

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 21 日現在

機関番号：32686

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460157

研究課題名(和文)高精度全電子計算に基づく新規創薬手法の開発とその応用

研究課題名(英文) Development and its Application of Novel Drug Design based on the first-principles calculation

研究代表者

常盤 広明 (TOKIWA, Hiroaki)

立教大学・理学部・教授

研究者番号：10221433

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：臨床応用可能な新薬開発にたどり着く確率が大変低くなっている昨今、環境に負荷をかけないコンピュータシミュレーション(in silico解析)を活用した合理的創薬アプローチが有効である。本研究では、高精度第一原理計算およびバイオインフォマティクスを融合した新たな計算機支援型創薬基盤を確立し、副作用の少ない薬物候補化合物の設計開発に成功した。具体的には、インフルエンザNA全ての亜型に対して有効で、かつヒトNeuには不活性な新規抗インフルエンザ薬、また、副作用を軽減し抗糖尿病活性を有する生活習慣病候補化合物、さらには、未だ治療薬やワクチンがないウイルス感染症に有効な新規リード化合物の開発に到達した。

研究成果の概要(英文)：Novel Drug Design procedure combined the first-principles calculation using ab initio fragment molecular orbital (FMO) method with bioinformatics were established. Correlated FMO calculations can evaluate correctly not only hydrophilic (electrostatic) but also hydrophobic (van der Waals dispersion) interactions between amino acid residues in target protein and drug candidates. New anti-influenza virus inhibitors were rationally developed by the interfragment interaction energy (IFIE) analysis based on the FMO scheme. And antidiabetic compounds without side effect as partial agonists for nuclear receptors such as vitamin D receptor (VDR), retinoid X receptor (RXR), and steroid X receptor (SXR) were also developed and synthesized. The functional domain in the target protein was explored by the sequence alignment analysis, and key residues between these candidates and target protein were determined by the FMO-IFIE analysis.

研究分野：創薬化学

キーワード：in silico創薬 理論創薬 全電子計算 フラグメント分子軌道法 核内受容体

1. 研究開始当初の背景

数年前の仕分けにより国民的関心を収めたスーパーコンピュータ『京』が、まさに稼働しようとしている今、コンピュータ支援システムによる創薬開発にかかる期待は非常に大きい。さらには、理論化学・情報科学の革新、コンピュータの情報処理能力の上昇、ゲノム情報解析など、創薬を基盤で支える生命理学関連分野の技術もまた、国内外で長足の進歩を遂げている。それら最先端技術に基づき、高精度“全電子計算”を用いた2010年代の新しい創薬手法を確立しようというのが本研究の目標である。2000年代までの創薬に用いられてきたコンピュータ支援型創薬システムは、計算コストの制限から経験的なパラメータを用いた分子力学計算に基づくものであった。しかしながら、それらのシステムには、候補化合物とターゲットタンパク質を同レベルの計算精度で取り扱えない点など、多くの問題点が指摘されていた。その一方で、近年、量子化学理論に革新的ブレイクスルーがあり、その中でも、スーパーコンピュータ CMSI 神戸拠点の北浦によって考案されたフラグメント分子軌道(FMO)法は、ゲノム情報を基に特定されたターゲットタンパク質をまるごと化学精度で全電子計算することができるため、世界的注目を集めている。このような背景から、今までの開発段階を、実際の上市を目指した薬物候補化合物の設計開発ステージへと進めるべく、本申請に至った。高効率な医薬品分子設計には、候補化合物がタンパク質へ取り込まれた際の“適合誘導”を考慮した分子間相互作用解析が必要不可欠である。また、溶媒効果やイオン強度、pHなど実際の薬物が働く生体環境を適切に考慮することは、今まで困難とされてきたが、多層化型計算を利用すれば、ターゲットタンパク質と候補化合物だけでなく周囲の環境を十分に反映した動的な解析も可能である。本申請手法に基づく理論計算を高速SLI-GPUを有するクラスター上にて行えば、候補化合物を網羅的に解析しても2,3月程度で解析を終了することができる。後付け計算ではない理論先行型創薬を志向した本研究によって、個々人の遺伝情報を基にした分子設計に対する創薬化学の新しい道を切り開くことができるものと確信している。また本研究手法は、ウェットな実験を行わないため、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

創薬ターゲットの立体構造を利用した高効率な論理的創薬には、コンピュータ(in silico)解析が今や欠かせないものとなっている。本研究では、従来法とは一線を画する高精度な全電子計算に基づく新規創薬システムを確立する。さらに、理論設計先行型創薬の実現を目指して、設計された薬物候補化合物を実際に合成し、活性測定を行う。治療

