

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 20 日現在

機関番号：32686

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590128

研究課題名（和文） 新規高効率理論創薬システムの構築と抗インフルエンザ薬などへの応用

研究課題名（英文） Development of Novel Rational Drug Design Procedure and Its Applications to Anti-Influenza Drugs

研究代表者 常盤 広明 (Hiroaki TOKIWA)

立教大学・理学部・教授

研究者番号：10221433

研究成果の概要（和文）：

本研究では、創薬ターゲットとなるタンパク質の高精度全電子計算が可能なフラグメント分子軌道（FMO）法を基盤とした、薬剤候補化合物とターゲットタンパク質のヴァーチャルスクリーニングのための『新規高効率理論的創薬システム』の構築を目指した。さらにその応用として、抗インフルエンザ薬をはじめ、抗ヒトパラインフルエンザ治療薬、抗デングウイルス薬、さらには作用分離された免疫疾患治療薬などへの適用を行った。

研究成果の概要（英文）：

Recently, molecular simulations and *in silico* modelings of novel drugs with target protein based on rigorous quantum mechanical calculations are required. The fragment MO (FMO) method has been developed, enabling one to avoid the large computational cost. Our novel *in silico* modeling procedure based on the FMO method can be easily applied to typical biochemical and pharmaceutical topics. We have applied our novel *in silico* procedure to anti-influenza drugs, human parainfluenza inhibitors, anti-dengue virus inhibitors, and novel modulators for the nuclear receptors like the vitamin D and peroxisome proliferator-activated receptors.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

キーワード：理論創薬、インフルエンザ、フラグメント分子軌道法、ONIOM法、部分構造最適化、核内受容体

## 1. 研究開始当初の背景

申請者は今までに、創薬ターゲットタンパク質全体を高精度に全電子計算できるフラグメント分子軌道（FMO）法を、その開発者である北浦らとともに、実際の薬物ターゲットへ適用してきた。申請者らの先駆的応用計

算によって、コンピュータ支援によるヴァーチャルスクリーニングがいよいよ実用段階に入ったとして、各社新聞報道などもなされた。それらの成果は学術的な意義にとどまらず社会的にも大きな反響を受けた。

以上の背景の下、申請者は、今までの FMO

法の開発段階を、次のステージへと進めて、薬物ターゲットタンパク質およびその候補化合物群の高効率スクリーニングを目指すべく、本申請に至った。実際の医薬品分子設計には、アミノ酸残基の置換や複数のリガンド分子の組み合わせ（数百パターン）の解析が必要であるため、従来までの方法では、時間的にも資源的にも不可能であった。それに対して、本計算を大規模高速並列クラスター上にて行えば、1つのターゲットタンパク質に対して、網羅的に解析しても1ヶ月程度で解析を終了することができる。さらに、すでに開発済みの電子相関法のプログラムエンジン群を用いることによって、医薬品設計に欠かすことのできない、疎水性残基とのファンデルワールス相互作用（分散力）の計算が高速に行えるのも、大きな利点である。もし申請研究が実施されれば、今まで長らく欧米に先行されていた医薬品設計におけるドッキングメカニズムや、リガンド-受容体間の相互作用にも、新しい基本理念を確立できるだけでなく、テーラーメイド医療にも直接リンクし、個々人の遺伝情報を基にした医薬設計に、新しい道筋となる。また本法は、実験的にはアプローチが困難なパンデミック型インフルエンザウイルスなどの解析にも適用が容易であり、危険性がなく環境に全く負荷を掛けない点も特筆される。

