

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

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. 分子動力学計算
2. 低分子形状相補性計算
3. Support vector machine (SVM) による機械学習を計算する環境を整備し、研究に利用した。ソフトウェアとしては、分子動力学計算には AMBER10、低分子形状相補性計算には ROCS、SVM には SVM^{light} を用いた。

分子動力学計算は、DOCK2 と CAMKK2 の 2 つのタンパク質を標的として行った。DOCK2 に関しては低分子結合部位の熱力学的運動を予測した。CAMKK2 は現在知られている唯一の X 線結晶構造に残基欠損があったため、欠損領域を補完する際

にエネルギー的に安定な構造を求めるために分子動力学計算を行った。

形状相補性計算は、アフリカ眠り病を媒介する寄生虫であるトリパノソーマ原虫のグリセロールリン酸化酵素に対する阻害剤探索研究において、既知阻害剤にと相補的な形状を持ち、阻害活性が期待できる化合物を探索する目的で使用した。

タンパク質の構造が低分子の結合によって変化する現象は誘導適合と呼ばれ、タンパク質のシグナル伝達、および低分子の認識する際に重要な役割を果たしている。本課題では、SVM を用いてタンパク質の立体構造から誘導適合が起こる位置を予測するモデルを構築した。SVM の学習は、パラメータ最適化計算のため多くの計算時間を要する。RICC を利用することで多くの計算条件の検討が可能となる。

3. 結果

1. 分子動力学計算

DOCK2 タンパク質の低分子結合部位の熱運動を予測した結果、結合部位は比較的熱による揺らぎが大きいことが解明された。本解析によって予測された DOCK2 立体構造を用いて分子ドッキングを行い、新規阻害剤の候補となる化合物を選択した。CAMKK2 は残基欠損を補完したモデルの構築に成功し、現在その結果を解析中である。

2. トリパノソーマ原虫のグリセロールリン酸化酵素に対する阻害剤探索研究において、RICC を用いて形状相補性を計算することで、600 万の市販化合物ライブラリーに対して約 43 時間で既知阻害剤との形状相補性網羅的に計算することができた。本解析の結果予測された化合物に関しては、来年度にグリセロールリン酸化酵素に対する阻害活性を測定する予定である。

3. 誘導適合を予測する新規手法の開発において、

平成 22 年度 RICC 利用報告書

RICC を利用することで多くの計算条件の検討し、最適なパラメータを得ることができた。構築した予測モデルは検証用データセットにおいて高い予測精度を示した。本結果は新たな誘導適合予測方法として発表を予定しており、現在論文を執筆している。

4. まとめ

RICC を利用することで、分子動力学計算をはじめ、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環境が整った。来年度には本年度 RICC を用いて行った低分子阻害剤探索研究の実験的結果が得られることが期待でき、RICC を用いた大規模計算の有用性を検証することが可能になるとと思われる。

5. 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。

6. 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おる。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。

7. 利用研究成果が無かった場合の理由

本年度は RICC の利用開始が 8 月となったこともあり、利用成果を外部発表するには至らなかった。SVM を用いた誘導適合予測手法に関しては現

在論文を執筆している。また、各種標的タンパク質に対する低分子阻害剤探索研究については本年度に RICC を用いて選択した化合物に関して来年度は実際に標的に対する阻害活性を測定することが予定されており、創薬候補化合物の発見など、多くの成果が期待できると考えている。また、次年度は、創薬・医療技術基盤プログラムとしての利用を考えており、その場合の成果は、論文などの発表ではなく、特許の出願、企業とのアライアンスやライセンスアウトの成功という形となる。（これらの創薬・医療技術プログラムへの貢献は様式 H-2 には記載できない可能性が高い）