

代謝酵素を対象とした SBDD 手法の開発 Structure Based Drug Design against CYP enzyme

開催趣旨:

多くの医薬品は体内に取り込まれた後、主に肝臓や小腸に存在する種々の代謝酵素により代謝されて体外に排出される。この代謝反応は薬物自身の活性を変化させて治療に影響を与えるだけでなく、併用する医薬品の効力や副作用にも影響を及ぼすため、代謝反応の解明は医薬品開発の重要な課題の一つである。特に開発後期に薬物代謝酵素に対する悪影響が明らかになると、別な化合物の探索に戻らざるを得ず大幅な開発遅延となる。この薬物代謝過程で最も重要なものは Cytochrome P450(CYP)スーパーファミリーと呼ばれる酵素群である。一般的な酵素や受容体であれば SBDD と呼ばれる、タンパクの構造から化合物を合理的にデザインする方法が応用できる。しかし CYP がヘム鉄を含む金属タンパク質であり、電荷状態や水和状態を含む正確な構造情報が圧倒的に不足しているため、立体構造に基づいた基質との結合や反応様式を予測することが極めて難しい。そこで、最先端でかつ種々の計測手法や構造解析手法を確立し、正確な構造情報を取得して SBDD 活用に繋げていくことが安全で有効な医薬品を開発する上で急務である。本シンポジウムでは、VitaminD3 代謝酵素である CYP24A1, CYP105A1 を対象として、X 線、中性子線、電子線解析と計算科学を融合した合理的薬物設計手法を開発について紹介する。

モデレーター: 上村 みどり (Midori Takimoto-Kamimura)

近藤 史郎 (Shiro Kondou)

CBI 研究機構 量子構造生命科学研究所(CBI Research Institute
Quantum-Structural Life Science Laboratories)

1. 量子構造生命科学研究所のプロジェクトとして CYP に取り組む意味について。

上村 みどり (Midori Takimoto-Kamimura)

CBI 研究機構 (CBI Research Institute)

本プロジェクトの趣旨説明。

2. 医薬品の代謝予測および創薬ターゲットとしての CYP

榊 利之 (Toshiyuki Sakaki)

富山県立大学 (Toyama Prefectural University)

ヒトゲノムには 57 種類のシトクロム P450 (P450) が存在し、ステロイドホルモンの生合成や医薬品の代謝に大きな役割を果たしている。これら P450 の構造と機能を分子・原子レベルで明らかにすることは、創薬につながる P450 阻害剤の設計や医薬品の代謝予測に大きな意義を持つ。P450 研究の現状、課題と将来展望について述べる。

3. CYP24A1 代謝に抵抗する VD3 誘導体の合成化学

○橘高 敦史 (Atsushi Kittaka)、高野 真史 (Masashi Takano)、川越 文裕 (Fumihiro Kawagoe)

帝京大学 (Teikyo University)

当研究室では活性型ビタミン D3 の 2 位置換体、特に α 方向への炭素鎖 1~3 の化学的伸長を特徴とする合成化学研究をしている。その中で、転写因子として機能するビタミン D 受容体への結合親和性が、天然活性型ビタミン D3 よりも強力な誘導体を幾つか取得した。これらは同時に、活性型ビタミン D3 の責任代謝酵素 CYP24A1 に対する代謝抵抗性をも獲得していた。これら一群の VD3 誘導体の合成法および疾患治療に向けて期待される代表的生物活性について紹介する。

4. CYP を対象とした Cryo-EM (仮題)

○米倉 功治 (Koji Yonekura)、濱口 祐 (Tasuku Hamaguchi)、高場 圭章 (Kiyofumi Takaba)、川上 恵典 (Keisuke Kawakami)、眞木 さおり (Saori Maki-Yonekura)

理研/東北大学 (RIKEN/Tohoku University)

クライオ電子顕微鏡の単粒子解析、電子回折を用いて CYP を対象とした研究を進めている。前者は分子量、後者は結晶の厚さが制限になり挑戦的な対象であるため、解析技術の開発も並行して行っている。電子線は試料のクーロンポテンシャルに散乱され、価電子への感度が高い。X 線や中性子線と違った特性の活用も期待できる。水素原子の可視化、電荷情報の取得、X 線自由電子レーザーによる有機分子の微小結晶解析など創薬応用へ有望な種々の技術も実ってきた。私たちのこれらの取り組みも含め紹介したい。

5. CYP を対象とした X 線+中性子結晶構造解析の取り組み

○玉田 太郎 (Taro Tamada)、平野 優 (Yu Hirano)

量子科学技術研究開発機構 (National Institutes for Quantum Science and Technology)

X 線結晶構造解析は PDB 登録構造の約 9 割を占める構造生物学における中心的な手法である。一方、中性子は原子核と相互作用するため、通常分解能での X 線結晶構造解析では困難な水素原子位置の決定が可能である。また、X 線に比べてエネルギーが約 6 桁低いため、照射損傷・還元フリーな測定が可能であることから、金属タンパク質の構造決定に適した手法と言える。本講演では CYP を対象とした X 線および中性子結晶構造解析取り組みについて紹介する。

6. 溶液散乱による CYP の溶液構造解析の展開

杉山 正明 (Masaaki Sugiyama)

京都大学 (Kyoto University)

溶液散乱 (別名: 小角散乱) は、排除体積クロマトグラフィーや超遠心分析などの手法と組み合わせることで従来にはない精度データを取得することが可能になっている。現在、このデータを基に主成分解析 (Normal Mode Analysis : NMA) を用いて溶液中での平均構造の導出を行っている。この溶液構造と結晶構造との比較により、溶液中での構造変調と CYP 機能との関連解明を目指している。今回はこの結果と分子動力学シミュレーションや中性子を用いることで展開できる溶液構造解析についても紹介したい。

7. CYP の計算化学的解析手法への期待

○東田 欣也 (Kinya Toda) 株式会社モルシス (MOLSIS Inc.)

栗田 典之 (Noriyuki Kurita) 豊橋技術科学大学 (Toyohashi University of Technology)

近年、計算化学の分野では、CYP 研究に応用できる様々な解析手法が開発されており、これまで適用が難しかった、CYP 研究における計算化学的解析手法への期待が高まっている。CYP の反応中心の特徴づけ、被代謝化合物の反応中心へのアクセシビリティと親和性の評価、ヘム鉄周辺の電子状態の解析など、CYP の代謝反応メカニズムを解析するための計算化学的なアプローチを紹介する。

8. おわりに

近藤 史郎 (Shiro Kondou)

CBI 研究機構 (CBI research Institute)