

平成22年 6月 8日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2007～2008

課題番号：19710173

研究課題名（和文）in silico 創薬スクリーニングのためのドッキング評価関数の開発

研究課題名（英文）Development of docking scoring functions for in silico screening

研究代表

小野寺 賢司（Onodera Kenji）

東京大学・生産技術研究所・助教

研究者番号：30391907

研究成果の概要（和文）：本研究では、in silico スクリーニングの精度向上のため、ドッキング評価関数の開発を行った。開発されたドッキング評価関数は従来の2倍の正答率が得られた。

研究成果の概要（英文）：This research is committed to develop docking scoring function for in silico screening. The docking scoring function show twice better percentage to find the correct ligands compared to their default scoring functions.

交付決定額

（金額単位：円）

|        | 直接経費       | 間接経費     | 合計         |
|--------|------------|----------|------------|
| 2007年度 | 1,800,000円 | 0円       | 1,800,000円 |
| 2008年度 | 1,200,000円 | 360,000円 | 1,560,000円 |
| 年度     |            |          |            |
| 年度     |            |          |            |
| 年度     |            |          |            |
| 総計     | 3,000,000円 | 360,000円 | 3,360,000円 |

研究分野：応用ゲノム科学

科研費の分科・細目：ゲノム情報科学

キーワード：創薬、ドッキング、データベース

## 1. 研究開始当初の背景

新薬を開発するに当たって、疾病に関連する標的タンパク質に対して新薬候補となる低分子化合物との結合親和性をコンピューターシミュレーションによって結合予測・選別を行うことは、これからの時代の新薬開発に掛かる時間を短縮するのみではなく、オーダーメイド医療と呼ばれる個人個人のDNA型に合わせて副作用の少ない高機能な薬を開発するために重要である。

研究開始の段階では、標的タンパク複合体と低分子化合物との複合体構造予測は、十分な精度での予測が可能であったが、これを創

薬の目的でスクリーニングに使用したとき、わずかな結合予測結果の違いが大きなドッキングスコアの差として現れてしまうなど、in silico スクリーニングに応用したとき、ドッキング評価関数の精度が問題であった。

## 2. 研究の目的

よって、本研究ではコンピューターシミュレーションによる低分子化合物と標的タンパク質の複合体予測から、薬となりうる結合親和力の高い低分子化合物をスクリーニングすることを支援するため、高精度なドッキング評価関数の開発を行うこととした。

### 3. 研究の方法

開発には、約 2000 の低分子化合物と約 133 の標的タンパク質を総当りで複合体予測を行い。そのデータを基に評価関数の最適な重みパラメータを、グリッド法を用いて決定した。また、アミノアシル合成酵素等の活性試験を行い、シミュレーションに依らない実測値を得ることにより、開発する評価関数の精度確認・精度向上に利用できるようにした。

### 4. 研究成果

パラメータを最適化し開発した評価関数は、従来のドッキング評価関数と比べ 1.5 倍以上の正答率で、正解となる低分子化合物を見つけ出すことができることがわかった。また、最適化を行った複数の評価関数を組み合わせることによって、従来の約 2 倍の正答率が得られ、これによって、活性のある化合物を選び出すチャンスを増やすことができる。創薬スクリーニングの精度の向上によって、創薬研究にかかるコストを低下させることができる。多額の開発資金がかかるためにあまり行われていない、患者が少ない、より稀な病気に対する新薬も開発することができるようになってほしいと考える。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

① Onodera K, Kamijo S (2010) Universal Optimizations of Scoring Functions for Virtual Screening, CBI Journal、査読あり (採択)

② Kamijo S, Fujii A, Onodera K, Wakabayashi K (2009) Analyses of conditions for KMSSS loop in tyrosyl-tRNA synthetase by building a mutant library. J Biochem. 146、241-50. 査読あり

③ 藤井、小野寺、上條 (2009) タンパク質への非天然アミノ酸の導入に用いられるアンバーサプレッサー tRNA の改良、生産研究、61、111-115 査読なし

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]  
ホームページ等

### 6. 研究組織

#### (1) 研究代表者

小野寺 賢司 (Onodera Kenji)  
東京大学・生産技術研究所・助教  
研究者番号：30391907

#### (2) 研究分担者

#### (3) 連携研究者