

## 研究開発課題事後評価結果

事業名（年度）	次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業 （平成30年度～令和2年度）
研究開発課題名	革新的中分子創薬技術の開発／中分子シミュレーション技術の開発
分担研究開発課題名	中分子シミュレーション技術の開発
代表機関名	次世代天然物化学技術研究組合
研究開発代表者名	嶋田 一夫

### 【評価結果】

極めて優れている／計画した成果を相当程度上回る成果が得られた

### 【評価コメント】

NMR、シミュレーション、クライオ電顕のそれぞれにおいて、中分子創薬に資する新規基盤技術を開発し、採択時に要請された（1）膜透過能を有する構造的特徴を予測する、実証に基づくシミュレーション技術の開発、（2）実証に基づく PPI などの細胞内創薬作用点に対する中分子の探索および構造最適化技術の開発も含めて、計画通り達成され、特に膜タンパク質の構造解析において顕著な業績を上げている。具体的には、NMRについては、抗がん剤標的タンパク質BclxL、GPCRであるA2aAR、 $\beta$ 2AR、多剤耐性転写因子QacR、Mg<sup>2+</sup>イオンチャネル、疾患関連変異のK<sup>+</sup>イオンチャネル、Rac1 の発がん性変異体などの動的構造解析を実施した。また、透過性ペプチドCsAと非透過性ペプチドCsHのNMR構造解析による膜透過機構の解析を実施した。Ras阻害ペプチドについても、同様に構造解析実施し、膜透過するためにはペプチドが膜表面において芳香族残基を塩基性残基が取り囲む構造が鍵であることを見出した。新規シミュレーション技術開発については、中分子立体構造予測、中分子膜透過予測モデル、輸送タンパク質や膜接合タンパク質と薬物の分子の相互作用、薬物結合部位の推定・薬物分子設計のシミュレーションを行い、また、それを利用することにより、市販化合物をもちいて3次元立体構造データベースを構築した。クライオ電顕については、ギャップ結合チャネル、Claudin-3、P-type ATPase、フリッパーゼなどの構造解析を実施し、成功した。それぞれの技術開発については、次世代天然物技術研究組合の組合員である製薬企業との連携のもとで進められており、技術、データベースの提供を通じて、医薬創製の基盤が構築された。

今後、医薬品の実用化において必要な点是非膜透過性ペプチドをどのように膜透過性ペプチドに変えるかのデザインであり、本基盤技術開発を応用し、ラショナルなデザインを可能にすることが期待される。また、高効率高分解能クライオ電子顕微鏡システムの開発や新型コロナウイルスに対する中分子治療薬の開発も期待されるなど、本研究開発成果は中分子創薬技術の発展に大きく寄与していくものと思われる。

以上