

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金  
(創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業) 補助事業成果報告書

## I. 基本情報

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）  
Platform Project for Supporting Drug Discovery and Life Science Research  
(Platform for Drug discovery, Informatics, and Structural life science)

補助事業課題名：（日本語）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  
（英語）Enhancement of docking technologies and in silico screening support based on structural informatics of protein-ligand complexes

補助事業担当者 （日本語）理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター  
チームリーダー 本間 光貴

所属 役職 氏名：（英語）Teruki Honma, Team Leader, RIKEN Center for Life Science Technologies

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

## II. 成果の概要（総括研究報告）

### ■ 支援

支援を行っているターゲット 13 種類に対して、PALLAS, MUSES, LAILAPS 等のシステムを用いて延べ 23 回のインシリコスクリーニングを実施し、IC<sub>50</sub> 値で 7.7 nM という非常に強い活性を示す化合物など、多くの阻害剤・活性化剤の発見に成功した。それらの成果について Science Translational Medicine 等へ 9 報の論文出版を行った。また、4 種類のターゲットにおいては、発見した化合物の活性・体内動態・安全性の向上を目指した設計支援も行い、設計が貢献する形で動物モデルにおける薬効を示す化合物に導くことに成功し、4 件について特許申請まで到達した。そのうち、1 件については米国で前臨床試験段階まで進んでいる。

### ■ 高度化

インシリコスクリーニングの基盤として、世界最大規模の 1 億 4600 万化合物を含む市販・文献公

知化合物データベースを整備した。このデータベースは単に化合物を収載するだけではなく、構造標準化、互変異性とプロトン化状態の発生、3次元構造化、配座探索、構造 fingerprint 計算値、納期情報、frequent hitter の情報などを含み、今後インシリコスクリーニングを進める上で非常に有用なものとなった。PALLAS については、計算効率の向上などの機能拡張を行い、5 種類のターゲットによる性能の評価を行い、いずれにおいても活性化化合物の濃縮率、X 線再現率などの主要なインシリコスクリーニングの精度を示す指標で従来の方法に比べて高い値を示した。溶媒効果を考慮した量子化学計算プロトコル (FMO-PBSA 法) の開発を実施した。FMO-PBSA 法は Pim1 等のターゲットの阻害剤を用いた検証で良好な活性予測性能を示した。以上の成果は、3 報の論文として出版した。

## ■ Support

We conducted a total of 23 in silico screen campaigns using PALLAS, MUSES, and LAILAPS systems for 13 targets, and succeeded in discovering many promising inhibitors and activators such as a compound showing very potent inhibitory activity ( $IC_{50}$ : 7.7 nM). Based on the achievements, we published 9 articles on popular Journals such as Science Translational Medicine. In addition, in four targets out of the 13 targets, subsequent drug design was performed aiming at improving the activity, in vivo efficacy, and safety of the discovered promising compounds. We succeeded in leading to compounds showing efficacy in animal models by contribution of our drug design and reached the four patent applications. One of them has entered to the preclinical testing stage in the United States.

## ■ Enhancement

As a compound source for in silico screening, an integrated commercially available and known compound database containing 146 million compounds, the world's largest scale, was prepared. This database not only contains the compound 2D structures but also contains structure standardization, optimization of tautomerism and protonation states, three-dimensional structure generation, conformational search, structure fingerprint calculations, delivery date information, frequent hitter information, and so on. It has become a very useful database for proceeding in silico screening in Japan. With respect to PALLAS, we extended the functions such as calculation efficiency and evaluated the performance with five proteins. In all the cases, the indicators regarding the accuracy of in silico screening such as Enrichment Factors and the X-ray recovery ratio showed significantly higher values in comparison with the conventional methods. We have developed quantum chemical calculation protocol (FMO-PBSA method) considering solvent effects. The FMO-PBSA method showed good activity prediction performance by verification using Pim1 inhibitors. The above results were published as three papers.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 件、国際誌 件)

