

統合計算化学システム

MOE フォーラム 2018 開催報告

MOEは創薬・生命科学研究のために必要なアプリケーション、豊富なデータコンテンツ、アプリケーション開発環境を備えた統合計算化学システムです。高度な機能と使いやすさを兼ね備えており、計算化学の専門家から実験研究者の方まで幅広くご利用いただいています。

去る7月11日に秋葉原UDXにおいて「MOE フォーラム2018」を開催し、生命科学、創薬研究の分野の最先端で活躍されている先生方にMOEを活用した研究事例についてご講演いただきました。また、開発元のCCG社から次バージョンに搭載予定のMOEsaicの最新機能とAMBERのThermodynamic Integration法に基づく自由エネルギー計算の事例の紹介、弊社からはMOE/webアプリケーションとPSILOの新機能の紹介を行いました。さらに会場では、VRディスプレイzSpaceを展示し、多くの参加者にVRを利用した分子操作を体験いただきました。



CONTENTS

セミナー情報

統合計算化学システム	MOE フォーラム2018開催報告	2
材料設計支援プラットフォーム	SciMAPSセミナー報告 & リリース情報	4

新製品情報

材料設計支援統合システム	MedeA-HT ～MIのためのハイスループット計算ツール～	6
創薬支援ツール	SeeSAR 8.0 リリース	12

技術情報

創薬研究情報共有クラウドシステム	CDD Vault: 創薬プロジェクトの効率化	8
次世代シーケンサーデータ解析ソフトウェア	Flow: DNA-seqデータ解析	10
医薬品安全性情報サービス	予期せぬ有害事象に対するOFF-Xの利用例	11

統合計算化学システム

MOEフォーラム2018開催報告

去る7月11日にMOEフォーラム2018を開催しました。本フォーラムには、医薬、農薬、化学、バイオ関連の企業、研究機関、大学などから多くの研究者にご参加いただき、様々な意見交換がなされました。4名の先生方からはMOEの活用事例のご講演と、開発元のCCG社からは次バージョンに搭載予定の新機能の紹介を行いました。弊社からは実験研究者のためのMOE/webアプリケーションとその活用事例を紹介しました。ここでは、先生方と開発元からの講演の内容を中心に記します。

■ 招待講演

■「創薬支援研究におけるインシリコ技術の活用事例の紹介」
産業技術総合研究所 広川 貴次 先生

創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS)(<https://www.binds.jp/>)での成果を中心に3つのテーマについてご講演されました。

一つ目はCDK9/Tat/Cyclin T1複合体を取り上げました。CDK9はTatの結合によりポケットが現れることを分子動力学計算により解明し、その動的な構造に適合する候補分子をナミキ商事の化合物ライブラリーから抽出されました。

二番目のテーマではSFNとSKP1との複合体のPPIにおける阻害メカニズムの解明が行われました。SFNのポケットをMOEのSite Finderで解析したところ、PLB Indexが2.86のサイトが見つかりました。ここに対してDrug Bankの分子を用いてスクリーニングして候補分子を抽出し、既存薬から新たな抗腫瘍活性を有する分子を見出されました。

最後はMetaD(メタダイナミクス)の例をご紹介されました。MetaDは重心点を近づけるようにバイアスを加えた分子動力学計算で、これをEP4に結合するリガンドに適用されました。その結果リガンドが解離した状態、膜と相互作用する状態、EP4と結合した状態をとっていることが分かりました。また、この結合状態を基にスクリーニングを行い、MOEのPLIFとドッキングのスコアともに良好な分子約4000化合物を抽出したところ、その中に既存薬と同程度の活性の分子が含まれていました。

■「構造生物学解析が拓く、特徴的PPAR γ アゴニストへの合理的構造転換」

東京大学 宮地 弘幸 先生

ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体(PPAR)選択的リガンドの合理的創製の研究事例について話をされました。

