

# 拡張アンサンブル法によるヒストン脱アセチル化酵素 阻害剤のアイソザイム選択性に関する計算科学的研究

塚本修一郎

## 博士論文の要約

新薬の開発は我々の社会において非常に重要な課題であるが、莫大な金銭的、人的、また時間的なコストを要求する作業である。その為、創薬過程の効率化が様々な分野で求められており、分子シミュレーションにも何らかの貢献をすることが期待されている。我々は創薬への応用を目指し、基質-酵素複合系に対して拡張アンサンブル分子動力学シミュレーションを実行し、成果を残して来た。

薬剤として用いられる多くの分子は標的とする酵素の活性を阻害する阻害剤として働くが、これらの阻害剤は標的酵素に対する高い阻害能はもちろん、標的以外の酵素の働きには影響を与えない高い選択性も持つことが望ましい。標的以外の酵素の働きを阻害することは有害な副作用の原因となりうるからである。本研究では、我々はヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)の選択的阻害剤である T247 に注目した。HDAC には同じ働きを持つアイソザイムが 18 種類あり、それぞれがんや神経疾患などのいくつかの疾患と関わりがあることが分かっている。18 種類のアイソザイムは配列の相同性から 4 つのクラスに分けられるが、同じクラスに属するアイソザイムは非常によく似た構造を持つため、これらの内の一部のみを阻害する阻害剤の開発は難しい。その中で、T247 は 18 種類の HDAC アイソザイムの内で、クラス I に属する HDAC3 のみを阻害する高い選択性を持つ阻害剤である。我々は、T247 の持つ選択性の原因を解明するため、計算機シミュレーションを実行し解析を行った。なお、本研究では HDAC3 との比較対象として HDAC3 と同じクラス I に属する HDAC アイソザイムの HDAC2 を用いた。

始めに、T247 の持つ HDAC3 選択性が古典全原子モデル系でも再現できるかを確認するため、レプリカ交換傘サンプル分子動力学シミュレーションを実行し、自由エネルギー地形を導出した。計算の結果、T247 は HDAC3 に対しては安定な結合状態を持つが、HDAC2 に対しては安定な結合状態を持たないことが分かった。このことは、T247 は HDAC3 を阻害することが出来るが HDAC2 を阻害することが出来ないことを表しており、我々の用いた系でも T247 の HDAC3 選択性が再現されたことを示している。また、結合構造を比較すると、HDAC3 との結合構造では活性部位近くにある疎水性構造が閉じており、T247 を取り囲んでいるのに対し、HDAC2 との結合構造ではこの疎水性構造が開いており、一部が T247 から離れてしまっていた。このことか

ら、この疎水性構造と T247 との間に十分な疎水性相互作用が生なかったことにより、HDAC2 との結合構造が安定に存在出来なくなってしまったと考えられる。

疎水性構造についてさらに解析を行う為、基質の無い状態で HDAC3 及び HDAC2 からなる系を用いた分子動力学シミュレーションを実行し、疎水性構造の振る舞いを観察した。その結果、HDAC2 の疎水性構造は基質の無い状態でも HDAC3 より開き易くなっていることが分かった。また、HDAC2 の持つ E204, Y205, 及び R213 の 3 残基がこの疎水性構造の振る舞いと関係していることも分かった。これらのアミノ酸残基は HDAC3 には無いものである。実際に残基置換を行った状態で同様の分子動力学シミュレーションを実行したところ、疎水性構造が開きにくくなることが示された。これら 3 残基は同じクラス I に属する HDAC1 でも保存されており、HDAC1 と HDAC3 との間の選択性に関しても同様の議論が出来ると考えられる。