## 2. 研究の目的

フラグメント分子軌道(FMO)法は、すでに方法論的な基礎は確立され、タンパク質などの巨大分子について、高精度な全電子計算を行うことができる。しかしながら、現在までの研究のほとんどは、その理論的な手法開発やテスト計算など、基礎的な段階に多くの時間が費やされてきた。本申請研究では、これまでの基礎的研究段階から大きくステップアップして、実際の薬剤設計の非臨床段階に、FMO法を適用し、理論的薬剤設計を行うことを目的とした。さらに、薬剤候補化合物のADMET（吸収・分布・代謝・排泄・毒性）の予測によって、非臨床試験プロセスでの著しい効率化を図る。実際の適用対象としては、突然変異によりパンデミック化の可能性があるインフルエンザウイルスに対する新規薬剤の設計に取り組み、さらには、世界的に早い解決が望まれている抗糖尿病薬を始め肥満など生活習慣病治療薬のターゲット受容体や、抗アルツハイマー型認知症薬のターゲットなどをとりあげた。これらをはじめとして、現在、治療が困難な疾病のほとんどは、たんぱく質の構造異常に基づくものがほとんどである。そこで本研究では、たんぱく質の構造異常がどのポイントで生ずるかを明らかにするために、ターゲット薬剤がたんぱく質に取り込まれた際の、たんぱく質の動的

構造変化を定量的にトレースすべく、従来は正しい評価が困難であった弱い相互作用を取り込んだ *ab initio* ドッキング法に基づく新規高効率理論的創薬手法を確立を目指すた。

## 3. 研究の方法

リガンド分子（ターゲット薬剤）のターゲットタンパク質に対する induced fitting 効果を正しく考慮するために、FMO法に基づくエネルギー勾配法を用いて、リガンド結合ポケットおよびたんぱく質複合体の構造最適化計算法を開発した。具体的な理論的手法としては、高分子系に対するエネルギー最小化法として有効な Berny 構造最適化法を用い、諸熊らの ONIOM 法と FMO 法を有機的にリンクした、FMO-ONIOM に基づく新規全電子(*ab initio*)ドッキング法を開発し、インフルエンザなどの系へ適用した。

## 4. 研究成果

まずはじめは、候補化合物である各種リガンドが、受容体に結合する際に「構造変化が部分的で小さなもの」と仮定して解析を実行し、ターゲットタンパク質の結合部は比較的小さくタイトなものを選定した。具体的には、今までに計算実績のある、免疫疾患やカルシウム代謝などのターゲットタンパク質となっているビタミン D 受容体 (VDR) と、環境ホルモン様物質のリスク評価を行うために、女性ホルモンのプロゲステロン受容体 PR などを取り上げた。特に、水素結合だけでなくリガンド結合ポケット(LBP)内の疎水性アミノ残基とリガンドとの相互作用（分散力）を評価するため、FMO-MP2 レベルの計算を行った。この疎水性相互作用は、細胞内シグナル伝達の実態と考えられているタンパク質のアロステリックな構造変化の伝播（アロステリックコミュニケーション）を支配している因子であり、その分子論的解明は、現代分子生物学や薬理学上大きな課題である。今までに、骨粗しょう症やカルシウム代謝異常に対するターゲットであるビタミン D 受容体 (VDR) に対する世界初の作用分離型モジュレータの設計・開発に成功し、このモジュレータ化合物について、現在、特許申請中である。この新規モジュレータは、VDR パーシャルアゴニスト活性を有するだけでなく、アンタゴニスト活性をも有する極めて興味深い化合物で、組織選択的 VDR モジュレーターとして機能して、高カルシウム血症を誘導せずにその他の作用を誘導できることから、本化合物の本格的合成と平行して、AF-2 インターフェースの構造変化をも含むドッキング解析を行い、アンタゴニスト活性などの原因究明に挑んだ。また、受容体部分が糖質であり、柔軟性が大きいインフルエン

ザウイルス表面のHAおよびNAたんぱく質の解析を行った。これらの解析を通して、インフルエンザウイルスの点変異とその感染性の変化の関係を明らかにし、パンデミック型への変異の予測を試みた。また、最近問題となっているタミフル耐性を獲得したインフルエンザ変異株にも有効な新規治療薬の最終的な最適化を達成するとともに、薬剤耐性を獲得したウイルスの自発変異後の変異株への有効性について検討した。さらに、ウェットの研究者にも、本研究によって開発された計算手法を利用してもらうために、汎用プログラムとのヒューマンインターフェースを整備し、 $\beta$ 受容体やGPCR受容体など現在、実際の創薬ターゲットの中心となっている系への適用を図り、実際的な薬物の論理的設計を達成したいと考えている。

