

01

ポスト「京」重点課題 1

生体分子システムの機能制御による革新的創薬基盤の構築

# 副作用が少ない薬の“種”を探索する

## 研究概要

薬には、副作用という問題があり、時にはそれが重篤な症状を引き起こす場合もあります。副作用の原因の一つに、薬が標的とは別のタンパク質の触媒サイトに作用することがあります。この現象は、触媒サイトがタンパク質間で類似しているために起こり、結果として生命活動に悪い影響を与えます。したがって、副作用が少ない薬剤開発を目指すには、通常の触媒活性サイトとは異なる部位にありながら、タンパク質の機能に決定的な影響を与える部位(アロステリック部位)での創薬が有効です。しかし、アロステリック部位はタンパク質の機能を間接的に制御するために、立体構造からは非自明であり、その創薬の成功例は少ないのが現状です。私は、これまで分子モーター(F1-ATPase)の構造変化の研究を行ってきました[1][2][3][4][5]。そこで得た手法や経験を、副作用が少ない薬の探索に役立てるため、現在、病気に関わる蛋白質の構造変化の研究を行っています。その中で、構造変化の途中で一時的に現れる、触媒活性部位とは別のアロステリック部位を探し出し、さらにそこに結合しタンパク質の機能を制御する化合物を選び出すことで、選択性が高い(副作用が少ない)薬の“種”を得ようとしています。

※[1][2][3][4][5]は主要論文を参考



## 伊藤 祐子(いとう ゆうこ)

佐賀県出身  
産業技術総合研究所 創薬分子プロファイリング研究センター

### ■ 研究分野

・生体分子のシミュレーション

### ■ 研究課題

- ・創薬に関わるタンパク質の研究 (2017～)
- ・F1-ATPaseの回転機構 (2008～2015)
- ・P450の薬物結合 (2004～2008)
- ・Biotincarboxylaseの化学反応経路 (2003～2007)

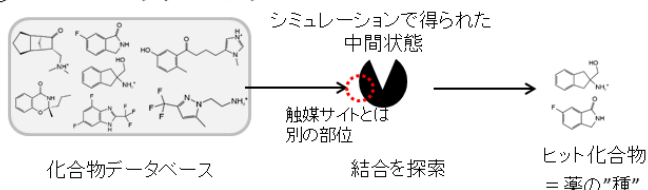
### ■ 研究キーワード

分子動力学計算、タンパク質の構造変化

### ① 構造変化のパスを得る



### ② In silico スクリーニング



## 研究論文

### ■主要論文

- [1] “The Mechanism of the ab Conformational Change in F1-ATPase After the ATP Hydrolysis: Free-energy Simulation”, Yuko Ito, Mitsunori Ikeguchi, Biophysical J., vol.108,1, pp.85-97, 2015.1
- [2] “Molecular Dynamics Simulations of Yeast F1-ATPase Before and After 16-degree Rotation of the Gamma Subunit”, Yuko Ito, Takashi Yoshidome, Nobuyuki Matubayashi, Masahiro Kinoshita, Mitsunori Ikeguchi, The Journal of Physical Chemistry B, vol.117,12, pp. 3298-3307, 2013.3
- [3] “Mechanism of the Conformational Change of the F1-ATPase b subunit Revealed by Free Energy Simulations”, Yuko Ito, Oroguchi Tomotaka, Mitsunori Ikeguchi, Journal of the American Chemical Society, vol.133,10, pp.3372-3380, 2011.2
- [4] “Molecular Dynamics Simulations of the Isolated b Subunit of F1-ATPase”, Yuko Ito, Mitsunori Ikeguchi, Chemical Physics Letters, vol.490,1-3, pp.80-83, 2010.4
- [5] “Structural Fluctuation and Concerted Motions in F1-ATPase: a Molecular Dynamics Study”, Yuko Ito, Mitsunori Ikeguchi, Journal of Computational Chemistry, vol.31,11, pp.2175-2185, 2010.3
- [6] “Theoretical Analysis of the Reaction Mechanism of Biotin Carboxylase”, Yuko Ito, Hiroki Kondo, Yoshihito Shiota, Kazunari Yoshizawa, Journal of Chemical Theory and Computation, vol.4,2, pp.366-374, 2008.2
- [7] “Analysis of CYP2D6 Substrate Interactions by Computational Methods”, Yuko Ito, Hiroki Kondo, Peter S. Goldfarb, David F.V. Lewis, Journal of Molecular Graphics and Modelling, vol.26,6, pp.947-956, 2008.2

## 自己紹介

### ■経歴

九州工業大学情報工学部(飛級中退)

九州工業大学情報工学研究科博士後期課程(満期退学) 博士(情報工学)

2006年4月 東京大学 分子細胞生物学的研究所 産学官連携研究員

2008年4月 分子科学研究所 理論・計算分子科学研究領域 専門研究職員

2011年4月 東京大学 分子細胞生物学的研究所 特任研究員

2018年4月 東京工業大学 生命理工学院 特任研究員

### ■所属学会

生物物理学会、CBI学会