

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K14753

研究課題名（和文）ダイナミックな構造異性化特性をもつ分子による自動構造最適化システムの実証

研究課題名（英文）Automated structural optimization of 3D small molecules

研究代表者

吉村 柁彦（Yoshimura, Masahiko）

京都大学・高等研究院・特定助教

研究者番号：10890204

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：研究の目的である「3D分子がタンパク質の構造に合わせて自動最適化するプロセスの検証」にあたり、ダイナミックな構造異性化特性をもつ3D分子の多様性指向型合成法の確立と自動最適化後の構造解析手法の開発に取り組んだ。研究期間内での目的3D小分子の合成には至らなかったが、3D分子の合成に先んじて、タンパク質の構造解析手法を確立することができた。今後は3D分子の合成を完遂し速やかに自動構造最適化の検証に取り組む。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題はダイナミックな構造異性化特性をもつ3D分子による化合物ライブラリーから未開拓ケミカルスペースに潜む新たな創薬リード化合物の探索を目指す。未踏ケミカルスペースをカバーする化合物ライブラリーを提供し、独自の迅速スクリーニングと適用することで、創薬開発を加速する。

研究成果の概要（英文）：We worked on establishment of a diversity-oriented synthesis method for 3D molecules which have dynamic structural isomerization property and development of a method for structural analysis after auto-optimization. Although we were not able to synthesize the target 3D small molecule within the research period, we were able to establish a method for protein structural analysis prior to the synthesis of the 3D molecule. In the future, we will complete the synthesis of the 3D molecule and promptly work on the verification of the automated structure optimization.

研究分野：有機合成化学

キーワード：創薬探索技術 自動最適化 構造異性化 ケミカルバイオロジー

1. 研究開始当初の背景

現在の創薬探索に用いられている化合物は棒状 (1D) および平面性の高い形状 (2D) の分子が大部分を占める。例えば、ZINC データベース (仮想スクリーニング用の化合物群) に収録されている化合物をみても約 75% は 1D および 2D に属している (Figure 1) [1]。こうした化合物群から選抜されるリード化合物はもちろん 1D および 2D の化合物が多く、これらのリード化合物をスタートとして構造最適化を行っても 1D および 2D の域をでない。一方で、FDA 認可されている化合物群は 1D および 2D に偏りはあるものの立体的な構造をもつ分子 (3D) も多く存在する。このことから、3D に属する分子群も薬剤分子として高い潜在性を秘めていると考えられる。しかし、3D に属する分子群は現在の創薬化合物ライブラリーおよびリード化合物最適化法では探索困難な未開拓領域である。

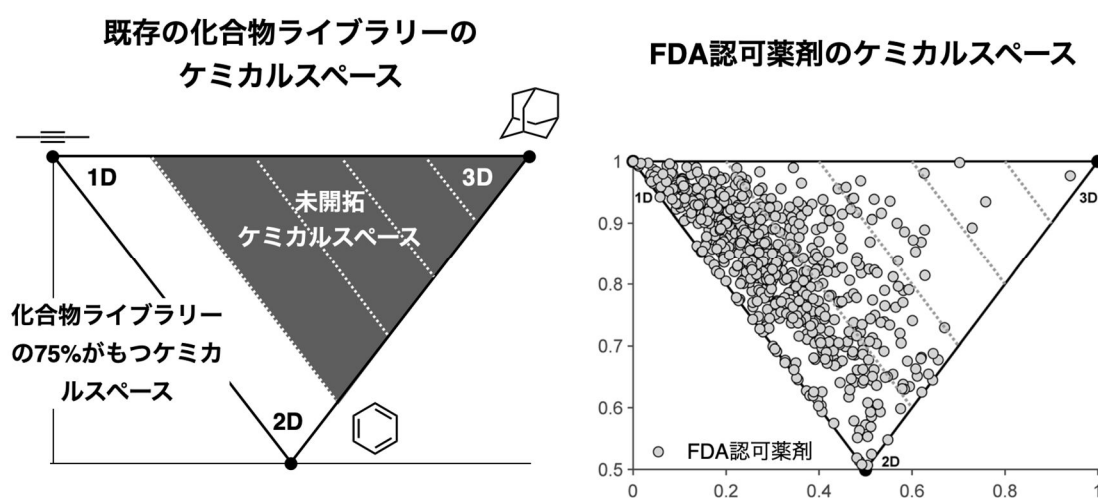


Figure 1. 化合物ライブラリーと FDA 認可薬剤の化合物空間

[1] C. N. Morrison, *et al. Chem. Sci.* **2020**, *11*, 1216-1225.