1. Inaoka DK, Iida M, Tabuchi T, Honma T, Lee N, Hashimoto S, Matsuoka S, Kuranaga T, Sato K, Shiba T, Sakamoto K, Balogun EO, Suzuki S, Nara T, Rocha JR, Montanari, CA, Tanaka A, Inoue M, Kita K, Harada S. The Open Form Inducer Approach for Structure-Based Drug Design. PLoS ONE. 2016, 11(11), e0167078.
2. Inaoka DK, Shiba T, Sato D, Balogun EO, Sasaki T, Nagahama M, Oda M, Matsuoka S, Ohmori J, Honma T, Inoue M, Kita K, Harada S. Structural Insights into the Molecular Design of Flutolanil Derivatives Targeted for Fumarate Respiration of Parasite Mitochondria. Int J Mol Sci. 2015, 16(7), 15287-308.
3. Balogun EO, Inaoka DK, Shiba T, Kido Y, Tsuge C, Nara T, Aoki T, Honma T, Tanaka A, Inoue M, Matsuoka S, Michels PA, Kita K, Harada S. Molecular basis for the reverse reaction of African human trypanosomes glycerol kinase. Mol Microbiol. 2014, 94(6), 1315-29.
4. Niwa H, Mikuni J, Sasaki S, Tomabeche Y, Honda K, Ikeda M, Ohsawa N, Wakiyama M, Handa N, Shirouzu M, Honma T, Tanaka A, Yokoyama S. Crystal structures of the S6K1 kinase domain in complexes with inhibitors. J Struct Funct Genomics. 15(3), 153-64, 2014.
5. Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Iwabu M, Honma T, Hamagami KI, Matsuda K, Yamaguchi M, Tanabe H, Kimura-Someya T, Shirouzu M, Ogata H, Tokuyama K, Ueki K, Nagano T, Tanaka A, Yokoyama S, Kadowaki T. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. Nature, 2013, 503, 493-499.
6. Balogun EO, Inaoka DK, Shiba T, Kido Y, Nara T, Aoki T, Honma T, Tanaka A, Inoue M, Matsuoka S, Michels PA, Harada S, Kita K. Biochemical characterization of highly active Trypanosoma brucei gambiense glycerol kinase, a promising drug target. J Biochem. 2013, 154(1): 77-84.
7. Shiba T, Kid Y, Sakamoto K, Inaoka DK, Tsuge C, Tatsumi R, Takahashi G, Balogun EO, Nara T, Aoki T, Honma T, Tanaka A, Inoue M, Matsuoka S, Saimoto H, Moore AL, Harada S, Kita K. Structure of the trypanosome cyanide-insensitive alternative oxidase. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013, 110(12), 4580-5.
8. Saito Y, Yuki H, Kuratani M, Hashizume Y, Takagi S, Honma T, Tanaka A, Shirouzu M, Mikuni J, Handa N, Ogahara I, Sone A, Najima Y, Tomabeche Y, Wakiyama M, Uchida N, Tomizawa-Murasawa M, Kaneko A, Tanaka S, Suzuki N, Kajita H, Aoki Y, Ohara O, Shultz LD, Fukami T, Goto T, Taniguchi S, Yokoyama S, Ishikawa F. A pyrrolo-pyrimidine derivative targets human primary AML stem cells in vivo. Sci Transl Med 2013, 5(181): 181ra152.
9. Takaya D, Sato T, Yuki H, Sasaki S, Tanaka A, Yokoyama S, Honma T. Prediction of Ligand-Induced Structural Polymorphism of Receptor Interaction Sites Using Machine Learning. J Chem Inf Model, 2013, 53 (3), 704-716.

