

FMO計算によるナノバイオ界面の相互作用解析 ハイドロキシアパタイトとペプチドの特異的吸着

HPCI戦略プログラム 分野4世代ものづくり;

FMOグループ

立教大学 望月祐志

日本大学松戸歯学部 福澤薫*

みずほ情報総研 加藤幸一郎

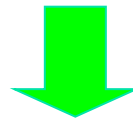
生体材料と歯科材料

参考資料:スタンダード歯科理工学
-生体材料と歯科材料- 第5版
(学建書院)

生体材料とは:

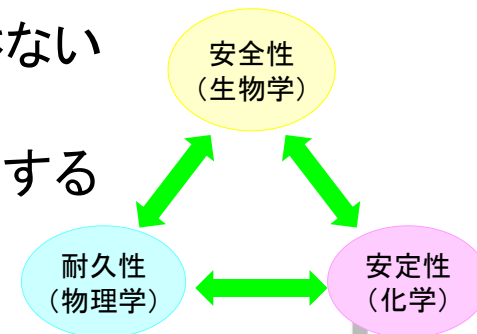
医療を目的として、人体の組織・器官の形態および機能を回復するために用いられる代替材料

- ① 臓器・血管・人工骨・眼内レンズなど ⇒直接体内に入れ込むもの
- ② 顎骨に埋め込む**歯科インプラント**や**歯に充填する歯冠修復物**
⇒内部～表面に出ているもの
- ③ 生体を被膜して接触状態となるコンタクトレンズや口腔内に装着される**義歯や装置**など ⇒表面に接触しているもの



歯科材料に要求される性質:

- ✓ 生体内での**安全性**: 毒性がない、アレルギー反応を起こさない
- ✓ 生体への**親和性**: 生体組織となじむ
- ✓ 生体内での**機能性**: 本来の生体機能を代替する性能を有する
- ✓ 他にも、**耐久性**、**審美性**、**操作性**、**安定性**、**経済性**など



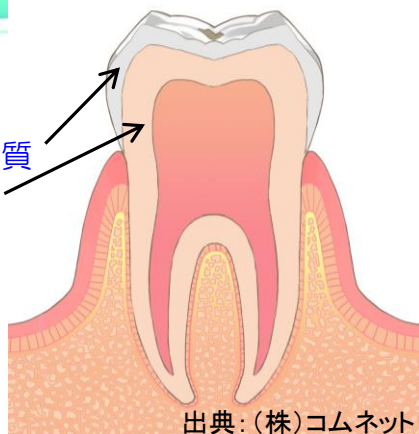
材料の機能を適切に「デザインすること」が重要！！

分子レベルからの設計

人体 $\sim 10^0\text{m}$

歯

エナメル質
象牙質

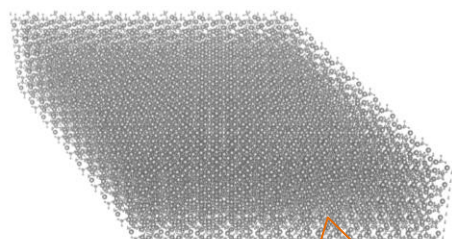


骨

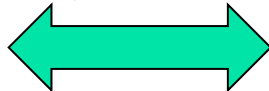


骨の主成分：
HAp・コラーゲン

エナメル質の主成分：
ハイドロキシアパタイト(HAp) 90%

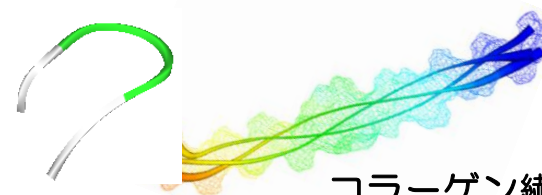


機能性ペプチド
のデザイン!



骨形成

接着ペプチド



コラーゲン繊維
(タンパク質)

