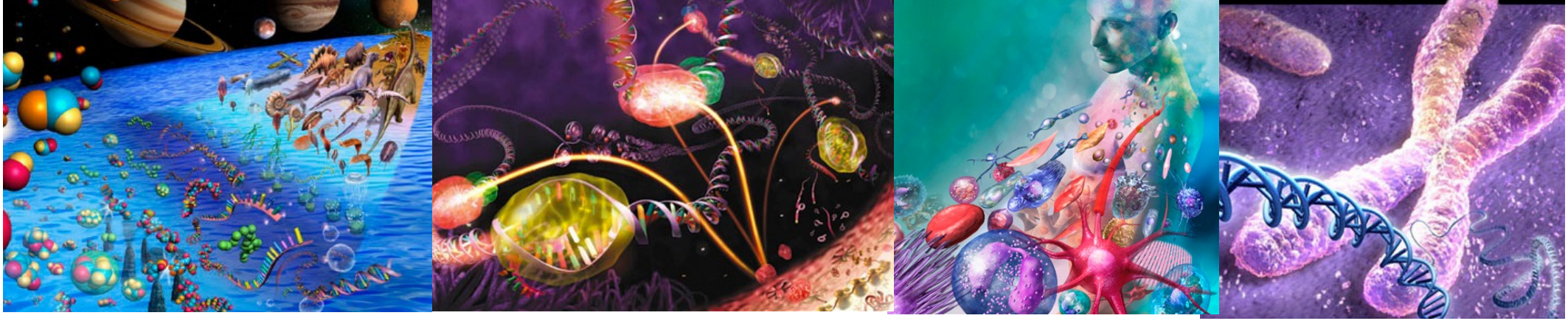


計算メディカルサイエンス事業部
生体分子医科学分野

重田育照・西澤宏晃・下山充紘・K. Hengphasatporn

（CCS：筑波大院・数理物質）

原田隆平・稲垣祐司・中山卓郎

（CCS：筑波大院・生命環境）

連携）**広川貴次・吉野龍之介**

（筑波大院・医学医療系）

計算メディカルサイエンス（生体分子医科学分野）

生体分子医科学分野のターゲット
- 低分子から中分子(ペプチド・核酸)医薬品へ
- 共有結合型ターゲット医薬
- 一塩基多型(SNIP)・テーラーメード創薬

計算生体分子医科学分野における問題点
- 構造の多様性　（膨大な探索空間）
- 反応・速度論制御(量子論による解析必須)
- 迅速な遺伝情報解析

①標的分子の特定	②ヒット化合物の探索	③前臨床試験	④臨床試験	⑤承認申請販売(上市)
疾患原因となる標的分子を特定	標的分子と結合する化合物を探索	動物実験により薬効と安全性を確認	患者さんで臨床試験	市場販売

創薬には長い時間（10～15年）と多くの研究資金（1000億）が必要
しかし、市場に上がる確率は1/20000以下
in silico創薬への期待が高まる

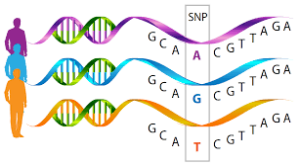
創薬・計算生命の融合研究により
医学医療領域における学際研究を推進

分子進化（生物）

稲垣祐司(CCS教授)
次世代シーケンサ
ゲノム解析・系統樹解析

計算数理生物学

次世代シーケンサ



1塩基多型(SNIP)の検出

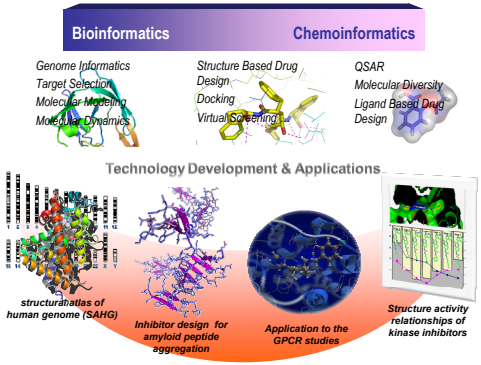
GPUを用いた系統樹解析の高速化
情報学的手法を用いたミトコンドリアタンパク質予測

遺伝子解析
テーラーメード創薬

創薬シミュレーション

広川貴次(CCS共同研究員)
産総研創薬分子プロファイリング
研究センターTL・筑波大医 教授

バイオインフォ・シミュレーション
創薬全般の計算科学

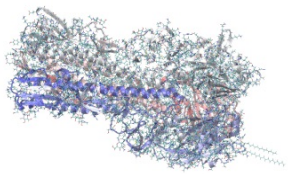


H29年度「創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業」(インシリコ)採択

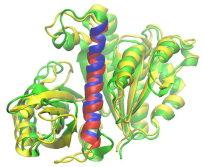
機能情報（物理）

重田育照(CCS教授)
第一原理計算による反応解析
分子動力学計算
構造サンプリング

計算生物物理化学



インフルエンザHA3
タンパク質の第一原理計算



細胞分裂に関わる
タンパク質の構造変化

GPUを用いた第一原理分子動力学計算の高速化
情報学的手法を用いた構造サンプリング手法

ポスト京コンピュータプロジェクト
共有結合ターゲット創薬

タンパク質レベルの解析に基づく計算医工連携研究

膜透過シミュレーションの手法開発

$\hat{H}\Psi = E\Psi$

・分子軌道法

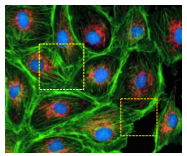
・密度汎関数法

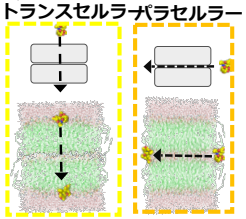
$\left[-\frac{1}{2}\nabla^2 + V_{eff}[\rho_0]\right]\Psi_i = \varepsilon_i\Psi_i$

