

京都大学教育研究振興財団助成事業  
成 果 報 告 書

平成27年9月1日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団

会 長 辻 井 昭 雄 様

所 属 部 局 福井謙一記念研究センター

職 名 FIFCリサーチフェロー

氏 名 諸 熊 奎 治

助成の種類	平成27年度 ・ 外国人研究者招へい助成	
招へいた研究者	所属・職名	Socialist Republic of Vietnam・Hanoi・VNU University of Science, Vietnam National University, Hanoi・Lecturer
	氏 名	NGUYEN HOA MI
研究課題名	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)のベータラクタム抗生物質抵抗性の計算化学的方法による研究	
招へい期間	平成27年6月6日 ～ 平成27年8月28日	
招へい成果の概要	タイトルは「成果の概要／報告者名」として、A4版2000字程度・和文で作成し、添付して下さい。「成果の概要」以外に添付する資料 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有( )	
会計報告	交付を受けた助成金額	450,000円
	使用した助成金額	450,000円
	返納すべき助成金額	0円
	助成金の使途内訳	航空費： 100,000円
		査証手数料： 3,000円
		国内移動旅費： 7,000円
宿泊料： 150,000円		
	日当： 190,000円	
当財団の助成について	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) 開発途上国の若手研究者は、外国の活発な研究室に滞在して、新しい研究方法を身につけ、また研究に対する刺激を受けることが必要であるが、資金の確保が容易でないのでなかなか実現しない。この度当財団のご配慮と弾力的な運用によって、全夏休み期間に対応して、3ヶ月に近い滞在が実現したことは、招聘研究者にとって大きな夢が実現したことになる。これがシードとなって、今後の共同研究に大きな希望が湧いてきた。厚く御礼申し上げます。	

## 研究成果の概要

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)のベータラクタム抗生物質抵抗性の計算化学的方法による研究

招へい研究者 : Nguyen Hoa Mi (グエン ホア ミ)

国名・州名・所属機関・職 : Socialist Republic of Vietnam・Ha Noi・Vietnam National University, University of Science, Ha Noi, Viet Nam・Lecturer

受け入れ研究者 : 福井謙一記念研究センター・FIFC リサーチフェロー・諸熊 奎治

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)のベータラクタム抗生物質抵抗性は、抗生物質が  $\beta$ -ラクタム剤の結合できないペプチドグリカン合成酵素 (PBP2a)を作ることに由来している。この酵素の共有結合阻害の起源を明らかにするため、招へい研究者は申請者らとすでに共同で研究を行い、小さなベータラクタム分子(メチシリン、ニトロセフィン)によるアシル化反応の機構を活性部位のみを考慮した密度汎関数法で計算した。ついで、タンパクの構造を分子力場法で決定し、そのタンパクの一部を含めた反応部位に ONIOM(DFT: MM) 法を用いて計算し、メチシリンとニトロセフィンの違いを明らかにした。これらの結果は既に論文になっている(H. M. Nguyen, H. Hirao, U. V. Dang, K. Morokuma, J. Chem. Inf. Model. 2011, 51, 3226-3234)。PBP2a 酵素は多くのタンパク残基を持つため曲がりやすく、タンパク構造の大きな変化が阻害活性に密接に関連していると考えられている。

本研究では、この大きな変化の動的効果をあらわに考慮するため、分子力場を用いた分子動力学(MM/MD)計算を実施し、メチシリン、ニトロセフィン等の配位子がタンパクの変形によりどのような動きをしてアシル化反応に参加しているかに重点を置いて調べた。さらに、MD のスナップショットに対して ONIOM(DFT:MM)計算を行い、既に見いだした静的な描像との違いの解析を行った。この研究は今後約 1 年の予定で、遠隔共同

研究として継続される予定である。ここでは、PBP2a と $\beta$ ラクタム阻害剤間の非共有相

相互作用、とくに阻害作用における配位の変化の解析、およびこの過程における阻害剤とタンパクの結合自由エネルギーの評価を行い、論文にまとめる予定である。