10^{-9}m

原子/分子

リン酸イオン/カルシウムイオン

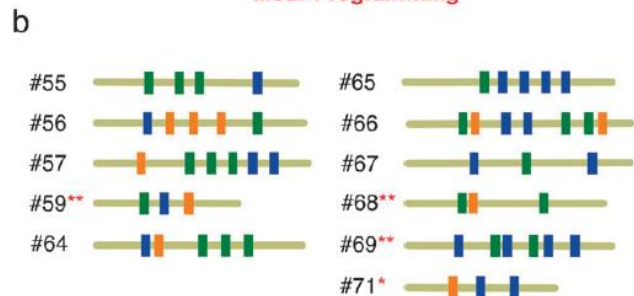
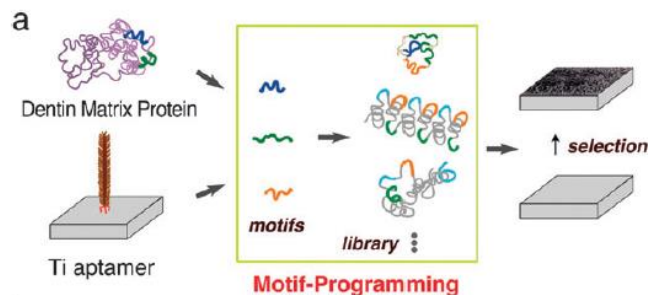
ペプチド・タンパク質

サイズ

HApへ特異的に吸着するペプチドのFMO計算解析

がん研・芝らによる吸着ペプチドのモチーフ・プログラミングにより
特異的配列「ESQES」を検出

T. Tsuji et. al. *Chem. Comm.*, 46, 6675-6677 (2010)

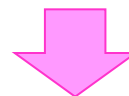


#68

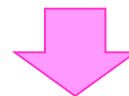
```
MRGSHHHHHHGSVDWRSPASF  
PTLRIAGIGQESQSEQDSPRK  
LPDAPNRRNRRTGVSVGAGFSS  
FPTLRIAGIGQESQSHDAPNR  
RNRTGVSVGAGFASFPPLRI  
AGIGQESQSEQDSQLASFPPL  
RIAGIGQESQSGYPG
```

分子シミュレーションによる検討:

- 分子シミュレーションでは、分子吸着メカニズムに関する詳細な解析が可能
- 特に量子化学計算では、電子レベルからの高精度解析が可能



- 特定配列のペプチド(ESQES)の吸着メカニズムを明らかにできないか？
- 吸着特異性を予測し、最適な配列を見いだせないか？ ⇒ 機能性ペプチドのデザイン

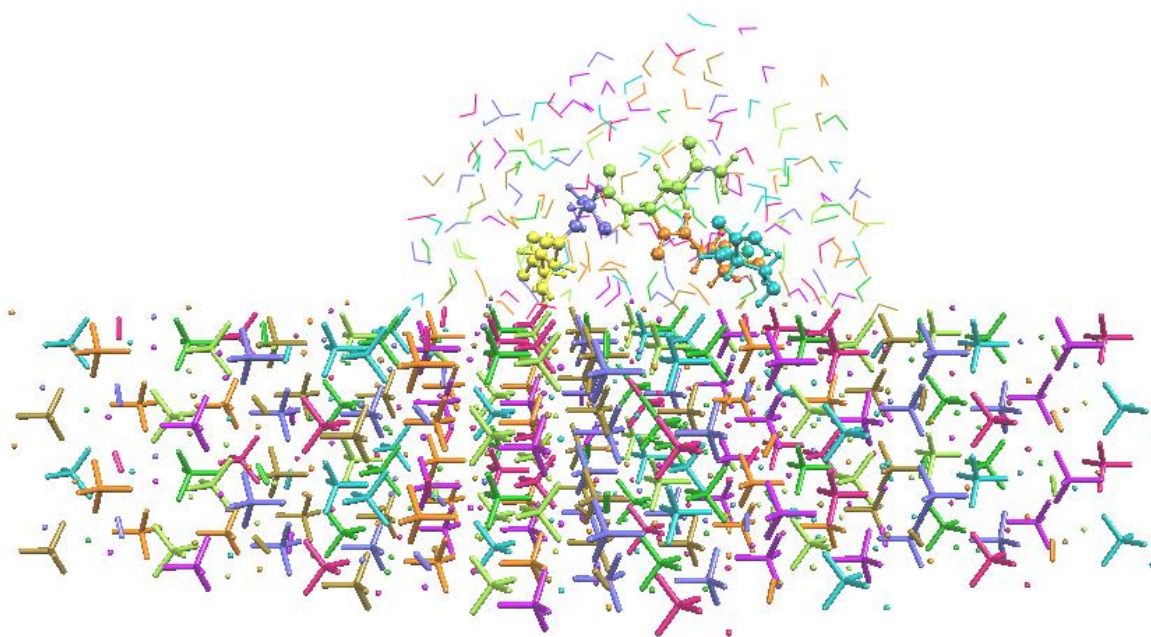
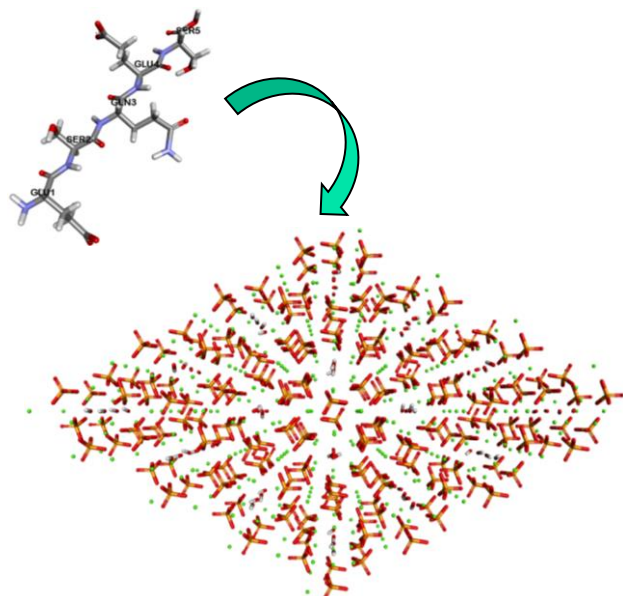


