

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19140

研究課題名(和文) 分子動力学計算を駆使した脂肪酸を用いた多様な生物活性構造の創出手法の開拓

研究課題名(英文) MD-driven design of surrogates of flexible endogenous fatty acids

研究代表者

大和田 智彦(Ohwada, Tomohiko)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・教授

研究者番号：20177025

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文)：多数のコンフォメーションを取る脂肪酸を動的構造ライブラリーと見なし1つの分子が持つ多様な構造を利用する。分子動力学計算を用い、その中の特定のコンフォメーションを構造固定化した分子を構築し、その構造固定化分子が各受容体に対応する生物活性コンフォメーションである可能性を検証することを目的とする。脂肪酸の代表構造を表すための構造固定化合物(サロゲート)の探索として、化学的な直感でデザインしたサロゲートは脂肪酸が関与する膜タンパク質の活性化を測定したところ、化学的な直感でデザインしたサロゲートの中に脂肪酸と類似の活性を示す化合物があることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

創薬シード化合物を発見するために多数の無関係な化合物が集められ、ライブラリーとして用いられているが過去30年以上にわたる知見の蓄積によって、無関係な化合物の関係性の質が重要であると認識されるようになった。このライブラリー概念は生きずまり、新たな化合物空間が求められている。本研究は、自由度の高い分子が提供する構造空間こそが重要であることを示しつつある。創薬手法にあたらな方法論を提出する萌芽的な研究である。

研究成果の概要(英文)：In the case of flexible bio-active molecules, conformation accessible space is a collection of various conformations, one of which may be responsible for bio-activity. Suppose we can freeze the conformation into one conformer by using designed molecules, conformation accessible space can be regarded as a library of various compounds which are expected to show a selected bio-activity. We apply this new idea to fatty acids. Fatty acids are known to show various bio-activities, but the responsible conformation has been little discussed. We showed in this project that intuition-derived conformation-constrained compounds showed a selected bio-activity, which can be proposed to a responsible conformation for this bio-activity.

研究分野：創薬科学、有機化学

キーワード：分子動力学 脂肪酸 構造固定 膜タンパク質 化合物ライブラリー

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

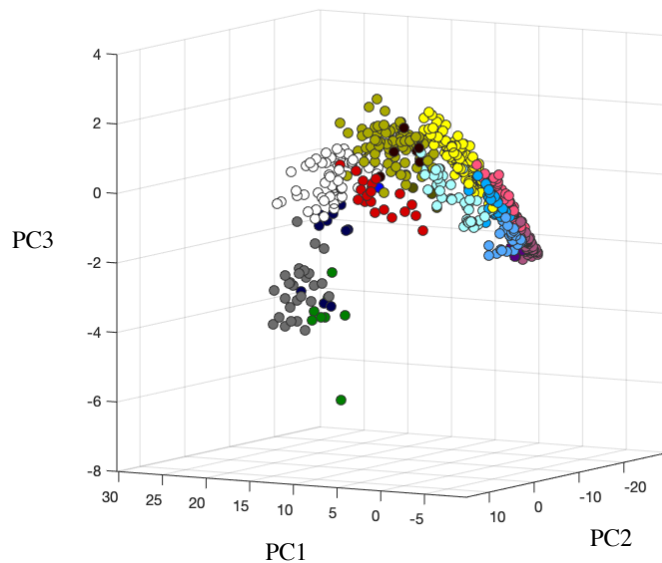
脂肪酸は $\omega$ -3 と  $\omega$ -6 で作用が異なるという報告が散見される。 $\omega$ -3 脂肪酸である DHA や EPA のサプリメントは販売されているが、 $\omega$ -6 脂肪酸である ARA は違う。脂肪酸は全長の炭素数、二重結合の数、二重結合の位置、通常は Z 体であるが E 体を含むため炭素-炭素二重結合の幾何異性の区別など高い構造ダイバーシティを有している。脂肪酸の構造ダイバーシティとはこのような幾何異性や炭素数の違いによる分子式のダイバーシティを意味するだけでなく、1 種類の脂肪酸についても、結合回転に基づく多数のコンフォメーションが存在する事を指している。サプリメントだけではなく、脂肪酸そのもの、あるいは脂肪酸を部分構造として持つ内因性リガンドが存在し、対応する受容体タンパク質が存在している。脂肪酸が生体内シグナル伝達機構の一端に関与しているのは確実である。脂肪酸の構造を利用し立体配座を固定した分子を合理的に設計合成すれば、医薬品のような生理活性機能を有する物質創製につながるはずである。

