

平成 27 年度 全体研究開発報告書

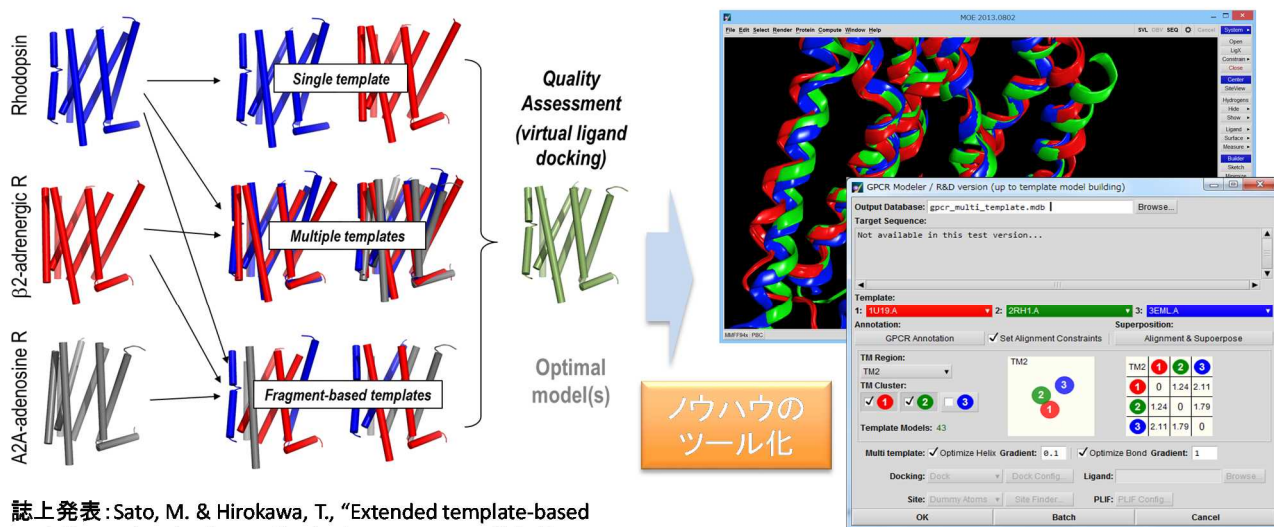
1. 補助事業名：創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業）
2. 補助事業課題名：分子モデリングに基づく高度創薬支援
3. 研究開発代表者：国立研究開発法人産業技術総合研究所 創薬分子プロファイリング研究センター
分子シミュレーションチーム 研究チーム長 広川 貴次

4. 研究開発の成果

4. 1 「支援研究」

課題「実験系研究機関との共同研究を通じた創薬標的タンパク質立体構造予測データの提供」において、サントリー生物有機科学研究所との支援課題「新規テロメラーゼ阻害剤の創製を志向した核酸高次構造と低分子化合物の相互作用シミュレーション解析」では、様々なフォールドを持つ G4 テロメラーゼを標的に結合化合物の構造活性相関解析を支援した（Chemistry 21, 14519-14528, 2015）。東海大学との支援課題「神経調節性失神の病態の原因解明に向けた ADR- α 2B, ADR- β 2 遺伝子多型解析とアデニルシクラーゼ活性解析」では、ADR- α 2B の Glu リピード配列に特徴的な違いを引き起こす神経調節性失神のメカニズムを分子モデリング、ドッキング計算により予測した（PLoS One 10, e0120788, 2015）。徳島大学との支援課題「酵素補充療法を目指したプロテアーゼ耐性型ヒト HexB 解析」では、配列改変ヒト HexB がプロテアーゼ耐性型を持つメカニズムを野生型の X 線構造に基づくモデリングと分子動力学計算により予測し、配列変異による構造の影響を示した（J. Clin. Invest. 126, 1691-1703, 2016）。

課題「分子モデリングのノウハウのツール化、データベース化、技術移転」では、2014 年に誌上発表した、「構造変化を考慮した新規 GPCR モデリング法（J. Chem. Inf. Model. 54, 3153-3161, 2014）」を創薬標的用分子モデリングノウハウを、カナダの CCG 社が開発している統合計算化学システム MOE 上で実行可能なモジュール「vGPCR Builder」として SVL 言語を用いて実装した（図 1）。vGPCR Builder は、SVL 交換サイト（<http://svl.chemcomp.com/>）によって公開予定である。創薬関連標的のツール化としては Web システムも検討したが、創薬標的については、民間企業の Web へのアクセス制限が多いため、in house で利用でき、なおかつ、創薬関連研究者のユーザーが多い MOE システム上で稼働できるツール化が最適だと判断した。



vGPCR builder on MOE (CCG社)

