

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：33919

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460034

研究課題名(和文)薬物代謝酵素の立体構造および柔らかさは遺伝多型によってどのように変わるか？

研究課題名(英文)Influence of genetic polymorphism on three-dimensional structure and structural flexibility of drug metabolizing enzyme

研究代表者

小田 彰史(Oda, Akifumi)

名城大学・薬学部・教授

研究者番号：50433511

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では遺伝多型によって生じた薬物代謝酵素変異体タンパク質の立体構造および動的性質を分子シミュレーションによって明らかにし、アミノ酸残基の変異が活性にどのような影響を与えているかを解明した。静的構造については変異箇所のみならず変異から遠く離れた部位にも影響が現れることがあり、水素結合ネットワークの組み替えなどが生じていることが観察された。またタンパク質の動的性質も変異によって変化することが示されており、電子伝達タンパク質や水分子、酸素分子など、薬物代謝酵素に影響を与える他の分子との相互作用に変化が生じている可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In this study, the influence of the genetic polymorphisms on the static three-dimensional structures and the structural flexibilities of the drug metabolizing enzymes were evaluated by using molecular simulations. The genetic polymorphisms cause the amino acid mutations in the gene product proteins, and the mutated residues cause the changes of the static and dynamic structural properties of the proteins. In the drug metabolizing enzymes, such as cytochrome P450s, the static structures of proteins changed not only around the mutated residues, but also in the distant portion of proteins because of the transformation of the hydrogen network. In addition, because the structural flexibility of proteins were changed by the mutation, the interaction between drug metabolizing enzymes and the other molecules such as water were reduced.

研究分野：計算化学

キーワード：薬物代謝酵素 遺伝多型 構造揺らぎ 基質認識 分子動力学シミュレーション

1. 研究開始当初の背景

薬物代謝酵素の遺伝多型は、薬物相互作用や代謝の個人差など、医薬品の開発において重要となる問題と深く関連している。しかし薬物代謝をミクロな視点から捉えるために有用となる薬物代謝酵素の立体構造に関して、遺伝多型が薬物代謝酵素の立体構造に与える影響は依然不明な部分が多い。遺伝多型が重要となる薬物代謝酵素の多くは野生型あるいは野生型を元に作られた人工変異体の立体構造のみが報告されているのが現状である。近年では実験的にタンパク質の立体構造を解明する技術が発達しつつあるものの、膨大な数の変異体すべてに対して実験を行うのはコスト的に困難であるため、それら変異体の立体構造の推定において *in silico* 技術は有用となる。

代謝酵素についての計算化学的研究はいくつか存在するが、遺伝多型に関する研究は少数しか存在しない。本研究代表者らのグループではシトクロム P450 (CYP) 2C19 の遺伝多型が基質(S)-メフェニトインの認識に与える影響について検討し、基質認識部位から遠く離れたアミノ酸変異が基質認識部位の形状変化に関与している可能性を指摘した。また N-アセチルトランスフェラーゼ 2 (NAT2) についても、補酵素として補酵素 A を含む構造が実験的に解析されているが、これをアセチル補酵素 A としたときの構造について分子動力学 (MD) シミュレーションを用いて推定した。しかしながらこれらは限られた分子種のみで留まっており、また静的な立体構造についての知見しか得られていない状態であった。

申請時点までに本研究代表者は CYP について実験研究者との共同研究も行っており、CYP2B6 などの遺伝多型が酵素活性に与える影響について、基質依存性も含めて研究を行っていた。これまでの多くの研究では、様々な研究者がそれぞれの環境下で測定を行っていたが、本申請者の行った共同研究では統一した環境下で酵素活性を測定しているため、各遺伝多型についてのデータを容易に比較できる。このように質の良い実験データを得ていることは代謝活性のデータと立体構造とを精度良く対応づける上で有効であり、遺伝多型によるアミノ酸変異が酵素に与える影響を、構造バイオインフォマティクスの検討することが可能になると期待している。一方で計算化学手法に関しては、これまで分子シミュレーションツールの開発と、タンパク質-リガンドドッキングのための手法の開発を行ってきた。これらはいずれも薬物代謝酵素が基質を認識し、さらに代謝反応を進めていく様子をコンピュータ上で再現するための重要なツールである。

