

株式会社レベルファイブ スポンサーセッション

再び注目される CADD 一次世代実験技術の促す合理的分子設計—

日時： 10月29日(木) 15:30-17:00

会場： タワーホール船堀 2階 福寿桃源

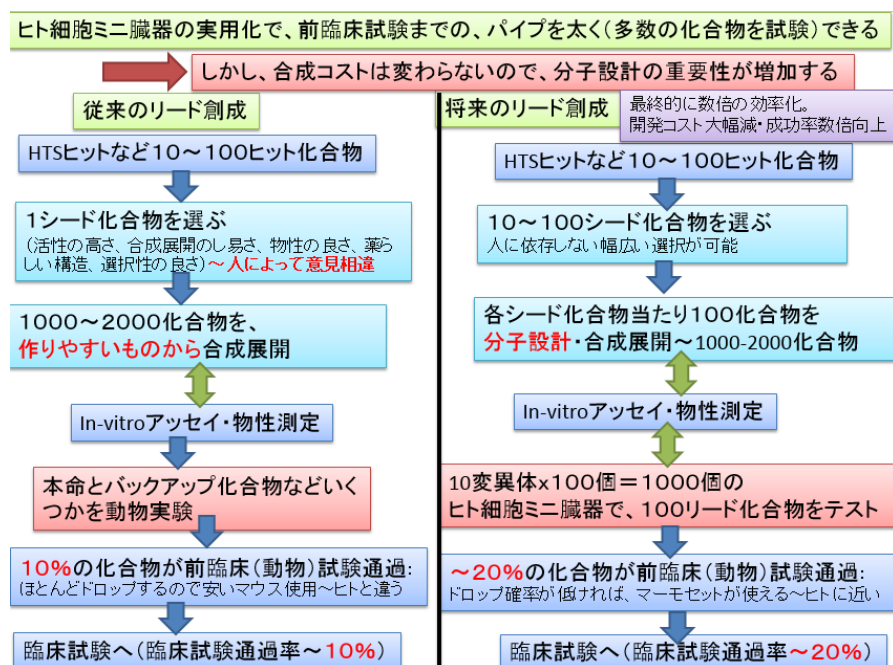
司会： 福西 快文 (産業技術総合研究所)

アシスタント： 中村 真夕 (株式会社レベルファイブ)

プログラム

- 15:30~15:45 「分子設計のための合成容易性の予測—創薬支援ソフトウェア myPresto 新機能」
福西 快文 産業技術総合研究所 創薬分子プロファイリング研究センター
- 15:45~16:15 「分子シミュレーションを活用した創薬支援」
広川 貴次 産業技術総合研究所 創薬分子プロファイリング研究センター
- 16:15~16:30 「クラウドを利用した次世代創薬支援トータルソリューション— MolGate/MolSpace/MolDesk」 ~スポンサー発表~
- 16:30~17:00 「FragmentX: 大規模なタンパク質-リガンド複合体の X線結晶構造を基にした 3次元相互作用辞書の構築と分子設計への応用」
藤 秀義 アステラス製薬株式会社

セッションの主旨

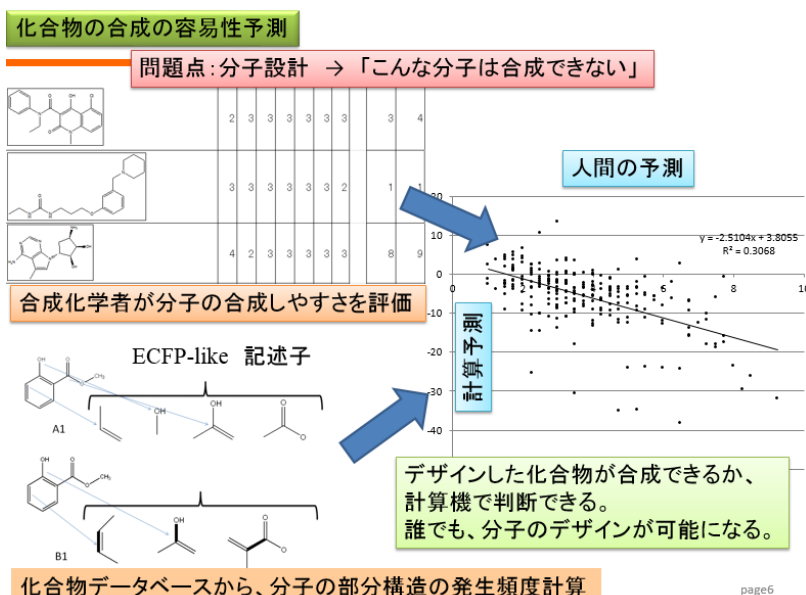


合理的分子設計が、新しい技術を加えて復権する時が来た。iPS細胞技術、チップ技術で、7mmの“ミニ脳”を数十個も同時作成できるが、これら技術により物質特許を押さえる分子設計技術の重要性が再認識されるだろう。薬物スクリーニングから多数のヒット化合物を得ても、前臨床試験が高コスト・低スループット

のためリード展開する候補を1-2化合物に絞り込まざるを得なかった。しかし、3Dプリンターでチップ上に流路で連結された複数のミニ臓器を構築し、個体をモデル化することで、前臨床試験を安価・ハイスループットに代替可能となった。これは、多数のリード化合物をテストできることを意味する。1シード化合物からの合成展開を従来の1千から100化合物に抑えれば、従来の10倍のリード化合物を量産できる。前臨床試験を通過して上市する確率は従来は1%だが、前臨床に送り込めるリードが10倍になれば、その確率は10%になり、1パイプラインの承認の確率が増大し、アッセイ系構築など基礎研究の時間、コスト、人材の無駄が大幅に削減される。この技術革新により、分子設計が創薬ボトルネックとなり、研究の中心課題になるだろう。