まず初めに、リガンドスーパーファミリーコンセプトに基づくPPAR γ アゴニストの創製を行われ、フェニルプロピオン酸の γ 部分を埋め

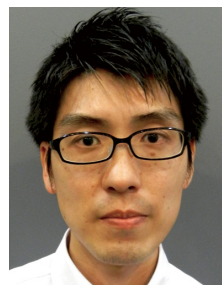


る置換基の嵩高さが増えると活性が高くなることに注目し、アダマンタンを付加したTIPP-703を見出されました。次に、TIPP-703の置換基を検討し、PPAR γ 選択的リガンドの創製に成功されました。さらに、欠点である溶解度の低さを向上させるべく、MOEのQSARの機能を使い設計し、活性を保持したまま溶解度を向上させたMEKT-21を創製されました。最後に、PPAR γ パーシャルアゴニストの構造生物学的解析から、PPAR γ のフォールディング状態が活性発現に影響していると考え、それを阻害するよう相互作用する水素結合の除去と嵩高い置換基の導入により、パーシャルアゴニストからアンタゴニストへの転換に成功されました。

■「分子設計におけるAI活用の動向と将来展望」

アステラス製薬株式会社 藤 秀義 先生

AI技術を毒性予測に応用した事例について、3つのテーマでご講演されました。一つ目は、化学構造式の画像だけで毒性予測ができるか、について話されました。Amesの毒性予測テストセットのSMILESからMOEの2次元構造式作成の機能を使用し、分子構造式の画像を作成し、AIを用いて毒性予測モデルを構築されました。テストセットを用いた検証では、十分な予測精度が確認されました。二番目はAIの予測根拠を可視化できるか、という話をされました。DNAのインターカレーターによる遺伝子毒性の発現を予測するモデルを構築し、その毒性予測に寄与のある部分をハイライト表示した画像を提示されました。その画像では、毒性を発現する部分構造が強調表示され可視化することができました。三番目は、変異原性の予測について、ケミストとAIの比較を行いました。AIは、ケミストの平均値より良い結果となりました。ケミストは陽性にしがちな一方、AIは陰性を正しく陰性と予測できている傾向が見られました。その一方、AIが偽陽性と判定した分子を、ケミストは正しく陰性と判定できたケースもありました。3つのテーマを通して、分子構造の画像から、AIを用いて精度の高い毒性予測モデルの構築に成功され、創薬研究におけるAI活用の有用性を示されました。



「硝化抑制剤の構造ベース創薬」

農業・食品産業技術総合研究機構 西ヶ谷 有輝 先生

アンモニア酸化細菌の硝化を抑制する農薬の開発を構造ベースで行った研究についてご講演いただきました。アンモニア酸化細菌はアンモニア肥料を硝化することで、肥料の効果を減じてしまうため問題となっています。この硝化を阻害するため、反応のカギ酵素であるヒドロキシルアミン酸化還元酵素(HAO)を標的とした選択的阻害剤の創製を試みられました。



始めに、2種類の阻害剤-HAO複合体の構造を得て、その阻害剤のファーマコフォアを重ね合わせてマージしたクエリーをMOEを用いて作成し、フラグメントベース法を指向したファーマコフォア検索を行われました。ナミキ商事の約500万件の化合物ライブラリーから検索し、約1000件のヒットを得られました。そこから構造的類似に基づく分類と目視により選別し、77化合物を購入し、実験によるアッセイを行われました。その結果、IC₅₀が酵素に対して40 nM、菌体に対して370 nMの候補化合物を実際に見出すことに成功されました。

Chemical Computing Group 社講演

MOEsaic: Application of Matched Molecular Pair Analysis to Interactive SAR Exploration

Chemical Computing Group
Elizabeth Sourial

MOEsaicはメディシナルケミストの分子設計を支援するアプリケーションです。Matched Molecular Pair (MMP) 解析やR-Group解析、記述子の計算やプロットなどのさまざまなSAR解析の機能を統合しています。講演では、最新のMOEsaicでどのような解析ができるかを具体的な例を交えながら紹介しました。