FMO量子化学計算による吸着特異性の評価

HAp結晶へのペプチド吸着のFMO計算

K. Kato, K. Fukuzawa, & Y. Mochizuki, CPL in press.

ハイドロキシアパタイト(HAp)結晶の有効なフラグメント分割法の開発に成功
⇒ HAp基板に特異的に吸着するペプチドとの詳細な相互作用が解析可能

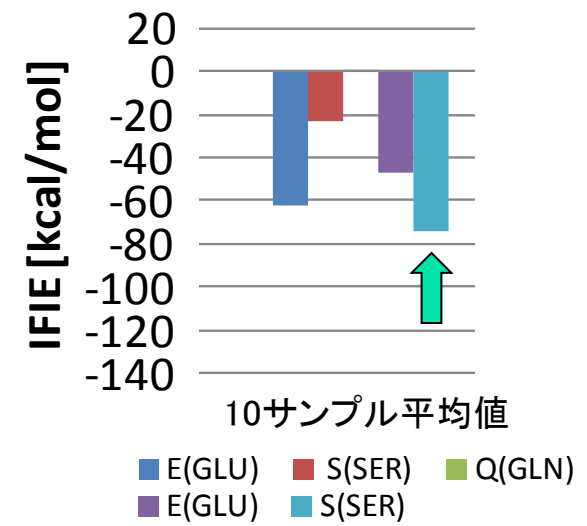
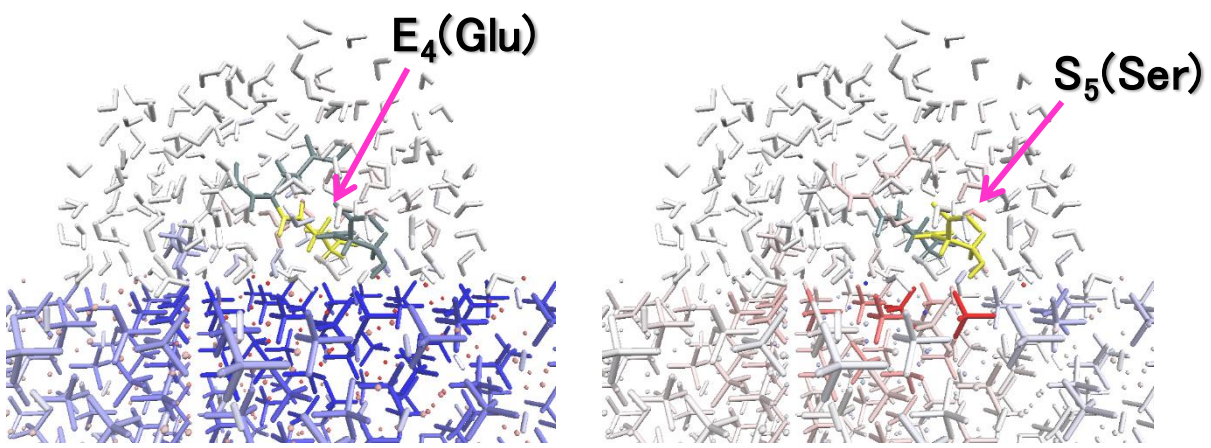
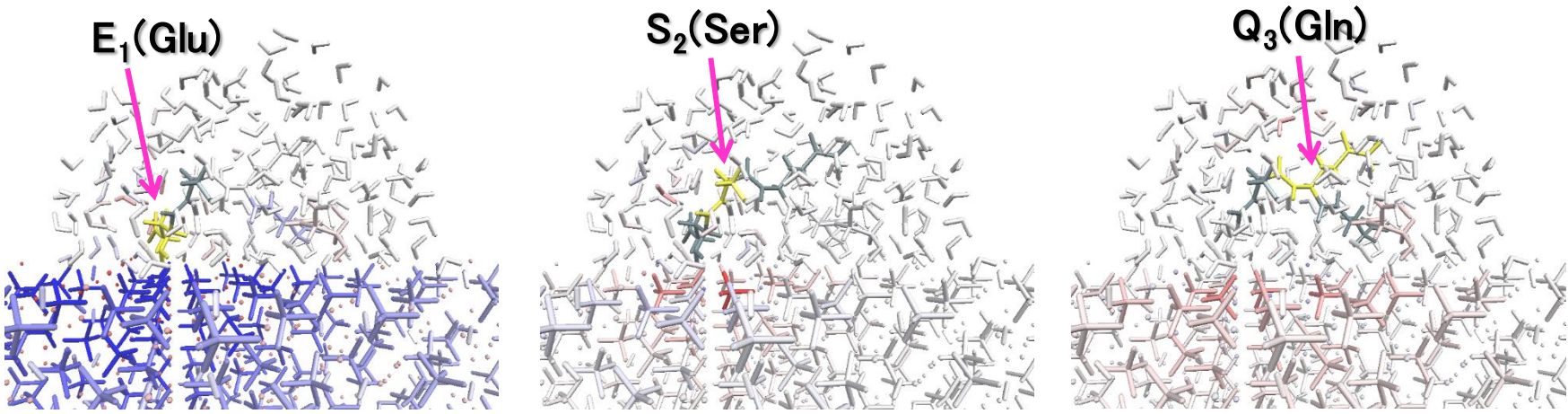