以上のように、理論的手法の構築に関しては概ね予定どおり進行できたと考えている。また、本研究の主たる応用ターゲットである抗インフルエンザ薬に対しては、以下のとおりである。N1~N9の9種類の亜型が存在するインフルエンザウイルスの表面スパイクタンパク質であるノイラミニダーゼのすべての亜型に有効な新規薬物の設計・開発に成功したが、その化合物についての理論的な解析に予想以上に時間がかかってしまい、現在、生理活性データの取りまとめとともに論文投稿準備中である。この化合物の有効性が具体的に示すことができれば、理論先行型創薬によるウイルスの変異に強くすべてのタイプのインフルエンザウイルスに有効な薬物開発に繋がるものと大いに期待している。

#### 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 11 件)

1. Hiroaki Tokiwa, "Modern Chemistry & Multisimulations that Support Current Drug Design", *Yakuzakuzasshi*, 132(8) *in print* (2012).
2. Yuji Itoh, Ayumi Sando, Kiyoshi Ikeda, Takashi Suzuki, and Hiroaki Tokiwa, "Origin of inhibitory activity of 4-O-substituted sialic derivatives for human parainfluenza virus", *Glyco. J.*, 29, 231-237 (2012).
3. Kaori Endo-Umeda, S. Uno, K. Fujimori, Y. Naito, K. Saito, Kenji Yamagishi, K. Jeong Hiroyuki Miyachi, Hiroaki Tokiwa, Sachiko Yamada, and Makoto Makishima, "Differential Expression and Function of Alternative Splicing Variants of Human Liver X Receptor  $\alpha$ " *Mol. Pharm.*, 81(6), 800-810 (2012).

4. Yuka Nakano, Saki Kawase, Ayumi Sando, and Hiroaki Tokiwa, "Activation of Adrenergic  $\beta$  Receptor by Free Fatty Acid Composition", *J. Comp. Chem. Jpn.*, 2012, DOI:10.2477/jccj.2011-0014 (2012).

5. Yoshitomo Suhara, Norika Hanada, T. Okitsu, Miho Sakai, M. Watanabe, Kimie Nakagawa, Akimori Wada, K. Takeda, K. Takahashi, Hiroaki Tokiwa, and Toshio Okano, "Structure-Activity Relationship of Novel Menaquinone-4 Analogues: Modification of the Side Chain Affects their Biological Activities", *J. Med. Chem.* 55, 1553-1558 (2012).

6. Yoshitomo Suhara, M. Watanabe, Sayaka Motoyoshi, Kimie Nakagawa, Akimori Wada, K. Takeda, T. Takahashi, Hiroaki Tokiwa, and Toshio Okano, "Synthesis of New Vitamin K Analogues as Steroid and Xenobiotic Receptor (SXR) Agonists: Insights into the Biological Role of the Side Chain Part of Vitamin K", *J. Med. Chem.* 54, 4918-4922 (2011).

7. Hiroaki Tokiwa, "Current Trends of Theoretical and Medicinal Chemistry", *Yakugaku Zasshi*, 131(8), 1149-1150 (2011).

8. Kenji Yagishi, Keiko Yamamoto, Yuji Mochizuki, Tatsuya Nakano, Sachiko Yamada, and Hiroaki Tokiwa, "Flexible Ligand Recognition of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20(11), 3344-3347 (2010).

9. Sayaka Motoyoshi, Kenji Yamagishi, Sachiko Yamada, and Hiroaki Tokiwa, "Ligand-Dependent Conformation Change Reflects Steric Structure and Interactions of a Vitamin D Receptor/Ligand Complex: A Fragment Molecular Orbital Study", *J. Ster. Biochem. Mol. Bio.*, 121, 56-59 (2010).

10. Kenji Yamagishi, Hiroaki Tokiwa, Makoto Makishima, and Sachiko Yamada, "Interactions Between  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  and Residues in the Ligand-Binding Pocket of the Vitamin D Receptor: A Correlated Fragment Molecular Orbital Study", *J. Ster. Biochem. Mol. Bio.*, 121, 63-67 (2010).