電子状態を考慮したＭＤ計算
(ABMD, BOMD, and CPMD)

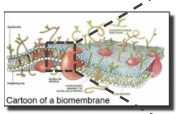
膜透過シミュレーション

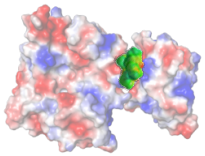
トランスセルラー パラセルラー





PPI阻害・活性化シミュレーション

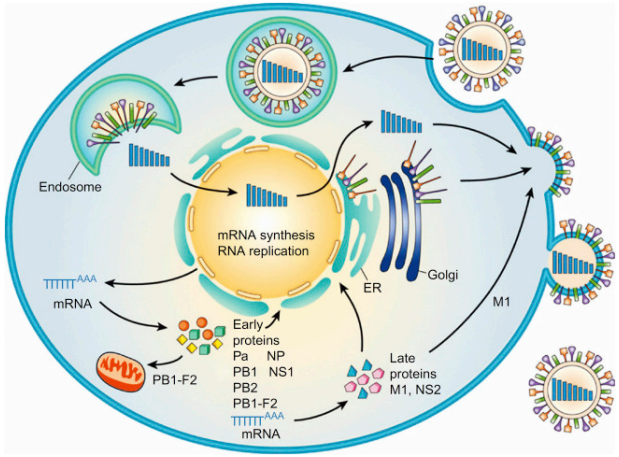


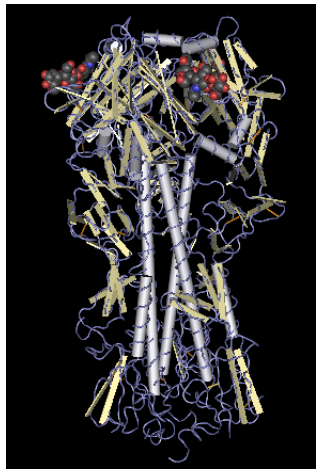


中分子薬剤が膜を透過する過程のシミュレーション法の開発

北海道大学前仲グループとの共同研究

ウィルス感染におけるタンパク質間相互作用解析

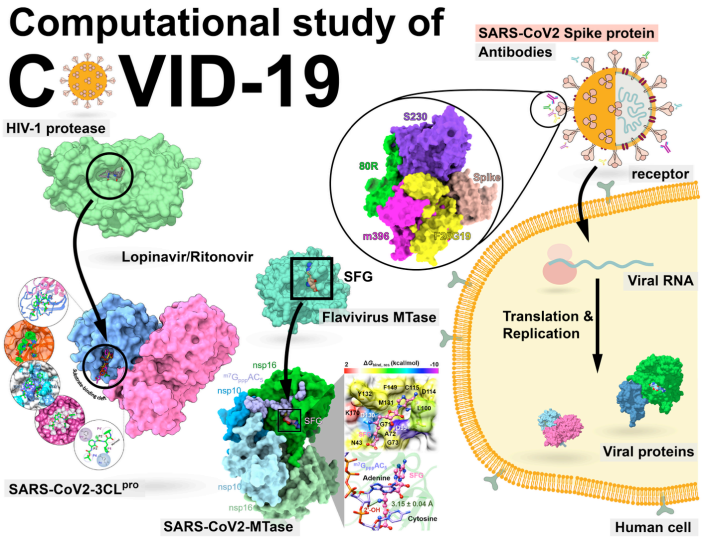




シグナル伝達リンパ球活性化分子/ヘマグルチニン間相互作用

国立感染研竹田グループと共同研究

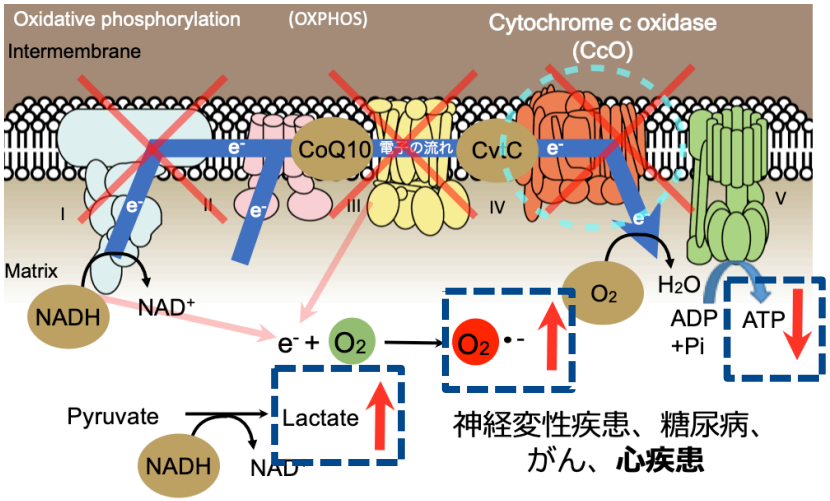
Covid-19関連タンパク質のリポジショニング



Mproに対する既存薬／フラボノイドのリポジショニング

Chulalongkorn大学との共同研究

チトクロムc酸化酵素の阻害・活性化機構解明

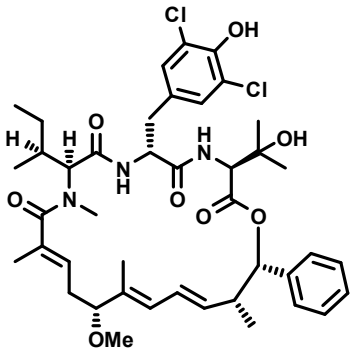