2. 研究の目的

本研究では、薬物代謝酵素の遺伝多型が立体構造に与える影響についてコンピュータ

を用いて予測することを目的とする。また、代謝酵素単独の立体構造だけではなく、基質や補酵素などを含めた複合体構造についても解析する。さらに単なる平衡構造の変化を見るだけに留まらず、タンパク質の柔らかさや induced fit の様子など、動的な性質に対して遺伝多型の影響が現れるかどうかを評価する。代謝酵素は基質との結合だけではなく補酵素や他のタンパク質(たとえば電子伝達系など)との相互作用も重要であるが、変異残基周辺のみならずタンパク質全体の動的な構造変化を見ることでそれら様々な分子との相互作用を詳細に検討する。対象としては遺伝多型が特に重要視されている CYP および NAT を扱う。そして複数の薬物代謝酵素について遺伝多型の影響を予測することで、何らかの統一的な傾向が存在するのか、また遺伝多型による立体構造の変化を分類できるのかといった、薬物代謝酵素の遺伝多型全体を取り扱うための指針を得ることを目指す。また、代謝酵素は複数の段階を経て薬物代謝を行うことが知られているが、代謝反応の各段階を模したモデルをそれぞれ作成した上で遺伝多型の影響を予測し、遺伝多型の影響が最も大きいのは代謝反応のどの段階であるのかを解明する。

3. 研究の方法

まず、残基に変異が生じた場合の代謝酵素の立体構造について、その平衡構造(静的構造)を予測する。これまでもいくつかの酵素について既に立体構造の予測を行っているが、それを様々な分子種に拡張する。実験で得られた野生型あるいは人工変異体の立体構造を元にコンピュータ上で配列を修正して野生型・変異型タンパク質を作成する。このようにして作成した立体構造に対して生体内環境(溶媒和、温度など)を模した MD シミュレーションを行うことで、生体内での分子構造を再現する。これによって、遺伝多型によるアミノ酸残基の変異がタンパク質立体構造に与える影響を評価する。

また、単なる静的構造だけではなく、温度による構造の揺らぎがタンパク質の各部位(リガンド結合部位や他のタンパク質との相互作用部位など)で異なるのかといった動的性質についても評価する。本研究は常温下でのシミュレーションであるため熱的揺らぎが観察されることになるが、タンパク質全体が一樣に揺らぐわけではなく、揺らぎやすい部分と揺らぎにくい部分とが存在する。タンパク質の構造柔軟性はタンパク質の機能と関連しているが、遺伝多型によって「柔らかさ」に変化が現れるかどうかをシミュレーションによって明らかにする。具体的には、長時間にわたるシミュレーション全体での平均構造を求め、タンパク質を構成する各原子がその平均構造からどれだけ揺らいでいるか、根平均二乗揺らぎ(RMSF、標準偏差と類似した概念)を算出する。これによって

どの原子が(ひいてはどの残基が)タンパク質中で特に揺らぎやすいかが求められる。RMSFの値を安定して算出できるようにするため、構造の揺らぎを観察しつつシミュレーション時間を長くしていき、単なる誤差を誤って検出しないようサンプリング点を増やしていくことで失敗を回避することができる。

遺伝多型によって構造変化が起こる部位の同定は、遺伝多型の影響が基質によって異なるか否かといった評価にもつながる。代謝酵素においては、遺伝多型の影響であらゆる基質に対して代謝活性が低下してしまう例も多いが、一部の基質に対する活性のみが低下するような変異体も存在する。たとえば動的性質には変化がない、すなわち代謝酵素としての基本的な機能は保っているが、一方で静的構造には何らかの変化があるような場合、遺伝多型の影響が基質によって異なる(代謝できる基質とできない基質がある)ことも考えられる。そこで、それぞれの変異体がどのような基質を認識できてどのような基質を認識できないかを調べるため、各変異体の予測構造に対して様々な基質をコンピュータによってドッキングさせる。ドッキングでうまく複合体を作れる基質と作れない基質とを判別することで、変異が起こっても認識できる基質と認識できなくなる基質とに分類する。これは創薬の過程におけるヴァーチャルスクリーニングと同じ操作であり、創薬初期で代謝酵素の遺伝多型の影響を見積もるための方法論の確立にもつながる。また得られた複合体構造に対してもMDシミュレーションを行い、「一見結合したように見えるが熱的揺らぎに負けて外れてしまう基質」と「強固に認識されている基質」とを判別する。さらにシミュレーションを通じて保たれている相互作用(水素結合・イオン結合・疎水性効果など)と保たれていない相互作用とを見分けることが可能であり、酵素と基質の複合体形成において真に重要な相互作用はどの部分に存在するのかを推定することができる。また、基質結合に伴った構造変化(induced fit)も観察できるため、遺伝多型の影響がinduced fitにも現れるかを比較検討する。

