

構造データベースを活用したインシリコ創薬支援研究

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 研究チーム長

インシリコ創薬には、化合物の情報に基づく Ligand-based drug design (LBDD) とタンパク質立体構造情報に基づく Structure-based drug design (SBDD) があり、それぞれの長所を生かしながら、創薬研究の現場で用いられている。近年では、急増するタンパク質立体構造解析技術の発展により、創薬標的タンパク質の構造生物学データを起点とした SBDD による創薬支援研究が本格的に促進されている。しかし、構造生物学データの中には、特定の条件や環境に依存した構造情報により、そのままのデータでは創薬へ適用が難しいものがある。インシリコ創薬技術は、このような問題を補完できる技術であり、構造生物データと融合させることで、より高度な医薬品分子候補化合物の探索・設計が実現可能となる。

SBDD は、タンパク質-化合物相互作用様式によって “Lock and key model”、“Pre-existing equilibrium model”、“Induce-fit model”、“Cryptic-site binding model”、“Protein-protein interaction”、“Ligand binding pathway” に分類され、それぞれの難易度に応じて、インシリコ創薬の要素技術であるドッキング計算(タンパク質-タンパク質、タンパク質-低分子)や分子動力学(MD)計算を統合して活用することが鍵となる。例えば、タンパク質立体構造データを活用したタンパク質-タンパク質ドッキング計算等の新しいインシリコ創薬技術によるタンパク質-タンパク質相互作用の制御化合物の探索が実現されれば、枯渇している創薬標的タンパク質の拡大が期待できる。

本発表では、構造データベースを活用した、初期肺腺癌における標的タンパク質間相互作用阻害薬探索の事例について紹介する。実施内容としては、標的タンパク質である SFN と SKP1 の立体構造を PDB より取得し、タンパク質-タンパク質ドッキング計算で SFN-SKP1 複合体を予測した。次に、SFN タンパク質内の SKP1 結合部位周辺に存在するポケットのドラッグアビリティをコンピュータで評価し、低分子結合が可能であると判断した。この結果に基づき、SKP1 と競合する医薬品候補となりうる小分子化合物を、既存薬データベース DrugBank からインシリコスクリーニングし、候補化合物の同定を行った。候補化合物は、共同研究先の筑波大学で様々な生化学実験で評価が行われ、その結果、2つの既存薬において特に強い阻害活性を持ち、さらにヌードマウスを用いた腫瘍抑制効果を有することが確認できた。現在、開発元の製薬会社と共にドラッグリポジショニングとしての可能性を検討している。様々な構造データベースとインシリコ技術を活用した成果といえる。