阻害剤・活性化剤の有無による構造機能の変化を解析

兵庫県立大／国立循環器病院との共同研究

AMED研究課題「中分子シミュレーション」

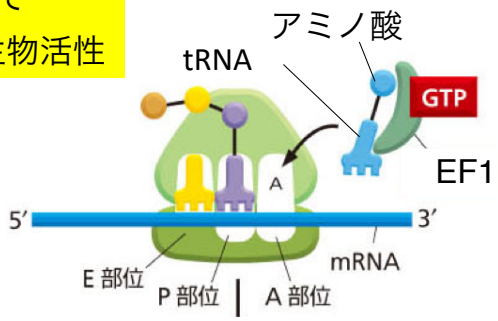
研究分担　5600万/3年(2018-2020)

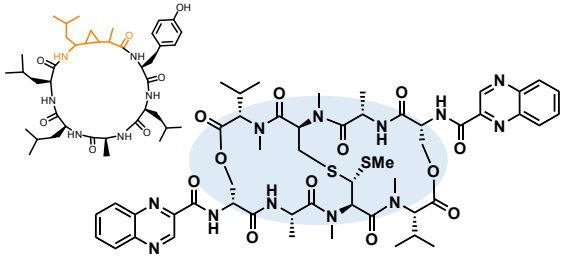


ナノシスチンA_x（抗がん活性、MW:800）

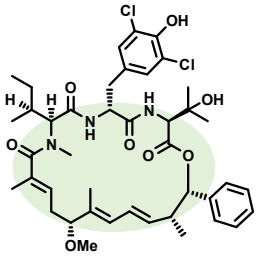
いずれも細胞系で
nM レベルの強力な生物活性

膜透過

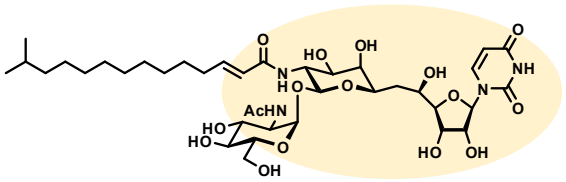




環状ペプチド



環状ポリケチド・
ペプチドハイブリッド



ヌクレオシド

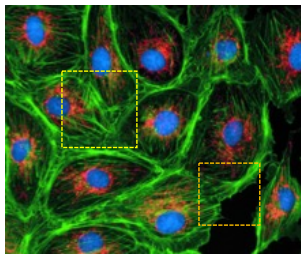
$$\hat{H}\Psi = E\Psi$$

- 分子軌道法
- 密度汎関数法

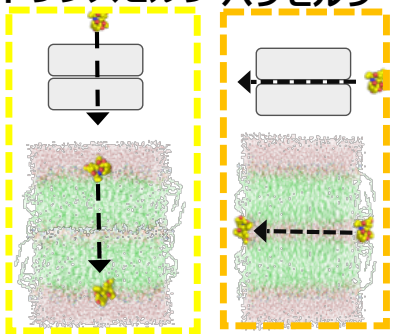
$$\left[-\frac{1}{2}\nabla^2 + V_{eff}[\rho_0]\right]\Psi_i = \varepsilon_i\Psi_i$$

電子状態を考慮したＭＤ計算
(ABMD, BOMD, and CPMD)