11. Toshihiko Sawada, Tomohiro Hashimoto, Hiroaki Tokiwa, Tohru Suzuki, Hirofumi Nakano, Hideharu Ishida, Makoto Kiso, and Yasuo Suzuki, "Ab initio based fragment molecular orbital studies of influenza viral hemagglutinin HA1 full domains with sialoside receptors", *J. Mol. Gen. Med., Avian Influenza and Human Health Special Issue* 3(1), 133-142 (2009).

〔学会発表〕(計 57 件)

1. 阿部郁郎, 吉澤一成, 北浦和夫, 岡野登志夫, 常盤広明, “酵素は何をしているのか? 新世紀の科学が解き明かす分子メカニズム”, 年会シンポジウム, 第 132 回日本薬学会総会 札幌 2012 年 3 月 30 日.(シンポジウムオーガナイザー)
2. “遊離脂肪酸混合物による  $\beta$  アドレナリン受容体の活性化”, 中野佑香, 川瀬咲, 山藤歩, 常盤広明, 第 132 回日本薬学会総会 札幌 2012 年 3 月 30 日 (ポスター)
3. ヒトパラインフルエンザウイルス(hPIV)感染症の新規治療薬開発研究”, 伊東祐仁, 山藤歩, 池田潔, 鈴木隆, 常盤広明, 第 132 回日本薬学会総会 札幌 2012 年 3 月 29 日(口頭発表)
4. デングウイルス感染症の新規薬剤の理論的分子設計”, 山藤歩, 伊東祐仁, 池田潔, 左一八, 鈴木隆, 常盤広明, 第 132 回日本薬学会総会 札幌 2012 年 3 月 29 日(口頭発表)
5. 新規 in silico 手法の開発およびその応用—スルファチド・インフルエンザ HA 複合体への適用—”, 山藤歩, 伊東祐仁, 池田潔, 高橋忠伸, 鈴木隆, 常盤広明, 第 132 回日本薬学会総会 札幌 2012 年 3 月 29 日(口頭発表)
6. “FMO 法を用いた新規阻害剤と Neuraminidase (NA)との理論的相互作用解析”, 酒井美帆, 石川岳志, 安藤弘宗, 石田秀治, 木曾真, 鈴木康夫, 常盤広明, 第 132 回日本薬学会総会 札幌 2012 年 3 月 29 日(ポスター)
7. “ビタミン E 同族体によるマウス胎仔神経幹細胞の増殖・分化調節”, 岡野登志夫, 廣田佳久, 中川公恵, 須原義智, 元吉沙也加, 常盤広明, 第 23 回ビタミン E 研究会 品川 2012 年 1 月 28 日(口頭発表)
8. Miho Sakai, Takeshi Ishikawa, Hiromune Ando, Hideharu Ishida, Makoto Kiso, Kazuo Kuwata, Yasuo Suzuki, and Hiroaki Tokiwa, “Theoretical Interaction Analysis between Novel Inhibitors and Influenza Virus Neuraminidases using Fragment Molecular Orbital Method”, 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS2011), Tokyo, Japan (November 29-December 2, 2012) (Poster).
9. Yuji Itoh, Kiyoshi Ikeda, Takashi Suzuki, and Hiroaki Tokiwa, “All-Electronic Calculational Study of Novel Anti-Parainfluenza Drugs using Fragment Molecular Orbital Method”, 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS2011), Tokyo, Japan (November 29-December 2, 2012) (Poster).
10. Ayumi Sando, Yuji Itoh, Kazuya Hidari, Kiyoshi Ikeda, Takashi Suzuki, and

Hiroaki Tokiwa, “Theoretical Molecular Design of Novel Inhibitor for Dengue Virus Infection”, 34th Annual Meeting of Molecular Biology Society of Japan, Yokohama, Japan (December 13-16 2011) (Poster).