10. Sato T, Watanabe H, Tsuganezawa K, Yuki H, Mikuni J, Yoshikawa S, Kukimoto-Niino M, Fujimoto T, Terazawa Y, Wakiyama M, Kojima H, Okabe T, Nagano T, Shirouzu M, Yokoyama S, Tanaka A, Honma T. Identification of novel drug-resistant EGFR mutant inhibitors by in silico screening using comprehensive assessments of protein structures. *Bioorg. Med. Chem.* 2012, 20(12), 3756-67.
11. Nishikimi A, Uruno T, Duan X, Cao Q, Okamura Y, Saitoh T, Saito N, Sakaoka S, Du Y, Suenaga A, Kukimoto-Niino M, Miyano K, Gotoh K, Okabe T, Sanematsu F, Tanaka Y, Sumimoto H, Honma T, Yokoyama S, Nagano T, Kohda D, Kanai M, Fukui Y. Blockade of inflammatory responses by a small-molecule inhibitor of the Rac activator DOCK2. *Chem. Biol.* 2012, 19(4), 488-97.
12. Sato T, Yuki H, Takaya D, Sasaki S, Tanaka A, Honma T. Application of Support Vector Machine to Three-Dimensional Shape-Based Virtual Screening Using Comprehensive Three-Dimensional Molecular Shape Overlay with Known Inhibitors. *J Chem Inf Model.* 2012, 52(4), 1015-1026.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 創薬における計算生命科学：インフォマティクスとシミュレーションを融合したインシリコスクリーニングと設計, 本間光貴, 神戸大学遠隔講義・計算生命科学の基礎 III, 2016/12/13, 国内.
2. 分子動力学計算と量子化学計算を用いた化合物の CYP3A4 代謝部位予測 自由度のあるリガンドへの適用, 本間光貴, 幸 瞳, 日本薬物動態学会 第 31 回年会, 2016/10/13, 国内.
3. インフォマティクスとシミュレーションを融合したインシリコスクリーニング, 本間光貴, 神戸大学遠隔講義・計算生命科学の基礎 II, 2016/1/27, 国内.
4. FMO 法の創薬応用における課題と今後の展望, 本間光貴, 第二回 IPAB コンテスト「コンピュータで薬のタネを創る 2」発表会・表彰式, 2015/7, 国内.
5. 分子動力学計算と量子化学計算を用いた化合物の CYP3A4 代謝部位予測, 本間光貴, 幸 瞳, 日本薬物動態学会 第 30 回年会, 2015/11/14, 国内.
6. タンパク質-リガンド間ドッキング 現状と今後についての一考察, 本間光貴, 第一回 IPAB コンテスト「コンピュータで薬のタネを創る」発表会・表彰式, 2014/7/14, 国内.
7. 構造インフォマティクスに基づくインシリコ創薬, 本間光貴, ケミカルバイオロジー 新学術領域研究「天然物ケミカルバイオロジー」地区ミニシンポジウム, 2015/5/14, 国内.
8. タンパク質構造情報とリガンド情報を最大限活用したインシリコスクリーニングを目指して, 本間光貴, 第 5 回神戸大学統合研究拠点サロン, 2014/10, 国内.
9. 高難度ターゲットに対するインシリコスクリーニングの挑戦, 本間光貴, 第 87 回日本生化学会大会, 2014/10, 国内.
10. ChEMBL データに基づいた置換基・骨格変換アイデア創出システム, 本間光貴, CBI 学会 2013 年大会, 2013/10, 国内.
11. タンパク質-リガンド間相互作用記述子を用いた活性予測, 本間光貴, 構造活性フォーラム 2013/6, 国内.

12. 相互作用解析と構造インフォマティクスによるインシリコスクリーニング, 本間光貴, 第 13 回 IPAB シンポジウム, 2013, 国内.
13. タンパク質ーリガンド相互作用記述子を利用した医薬品設計と FMO への期待, 本間光貴, 生命医薬情報学連合大会 2012, 2012/10, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 医薬品設計の科学とコンピュータ, 本間光貴, 第 10 回スーパーコンピュータ「京」を知る集い, 2012/10/6, 国内.
2. インフォマティクスとシミュレーションを融合したインシリコ創薬, 本間光貴, 日本学術会議薬学委員会 生物系薬学分科会 シンポジウム, 2017/1/13, 国内.

(4) 特許出願

1. 特願 2015-027125
2. PCT/JP2016/055927
3. PCT/JP2013/070436
4. PCT/JP2014/076185
5. 特願 2016-254414