### 2. 研究の目的

本研究の挑戦的なところは、**data mining** などの技術を学びながら実施しないと行けない点である。回転しやすいアリル位炭素-炭素一重結合に由来する不飽和長鎖脂肪酸の多数のコンフォメーションを収集し分類し、特定構造を再現する代替構造分子設計法を確立し、脂肪酸の生物活性コンフォメーションを解明することは可能か。と言う問いである。柔軟性にとんだ DHA などの不飽和脂肪酸のコンフォメーション空間を網羅的に MD によって収集し類似性で分類し、その代表構造を有機合成化学として立案設計したい。

### 3. 研究の方法

溶媒や膜中、受容体結合サイト内等の様々な周辺環境で脂肪酸 (DHA:ドコサヘキサエン酸) の長時間 MD やレプリカ交換、メタダイナミクス計算を実施する。構造探索の網羅性が重要であり、複数の計算理論を実施・比較する。構造を類似性で分類し、各小分類から複数の代表構造を選択する。特に DHA について研究し、方法論の妥当性を検討する。約 30 個の立体配座固定型化合物を合成し検証したところ、代表構造の固定化の過程は科学者の勘におおいに依存することがわかった。どのような手法で加速的に構造のサンプリングを行い、クラスタリングを行い、どのような記述子で 3 次元化するかを試行錯誤を繰り返した。固定した構造がいくつかの代表構造に対応する事が判明した。これらの分子デザインはいまだ経験的であり、この打開法の研究をすべきと考えて居る。今後の展開としては、実施は出来なかった生物活性の測定の実施と、生物活性と構造との相関を研究することである。活性構造候補が多数ある場合はより選択的な構造選択を起こす分子をデザインして、合成、活性評価、計算を繰り返す。



DHA のコンフォメーションの分類（主成分解析の場合）

#### 4. 研究成果

多数のコンフォメーションを取る脂肪酸を動的構造ライブラリーと見なし1つの分子が持つ多様な構造を利用する。分子動力学計算を用い、その中の特定のコンフォメーションを構造固定化した分子を構築し、その構造固定化分子が各受容体に対応する生物活性コンフォメーションである可能性を検証することを目的とする。脂肪酸の代表構造を表すための構造固定化合物(サロゲート)の探索として、化学的な直感でデザインしたサロゲートは脂肪酸が関与する膜タンパク質の活性化を測定したところ、化学的な直感でデザインしたサロゲートの中に脂肪酸と類似の活性を示す化合物があることが判明した。

DHA の取り得るコンフォメーションをサンプリングして主成分解析により分類することに成功した。この方法論をさらに他の脂肪酸に拡張する。サンプルしたコンフォメーションの分類法は他にもあるので適用する。主成分解析の問題は主成分の意味づけにあり、また他の脂肪酸との比較は困難である。本研究の発想の正しさを証明しつつあるので、この研究課題をさらに推進したい。

#### 学会発表

- 1) 第47回構造活性相関シンポジウム(熊本市民会館・熊本) 2019年12月12日(木)～13日(金)内在性脂肪酸と脂肪酸アナログの立体配座の比較 ○Mian Wu 1、佐山美紗 1、佐藤薫 2、高橋華奈子 2、尾谷優子 1、大和田智彦 1(1 東大院薬、2 国立衛研)
- 2) 第63回日本薬学会関東支部大会 (北里大学薬学部・東京) 2019年9月14日口頭発表 C-04 内在性脂肪酸と有機合成したアナログの立体配座の比較 ○Mian Wu、佐山美紗、尾谷優子、大和田智彦(東大院薬)  
本発表は第63回日本薬学会関東支部大会優秀口頭発表賞を受賞しました。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Mian Wu、佐山美紗、佐藤薫、高橋華奈子、尾谷優子、大和田智彦
2. 発表標題 内在性脂肪酸と脂肪酸アナログの立体配座の比較
3. 学会等名 第47回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mian Wu、佐山美紗、尾谷優子、大和田智彦
2. 発表標題 内在性脂肪酸と有機合成したアナログの立体配座の比較
3. 学会等名 第63回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考