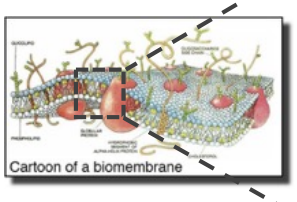
膜透過シミュレーション

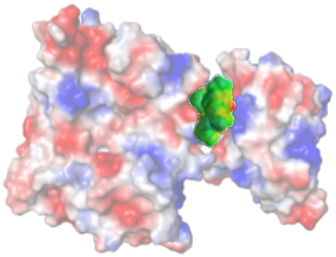


トランスセルラ　パラセルラー

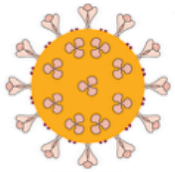


PPI阻害・活性化シミュレーション





Computational study of COVID-19



HIV-1 protease

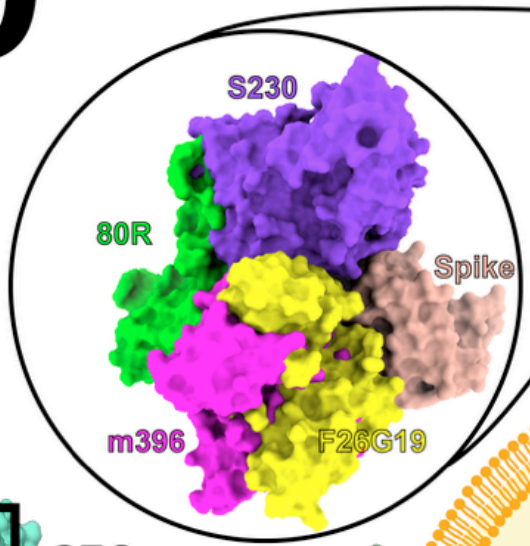
Lopinavir/Ritonovir

SARS-CoV2-3CL^{pro}

https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.biochem.0c00160

SARS-CoV2 Spike protein

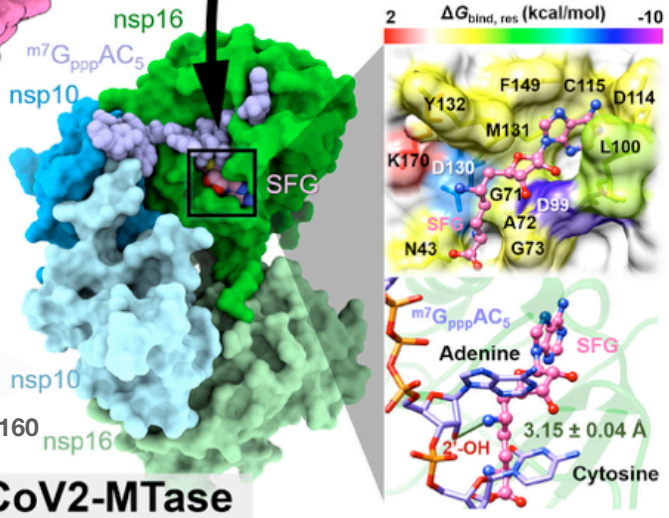
Antibodies



receptor

SFG

Flavivirus MTase



SARS-CoV2-MTase

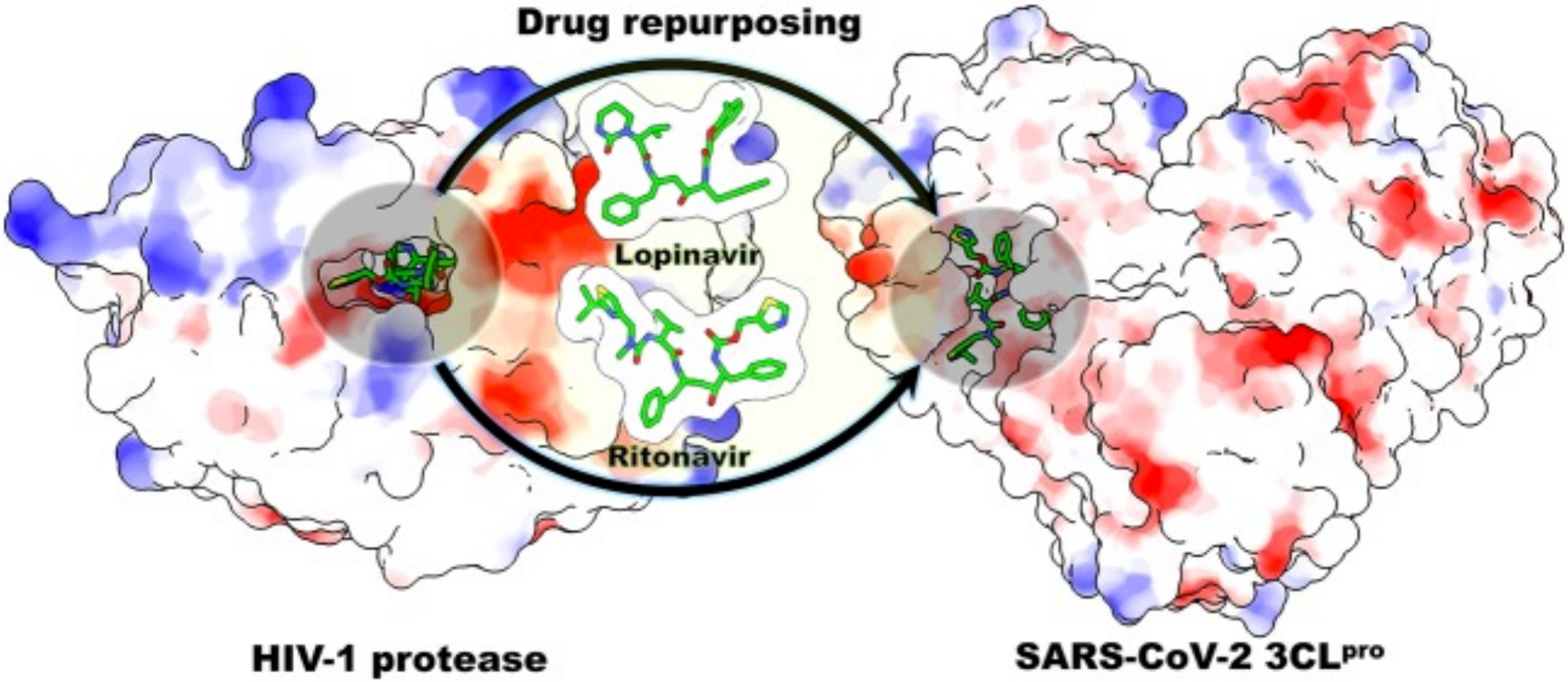
Viral RNA

Translation & Replication

Viral proteins

Human cell

Covid-19 メインプロテアーゼに対するドラッグリポジショニング

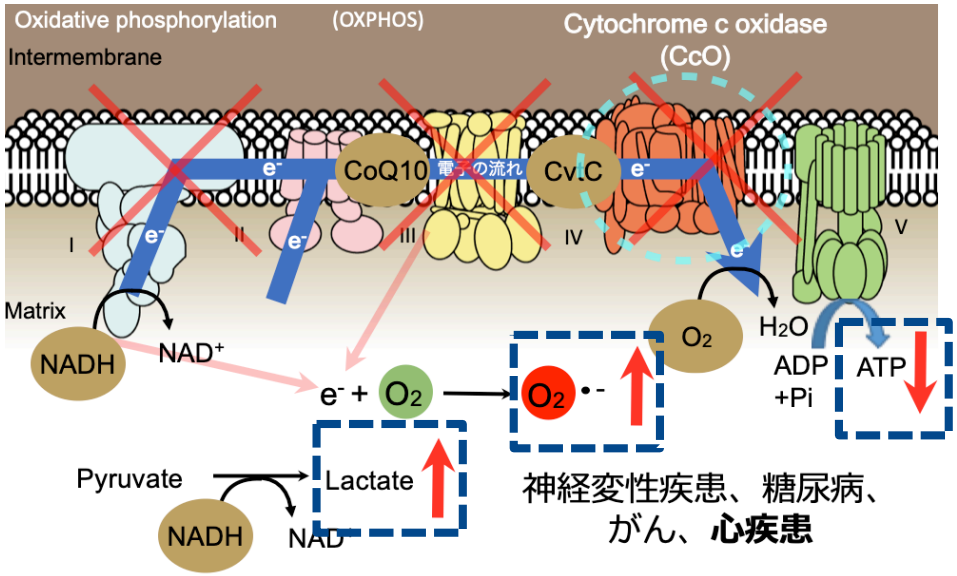


・既存HIV薬（プロテアーゼ阻害剤）であるロピナビル・リトナビル（主にコンビネーションドラッグとして使用される）のドラッグリポジショニング（既存薬の転用）