11. Norika Hanada, Takeshi Ishikawa, Hiraoyuki Miyachi, Kazuo Kuwata, and Hiroaki Tokiwa, “Ab Initio Fragment Molecular Orbital Study of Nuclear Receptor Enhanceosome”, 34th Annual Meeting of Molecular Biology Society of Japan, Yokohama, Japan (December 13-16 2011) (Poster).
12. 工藤健, 石澤通康, 宇野茂之, 常盤広明, 槇島誠, 山田幸子, “ビタミン D 受容体パルシナルアゴニストの設計・合成および生物活性の検討”, 第 22 回レチノイド研究会学術集会, 東京 2011 年 11 月 11 日(口頭発表)
13. 高木 晃, 井川貴詞, 後藤雅彦, 青山祐也, 赤井周司, 伊東祐仁, 常盤広明, “ケイ素及びホウ素置換ベンザインの環化付加反応における位置選択性発現機構の計算化学的解析”, 第 37 回反応と合成のシンポジウム, 徳島 2011 年 11 月 8 日(口頭発表)
14. 常盤広明, “最新の理論化学計算はどのように生体触媒反応解析に役立つのか?”, 第 14 回生体触媒化学シンポジウム, 静岡 2011 年 9 月 24 日(招待講演)
15. 常盤広明, “予防を目指した天然物質および機能性食品のメカニズム解明: 最新の受容体研究を基盤として”, 応用薬理シンポジウム 千葉 2011 年 9 月 3 日(招待講演)
16. Miho Sakai, Yasuo Suzuki, Y, and Hiroaki Tokiwa, “First principles calculations of influenza neuraminidase mutants and anti-influenza drugs using ab initio fragment molecular orbital method”, 21st International Symposium on Glycoconjugates (Glyco21), Vienna, Austria (August 21-26, 2011) (Poster).
17. Yuji Itoh, Kiyoshi Ikeda, Takashi Suzuki, and Hiroaki Tokiwa, “First Principles Calculations of Novel Antiparainfluenza Drugs using Fragment Molecular Orbital Method”, 21st International Symposium on Glycoconjugates (Glyco21), Vienna, Austria (August 21-26, 2011) (Poster).
18. Sayaka Motoyoshi, Takeshi Ishikawa, Kazuo Kuwata, and Hiroaki Tokiwa, “All-Electronic Calculations (AEC)-Docking Procedure Based on the FMO-ONIOM Method”, Ninth Triennial Congress of the WORLD ASSOCIATION OF THEORETICAL AND COMPUTATIONAL CHEMISTS (WATOC