上述の計算を、タンパク質の特定の状態だけではなく、代謝過程における複数の段階を対象として行う。たとえばNATであればアセチル基が補酵素Aに結合した状態とシステインに結合した状態の両方について、計算を行う。これによって遺伝多型によるアミノ酸残基の変異が、代謝反応の各段階における基質認識機構にどのような影響を与えるのかを評価することができる。

4. 研究成果

本研究では、CYP1A2、CYP2D6とNAT2について、野生型および変異型のMDシミュレーションを行った。

まずCYP1A2については、活性が著しく低下した6種類の変異体タンパク質(CYP1A2.4、CYP1A2.6、CYP1A2.8、CYP1A2.11、CYP1A2.15、CYP1A2.16)と活性の上昇が確認された1種類の変異体タンパク質(CYP1A2.14)において酵素活性に差異が存在する原因を考察した。また、対照とするため、活性の変化がほとんどみられなかった変異体(CYP1A2.13)についても同様の検討を行った。その結果、遺伝子変異によるアミノ酸置換は、その周辺の立体構造だけでなく離れた領域の立体構造にも影響する可能性が示唆された。また、アミノ酸置換は、タンパク質の立体構造だけでなく構造柔軟性にも変化をもたらす可能性が示唆された。さらにMDシミュレーションにより、CYP1A2結晶構造の活性部位に存在する水分子の役割についても検討を行った。その際には、基質である7-エトキシレゾルフィン(7ER)との複合体構造をドッキングとMDシミュレーションにより作成し、CYP1A2の基質認識をより詳細に検討した。阻害剤であるANFとの複合体と、基質である7ERとの複合体をそれぞれ予測することで、基質と阻害剤における複合体構造の違いについて調べた。その結果、CYP1A2とANFとの複合体については、活性部位に存在した水分子は少なくとも基質認識には働いておらず、複合体形成において必須ではない可能性が示唆された。また、CYP1A2と7ERとの複合体構造予測においては、7ERの酸化部位であるエトキシ基が活性中心のヘムに近く、酵素反応に矛盾しない複合体構造を得ることができた。さらに、CYP1A2と7ERとの複合体については、200nsのMDシミュレーションを行うことで、活性部位に複数の水分子が入り込み、7ERと残基間の水素結合を仲介している可能性が示唆された。さらに遺伝子変異型CYP1A2では基質認識が野生型とは異なる可能性がMDシミュレーションによって示された。例として、CYP1A2.4では、Ile486Pheのアミノ酸置換により活性部位に多数存在するフェニルアラニン残基による π - π 相互作用(図1)が乱されて、活性部位の環境や基質認識が野生型とは異なっている可能性が示唆された。また、CYP1A2.16においては、7ERの酸化部位から活性中心のヘム鉄までの距離が、野生型に比べて2倍近く離れてしまい酵素反応が起こりにくい構造になった。さらに、CYP1A2.16については、基質認識において働く残基が野生型とは異なっていた。このように、CYP1A2.4やCYP1A2.16といった酵素活性が著しく低下している変異体では、複合体を形成するためには野生型とは異なる相互作用や基質認識が存在する必要があるため、そのため複合体形成が困難なのではないかという可能性が示唆された。これらの結果から、CYP1A2変異体では変異が入る場所は様々ではあるものの、遠い位置にある変異が活性部位の形状や相互作用に影響を与える様子が

