

次世代医療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業
糖鎖利用による革新的創薬技術開発事業 中間評価報告書

研究開発課題名	NMR と計算科学の統合による糖鎖の3次元構造ダイナミクスの体系的評価法の開発
代表機関名	名古屋市立大学
研究開発代表者名	矢木宏和
全研究開発機関	平成28年度～平成32年度（予定）

1. 研究開発概要

糖鎖認識系を標的とした創薬を実現するためには糖鎖の配列情報のみならず原子レベルの3次元構造情報が必要不可欠である。しかしながら、糖鎖の立体構造は水溶液中でダイナミックに揺らいでいるためにそれらを標的とする分子設計は容易ではない。糖鎖の3次元構造ダイナミクスはそれを認識する分子の特異性・親和性と密接に関係していることから、構造揺らぎを合理的に制御することができれば、特定の認識分子に高い親和性と特異性を示す分子を創生することが可能である。本研究開発は、実験と計算科学の統合を通じて糖鎖の3次元構造動態を揺らぎも含めて精密かつ迅速に解析するための技術の確立を目指す。

2. 研究開発成果

本研究開発を通じて、これまで分子シミュレーションで扱うことの難しかった、金属に結合性を示す糖鎖、硫酸基を有する糖鎖を対象とした、糖鎖の分子シミュレーションのための計算プロトコルを整備することができた。また、糖鎖の立体構造ダイナミクスを制御することにより、レクチンに対する親和性や特異性を向上するような分子設計を示すことに成功し、動的構造の制御を可能とし、タンパク質の特異性を向上させた糖鎖改変体創出の道筋を示すことができた。

3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況は優れている。

硫酸基を含む糖鎖やCa²⁺などの金属イオンに結合性を示す糖鎖を対象とした分子シミュレーションのための計算プロトコルを整備することができた。また、糖鎖の立体構造を制御することにより、レクチンに対する親和性や特異性を向上させる分子設計を示すことができた。今後は、創薬の観点からより具体的に貢献することを期待する。また、若手研究者としての成長が具体的にわかるような外部発表を期待する。