B. Nutho, P. Mahalapbutr, K. Hengphasatporn, N.C. Pattaranggoon, N. Simanon, Y. Shigeta, S. Hannongbua, T. Rungrotmongkol, "Why Are Lopinavir and Ritonavir Effective against the Newly Emerged Coronavirus 2019? Atomistic Insights into the Inhibitory Mechanisms", *Biochemistry* **59**(18), 1769-1779 (2020).
P. Deetanya, K. Hengphasatporn, Y. Shigeta, T. Rungrotmongkol, K. Wangkanont, "Interaction of 8-Anilinonaphthalene-1-Sulfonate with SARS-CoV-2 Main Protease and Its Application as a Fluorescent Probe for Inhibitor Identification", *Protein Science* ***accepted*** (2021).

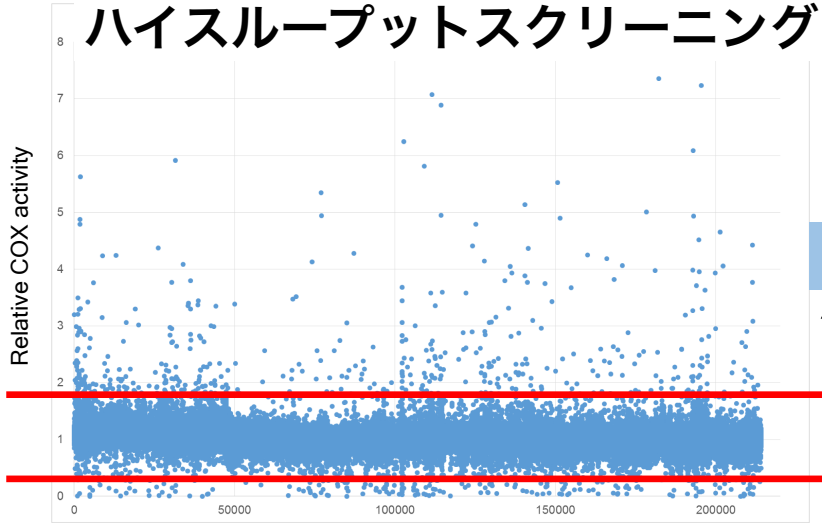
AMED研究課題「難治性疾患実用化事業」

研究代表：新谷泰範（国立循環器病院）　　**研究分担　150万/3年(2021-2023)**

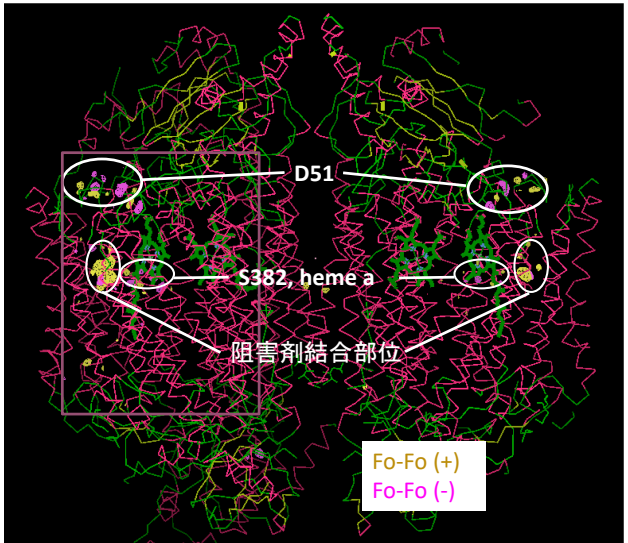


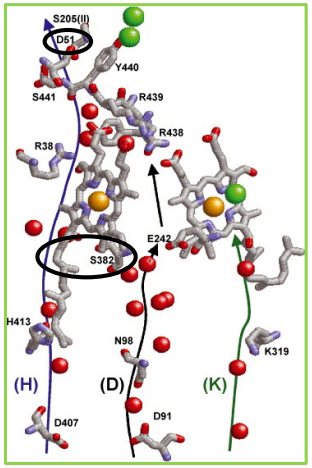
呼吸鎖の異常はミトコンドリア病の原因

ハイスループットスクリーニング



224160 cpds
Final conq; 10uM for primary screening
S/B 2.73, CV (background) 7.3%,
CV (positive control) 5.3%, z' 0.61