観察された。

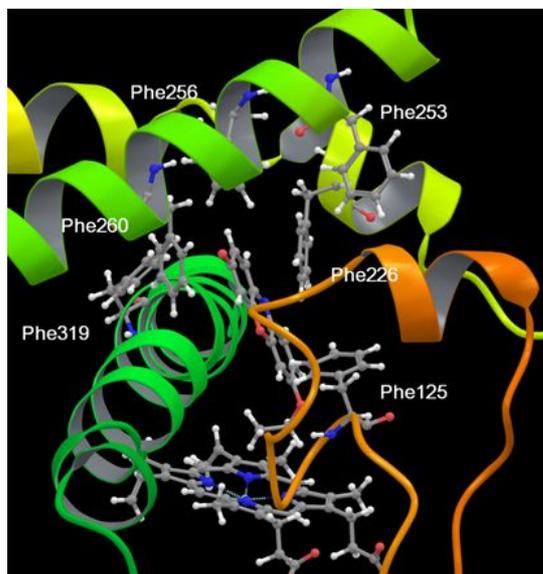


図1 CYP1A2 活性部位のフェニルアラニン

CYP2D6 については、野生型の CYP2D6.1 と変異型 CYP2D6.2, .10, .14A, .33, .36, .51, .53 について MD シミュレーションを行った。構造柔軟性の指標として RMSF を計算したが、野生型 CYP2D6 では F-G ループを構成する残基に大きなピークが見られた。先行研究において、F-G ループは、基質が CYP2D6 の外から活性部位に移動するための通り道（チャンネル）の形成に関与していることなどから、CYP2D6 の基質特異性、基質代謝活性に関わっていると考えられている。野生型と変異型 CYP2D6 における F-G ループ部分の RMSF ピーク値を比較したところ、CYP2D6.10 では野生型 CYP2D6 に比べ 1 Å を超える低下が見られた。CYP2D6.14A、CYP2D6.33、CYP2D6.36、CYP2D6.51、CYP2D6.53 ではおよそ 0.6 ~ 0.7 Å 低下していた。CYP2D6.2 は野生型 CYP2D6 とほとんど変わらなかった。すなわち、CYP2D6.2 を除く変異型 CYP2D6 の F-G ループは野生型 CYP2D6 に比べて柔軟性が低下することがわかった。

NAT2 に対しては、野生型である NAT2 4 に加え、変異型 NAT2 5A, 6A, 7A, 12A, 14A について計算を行った。また、反応の各段階に応じて、アセチル CoA を補酵素として含んだ状態の酵素と、Cys68 がアセチル化した状態の酵素の両方について計算を行った。NAT2 の触媒活性部位は Cys68、His107、Asp122 から成っているが、NAT2 5A ではこれらの残基の配向が変化しており、His107、Asp122 間の原子間距離の減少、水素結合頻度の増加が確認できた。この変化により Cys68 と His107 との相互作用が減少し、酵素活性の低下につながるのではないかと考えられる。また、NAT2 6A でも触媒活性部位の残基において同様の変化がみられた。NAT2 14A のアミノ酸変異は触媒活性部位付近に存在しており、変異した残基と周辺残基との水素結合が見

られなくなった。また、基質結合ポケットの体積が大幅に増加しており、水素結合様式の変化が基質結合ポケットに影響を与えた可能性が示唆された。変異体におけるこれらの変化が酵素活性の減少に関与しているのではないかと考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 20 件)

A. Oda, S. Fukuyoshi, E. Kurimoto, Determination of molecular force field parameters for nitronyl nitroxide derivatives using quantum chemical calculations, *Polyhedron*, 査読有, in press.

H. Hosono, M. Kumondai, M. Maekawa, H. Yamaguchi, N. Mano, A. Oda, N. Hirasawa, M. Hiratsuka, Functional characterization of 34 CYP2A6 allelic variants by assessment of nicotine C-oxidation and coumarin 7-hydroxylation activities, *Drug Metab. Dispos.*, 査読有, 45, 279-285 (2017).

S. Fukuyoshi, T. Nakayoshi, O. Takahashi, A. Oda, Theoretical Study on Keto-enol Tautomerization of Glutarimide for Exploration of the Isomerization Reaction Pathway of Glutamic Acid in Proteins Using Density Functional Theory, *Mol. Phys.*, 査読有, 115, 560-565 (2017).