① 分子設計のための合成容易性の予測-創薬支援ソフトウェア myPresto 新機能 - 福西快文(産業技術総合研究所)

シードの選択、分子の設計は、いまだ開発者の感性による部分が多く、周辺情報、歴史的な経緯などを総合的に考慮して行われる。次の問題は、デザイン化合物が合成できるか?という問題である。化合物の合成経路予測は、1970年代から研究され、船津先生のAIPHOSなどの研究がある。しかし、合成経路データベースには誤りもあり、時々刻々と入手可能な化合物は変化する。有機合成反応は数十万反応もデータベースに登録されているが、一人の有機合成化学者が生涯で手掛ける反応機構は平均200種類、一人で合成経路



を設計するときに思いつく反応は70種類と言われる。つまり、原理的な合成可否、という問題と、実際に容易に合成できるか、という問題は別である。合成容易性予測は、近年実用レベルに達した。既に報告例が数例あるが、市販されている合成容易性予測ソフトは、SYLVIAとmyPresto/MolDesk*の2つである。合成容易性予測の原理、性能について紹介する。

*Y. Fukunishi, et al. Prediction of synthetic accessibility based on commercially available compound databases. J. Chem. Inf. Model. 54, 3259-3267 (2014).

② 分子シミュレーションを活用した創薬支援 - 広川貴次(産業技術総合研究所)

バイオインフォマティクスやケモインフォマティクスを創薬支援に活用する際に重要なことは、必要な要素技術の選定と統合化、活用するタイミング、実験情報と照らし合わせた適切な解像度の設定ではないかと考えている。本発表では、これまで創薬等支援プラットフォーム事業を通じて実施した創薬支援内容について、分子シミュレーション、特に分子動力学シミュレーションを活用した事例について紹介したい。

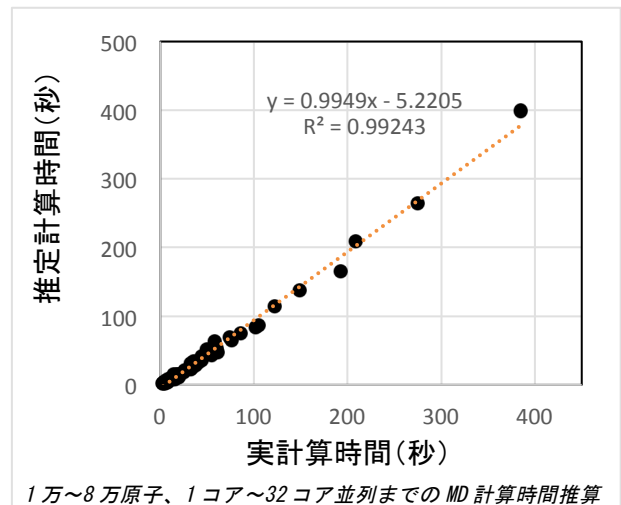
(参考文献)

- Yamano K. et al., "Site-specific Interaction Mapping of Phosphorylated Ubiquitin to Uncover Parkin Activation", J. Biol. Chem., in press.
- Asamitsu K. et al., "Molecular dynamics simulation and experimental verification of the interaction between cyclin T1 and HIV-1 Tat proteins", PLoS One, 2015, 10(3), e0119451.
- Satoh T. et al., "Mode of substrate recognition by the Josephin domain of ataxin-3, which has an endo-type deubiquitinase activity", FEBS Lett., 2014, 588, 4422-4430.
- Doi T. et al., " Total synthesis and characterization of thielocin B1 as a protein-protein interaction inhibitor of PAC3 homodimer", Chemical Science, 2014, 5, 1860-1868.

③ クラウドを利用した次世代創薬支援トータルソリューション-MolGate/MolSpace/MolDesk - スポンサー発表

クラウド、高速 GPU 演算、低価格・高性能 CADD 計算 -今日の創薬における世界的競争に打ち勝つために必要な技術を網羅する3つのソリューション: 簡単・低価格の革新的な創薬オールインワンパッケージ「MolSpace」、CPUの30倍の速度で計算できるGPUをネットで簡単に利用する「MolGate」、最新インシリコ創薬技術をデスクトップPCで実現する「MolDesk」。

創薬計算での系のサイズと計算コストの推算、計算から化合物発注・実験までの手順とコスト見積もり法などを紹介する。



④ FragmentX: 大規模なタンパク質-リガンド複合体のX線結晶構造を基にした3次元相互作用辞書の構築と分子設計への応用 - 藤 秀義(アステラス製薬株式会社)

タンパク質の立体構造を基にした薬物設計は、標的となるタンパク質のポケットに結合する様々な化合物との複合体構造を解析し、タンパク質-リガンド間の相互作用を明らかにすることによって、短期間かつ効率的な創薬研究を可能とする。アステラス製薬では、当社独自のハイスループット化されたX線結晶構造解析手法を用いて、これまで約1万個のタンパク質-リガンド複合体構造を解明してきた。複合体構造の中には、タンパク質-リガンド間の多種多様な相互作用情報が含まれており、年々増加する膨大な情報をいかにして分子設計に応用するかが重要な課題であった。本課題を解決するために、タンパク質-リガンド複合体構造中の3次元相互作用情報を網羅的に抽出し、相互作用辞書を構築するシステムFragmentXを開発した。新たな標的タンパク質に対して、相互作用辞書の情報をタンパク質のポケットに当てはめることで分子設計を可能とする。