阻害剤とポケットの位置は結晶構造解析により明らかとなっている

阻害機構は？
活性化メカニズムへの展開

阻害剤によるHelixの屈曲

森田研究員

Apo

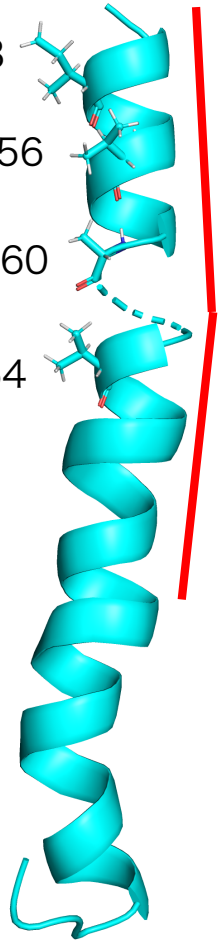
疎水ポケット

Ile53

Val56

Ala60

Val64



Holo#2

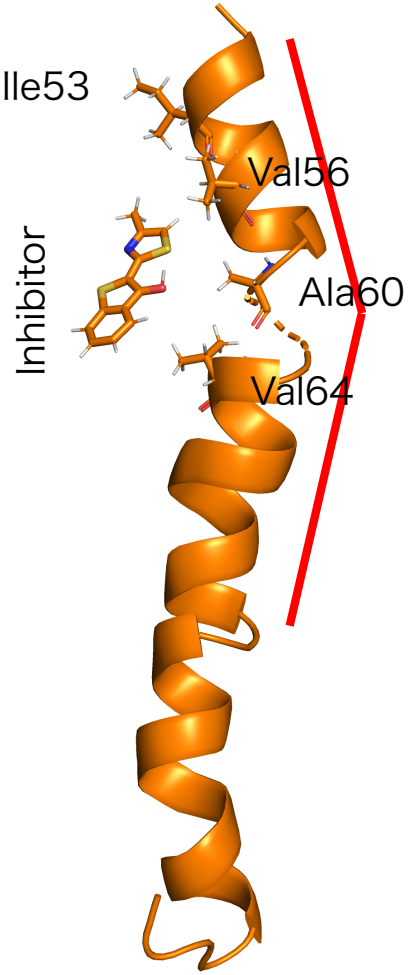
Inhibitor

Ile53

Val56

Ala60

Val64



Holo#8