薬やワクチンなどが未だ開発されていない感染症やメタボリックシンドロームに対する新規高活性化化合物の開発を目的とした。

3. 研究の方法

分散力などの弱い相互作用をも精密に考慮した薬物分子の結合に伴う“適合誘導”効果を取り扱える新規ゲノム創薬手法を開発し、現在までに治療薬のない感染症の治療薬や、メタボリックシンドロームのターゲット受容体などに応用する。具体的な手法としては、高分子系に対するエネルギー最小化法として有効な Berny 構造最適化法を拡張し、諸熊らの ONIOM 法と FMO 法、および高速に分散力を計算できる DFTB 法を有機的にリンクした、DFTB/FMO-ONIOM 法を開発する。さらに、ウェットサイドの創薬化学者にも簡便に利用できるようにシステムをチューンナップする。

4. 研究成果

高精度全電子計算および超高速配列解析の両者を融合した新規合理的創薬システムを整備し、それらを実際のウイルス感染症治療薬や生活習慣病治療薬の設計開発などに応用した。特にインフルエンザに対しては、Oseltamivir に代表されるように実際に広く臨床応用された薬剤がすでにくつか用いられているが近年では、それらに対する薬剤耐性をもつ株種の出現が問題となっていた。それに対して、本研究ではインフルエンザウイルス表面タンパク質 NA のすべての亜型(N1~N9)に対して、有効な阻害活性を有しながら、さらにヒト体内にある Neu の4つの亜型にはいずれも不活性な新規化合物の開発に成功した。さらにこの阻害剤は Oseltamivir 耐性株種にも有効な阻害活性を有していることが理論的に明らかになった。また、全電子計算を用いる in silico 解析手法は、創薬標的タンパク質だけでなく、天座マナ生体系分子へも適用可能なため、産業応用可能な酵素の有する高い選択能の期限を理論的に解明することも可能で、人工酵素の合理的設計への道を開くこともできた。さらには、3Dプリンタ技術を基盤とする新たな創薬カテゴリーの確立に関する発表を行い、新たな Wet-Dry 融合型創薬の可能性を示すことができた。VDR, RXR, および SXR などの核内受容体などを標的とする生活習慣病治療薬の設計開発については、副作用を軽減するためのパーソナルアゴニストの合成開発に成功し、in vitro だけでなく、in vivo において有効な抗糖尿病活性を有する化合物の開発に成功した。

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〕すべて査読あり(計19件)

