

創薬基盤推進研究事業 研究開発課題  
中間評価報告書

研究開発課題名	PPI 界面三次元構造に基づく PPI 化合物ライブラリー
代表機関名	ペプチドリーム株式会社
研究開発代表者名	古谷利夫
全研究開発期間	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度 (予定)

1. 研究開発成果

本研究開発プロジェクトは、最初の 3 年半で PPI 界面の三次元構造に基づく解析を実施し約 11,000 化合物を新規合成する。残りの 1 年半で新規骨格を含めつつ PMI (Principal Moment of Inertia ; 主慣性モーメント; 三次元形状に関する指標) を考慮したライブラリー化合物の多様性に基づく 4,000 化合物を新規合成し、5 年間で PPI 界面三次元構造を認識して PPI を阻害する候補として合計で 15,000 化合物を新規合成する。PPI 界面の三次元構造に基づく解析は相互作用界面に存在する 2 次構造やモチーフ配列に焦点を当てる。PPI 阻害候補化合物の探索を行う手順は PPI 標的の探索後、標的に対して相互作用界面の三次元構造を認識する化合物をバーチャル化合物ライブラリーから選抜し、最終的に目視による相互作用様式をチェックしたあと化合物合成を行う。

平成 27 年度と平成 28 年度の前半で PPI 界面が  $\alpha$ ヘリックスを対象に PPI を阻害する化合物を約 4,000 化合物合成し、平成 28 年度後半と平成 29 年度で PPI 界面にモチーフ配列を有する PPI 阻害化合物を約 4,000 合成する計画である。この計画に対して、平成 27 年度には  $\alpha$ ヘリックスを対象に 1,500 化合物を、そして平成 28 年度前半に 2,625 化合物を新規合成した。また、追加研究費の支援もあり、モチーフを対象に 2,270 化合物を新規合成し、前半の 2 年度 (実質的には 1 年 5 か月) で合計 6,395 化合物を新規合成することができ、計画の 6,000 化合物を上回って達成することが出来た。PPI 標的の数は  $\alpha$ ヘリックスについては平成 27 年度に解析を行い 49 標的となり、平成 28 年度にはモチーフを対象にした PPI 標的の探索を行い 40 標的であった。これらの標的の三次元構造を用いて、合成候補化合物の選抜を Docking 手法により、PPI 界面を構成する三次元構造にフィットする化合物をその時点での最新のバーチャル化合物ライブラリー K-library を対象に行った。因みに、最新の K-library2015-2 は平成 28 年 1 月版で 6,618,000 化合物である。

これらの新規合成した化合物について、多様性の解析の一環として、立体的にどのような形状を持つかを、化合物の立体構造の原子座標から PMI を計算(PMI1、PMI2、および PMI3、ただし、 $PMI1 \leq PMI2 \leq PMI3$ )し、この PMI をもとに、PMI3 に対する PMI1 および PMI2 の比(それぞれ、NPR1 および NPR2 とする)を、NPR1-NPR2 平面上にプロットすることで、立体構造の形状が棒状、円盤状、球状であるかを知ることができる。現状では、球状に近い化合物を意図的に選別している訳ではないので、棒状と円盤状の分布に沿った化合物が多いが、4 年目以降で

形状を考慮した選抜を行い、球状の化合物の割合を増やす計画である。

平成 28 年度分末現在で 6,395 化合物を合成したが、これらの化合物情報(構造情報の他、プレート情報など)と、由来する PPI 標的に関する情報を整理した。現時点では、リレーショナルデータベースにするほどの複雑さはないので、1 分子 1 レコードの SD ファイルに、年度毎 PPI 標的毎に化合物情報をまとめた。また、これらの情報から特に重要なものだけを HTML ファイル化し、WEB ブラウザで参照できるようにした。次世代創薬シーズライブラリー事務局に 6,395 化合物のうち 6,000 化合物の情報を記載した SD ファイルを提供した。

## 2. 総合評価

- ・優れている

### 【評価コメント】

計画は順調に進捗している。デザイン方向性の妥当性は示されているが、今後も最新の情報とトレンドにも注視し戦略的に進めていただきたい。

以上