Y. Watanabe, S. Fukuyoshi, K. Kato, M. Hiratsuka, N. Yamaotsu, S. Hirono, H. Gouda, A. Oda, Investigation of substrate recognition for cytochrome P450 1A2 mediated by water molecules using docking and molecular dynamics simulations, *J. Mol. Graph. Model.*, 査読有, 74, 326-336 (2017).

S. Fukuyoshi, M. Kometani, Y. Watanabe, M. Hiratsuka, N. Yamaotsu, S. Hirono, N. Manabe, O. Takahashi, A. Oda, Molecular dynamics simulations to investigate the influences of amino acid mutations on protein three-dimensional structures of cytochrome P450 2D6.1, 2, 10, 14A, 51, and 62, *PLOS ONE*, 査読有, 11, e0152946 (2016).

Y. Watanabe, S. Fukuyoshi, M. Hiratsuka, N. Yamaotsu, S. Hirono, O. Takahashi, A. Oda, Prediction of Three-dimensional Structures and Structural Flexibilities of Wild-type and Mutant Cytochrome P450 1A2 using Molecular Dynamics Simulations, *J. Mol. Graph. Model.*, 査読有, 68, 48-56 (2016).

K. Nakagawa-Goto, Y. Taniguchi, Y. Watanabe, A. Oda, E. Ohkoshi, E. Hamel, K. Lee, M. Goto, Triethylated chromones with substituted naphthalenes as tubulin inhibitors, *Bioorg. Med. Chem.*, 査読有, 24, 6048-6057 (2016).

Y. Watanabe, S. Fukuyoshi, A. Oda,

Comparison of photoreactions of flutamide in acetonitrile and 2-propanol solvents in the absence of cage-forming compounds, *J. Photochem. Photobiol. A*, 査読有, 298, 55-61 (2015).

M. Takahashi, T. Saito, M. Ito, C. Tsukada, Y. Katono, H. Hosono, M. Maekawa, M. Shimada, N. Mano, A. Oda, N. Hirasawa, M. Hiratsuka, Functional characterization of 21 CYP2C19 allelic variants for clopidogrel 2-oxidation, *Pharmacogenom. J.*, 査読有, 15, 26-32 (2015).

K. Saijo, J. Imamura, K. Narita, A. Oda, H. Shimodaira, T. Katoh, C. Ishioka, Biochemical, biological, and structural properties of romidepsin (FK228) and its analogs as novel HDAC/PI3K dual inhibitors, *Cancer Sci.*, 査読有, 106, 208-215 (2015).

K. Nakagawa-Goto, A. Oda, E. Hamel, E. Ohkoshi, K. Lee, M. Goto, Development of a novel class of tubulin inhibitor from desmosdomotin B with a hydroxylated bicyclic B-ring, *J. Med. Chem.*, 査読有, 58, 2378-2389 (2015).

A. Oda, S. Fukuyoshi, Predicting three-dimensional conformations of peptides constructed of only glycine, alanine, aspartic acid, and valine, *Orig. Life Evol. Biosph.*, 査読有, 45, 183-193 (2015).

M. Ito, Y. Katono, A. Oda, N. Hirasawa, M. Hiratsuka, Functional characterization of 20 allelic variants of CYP1A2, *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 査読有, 30, 247-252 (2015).

Y. Watanabe, T. Tanaka, S. Fukuyoshi, A. Oda, Investigation of photoreaction for 2-nitrobenzofuran and its 3-methyl derivative, *J. Photochem. Photobiol. A*, 査読有, 311, 137-143 (2015).

K. Ohta, T. Ogawa, A. Oda, A. Kaise, Y. Endo, Design and Synthesis of Carborane-containing Estrogen Receptor-beta (ER β)-Selective Ligands, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 査読有, 25, 4174-4178 (2015).

C. Tsukada, T. Saito, M. Maekawa, N. Mano, A. Oda, N. Hirasawa, M. Hiratsuka, Functional characterization of 12 allelic variants of CYP2C8 by assessment of paclitaxel 6 α -hydroxylation and amodiaquine N-deethylation, *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 査読有, 30, 366-373 (2015).

