

課題名 (タイトル) :

網羅的計算による高効率インシリコスクリーニングの実現

利用者氏名 : ○本間 光貴, 幸 瞳, 佐藤 朋広, 高谷 大輔, 佐々木 俊太, 服部 知秀, 渡邊 博文
理研での所属研究室名 : 横浜研究所 生命分子システム基盤研究領域

報告内容

1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

制御分子設計チームでは、各種の生命現象や疾患に関連するタンパク質に対して、その機能を制御するような低分子阻害剤を開発し、生命現象のメカニズムを解明する、あるいは新規の薬剤の開発へとつなげていくことを目的として研究を行っている。低分子阻害剤の探索研究において、分子ドッキング、類似化合物検索、機械学習などの手法はそれぞれ異なる観点から標的タンパク質に対する阻害活性を予測するため、複数の手法に基づく予測結果を適切に組み合わせることで、化合物データベースから効率的に低分子阻害剤を検出することが可能となる。現在市販されている化合物の数は 600 万にも及び、それら全てに対して複数の手法を用いた計算を実行するためには多くの演算資源が必要である。RICC システムを利用することで、本グループで低分子阻害剤を探索中の標的タンパク質に対してより詳細な解析が可能となり、有用な低分子阻害剤の発見につながることを期待される。

2. 具体的な利用内容、計算方法

本年度は、RICC を利用して

1. 低分子形状相補性計算を用いたエピゲノムターゲット阻害剤の探索
2. 一般利用課題に関する量子化学計算の計算時間の見積もり

を行った。

創薬医療技術基盤プログラムの一環として取り組んでいるエピゲノムターゲットの新規低分子阻害剤探索研究において、RICC を用いて 600 万の市販化合物ライブラリーに対して既知阻害剤との形状相補性を網羅的に計算した。本解析の結果予測された化合物から 100 化合物を購入し、生化学アッセイを行ったところ、標的タンパク質

に対する IC_{50} 値が $20 \mu M$ 以下となる新規阻害剤を 5 化合物発見することに成功した。

現在実行中の一般利用課題「新規ドッキングスコア関数開発のための量子化学計算によるアミノ酸残基・プローブ分子間相互作用エネルギーの評価」に関して、Gaussian09 を用いたプローブ分子・アミノ酸残基間相互作用エネルギー計算について、計算時間見積を行った。

3. まとめ

RICC の利用によって、低分子形状相補性計算をはじめ、計算量が大きく研究室の計算資源を圧迫することの多かった解析手法を活用することができた。エピゲノムターゲットの阻害剤探索研究においては RICC を用いた解析から新規阻害剤を発見することに成功しており、今後も当研究室で取り組んでいるさまざまな標的タンパク質を対象とした低分子阻害剤探索研究において同様の成果を上げることが期待される。

4. 今後の計画・展望

本年度用いた解析手法に加えて、分子ドッキング計算の実行、SVM 以外の統計手法の計算などを RICC 上で実行できるよう環境の整備を行う。本研究室の主要テーマである低分子阻害剤の探索研究において、RICC を利用することで新たな解析手法を検証したり、複数の標的タンパク質に関して研究を進める際に計算機の不足による研究速度の鈍化が低減されることなどが期待される。

5. RICC の継続利用を希望の場合は、これまで利用した状況 (どの程度研究が進んだか、研究においてどこまで計算出来て、何が出来ていないか) や、継続して利用する際に行う具体的な内容

本年度は、従来研究室内の研究機で実行していたプログラムを RICC 上で実行できるよう環境を整備し、少数の標的タンパク質で動作を検証しつつ利用するにとどまった。当研究グループでは現

在 10 以上の標的タンパク質に関して解析を進めている。本年度の成果として整備された計算環境を利用することで、来年度はさらに多くの標的タンパク質に対して分子動力学法など計算量的にコストの大きい解析手法を用いることが可能になり、より効率的に低分子阻害剤の探索などが可能になると期待している。

6. 利用研究成果が無かった場合の理由

創薬医療技術基盤プログラムは研究成果の特許化を目指しているため、関連する研究について本年度の外部発表を行うことはできなかった。また、昨年度実施した SVM を用いた誘導適合予測手法に関しては現在論文を執筆しており、2012 年度第 1 四半期での投稿を予定している。