

ペプチド創薬を指向した計算科学の最前線
Frontiers of Computational Science for Peptide Drug Discovery

開催趣旨:

ペプチドを利用した中分子医薬品は、低分子と抗体の利点を併せ持ち、新たな創薬標的の開拓なども期待され、近年、多くの注目を集めている。しかしながら、ペプチドを対象にしたインシリコ創薬の技術は必ずしも十分とは言えず、その開発と応用が喫緊の課題となっている。そこで本セッションでは、計算科学を利用してペプチドに関連する研究を進めている先生方に、最近の研究成果についてご講演頂くと共に、現状の問題点や将来の展望について議論する。

モデレーター: 渡邊 博文 Hirofumi Watanabe 山岸 賢司 Kenji Yamagishi
ウィズメーテイス 日本大学 Nihon University

石川 岳志 Takeshi Ishikawa
鹿児島大学 Kagoshima University

1. 溶液中における環状ペプチド分子の前処理付構造予測計算

谷田義明 Yoshiaki Tanida
富士通研究所 FUJITSU LIMITED

タンパク質間相互作用をターゲットにした創薬では、それらの境界面の形状・大きさのために低分子阻害剤の開発が困難となっている。環状ペプチド分子は、タンパク質の表面に高い親和性と特異性をもって結合することが知られている。しかし、一般に水への溶解性が低く、溶液中で複数の構造をとることが多いため、実験でその構造を明らかにすることが難しい。創薬応用の観点からは、まず溶液中における原子レベルの構造情報が必要である。一方、分子動力学シミュレーションは溶液中での構造解明に対する有効な手段であるが、環状ペプチド分子ではその複雑な多谷ポテンシャルエネルギーに起因した初期構造依存性が存在する。本講演では、格子点にアミノ酸を配置する格子プロテインモデルを専用ハードウェアで解く前処理と拡張アンサンブル法を組み合わせた立体構造予測について述べる。

2. ペプチドの膜透過性を評価する分子シミュレーション技術の創出

原田 隆平 Ryuhei Harada
筑波大学 計算科学研究センター University of Tsukuba

生体膜からペプチドを生体内に取り込み、疾患原因となる標的分子を活性阻害するプロセスにおいて、膜透過性を評価することはペプチド創薬に有益な設計情報を提供する。分子動力学計算(MD)は、膜透過に伴うペプチドの構造変化を詳細に追跡できる。しかしながら、従来の MD により現実的な計算コストで膜透過を抽出することは難しい。何故ならば、膜透過に要する時間スケールと比較して従来の MD が追跡可能な時間スケールが極めて短いため、膜透過がレアイベントであり、抽出困難だからである。本講演では、発表者が開発したレアイベントサンプリング法である「PaCS-MD」と「OFLOOD」の併用により現実的な計算コストでペプチドを膜透過させ、膜透過に伴う自由エネルギープロファイルを見積もる計算手法について述べる。

3. ドッキング計算を利用したヒト主要組織適合抗原とペプチドの結合親和性計算法の開発

石川 岳志 Takeshi Ishikawa
鹿児島大学 理工学研究科 Kagoshima University

外来微生物由来のペプチド断片(エピトープ)を、ヒト主要組織適合抗原(MHC)クラス I 分子が結合し、T 細胞に抗原提示することは、免疫応答の初期段階における重要なプロセスの一つである。ヒトには3種類の MHC クラス I 分子の遺伝子が存在し(HLA-A,B,C)、これらは多型性に富んでおり数多くのアレルが確認されている。従って、我々が保有する MHC クラス I 分子の組み合わせは非常に多様なものとなる。外来微生物のアミノ酸配列から、MHC クラス I 分子に強く結合する配列をアレルごとに決定できれば、抗原提示に利用されるエピトープの配列を特定することが可能となり、効果の高いワクチン開発への道も開かれる。本講演では、MHC クラス I 分子とペプチドとの結合親和性を、アレルごとに予測する計算手法の開発について述べる。