2. 研究の目的

本研究課題はダイナミックな構造異性化特性をもつ 3D 分子による化合物ライブラリーから未開拓ケミカルスペースに潜む新たな創薬リード化合物の探索を目指す。本若手研究では 3D 構造をもつ創薬リード化合物を迅速かつ効率的に見出すことを目指す。この実現のため、研究代表者は標的とするタンパク質に結合するように、3D 分子が自動で構造を最適化するシステムを考案した。本研究ではダイナミックな構造異性化特性をもつ 3D 分子を合成し、これがタンパク質の構造に合わせて自動最適化するプロセスを検証する。

3. 研究の方法

本研究の目的である「3D 分子がタンパク質の構造に合わせて自動最適化するプロセスの検証」にあたり、ダイナミックな構造異性化特性をもつ 3D 分子の多様性指向型合成法の確立と自動最適化後のタンパク質及び 3D 分子の構造を簡便かつ迅速に解析する手法の開発に取り組んだ。

4. 研究成果

構造異性化特性をもつ 3D 分子の多様性指向型合成法の確立

既存の合成手法に倣ってダイナミックな構造異性化特性をもつ 3D 分子の合成に取り組んだ。合成終盤に多様な構造へと変換することを目的とする多様性指向型合成手法を考案し、化学合成を遂行した。しかし、既存の合成手法とは異なる置換基を母骨格に導入しての合成のため、若手研究期間内での目的化合物の合成には至らなかった。

現在は、直近で報告された短工程かつ汎用性の高い合成法にて 3D 分子の合成に取り組んでいる。本合成手法は光反応を活用した 2-3 工程によるもので、短期間での合成の実現が期待できる。加えて、本光反応による合成手法をさらに改良することで多様な構造を有する 3D 分子合成手法を開発する。

自動最適化後の構造解析手法の開発

当初、自動構造最適化後の構造解析には NMR を用いる予定であったが、実際には以下に挙げるような複数の問題点を抱えていることがわかった。

1. 水溶化した高濃度サンプルが必要な点

タンパク質の NMR 構造解析は基本的に D_2O 中で実行する必要があるが、多くの有機化合物は水に溶けにくい。本提案における 3D 分子も例外ではなく、ほとんど水には溶けないため NMR による構造解析は最適ではない。

2. 標的タンパク質分子の大きさによっては測定に制限を受ける点

NMR 測定では、標的分子の分子量が大きくなるにつれて解析が困難になることが知られている。10-20 kDa までのタンパク質は解析可能であるが、一般的なタンパク質サイズである 30-40 kDa 程度のタンパク質を標的にする場合では NMR による構造解析は大きく制限を受ける。

3. 多量に検出されるタンパク質のシグナルを背景に小分子の構造異性体を同定するのが困難な点

また、別手法として考えていた X 線結晶構造解析においてもタンパク質の結晶サンプルの作成が容易でない点が問題である。そこで、簡便に調整可能でかつ少量のサンプルで実行できる実験手法の開発に取り組んだ。

本若手研究では、3D 分子の合成に先んじて、タンパク質-3D 分子の結合状態を解析する手法を開発した。クライオ電子顕微鏡を活用して、幅広いタンパク質を標的にその構造を解析する手法であり、ごく少量のサンプルであってもその構造を解析することができる(特許出願前のため詳細な技術・手法に関しては非公開)。

今後は、前述した光反応による合成手法により 3D 分子の合成を速やかに完遂し、開発した構造解析手法を用いて「3D 分子がタンパク質の構造に合わせて自動最適化するプロセスの検証」に取り組む。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------