

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： PPI 界面の三次元構造に基づく PPI 化合物ライブラリー
2. 研究開発代表者： 古谷 利夫（ペプチドリーム株式会社 技術顧問）
3. 研究開発の成果

網羅的ゲノム研究の成果の一部として膨大な数のインタラクトームが報告され、その中には薬剤開発に有用な蛋白質間相互作用(PPI) 阻害の創薬標的が多数含まれていることが明らかになってきた。PPI 界面の特徴は広く浅く疎水的な環境である。一方、製薬企業が有する化合物ライブラリーは単一標的を対象とした結合ポケットが明確な場合を想定して、集められた分子量が高々400程度の低分子が中心であるため、PPI 阻害薬の探索には適していないものが多く、新たな PPI 阻害に特化した化合物ライブラリーに対するニーズが急速に高まってきた。そこで、本公募では5年間で15,000化合物の PPI 化合物ライブラリーを作製する課題が与えられた。

我々は、PPI 界面の三次元構造に基づく PPI 化合物ライブラリーの開発を提案した。具体的には、PPI 相互作用している蛋白質の PPI 界面の2次構造を調べてみると、約25%が α ヘリックスを介した相互作用であったことから、15,000化合物の25%に相当する約4,000化合物をこのタイプの PPI 化合物として、本年度と2年目の前半で新規に合成することとした。また、PPI 相互作用界面では特定の2次構造をとらない割合が約60%あるので、相互作用界面の配列の中に機能的に重要なモチーフを有する三次元構造ポケットを標的とする約6,000の阻害化合物を新規に合成する。この他、相互作用界面が α ヘリックス以外の2次構造を有する標的に対する約1,000の阻害化合物を新規合成し、これらの約11,000化合物の三次元構造に基づく主慣性モーメントの計算による三次元形状の多様性と化合物の溶解性と脂溶性を考慮して得られる約4,000化合物を合わせた15,000化合物から成るライブラリーを作製する。

本年度は時間的な制約から我々が以前解析した PPI 界面が α ヘリックスを介する相互作用となっている34標的タンパク質に対して、最新の K-Library2015-1 (3,337,251個のバーチャル化合物) を対象に Docking 計算により2,727化合物を選抜した。平成27年12月中旬から合成原料の確保できたものから順次合成に着手し、平成28年3月上旬までに1,500化合物の合成が完了し、3月末までに1,500化合物の LC/MS データで90%以上の純度があることを確認した。

本事業では2年間に6,000の新規化合物を DISC に提供することが要件となっていることから、2年目に残りの4,500化合物を新規合成する必要がある。したがって、今年度中に平成28年度に合成する化合物の一部を選抜しておく必要がある。そこで、今回新たに PPI 界面が α ヘリックスを介する相互作用となっている標的を探索したところ、従来解析の34標的の他に15標的を見出すことが出来た。また、本プロジェクトのためにバーチャル化合物ライブラリーが充実され、新たに K-Library2015-2 (約660万化合物) を対象に Docking 計算を行った。その結果、従来からの34標的から新たに2,663化合物を、新規に見出された15標的に対しては2,433化合物を選抜し、これら合計5,096化合物から、平成28年度前半に約2,500を新規に合成する。

以上の結果、平成27年度中に新規に1,500化合物を合成し計画を達成するとともに、平成28年度中に DISC に6,000化合物を提供するための合成化合物の選抜も順調に進めることが出来た。(1,436文字)