1. Nongluk Sriwilaijaroen, Sadagopan Magesh, Akihiro Imamura, Hiromune Ando, Hideharu Ishida, Miho Sakai, Erika Ishitsubo, Takanori Hori, Setsuko Moriya, Takeshi Ishikawa, Kazuo Kuwata, Takato Odagiri, Masato Tashiro, Hiroaki Hiramatsu, Kenji Tsukamoto, Taeko Miyagi, Hiroaki TOKIWA, Makoto Kiso, and Yasuo Suzuki, "A Novel Potent and Highly Specific Inhibitor against Influenza Viral N1-N9 Neuraminidases: Insight into Neuraminidase-inhibitor Interactions", *J. Med. Chem.*, 59 (DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01863) (2016).
 2. Yusuke Watarai, Michiyasu Ishizawa, Teikichi Ikura, Flavia C. M. Zacconi, Shigeyuki Uno, Nobutoshi Ito, Antonio Mourão, Hiroaki TOKIWA, Makoto Makishima, Sachiko Yamada, "Synthesis, Biological Activities and X-ray Crystal Structural Analysis of 25-Hydroxy-25(or 26)-adamantyl-17-[20(22),23-diyanyl]-21-norvitamin D Compounds", *J. Med. Chem.*, 58 (24), 9510-9521 (DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00792) (2015).
 3. Hiroaki TOKIWA, "Possibility of New Medicinal Chemistry Based on "Wet-Dry" Interfaced Pharmaceutical Category", *Yakugaku Zasshi*, 135(9) 1001-1002 (DOI: 10.1248/yakushi.15-00175-F) (2015).
 4. Shogo Nakano, Seiji Okazaki, Erika Ishitsubo, Nobuhiro Kawahara, Hidenobu Komeda, Hiroaki TOKIWA, and Yasuhisa Asano, "Structural and computational analysis of peptide recognition mechanism of class-C type penicillin binding protein, alkaline D-peptidase from *Bacillus cereus* DF4-B", *Sci. Rep.* 5, Article number: 13836 (DOI: 10.1038/srep13836) (2015).
 5. Yoshitomo Suhara, Yoshihisa Hirota, Norika Hanada, Shun Nishina, Sachiko Eguchi, Rie Sakane, Kimie Nakagawa, Akimori Wada, Kazuhiko Takahashi, Hiroaki TOKIWA, Toshio Okano, "Synthetic Small Molecules Derived from Natural Vitamin K Homo-logues that Induce Selective Neuronal Differentiation of Neuronal Progenitor Cells", *J. Med. Chem.* 58 (17), 7088-7092 (DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00999) (2015).
 6. Kenji Onoda, Hiromi Sawada, Daichi Morita, Kana Fujii, Hiroaki TOKIWA, Teruo Kuroda, Hiroyuki Miyachi, "Anti-MRSA activity of isoplagiochin-type macrocyclic bis(benzyl)s is mediated through cell membrane damage", *Bio. Med. Chem.* 23(13), 3309-3316 (DOI:10.1016/j.bmc.2015.04.047) (2015).
 7. Keijo Fukushima, Tadanobu Takahashi, Hiroo Ueyama, Masahiro Takaguchi, Seigo Ito, Kenta Oishi, Akira Minami, Erika Ishitsubo, Hiroaki TOKIWA, Toru Takimoto, Takashi Suzuki, "Amino acid substitutions contributing to 2,6-sialic acid linkage binding specificity of human parainfluenza virus type 3 hemagglutinin-neuraminidase" *FEBS Lett.*, 589(11), 1278-1282 (DOI: 10.1016/j.febslet.2015.03.036) (2015).
 8. Kohei Kawata, Ken-ichi Morishita, Shoya Yamada, Mariko Nakayama, Toshiki Kobayashi, Yuki Furusawa, Sakae Arimoto-Kobayashi, Toshitaka Oohashi, Makoto Makishima, Hirotaka Naitou, Erika Ishitsubo, Hiroaki TOKIWA, Akihiro Tai, and Hiroki Kakuta, "RXR Partial Agonist Produced by Side-Chain Repositioning of Alkoxy RXR Full Agonist Retains Anti-type 2 Diabetes Activity without the Adverse Effects" *J. Med. Chem.* 58(2), 912-926 (DOI: 10.1021/jm501863r) (2015).
- 他合計 19件
- 〔学会発表〕(合計 139件)
1. "Theoretical study on potency and selectivity of dipeptidyl peptidase IV inhibitors using the first-principles calculation", Okazaki, S.; Ishitsubo, E.; Nakano, Y.; Shimano, H. and TOKIWA, H., The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem2015), December 17, 2015, Hawaii Convention Center, Honolulu, Hawaii, USA. (Poster Presentation)
 2. "Theoretical interaction analysis between hemagglutinin of influenza A virus and sulfatide", Fujita, Y.; Okazaki, S.; Takahashi, T.; Suzuki, T.; Ikeda, K. and TOKIWA, H., The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem2015), December 16, 2015, Hawaii Convention Center, Honolulu, Hawaii, USA. (Poster Presentation)
 3. "Development of PyMOL plug-in, PaicsPy, to evaluate protein-ligand interaction by FMO method", Shogo Nakano, Takaki