- 2011), Santiago de Compostela, Spain, (July 17 – 22, 2011) (Poster).
19. Akira Takagi, Takashi Ikawa, Yuji Itoh, Hiroaki Tokiwa, Shuji Akai, “Theoretical study of regioselectivities in the Diels-Alder reaction between substituted benzyne and furans”, Ninth Triennial Congress of the WORLD ASSOCIATION OF THEORETICAL AND COMPUTATIONAL CHEMISTS (WATOC 2011), Santiago de Compostela, Spain, (July 17 – 22, 2011) (Poster).
20. Norika Hanada, Hiroyuki Miyachi, and Hiroaki Tokiwa, “Ab Initio Fragment Molecular Orbital Study of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) Pan Agonist”, Ninth Triennial Congress of the WORLD ASSOCIATION OF THEORETICAL AND COMPUTATIONAL CHEMISTS (WATOC 2011), Santiago de Compostela, Spain, (July 17 – 22, 2011) (Poster).
21. 花田典佳, 山岸賢司, 宮地弘幸, 常盤広明, “嵩高い置換基を有する PPAR $\gamma$  アゴニストは何故高活性を示すか?”, 創薬懇話会 2011 in Okayama 岡山 2011年7月6日 (ポスター)
22. 井川貴詞, 高木晃, 後藤雅彦, 青山祐也, 西山剛, 伊東祐仁, 常盤広明, 赤井周司, “ベンザインの位置選択的 [3+2] 環化付加反応: 多置換ヘテロ芳香族化合物の位置制御合成”, 第9回次世代を担う有機化学シンポジウム, 東京 2011年5月28日 (口頭発表)
23. 常盤広明 “新世紀の創薬を支える”日本発のサイエンス (シンポジウムオーガナイザー) 日本薬学会第131年会 2011年3月30日 静岡
24. Yuji Itoh, Kenji Yamagishi, Kiyoshi Ikeda, Takashi Suzuki, and Hiroaki Tokiwa. “Ab initio Fragment Molecular Orbital Study on novel anti-parainfluenza drugs”, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM2010) December 15-20, 2010 Honolulu, Hawaii, U.S.A.
25. Sayaka Motoyoshi, Kenji Yamagishi, Sachiko Yamada, Hiroaki Tokiwa. “Theoretical Study of Agonist Ligands of the Vitamin D Receptor”, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM2010) December 15-20, 2010 Honolulu, Hawaii, U.S.A.
26. Miho Sakai, Kenji Yamagishi, Yasuo Suzuki, Hiroaki Tokiwa. “Ab initio quantum chemical interaction analysis between influenza neuraminidase and anti-influenza drugs using novel computer-assisted procedure”, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM2010) December 15-20, 2010, Honolulu, Hawaii, U.S.A.
27. 元吉沙也加, 山岸賢司, 山田幸子, 常盤広明, 部分構造最適化法を利用した ab initio ドッキング法の開発 4 第29回メディシナルケミストリーシンポジウム 2010年11月18日 京都 (ポスター)
28. 酒井美帆, 山岸賢司, 鈴木康夫, 常盤広明 I フラグメント分子軌道法を用いた抗インフルエンザ薬と NA との理論的相互作用解析 7 第29回メディシナルケミストリーシンポジウム 2010年11月18日 京都 (ポスター)
29. 伊東祐仁, 山岸賢司, 池田潔, 鈴木隆, 常盤広明 ヒトパラインフルエンザウイルス (hPIV) 感染症の新規治療薬の理論的分子設計 3 第29回メディシナルケミストリーシンポジウム 2010年11月18日 京都 (ポスター)
30. 元吉沙也加, 山岸賢司, 山田幸子, 常盤広明 FMO-ONIOM法を用いた ab initio ドッキング法の開発と応用 3 第54回日本薬学会関東支部大会 2010年10月2日 八王子, 東京
31. 伊東祐仁, 山岸賢司, 池田潔, 鈴木隆, 常盤広明 ヒトパラインフルエンザウイルス (hPIV) 感染症の新規治療薬の理論的分子設計 2 第54回日本薬学会関東支部大会 2010年10月2日 八王子, 東京 (口頭発表)
32. 酒井美帆, 山岸賢司, 鈴木康夫, 常盤広明 フラグメント分子軌道法を用いた抗インフルエンザ薬と NA との理論的相互作用解析 6 第54回日本薬学会関東支部大会 2010年10月2日 八王子, 東京 (口頭発表)
33. 常盤広明, “最新の理論化学計算はどのように生体触媒反応解析に役立つのか?”, 第14回生体触媒化学シンポジウム 2010年9月24日 静岡 (招待講演)
34. Hiroaki Tokiwa, “Ab initio fragment orbital study of interaction analysis between influenza neuraminidase and anti-influenza drugs” Gordon Research Conferences “Computational Chemistry” August 29-September 3, 2010 Les Diablerets, Swiss
35. Kenji Yamagishi, Miho Sakai, Yasuo Suzuki, Hiroaki Tokiwa, “Theoretical interaction analysis between influenza neuraminidase and anti-influenza drugs using Fragment MO method” The 25th International Carbonhydrate Symposium (ICS2010) August 1-6, 2010 Makuhari, Japan

36. 伊東祐仁, 山岸賢司, 池田潔, 鈴木隆, 常盤広明 ヒトパラインフルエンザウイルス (hPIV)感染症の新規治療薬の理論的分子設計 日本プロセス化学会 2010 サマーシンポジウム 2010年7月15日 江戸川, 東京

37. 常盤広明, ハイスループット創薬を志向した IT 分子設計の“ニュートレンド” 第9回国際バイオ EXPO 2010年7月2日 東京 (依頼講演)

