

分子動力学シミュレーションでせまるタンパク質間相互作用

山下雄史（東京大学先端科学技術研究センター）

Molecular dynamics simulations reveal the protein-protein interaction mechanism

Takefumi Yamashita (RCAST, The University of Tokyo)

タンパク質間相互作用とは、タンパク質が役割を果たすために決まったタンパク質を見分けて複合体化する現象である。現象としては単純ではあるが、これは生命活動の基盤となる秩序だった化学反応ネットワークを形成する上で鍵となっている。細胞のシグナル伝達から免疫系の仕組みまで、タンパク質間相互作用によって支えられている生命活動は多い。タンパク質間相互作用の分子的基盤は、「鍵と鍵穴」のような古典的なモデルで説明されることが多い。相手のタンパク質との接触面の形状・電荷が相補的になっていれば、親和性が格段に向上し、相手を間違いなく選ぶことが可能になると言うものである。この考え方は、おおよそ正しそうではあるが、定量性に欠け実験結果を説明しきれないことも多い。

我々は、免疫系の活性化のきっかけとなるタンパク質抗原が、免疫系の B 細胞から産生されるタンパク質（抗体）にどのように認識され結合されるのかを、分子レベルで、可能な限り定量的に調べてきた。抗体は、免疫系で重要なだけでなく、がん等の診断薬・治療薬としても重要になってきている。抗体医薬品の開発プロセスにおいては、ヒト化や親和性の改善を目的として抗体の改変設計が重要である。抗体の改変設計を成功させるのは非常に難しく、理論・計算による抗体設計の合理化が望まれている。我々が、抗体の研究を始めた 2010 年ごろは、理論計算側でも抗原抗体相互作用の問題の重要性はほとんど認識されておらず、製薬業界やアカデミアの実験側でも理論計算の活用には否定的な意見が多かった。また、「京」コンピュータも開発途中で、現在ほど計算機の性能も高くはなかった。それでも、計算から抗体医薬品開発を支援するというミッションの重要性から、当時としては最高クラスの計算機環境を整え、実験チームとの連携を密にして、抗原抗体相互作用の計算に取り組んだ。

本発表では、まず、肝臓がんに特異的に発現しているタンパク質 ROBO1 の Ig5 領域を認識する抗体 B5209B を例に、親和性向上の試みを紹介する[1]。従来の設計戦略では、ただ抗原抗体間の非共有結合を増やすことを考えるのであるが、本系の場合、ほとんど成功しなかった。一方で、アラニン置換などで相互作用を一部弱めて、タンパク質界面の微調整を促した方が親和性の向上に結びつくことがあった。分子動力学シミュレーションにより、アラニン置換が引き起こした界面微調整がどのように親和性を改善したのか分子レベルのメカニズムが明らかになってきた。時間が許せば、我々が開発を進めている新たな理論解析の手法も紹介したい[2-7]。

参考文献：

- [1] T. Yamashita et al., Structure 27, 519–527 (2019).
- [2] T. Yamashita, Int. Immunol., 30, 133–140 (2018).
- [3] K. Miyanabe et al., Biochemistry 57, 4177–4185 (2018).
- [4] T. Yamashita, AIP Conf. Proc. 1790, 020026 (2016).
- [5] T. Yamashita and Y. Takamatsu, AIP Conf. Proc. 1906, 030022 (2017).
- [6] T. Yamashita, R. Okajima, and N. Shoji, AIP Conf. Proc. 2040, 020014 (2018).
- [7] K. Sasaki, R. Okajima, and T. Yamashita, AIP Conf. Proc. 2040, 020015 (2018).

