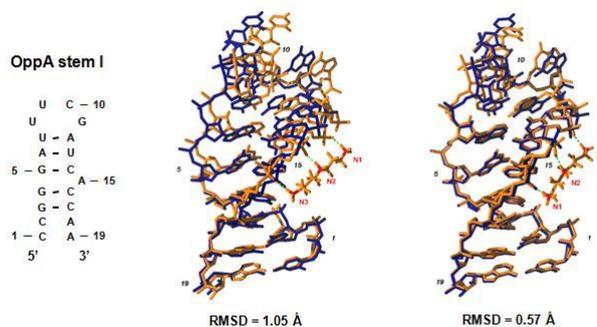


図2. WT Stem I 構造

一方、バルジ構造を持たない Stem I+U の Stem I 領域に関しては、ポリアミンの構造安定化への寄与が、ほとんど無いことを示唆する結果が得られた(図3)。

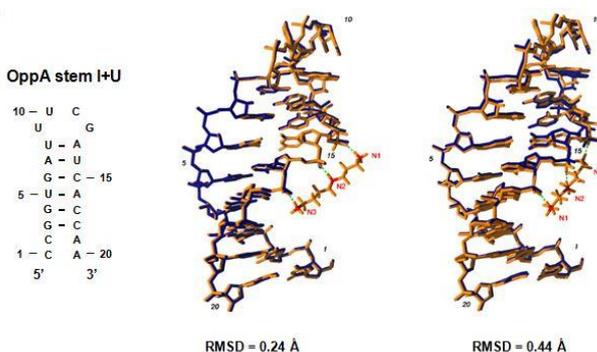


図3. Stem I+U Stem I 構造

以上の結果より、mRNA の Stem I 領域のバルジ構造を認識することにより細胞増殖を調整することが可能なポリアミン誘導体を開発する際の重要な知見を得ることができた。

2). 細胞増殖因子としてのポリアミンの構造と機能の相関に関する知見を得るために、ポリアミンによる

tRNA の認識と構造安定化への寄与を検討した。

ポリアミンは、tRNA の Stem 領域のミスマッチ構造 (図4 の Rat liver tRNA) を認識し、Ile と tRNA との形成反応を促進することが報告されている。

そこで、tRNA の Stem 領域にミスマッチ構造を有するモデルと、比較のために、Stem 領域が完全に相補的な構造を有するモデルを構築し、ポリアミンとの相互作用を amber による分子動力学計算を実行し検討した。

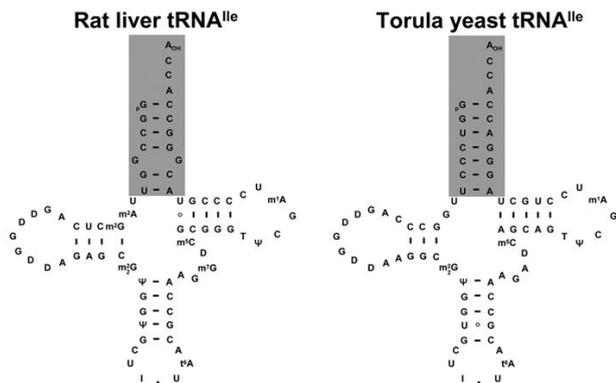


図4. tRNA の2次構造予測

その結果、tRNA の Stem 領域にミスマッチ構造を有するモデルにおいては、ポリアミンの配向の違いによらず、RMSD 値が1以上を示しており、ポリアミンが、tRNA の構造安定化に大きく寄与することを示唆する結果が得られた(図5)。

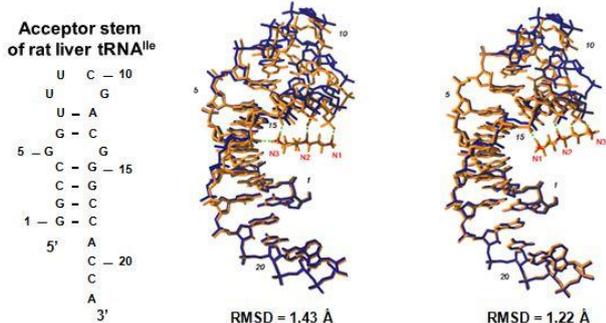


図5. ミスマッチ構造

一方、tRNA の Stem 領域が完全に相補的な構造を有するモデルにおいては、ポリアミンの構造安定化への寄与が、小さい(RMSD 値が1.0以下)ことを示唆する結果が得られた

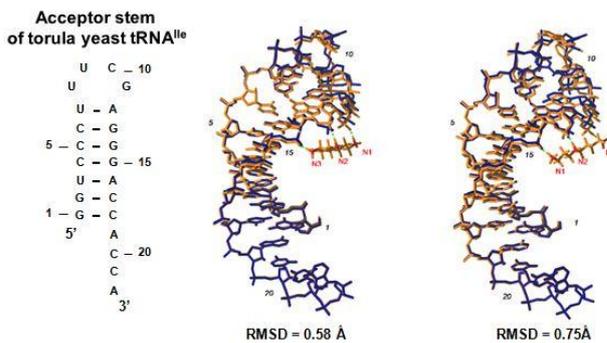


図6. 完全相補的構造

以上の結果より、tRNA の Stem 領域のミスマッチ構造を認識し、Ile と tRNA との形成反応を調整することが可能なポリアミン誘導体を開発する際の重要な知見を得ることができた。

3). 脳梗塞および腎不全の治療に有用なポリアミン誘導体の開発においては、ポリアミンオキシダーゼによるポリアミンからのアクロレイン生成機構を分子動力学計算と量子化学計算により解析すべく、反応系(ポリアミンオキシダーゼ・ポリアミン複合体の構造; 図7)と生成系(ポリアミンオキシダーゼ・アクロレイン複合体の構造)を構築中である。

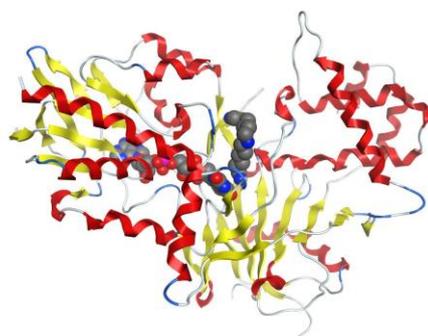


図7. ポリアミンオキシダーゼ・ポリアミン複合体の構造

まとめ、今後の課題

『みんなのスパコン』TSUBAME を利用することにより、生体高分子間の相互作用を迅速(分子動力学計算を用いて)に解析することが可能となった。今後は、生体高分子間の相互作用の正確(量子化学計算を用いて)な解析を可能とすることにより、薬剤候補分子を開発するための基盤技術を確立する。