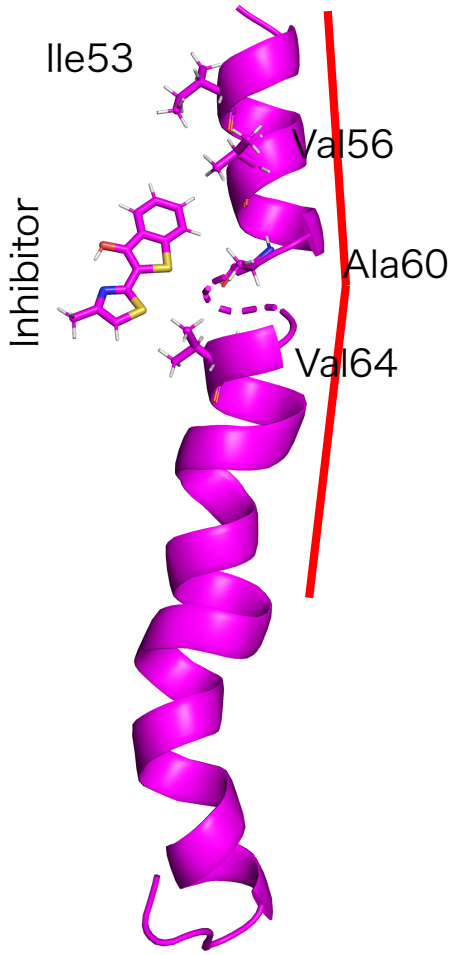
Inhibitor

Ile53

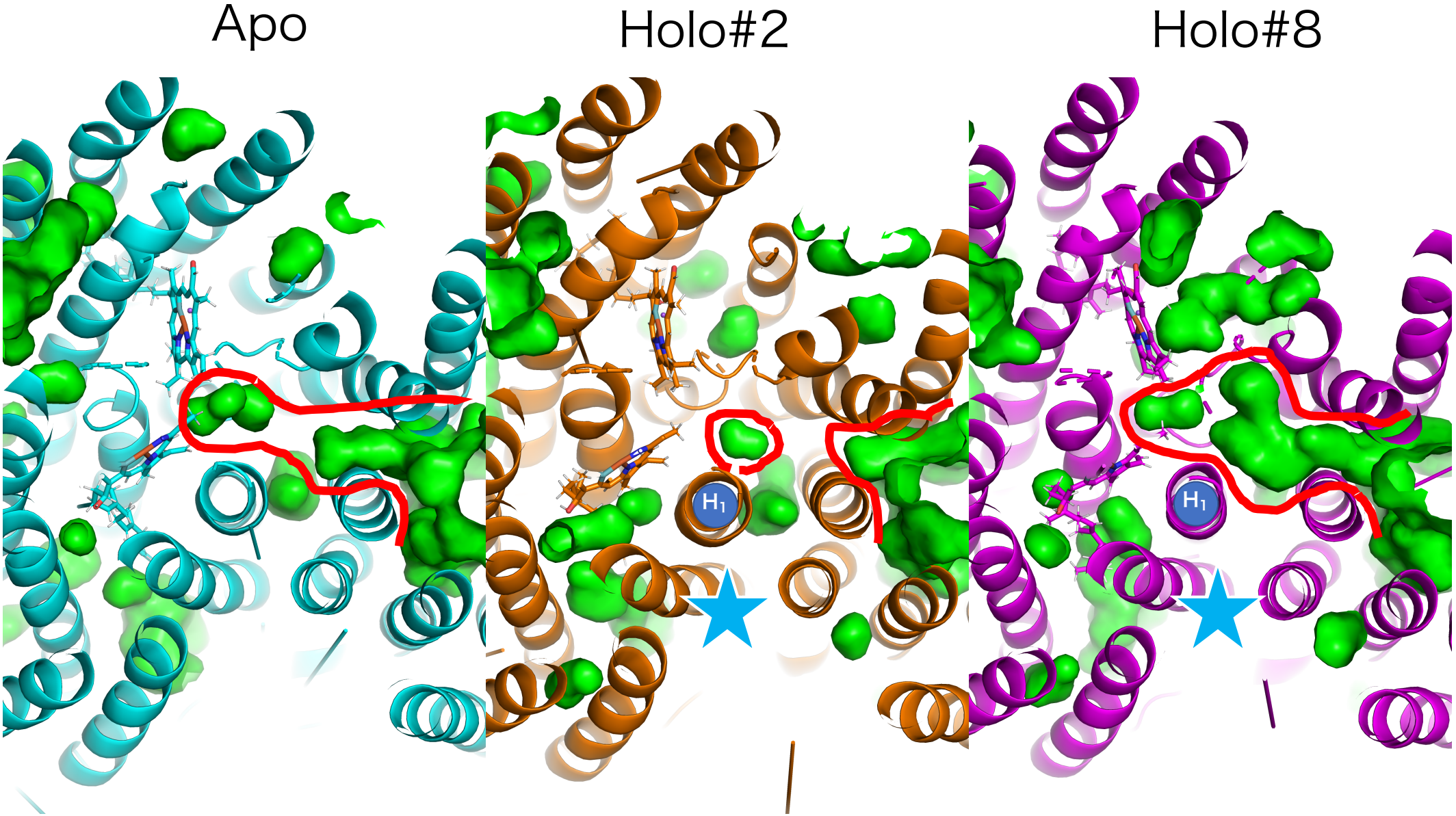
Val56

Ala60

Val64



酸素分子移動経路の変化



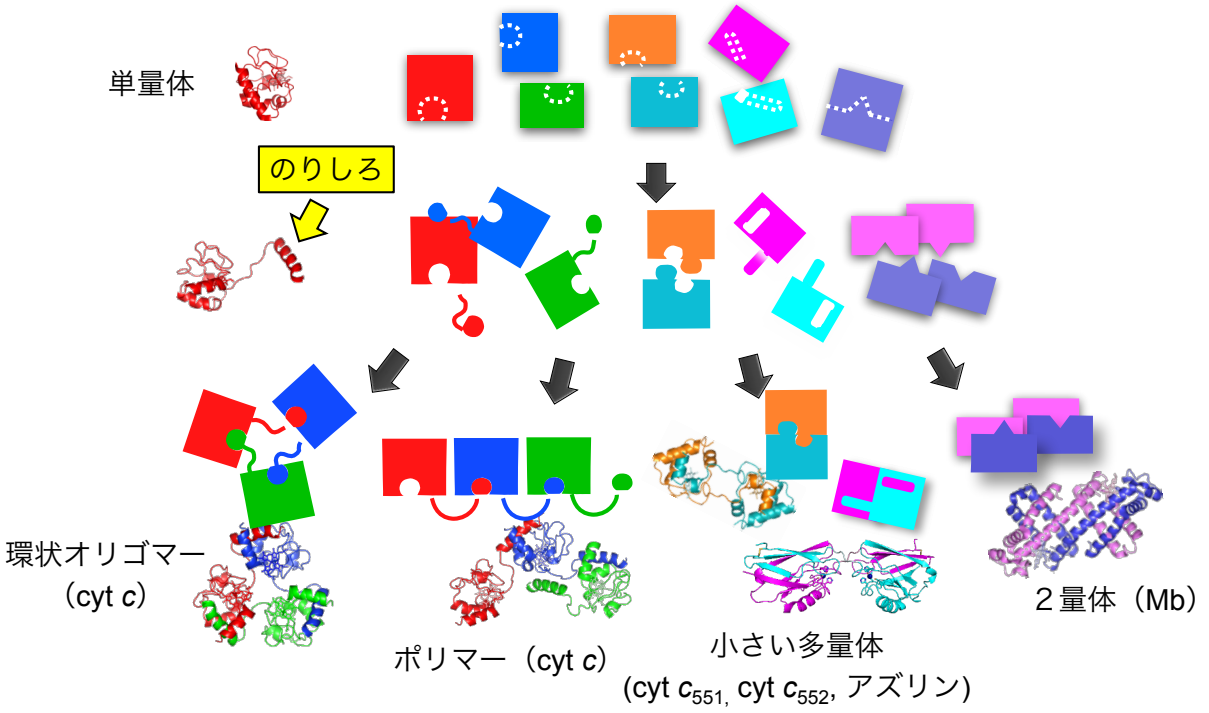
JST CREST研究課題「自在配列」

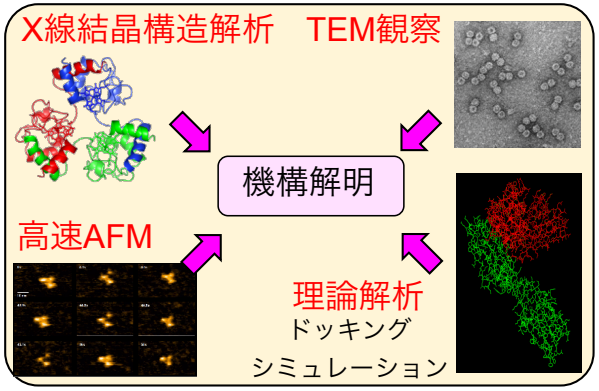
研究分担　5000万/6年(2020-2026)