A. Oda, I. Noji, S. Fukuyoshi, O. Takahashi, Prediction of binding modes between protein L-isoaspartyl (D-aspartyl) O-methyltransferase and peptide substrates including isomerized aspartic acid residues using in silico analytic methods for the substrate screening, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 査読有, 116, 116-122 (2015).

T. Kojima, T. Ogawa, S. Kitao, M. Sato, A.

Oda, K. Ohta, Y. Endo, Estrogenic activity of bis(4-hydroxyphenyl)methanes with cyclic hydrophobic structure, *Bioorg. Med. Chem.*, 査読有, 23, 6900-6911 (2015).

A. Oda, K. Saijo, C. Ishioka, K. Narita, T. Katoh, Y. Watanabe, S. Fukuyoshi, O. Takahashi, Predicting the structures of complexes between phosphoinositide 3-kinase (PI3K) and romidepsin-related compounds for the drug design of PI3K/histone deacetylase dual inhibitors using computational docking and the ligand-based drug design approach, *J. Mol. Graph. Model.*, 査読有, 54, 46-53 (2014).

Y. Muroi, T. Saito, M. Takahashi, K. Sakuyama, Y. Niinuma, M. Ito, C. Tsukada, K. Ohta, Y. Endo, A. Oda, N. Hirasawa, M. Hiratsuka, Functional Characterization of Wild-type and 49 CYP2D6 Allelic Variants for N-desmethyltamoxifen 4-hydroxylation Activity, *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 査読有, 29, 360-366 (2014).

[学会発表](計25件)

小田彰史、福吉修一、栗本英治、D-アミノ酸を含んだ[GADV]-ペプチドの配座探索、生命の起原および進化学会第42回学術講演会、九州工業大学(飯塚)2017.3.28

小田彰史、福吉修一、栗本英治、ドッキングポーズの選別を分子動力学シミュレーションによって行うことは可能か、日本薬学会第137年会、仙台国際会議場(仙台)2017.3.25.

S. Fukuyoshi, T. Nakayoshi, O. Takahashi, A. Oda, Evaluations of Density Functionals and Solvation Effect for Racemization Reaction of Amino Acid Residues, 57th Sanibel Symposium, King and Prince Hotel (St. Simons Island, USA) 2017.2.21.

T. Nakayoshi, S. Fukuyoshi, O. Takahashi, A. Oda, A computational study of racemization mechanism of aspartate residue catalyzed by phosphate ion, 57th Sanibel Symposium, King and Prince Hotel (St. Simons Island, USA) 2017.2.20.

A. Oda, S. Fukuyoshi, E. Kurimoto, Three dimensional structures of primitive proteins generated in the racemic amino acid pool, 第44回構造活性相関シンポジウム, Kyoto University (Kyoto) 2016.11.16.

小田彰史、福吉修一、栗本英治、D-アミノ酸を含んだ原始タンパク質の立体構造の推定、第12回D-アミノ酸学会学術講演会、高知大学(高知)2016.9.14.

A. Oda, S. Fukuyoshi, Conformational energies and molecular force field parameters for nitronyl nitroxide obtained by quantum chemical calculations, The 15th International Conference on Molecule-Based Magnets, Sendai International Center(Sendai)2016.9.6.

小田彰史、仲吉朝希、福吉修一、なぜタンパク質は主に L-アミノ酸のみから構築されているのか：構造バイオインフォマティクス手法による推定、日本薬学会第 136 年会、パシフィコ横浜（横浜）2016.3.28.

小田彰史、仲吉朝希、福吉修一、[GADV]-ペプチドと[GADS]-ペプチドの 2 次構造形成能の比較、第 41 回生命の起原および進化学会学術講演会、鳴門教育大学（鳴門）2016.3.15.

