

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：タンパク質ーリガンド間の構造インフォマティクスに基づくドッキング技術高度化とインシリコスクリーニング支援研究
3. 研究開発代表者：国立研究開発法人理化学研究所 チームリーダー 本間 光貴
4. 研究開発の成果

■ 支援

平成 28 年 3 月末現在、13 件の支援課題（採択課題）と 3 件について採択課題以外で高度化の一環として支援を行った。

延べ 18 回のインシリコスクリーニング（1 つの課題で異なる複数のインシリコスクリーニングを行うことも多い）を実施し、その多くにおいてヒットの発見に成功するかアッセイ中である。それらの化合物と、高度化の一環で実施した糖尿病治療薬ターゲット A について、活性・体内動態向上を目指した設計を実施している。これらのターゲットのうち、論文化まで進んでいるのは 3 件 9 報、特許化まで進んでいるのは 3 件となっている。以下に主なターゲットの詳細を述べる。

1) 自己免疫疾患ターゲット B のインシリコスクリーニング

自己免疫疾患ターゲット B は、複数の異なるタンパク質とタンパク質間相互作用を形成するタンパク質である。それらの相互作用部位に対してドッキングによるインシリコスクリーニングを実施し、自己免疫疾患ターゲット B の阻害剤を得ることに成功し、特許を出願した。現在、活性向上へ向けた合成とアッセイのサイクルを回しており、動物試験において顕著な薬効を示す化合物を得ている。平成 27 年度から創薬等 PF の本研究課題の成果を元に AMED LEAP に申請が行われ、採択された。現在、医薬品に向けて最適化設計を継続している。

2) FOP 治療薬ターゲット C のインシリコスクリーニング

進行性骨化性線維異形成症（FOP）のターゲットであるターゲット C について、LAILAPS、PALLAS によるインシリコスクリーニングを実施し、 IC_{50} : 300-400 nM 程度の活性の阻害剤を複数得た。生産領域の理研・横山グループの複合体構造解析の結果に基づいて、活性向上の設計を実施し、 $IC_{50} < 10$ nM の化合物を複数得た。現在、動物試験に向けて体内動態と安全性の改善を行っている。

3) 急性骨髄性白血病ターゲット D のインシリコスクリーニング

急性骨髄性白血病ターゲット D について、LAILAPS、PALLAS によるインシリコスクリーニングを実施し、 IC_{50} : 7.7 nM 程度の阻害剤を得た。複合体の X 線構造に基づいて設計・合成を行い、 IC_{50} 0.43 nM の非常に活性の高い化合物を発見しており、白血病患者由来の細胞と、それをヒト免疫不全マウスに移植した動物モデルにおいて高い薬効を示した。

4) 受容体活性調節タンパク質 E のインシリコスクリーニング

受容体活性調節タンパク質 E については 1,2,3 の 3 種類のサブタイプがあり、それぞれ様々な体内の作用を調節しており、新規のメカニズムによる糖尿病や血管系疾患治療薬の有望なターゲットとなっている。我々はすでに X 線構造が解かれているサブタイプ 1 の構造情報に基づいてサブタイプ 2 のインシリコスクリーニングを実施しており、すでに化合物リストを提案した。現在、アッセイを実施中である。

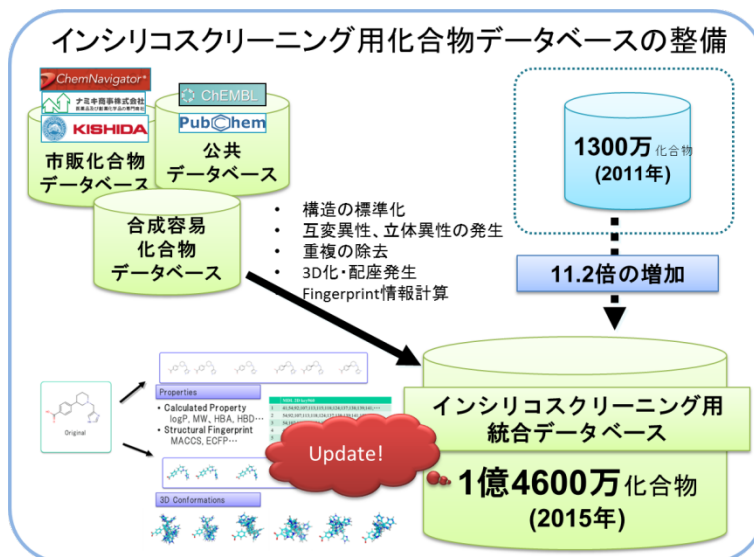
5) トレーニング・施設提供の実施

生産領域の理研・横山らのグループからの依頼で、構造生物学研究者一名に対するトレーニングと施設提供を実施した。半年にわたり研究室に常駐し、基礎的なインシリコスクリーニング手法を習得するとともに、自身で X 線結晶構造を解いたヒストンメチル化酵素 F についてインシリコスクリーニングを行い、活性化合物を発見している。また、製薬企業の研究員 2 名を受け入れ、約 10 日間にわたり、PALLAS についてのトレーニングと施設提供を実施した。

■ 高度化

1) インシリコスクリーニング・インフラの向上:1億4600万化合物のデータベース整備

インシリコスクリーニングを実施できる体制を強化するために、512 core の PC cluster を新規に導入した。また、インシリコスクリーニングにすぐに利用できるように、プロトン化、互変異性、3D 立ち上げ、配座探索などの前処理を行った世界最大級 (1 億 4600 万個) の化合物データベースを作成した。



2) PALLAS の高度化

非常に多くのドッキング条件を検討し

最適な条件を見つけ出す PALLAS システムにおいて、並列分散計算をできるシステムを構築するとともに、Cdk2, thrombin などの 6 種類以上のターゲットで大規模検証を行い、PALLAS の有用性を検証し、スコア上位 1% 選択時の活性化化合物濃縮率 (EF₁) が大きく向上することがわかった。

3) 量子化学(FMO)計算プロトコルの開発

FMO 法などの量子化学計算は、従来の分子力場に比べて、疎水部分の間に働く分散力やπ相互作用などを高精度で計算することが可能である。しかし、前処理や設定が煩雑であるために、多くの複合体構造に適用することは難しかった。我々の研究室では、計算の各過程を自動的かつ適切に行うことができるプロトコルを開発した。現在、開発したプロトコルを Pim1 に適用し、従来の分子力場に基づくスコアや MD シミュレーションだけでは活性を説明できないデータについて、FMO による相互作用エネルギーと溶媒和・脱溶媒和エネルギーを考慮した FMO-PB/SA スコアを新規に開発することによって活性差を説明できることがわかった。