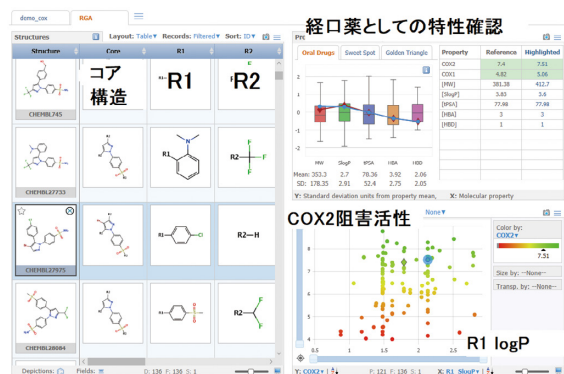


図1. MOEsaicのR-Group解析。左図は分子構造をコア構造と置換基に分割した表。右上図は経口薬としての特性のプロット。右下図は置換基R1のlogPと活性値との散布図。

MMP解析は分子群の中から、一つだけフラグメントの異なる分子ペアを見出す、あるいは交換されているフラグメントのペアを同定するという解析手法です。構造変換ルールの発見や構造変換と活性変化との関係の解析ができます。

R-Group解析では、ユーザーが定義したコア構造に基づき分子構造をコアと置換基に分割します。共通コア構造の検出や置換基効果の解析ができます(図1)。

Free Energy Calculations with Thermodynamic Integration in MOE using AMBER

Chemical Computing Group
Paul Labute

AMBERを用いたThermodynamic Integration (TI) 法に基づく自由エネルギー計算の機能を紹介しました。AMBERは古くからTI法を取り入れ、特に近年はGPUに対応するようになり、劇的に計算速度を向上させています。TI法は、MDの各ステップの自由エネルギー変化(ΔG)を積分し、リガンドの違いによる ΔG を求め、さらに複合体の ΔG からリガンド単体の ΔG を引くことで、リガンドの違いによる結合自由エネルギー変化($\Delta\Delta G$)を求めます(図2)。

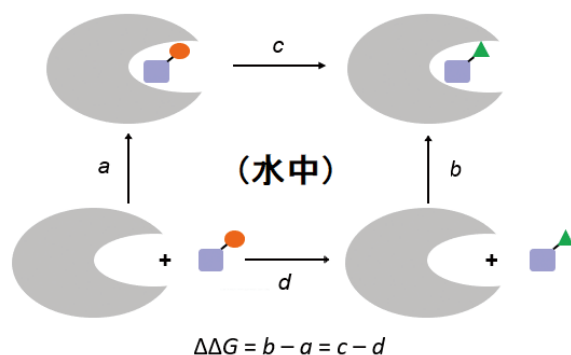


図2. TI法計算の考え方。リガンドの違いによる $\Delta\Delta G (= b - a)$ を求めるため、複合体の ΔG (c過程)とリガンド単体での ΔG (d過程)を求め、 $c - d$ により $\Delta\Delta G$ を算出。

応用事例として、Factor Xa、脱酸素酵素阻害剤、ABLキナーゼ阻害剤の $\Delta\Delta G$ の予測を用いて、その予測性を検証しました。その結果これらの系では ± 2.5 kcal/mol程度の誤差で予測できることが分かりました。

MOEにはすでにAMBERのインターフェースが搭載されており、タンパク質構造の前処理、周期境界条件の設定、溶媒や塩の配置、AMBERでの計算プロトコルの設定と計算の投入が簡単に行えます。GPU計算のAMBERにも対応しています。さらに、次バージョンのMOEでは、TI法を用いた計算も簡単な入力で計算を行うことができるようになります。今後AMBERを用いたTI法の計算がMOEを通して簡便かつ高速に実行可能となる予定です。