- ペプチド(ESQES)
- ハイドロキシアパタイト(HAp)
クラスタサイズ(1408原子):
37.76 Å x 37.76 Å x 13.77 Å
単位胞の4x4x2の構造
- 水分子: ペプチドから6 Å 以内(160分子)

FMO4-MP2計算(Ca=MCP, P,O,H=6-31G*)
分割単位での相互作用エネルギー解析
フラグメント数: 741

FMO法による分子認識の解析

～アミノ酸配列(ESQES)の吸着特異性～

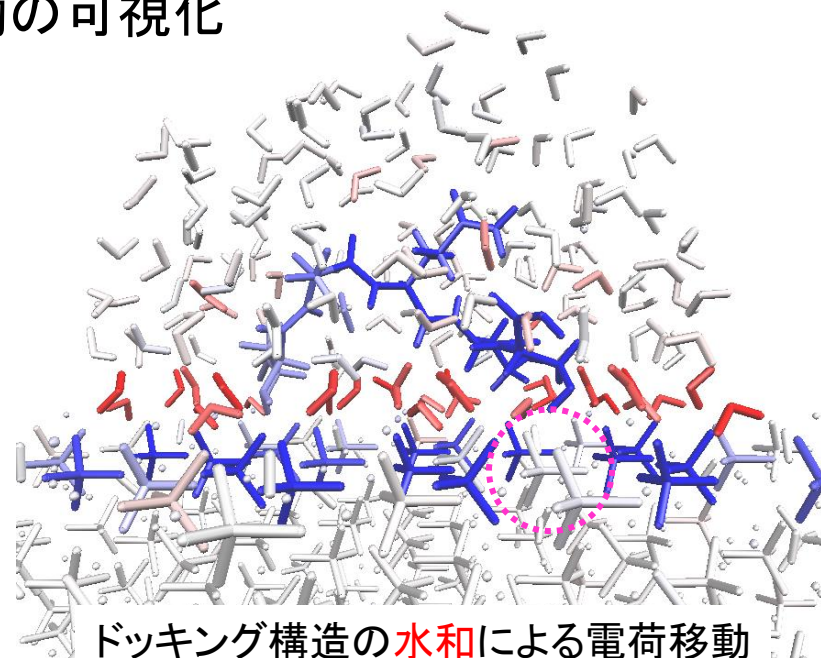
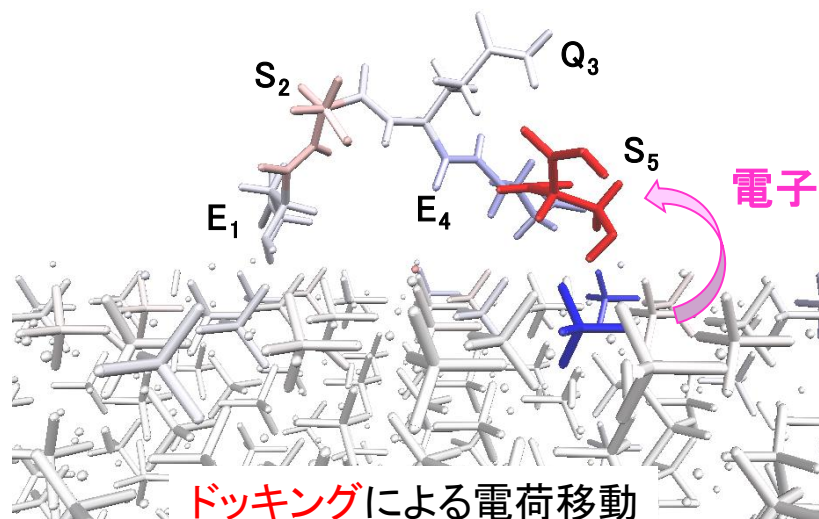