S. Fukuyoshi, T. Nakayoshi, O. Takahashi, A. Oda, Theoretical study on keto-enol tautomerization of glutarimide for exploration of the isomerization reaction pathway of glutamic acid in proteins using density functional theory, 56th Sanibel Symposium, King and Prince Hotel (St. Simons Island, USA) 2016.2.17

A. Oda, O. Takahashi, S. Fukuyoshi, Evaluations of Force Field Parameters for D-Amino Acid Residues Using Density Functional Theory, 56th Sanibel Symposium, King and Prince Hotel (St. Simons Island, USA) 2016.2.16

Y. Watanabe, S. Fukuyoshi, M. Hiratsuka, N. Yamaotsu, S. Hirono, A. Oda, Structural prediction of wild-type and mutant CYP1A2 complexed with 7-ethoxyresorufin using docking and molecular dynamics simulations, Pacificchem 2015, Hawaii Convention Center (Honolulu, USA) 2015.12.18

K. Fujii, S. Fukuyoshi, N. Yamaotsu, S. Hirono, A. Oda, Evaluation of structural differences between estrogen receptor α and β using the ligand binding site search program HBOP/HBSITE, Pacificchem 2015, Hawaii Convention Center (Honolulu, USA) 2015.12.18

S. Fukuyoshi, T. Nakayoshi, Y. Watanabe, A. Oda, Solvent and substituent effect on lifetime of colored form of dinitrobenzylpyridine derivatives, Pacificchem 2015, Hawaii Convention Center (Honolulu, USA) 2015.12.17

A. Oda, Structural predictions of primitive proteins including only limited types of amino acids, 8th Astrobiology Workshop, Tokyo Institute of Technology (Tokyo) 2015.11.28

小田彰史、仲吉朝希、福吉修一、限られたアミノ酸のみからなる原始タンパク質の立体構造の推定、日本コンピュータ化学会 2015 秋季年会、函館市地域交流まちづくりセンター（函館）2015.10.31

小田彰史、福吉修一、高橋央宜、D-アミノ酸のための分子力場パラメータの開発および評価、第 11 回 D-アミノ酸学会学術講演会、シティホールプラザアオーレ（長岡）2015.8.25

Y. Watanabe, S. Fukuyoshi, M. Hiratsuka, N.

Yamaotsu, S. Hirono, A. Oda, Influence of Genetic Polymorphism on Complex Structure of CYP1A2 with 7-Ethoxyresorufin Predicted by Docking and Molecular Dynamics Simulation, International Conference on Cytochrome P450, National Olympics Memorial Youth Center (Tokyo) 2015.6.13.

小田彰史、福吉修一、小さいタンパク質の立体構造および二次構造を分子動力学法で予測できるか？、日本薬学会第 135 年会、神戸サンボホール（神戸）2015.3.27.

小田彰史、太田公規、遠藤泰之、福吉修一、カルボランの AMBER 力場パラメータの開発、第 37 回情報化学討論会、豊橋商工会議所（豊橋）2014.11.28.

②① 小田彰史、福吉修一、分子動力学法による小さいタンパク質の立体構造の推定、第 42 回構造活性相関シンポジウム、くまもと森都心プラザ（熊本）2014.11.13.

②② Y. Watanabe, S. Fukuyoshi, M. Hiratsuka, N. Yamaotsu, S. Hirono, A. Oda, Prediction of three-dimensional structures and structural flexibilities of wild-type and mutant cytochrome P450 1A2 by molecular dynamics simulations, 19th North American ISSX Meeting and 29th JSSX Annual Meeting, Hilton San Francisco(San Francisco, USA) 2014.10.21.

②③ A. Oda, K. Kobayashi, Y. Watanabe, S. Fukuyoshi, M. Hiratsuka, N. Yamaotsu, S. Hirono, O. Takahashi, 野生型および変異型 CYP2B6 の柔らかさが薬物代謝に与える影響の推定、第 52 回日本生物物理学会年会、札幌コンベンションセンター（札幌）2014.9.27.

②④ A. Oda, I. Noji, S. Fukuyoshi, O. Takahashi, Predictions of binding modes between protein L-isoaspartyl (D-aspartyl) O-methyltransferase and ligands, The 2nd International Conference of D-Amino Acid Research, Tochigi Prefectural Culture Center (Utsunomiya) 2014.9.3.

②⑤ A. Oda, S. Fukuyoshi, Investigations for Conformations of [GADV]-peptides Using Molecular Dynamics Simulations, Origins 2014, Nara Prefecture New Public Hall (Nara) 2014.7.8.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www-yaku.meijo-u.ac.jp/kenkyu/biophysical/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

小田 彰史 (ODA, Akifumi)

名城大学・薬学部・教授

研究者番号：50433511