38. 元吉沙也加, 山岸賢司, 榎島誠, 山田幸子, 常盤広明 リガンドを介した  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3/\text{VDR}$  のアロステリックコミュニケーション 第62回日本ビタミン学会 2010年6月12日 盛岡 (口頭発表)

39. 宗像 紫織, 元吉 沙也加, 山岸 賢司, 山田 幸子, 青木 康展, 白石 寛明, 常盤 広明 PPAR-リガンド複合体に関する理論的研究 2 第 37 回日本トキシコロジー学会学術年会 2010年6月18日 宜野湾, 沖縄

40. 酒井 美帆, 山岸 賢司, 鈴木 康夫, 常盤 広明 FMO 法を用いた抗インフルエンザ薬と NA との理論的相互作用解析 5 日本分子生物学会第10回春季シンポジウム 2010年6月7日 松島, 宮城

41. Kenji Yamagishi, Sachiko Yamada, Makoto Makishima, Hiroaki Tokiwa, “In Silico Molecular Screening of Novel Vitamin D Ligands”, 14th Workshop on Vitamin D October 4-8, 2009 Brugge, Belgium

42. Sachiko Yamada, Makoto Nakabayashi, Teikichi Ikura, Nobutoshi Ito, Nobuko Yoshimoto, Masato Shimizu, Kenji Yamagishi, Takeru Kudo, Hiroaki Tokiwa, Mihwa Chuma, Makoto Makishima, “X-RAY Crystal Structure, Biological Activity and Structure-Activity Relationship of Novel Vitamin D Partial Agonist/Antagonist”, 14th Workshop on Vitamin D October 4-8, 2009 Brugge, Belgium

43. Sayaka Motoyoshi, Kenji Yamagishi, Sachiko Yamada, Makoto Makishima, Hiroaki Tokiwa, “Application of ab initio docking procedure based on FMO-ONIOM method to novel VDR ligands”, 14th Workshop on Vitamin D October 4-8, 2009 Brugge, Belgium

44. Sayaka Motoyoshi, Kenji Yamagishi, Sachiko Yamada, Hiroaki Tokiwa, “Development and Application of ab initio Docking Procedure Based on the FMO-ONIOM Method”, CREST International, Symposium on Theory And Simulations of Complex Molecular Systems July 19-21, 2009 Kyoto, Japan

〔図書〕 (計1件)

1.T. Sawada, T. Hashimoto, H. Tokiwa, T. Suzuki, H. Nakano, H. Ishida, M. Kiso, Y. Suzuki, "How Does FMO Method Help in Studying Viruses and Their Binding to Receptors?", in 『The Fragment Molecular Orbital Method: Practical Applications to Large Molecular Systems』, D. G. Fedorov, K. Kitaura, Eds.; pp. 193-216, CRC Press, Boca Raton, FL, (2009).

〔産業財産権〕

○出願状況 (計2件)

名称: 「パーシャルアゴニスト活性を持つ新規ビタミンD受容体モジュレーター」  
発明者: 山田幸子、榎島誠、常盤広明、工藤健  
権利者: 山田幸子、榎島誠、常盤広明、工藤健

種類: 特許 2011-045022

番号:

出願年月日: 2011年3月2日

国内外の別: 国内

名称: 「パーシャルアゴニスト活性を持つ新規ビタミンD受容体モジュレーター」  
発明者: 榎島誠, 山田幸子, Antonio Mourino, 常盤広明, 工藤健, 渡會友祐, 前川和樹  
権利者: 榎島誠, 山田幸子, Antonio Mourino, 常盤広明, 工藤健, 渡會友祐, 前川和樹

種類: PCT/JP2012/05525

番号:

出願年月日: 2012年3月1日

国内外の別: 国外

〔その他〕

ホームページ等

<http://www2.rikkyo.ac.jp/web/tokiwa>

6. 研究組織

(1)研究代表者

常盤広明 (Hiroaki Tokiwa)

立教大学・理学部・教授

研究者番号: 10221433