- TOKIWA, Hiroaki Tateno, Naoki Kishimoto, Sohei Ito, Hiroaki TOKIWA and Jun Hirabayashi, 20th Shizuoka Forum on Health and Longevity, Convention & Arts Center "GRNSHIP", Shizuoka, Japan, October 30, 2015. (Poster Presentation)
4. "Theoretical study of anti-dengue virus inhibitors using the first-principles calculation and MD simulation", Sando, A.; Abe, T.; Okazaki, S.; Hidari, I.P.J. K.; Ootsubo, T.; Teraoka, F.; Ikeda, K.; Suzuki, T.; Morita, K. and TOKIWA, H., 23rd International Symposium on Glycoconjugates (GLYC023), September 19, 2015, LE MERIDIEN LAV, Split, Croatia. (Poster Presentation)
5. "Rational development and biological application of water-soluble fluorescent photochromic diarylethenes which have sugar substituents", TOKIWA, H.; Okazaki, S.; Ootsubo, T.; Ikeda, K.; Morimoto, M.; Kinoshita, T. and Irie, M., 23rd International Symposium on Glycoconjugates (GLYC023), September 18, 2015, LE MERIDIEN LAV, Split, Croatia. (Poster Presentation)
6. "Novel in silico analysis between human parainfluenza virus and potent candidates using the first-principles calculations", Matsuo, N.; Okazaki, S.; Takahashi, T.; Suzuki, T.; Ikeda, K.; von Itzstein, M. and TOKIWA, H., The 14th Awaji International Forum on Infection and Immunity, September 10, 2015, Awaji Yumebutai International Conference Center, Kobe, Japan. (Poster Presentation)
7. "Theoretical binding analysis of influenza A virus hemagglutinin with sulfatide", Fujita, Y.; Okazaki, S.; Takahashi, T.; Suzuki, T.; Ikeda, K. and TOKIWA, H., The 14th Awaji International Forum on Infection and Immunity, September 9, 2015, Awaji Yumebutai International Conference Center, Kobe, Japan. (Poster Presentation)
8. "Theoretical study of several dipeptidyl peptidase IV inhibitors by the first-principles calculation and molecular dynamics simulation", Okazaki, S.; Ishitsubo, E.; Nakano, Y.; Shimano, H. and TOKIWA, H., 24th American Peptide Symposium (APS2015), June 21, 2015, The Hyatt Regency Grand Cypress, Orlando, FL, USA. (Poster Presentation)
9. "Studies on the Synthesis of Prenylated Quinoline-2-one Alkaloids, Aspoquinolones" Masayoshi Tsubuki, Takumi Hosozawa, Hiromasa Yokoe, Hiroaki

- TOKIWA P-462, 18th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis - OMCOS 18, July 1, 2015, Hotel Meliá Sitges, Spain. (Poster Presentation)
10. "Theoretical Interaction Analysis of Free Fatty Acid Receptor, GPR40 and GPR120 with omega-3 and omega-6 FFAs based on FMO Methods", Nakano, Y.; Ishitsubo, E.; Hayamizu, K.; Han, L.; Tsuji, T.; Watanabe, Y.; Yamada, S. and TOKIWA, H., 12th Asian Congress of Nutrition (ACN2015), May 15, 2015, Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan. (Poster Presentation)
11. "3Dプリンタが切り開く新規創薬カテゴリ (見て、触って、閃いて! 今開かれる新たな創薬の世界)" 常盤広明・中村 昇太・松尾 直也・山本 雄大・岡崎 誠司・望月 祐志・川上 勝 29T-pm17, 日本薬学会第136年会 パシフィコ横浜(神奈川・横浜) 2016年3月27日(報道向けハイライト講演、口頭発表)
12. "高精度第一原理計算を用いた新規抗 Dengue ウイルス阻害剤に対する理論的研究" 山藤歩・阿部智子・左一八・大坪忠宗・池田潔・鈴木隆・常盤広明 27X-pm01 日本薬学会第135年会 兵庫医療大学(神戸) 2015年3月27日(口頭発表)(報道機関向けハイライト講演)

その他合計 139件 内招待講演3件

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計7件)

名称: VITAMIN D RECEPTOR MODULATORS WITH PARTIAL AGONIST ACTIVITY
発明者: 山田幸子、榎島誠、常盤広明、工藤健、渡會友祐子、前川和樹、Antonio Mourino
権利者: 学校法人日本大学、学校法人立教学院
種類: 特許
番号: 14/002502
出願年月日: 2013年8月30日
国内外の別: 国外(アメリカ)

名称: 水溶性フォトクロミック分子
発明者: 常盤広明、入江正浩、池田潔、大坪忠宗
権利者: 学校法人立教学院、学校法人常翔学園
種類: 特許
番号: PCT/JP2013/74052
出願年月日: 2013年9月6日
国内外の別: 国外

取得状況(計1件)

名称 : VITAMIN D RECEPTOR
MODULATORS WITH PARTIAL AGONIST ACTIVITY
発明者 : 山田幸子、榎島誠、常盤広明、
工藤健、渡會友祐子、前川和樹、Antonio
Mourino
権利者 : 学校法人日本大学、学校法人
立教学院
種類 : 特許
番号 : US9018194B2
出願年月日 : 2013年8月30日
取得年月日 : 2015年4月28日
国内外の別 : 国外 (アメリカ)

〔その他〕

新聞、ウェブ報道 :

1. 日経バイオテク online2015年4月14日
「分子シミュレーションで抗 Dengue ウィ
ルス薬、リード化合物に到達」
2. 薬事日報 2014年3月24日刊「ウエット
- ドライ融合型医薬カテゴリを基盤とす
る創薬学の可能性 - 薬学における真の統
合化新領域を目指して - 」

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 (TOKIWA, Hiroaki)

立教大学・理学部・教授

研究者番号 : 10221433

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :