

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, 津田 和実, 渡邊 博文

所属 : 横浜研究所 生命分子システム基盤研究領域 制御分子設計研究チーム

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低分子阻害剤や非天然の修飾核酸などを開発し、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。また、核酸については、アンチセンス RNA や、RNA アプタマー、siRNA など、低分子によって阻害することが難しいターゲットに対する新薬を開発することが期待できるため、その安定性や活性値を計算により評価することは、新たな医薬品を開発するために重要な意味を持つ。
2. 具体的な利用内容、計算方法
本年度は、非天然修飾核酸の 2 重鎖形成の安定性を評価する古典分子動力学(MD)計算に対する条件検討を行った。修飾核酸は実験値が得られている ISIS 社が開発した 10 種類の 2'酸素修飾核酸を使用した。MD トラジェクトリーから得られた塩基部分の構造揺らぎの大きさから安定性の指標である Tm 値を計算した。
3. 結果
修飾部分に電荷をもつ場合を除いて実験値を比較的良好に再現することができた。また、先行研究にあった平衡化条件に比べて、重原子に関する拘束を徐々に弱くすることで、Tm 値の誤差を小さくすることができた。
4. まとめ
RICC の利用は、分子動力学法による非天然の修飾核酸の安定性評価の条件検討に有用であった。修飾部分に電荷を持たない核酸に対しては、実験をまずまず再現する計算プロトコルを見出すことができた。今後は、確立した計算プロトコルによる修飾核酸の選抜が期待できる。
5. 今後の計画・展望
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。また、非天然修飾核酸については、確立したプロトコルによる有望な修飾核酸の選抜及び、力場パラメータの改良や、緩和プロトコルの改良により、さらなる精度の向上を図る予定である。