安定 -50 50 不安定
アミノ酸残基との相互作用エネルギー (kcal/mol)

- S₅が最も強い引力相互作用
- E₁, E₄はサンプルによってばらつきあり

吸着による電荷の移動

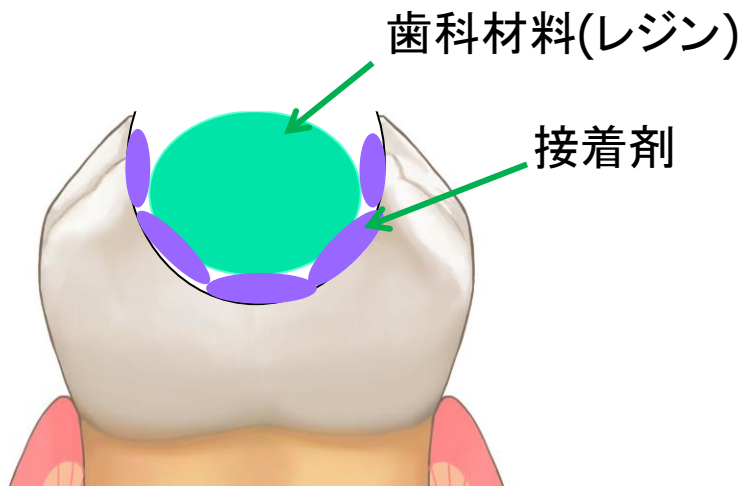
- 系列1: 8.8nsの構造における電荷移動の可視化



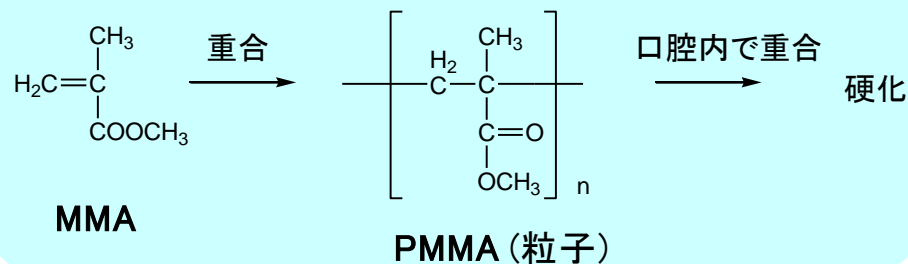
- ① HAp表面のリン酸基(PO_4^{3-})から重要な残基である S_5 への電荷移動が起こっている
 - ② 水和によって、HAp表面のリン酸基(PO_4^{3-})から最表面の水への電荷移動が起こる
 - ③ ①のリン酸基では、②の電荷移動は起こらない
- ①の電荷移動が、 S_5 が特に吸着に重要であることになっている

今回の結果の発展

● 歯科学における接着性ペプチドの機能デザイン



代表的なレジン:メタクリル酸樹脂



- 歯質表面と歯科材料をつなぐ接着剤の開発
- より吸着性の強いペプチドへの改良
⇒ 配列の改変や官能基の導入
- 重合性の官能基の導入

材料であるアクリル系樹脂PMMAとの重合 ⇒強い接着性の確保

- 分子デザインには、これまで創薬分野で培ったノウハウをそのまま利用可

