

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 創薬基盤推進事業
(英語) Research on Development of New Drugs

研究開発課題名： (日本語) PPI 界面の三次元構造に基づく PPI 化合物ライブラリー
(英語) PPI compound library based on the recognition of the 3D interface structure of PPI

研究開発担当者 (日本語) ペプチドリーム株式会社 技術顧問 古谷 利夫
所属 役職 氏名： (英語) PeptiDream Inc., Technical Advisor, Toshio Furuya

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)

・ 研究開発代表者による報告の場合

今年度は平成 27 年度に引き続き PPI 界面が α ヘリックスを対象に PPI を阻害する化合物を約 2,500 化合物合成し、PPI 界面にモチーフ配列を有する PPI 阻害化合物を約 2,000 合成する計画である。この計画に対して、今年度中に合成された化合物は α ヘリックスを対象に 2,625 化合物、モチーフを対象に 2,270 化合物の合計 4,895 化合物を合成することができ、計画を上回って達成することが出来た。PPI 標的の数は α ヘリックスについては平成 27 年度に解析を行い 49 標的で、モチーフを対象にした PPI 標的を中心に今年度解析した結果 40 標的であった。これらの標的の 3 次元構造を用いて、合成化合物の選抜を Docking 手法により、PPI 界面を構成する 3 次元構造にフィットする化合物をその時点での最新の K-library を対象に行った。因みに、最新の K-library2015-2 は平成 28 年 1 月版で 6,618,000 化合物である。

これらの化合物について、多様性の解析の一環として、立体的にどのような形状を持つかを、化合物の立体構造の原子座標から主慣性モーメント(PMI1、PMI2、および PMI3、ただし、 $PMI1 \leq PMI2 \leq PMI3$)を計算し、この主慣性モーメントをもとに、PMI3 に対する PMI1 および PMI2 の比(それぞれ、NPR1 および NPR2 とする)を、NPR1-NPR2 平面上にプロットすることで、立体構造の形状が棒状、円盤状、球状であるかを知ることができる。現状では、球状に近い化合物を意図的に選別している訳ではないの

で、棒状と円盤状の分布に沿った化合物が多いが、4年目以降で形状を考慮した選抜を行い、球状の化合物の割合を増やす計画である。

平成27年度分と平成28年度分あわせて6,395化合物を合成したが、これらの化合物情報(構造情報の他、プレート情報など)と、由来するPPI標的に関する情報を整理した。現時点では、リレーショナルデータベースにするほどの複雑さはないので、1分子1レコードのSDファイルに、年度毎PPI標的毎に化合物情報をまとめた。また、これらの情報から特に重要なものだけをHTMLファイル化し、WEBブラウザで参照できるようにした。次世代創薬シーズライブラリー事務局に6,395化合物とこれらの情報を記載したSDファイルを提供する予定である。

(英文)

In the continuation of previous year we planned to synthesize 2,500 compounds selecting from the recognition of the interface of three dimensional structure having r wlix mimetics and 2,000 compounds of motif mimetics respectively. For this plan, we could synthesize 2,625 compounds for α helix mimetics and 2,270 compounds for motif mimetics, then we were able to accomplish and exceed the plan in this fiscal year. In the course of selecting compounds we identified PPI target protein complexes by inspecting the 3 dimensional structures of PPI interfaces. As a result we could find 49 targets for α helix mimetics and 40 for motif mimetics respectively. We selected compounds by using docking approach against virtual library consisting of 6,618K compounds named K-Library developed by Kishida Chemicals.

We also analyzed the diversity of obtained compounds based on principal moment of inertia, PMI1, PMI2 and PMI3. Although we just calculated these parameters in this year, we will intend to correct the diversity of compound in terms of 3 dimensional shape in the later year.

Futhermore we constructed sd(structural data) file of each compound not only structural information and physicochemical data but also plate information and analytical data of MS at moment, since number of compounds are only 6,395. We will make relational database in the later years in this project.

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 0件、国際誌 0件)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし