

1C2b ローヤルゼリーの成分とエストロゲン受容体との相互作用に関する理論的考察

(株) 山田養蜂場¹・広島大院理²・広島大 QuLiS³)

○杉本廣之^{1,3}・松原世明³・相田美砂子^{2,3}

【序】 ローヤルゼリーに含まれている、脂肪酸の一種であるデセン酸は、自律神経失調症や更年期障害、骨粗鬆症に有効であるとされている。これらの効果は、体内で、デセン酸がエストロゲン受容体と結合することによって現れると考えられる。しかしながら、このことを立証する研究結果は、これまで報告されていない。最近、実験グループによって、ローヤルゼリーに含まれる、デセン酸とその誘導体が単離され、構造が決定された。そこで、我々は、デセン酸がエストロゲン受容体と結合し得るのか、量子化学計算により検討を行った。

【手法】 デセン酸は、エストロゲン受容体 β に対して活性があることが報告されているものの、エストロゲン受容体と結合した結晶構造は、まだ報告されていない。一方、エストロゲン受容体と結合して骨粗鬆症にアゴニストとして作用することが知られているゲニステインは、エストロゲン受容体 β と結合した結晶構造(PDB ID: 1QKM)が報告されている。そこで、その結晶構造の活性サイトをモデル化し、ゲニステインとデセン酸の結合エネルギーの比較を行った。量子化学計算は、GAUSSIAN03 プログラムを用いた。構造最適化は、HF/6-31G(d)レベル、エネルギーは、HF/6-31G(d,p)レベルで行った。

【結果】 まず、デセン酸として、10-ヒドロキシ-2-デセン酸を選び、安定構造を求めた(図1)。1-ブテン骨格の二面角 $\angle C5-C4-C3-C2$ は、1-ブテンについて報告されているように、 -120 度であった。

ゲニステインは、活性サイトで、His、Glu および Arg の3残基と水素結合する。モデル分子で計算した安定構造を、図2(A)に示す。構造最適化は、3残基の主鎖の sp^3 炭素とそれと結合している4原子および結合水の酸素を固定して行った。結合エネルギー(BE)は、次式により、 41 kcal/mol と求められた。

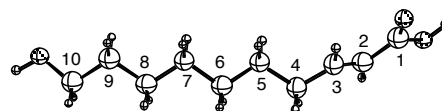


図1. 10-ヒドロキシ-2-デセン酸の最適化構造
結合している4原子および結合水の酸素を固定して行った。結合エネルギー(BE)は、

$$BE = E(\text{リガンド-アミノ酸残基錯体}) - E(\text{リガンド}) - E(\text{アミノ酸残基}) \quad (1)$$

一方、10-ヒドロキシ-2-デセン酸の場合も、1-ブテン骨格が回転していることにより、うまくポケットに納まることが分かった(図2(B))。ゲニステイン同様、3残基と水素結合し、結合エネルギーは、 36 kcal/mol と求められた。このように、デセン酸が、エストロゲン受容体と相互作用し得ることが量子化学計算により確かめられた。

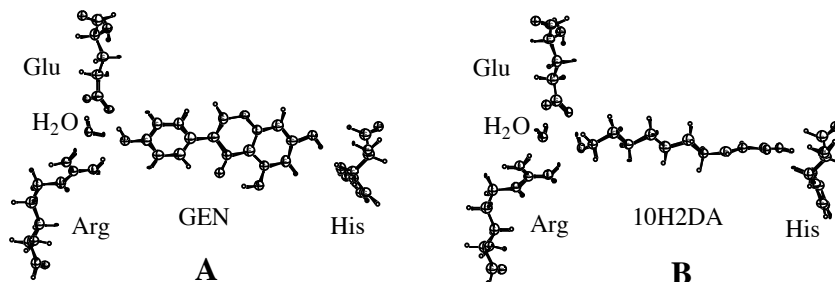


図2. モデル化した活性サイトでの最適化結合構造. (A)ゲニステイン(GEN), (B)10-ヒドロキシ-2-デセン酸(10H2DA)