図 1. 急増する GPCR 結晶構造を効果的に活用する網羅的モデリングから活性化化合物と非活性化化合物をドッキングで分離できる最適なモデリング構造を自動予測：技術開発からノウハウのツール化へ

4. 2 「高度化研究」

課題「分子認識に大きな構造変化を伴う単体標的タンパク質を対象とした高度化研究」では、分子動力学計算による構造サンプリング技術の創薬標的への応用を目指し、リガンド結合部位やフラグメントからのリード最適化を予測するための分子動力学計算を取り入れたサンプリング法を開発し、標的タンパク質に適応し評価を行った。その成果は、第33回メディシナルケミストリーシンポジウムにおいて、シンポジウム講演およびポスターで発表した。また、産総研との共同研究契約を結んでいる国内製薬企業において、本手法の創薬現場での実用を開始した。分子動力学計算には、昨年度導入したGPU演算環境を生かし、多くの標的や長時間計算が実現された。

課題「構造変化を考慮した高精度複合体予測」では、実験情報を取り入れたタンパク質-タンパク質ドッキング技術および分子動力学計算による構造変化手法を開発し（図2）、東京都医学総合研究所との共同研究では、「活性型パーキンの構造予測」：タンパク質-タンパク質ドッキング技術を用いて、リン酸化ユビキチンによる活性型パーキンの構造予測に適用した（J. Biol. Chem. 290, 25199-25211, 2015）。その後、活性型パーキンの立体構造がX線構造で発表されたが、本手法で予測した構造とほぼ同じであり、本手法の妥当性が評価された。

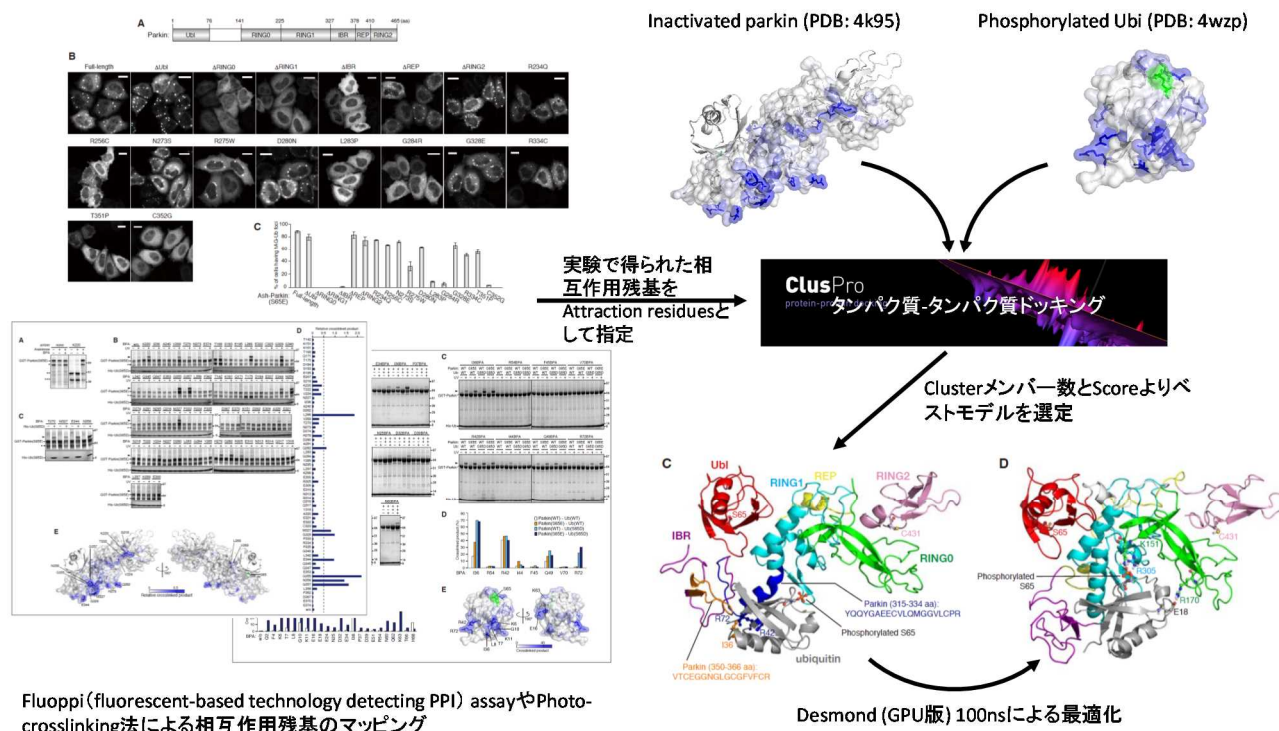


図2. 実験情報を取り入れたタンパク質-タンパク質複合体予測とMDにより、リン酸化ユビキチン相互作用に伴う活性型パーキンの構造を予測