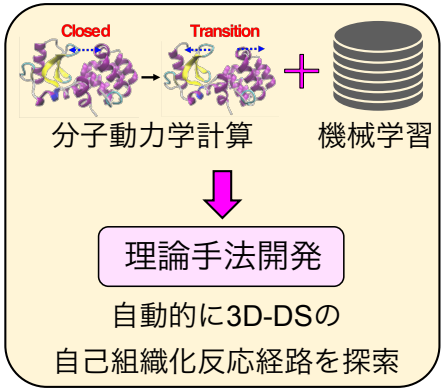
研究代表：廣田 俊
奈良先端大教授

3Dドメインスワッピングを利用した タンパク質の自在配列と機能化

タンパク質分子を構成するαヘリックスやβシートを
“のりしろ”として捉える、新しいタンパク質配列手法





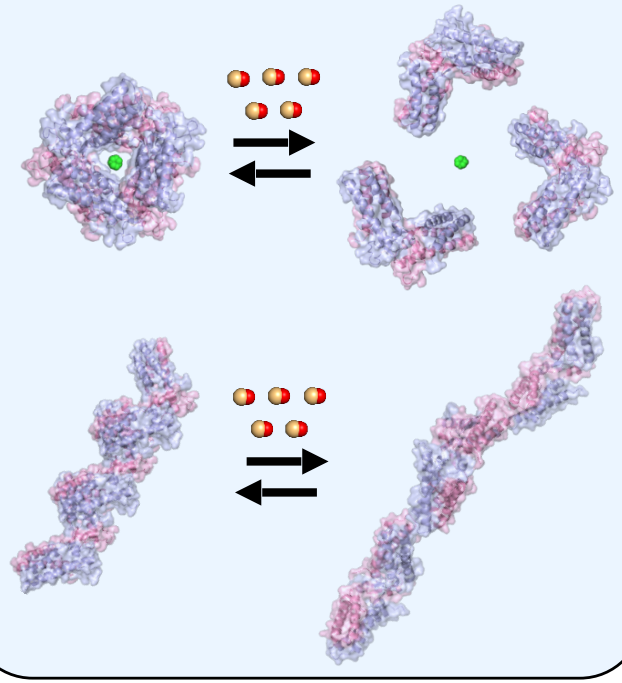


疾病との関係解明

複雑なタンパク質の超分子創製

3Dドメインスワップタンパク質の機能化

小分子結合による
可逆分子システム

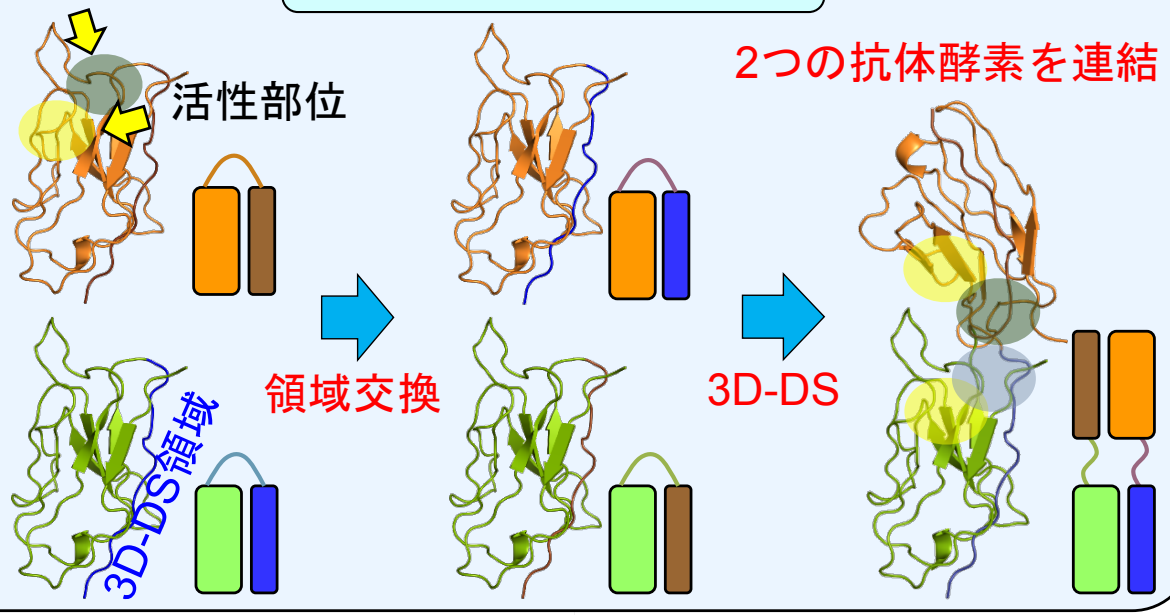


小分子が結合すると2量体が
単量体へ解離するタンパク質
を利用

SH et al., Protein Sci., 26,
464-474 (2017).

抗原認識領域

新しいタイプの抗体酵素



ウイルスのスパイクタンパク質と
ヒト細胞のレセプタータンパク質
を同時に分解