



研究領域名 マルチスケールな生理作用の因数分解基盤構築

筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・助教

さいとう つよし
齊藤 毅

領域番号: 21B209 研究者番号: 80609933

【本研究領域の目的】

本研究領域では、次世代の「理論的創薬」を見据えた創薬関連研究のデジタル化に変革を起こすべく、分子から個体までのスケール横断的な統合情報を収集する「センサー」として機能する「生理作用の因数分解」技術基盤の構築を目指す。

従来法に基づく創薬研究は、経験則に基づいた手探りのアプローチに依存しており、多数の分子を用いて「入力」を試行するものの、その「出力」の評価は一次元的な数値情報に止まり、神経システムを含めた多次元的な情報を有効活用できていない。一方で、近年盛んに取り沙汰される「AI/デジタル創薬」において、その成否は往々にして教師データの「質」が握っており、上述のような低次元の情報だけでは複雑な生体作用をデジタル化し、創薬関連研究に結びつけることは極めて困難である。本研究領域では、分子、細胞、個体の各スケールにおける高次元な情報を効率的に取得し、薬物創製へと結び付ける一連の統合プラットフォームを確立すべく、分子レベル:「タンパク質複合体の迅速構造解析技術」(A01 班 寿野・関西医大、藤田・京都大)、細胞レベル:「細胞内シグナル伝達の網羅的解析技術」(A02 班 井上・東北大)、個体レベル:「薬物刺激依存性な神経細胞群の標識技術」(A03 班 櫻井・筑波大) からなる独自性の高い分析技術と領域代表 (A04 班 齊藤・筑波大) らが保有するユニークな作用を持つリガンド群を掛け合わせることで上述した技術基盤の構築に挑戦する。学術変革領域研究 (B) においては、市販の薬物の30%が標的としている G タンパク質共役型受容体 (GPCR)、特にオピオイド受容体に焦点を当て、技術開発及びコンセプト実証を行う。

【本研究領域の内容】

1. 生理作用に対応するシグナル因子の同定とタンパク質複合体構造の取得

異なる生理作用を有することを見出しているリガンド群を、細胞内シグナル網羅的解析技術を用いて評価し、作用に紐づく支配的シグナル因子を明らかにする。また、同定したシグナル因子とリガンド、GPCR の三者シグナル複合体の構造解析を行うことで、リガンドに応じたシグナル因子との結合様式を明らかにする。また、迅速なタンパク質構造解析を実現するため、化学構造体へのタンパク質包接技術を利用した新しい構造安定化手法の開発にも挑戦する。

2. 生理作用を引き起こす脳部位、神経回路の解明

上述のリガンド群をマウスに投与し、作用を發揮している中間段階の脳を取り出し、各種リガンドに

より活性化する神経細胞群を同定する。リガンドによって活性化する神経細胞群は、神経活動依存的な標識法で標識し、操作することで、作用に直接関与する神経細胞群を特定し、細胞内シグナル因子と作用の因果関係を検証する。

3. 生理作用を選択的に惹起するリガンドの創製

モルヒナン骨格を共通骨格として三次元構造的に多様なフォーカスライブラリーを構築し、細胞内シグナル網羅的解析技術により構造-シグナル相関を取得する。また、構造解析により得た精密構造データを元に、分子動力学シミュレーション法を応用することで膜受容体複合体がどのような動きにより選択的なシグナル伝達をしているのかを解明する。この計算情報とシグナル相関情報と構造解析データを統合することで単一の生理作用を選択的に惹起する相互作用様式を同定するとともに、特定の生理作用を誘導する合理的なリガンドの創製を行う。

【期待される成果と意義】

本課題を通じて、オピオイド受容体に関する作用・構造・シグナル・神経回路が互いに紐付いた、これまでにない網羅的かつ高品質な情報を取得することが可能となる。この成果を情報科学と連携させることで、デジタル上で生理作用を再構築し、逆算的に作用や標的を高精度で予測するシステムの構築に貢献する。この技術を軸にして、標的受容体やリガンド種を変化させることで、今まで明らかとなつてこなかった生理作用を解明する新たなプラットフォームとして機能することが期待され、望む作用から薬物を創製する新たな逆算的創薬 (Reverse drug discovery) 分野の創出が期待できる。さらに、これまで *in silico* 薬物設計が困難であった動的に機能を発現するタンパク質を標的とする創薬において、作用に紐づく意味のある構造情報の取得から逆算的に分子設計する手法は今までにない合理的な分子設計原理を切り開くと考えられる。

【キーワード】

G タンパク質共役型受容体 (GPCR)、オピオイド、Cryo-EM SPA、超分子多面体ケージ、細胞内シグナル伝達、神経科学、逆算的創薬

【領域設定期間と研究経費】

令和3年度－5年度
105,000 千円

【ホームページ等】

作成中