

統合計算化学システム MOE

Biologics By Design Asia 2022 開催報告

去る7月28日に「Biologics By Design Asia 2022」をMOEの開発元であるCCG、MOLSIS、中国の代理店であるCloudScientificと共同でウェビナー開催しました。前半は、英語、日本語、中国語でワークショップを実施し、後半は生命科学、創薬研究の分野の最先端で活躍されている国内外の6名の先生方にご講演いただきました。CCGは、MOEを用いた生物製剤の開発可能性の最適化方法について講演しました。

■ワークショップ

以下の2種類のワークショップを、CCG、MOLSIS、CloudScientificがそれぞれ英語、日本語、中国語で同時に実施しました。

- Antibody Modeling and Protein Engineering
- Biologics: Protein Alignments, Modeling and Docking

これらの内容は、弊社のMOEトレーニングコースに含まれています。トレーニングコースはバーチャル空間oVice上のオンラインセミナー室（図1）にて動画配信しており、MOEユーザーであれば、無料でいつでも全コースを視聴できます。



図1. オンラインセミナー室。自身を示す丸いアバターを操作して、動画の視聴、トレーニング資料のダウンロード、技術スタッフへの質問ができます。

■招待講演

■ Recent Progress in the Development of FMO DB: A Database of QM-based Interaction Data of Biomolecules for Drug Discovery and Protein Functional Analysis

大阪大学 高谷 大輔 先生

初めにフラグメント分子軌道（FMO）法について紹介された後、その応用例をご紹介いただきました。キナーゼCaMKK2インヒビターの化合物スクリーニングの例では、最終的に得られたヒット化合物のいくつかのX線結晶構造について、FMOのエネルギーと pI_{C50} を比較し相関係数0.89の高い相関が得られました。次に、FMOデータベース（FMO DB）について紹介されました。FMO DBは生体高分子のFMO計算結果をまとめたデータベースで、2022年2月時点で約1万5千件のデータが登録されており、構造の前処理にはMOEが使用されています。ウェブインターフェース上では、相互作用エネルギー成分分割解析機能（PIEDA）の結果を詳細に可視化できることを示されました。PIEDAは、タンパク質ドメインと1アミノ酸残基間相互作用の解析にも適用できることから、これを抗体とSARS-CoV-2の受容体結合部位間の相互作用解析に適用した例を紹介されました。最後にFMO DBのフラグメント間相互エネルギー解析（IFIE）とMOEでの相互作用エネルギーを比較した

結果を示されました。水素結合の比較では、両方ともある1つの原子間距離で極小点を持つ分布でしたが、IFIEの方が絶対値が大きいことが示されました。

■ Target Proteins and Mode of Actions of Bioactive Marine Natural Products

名古屋大学 北将樹 先生

抗腫瘍マクロライド化合物であるアプリロニンA（ApA）のケミカルバイオロジー研究についてご講演いただきました。始めにApAが細胞内でアクチンと複合体を形成すること、そしてこの複合体がチューブリンと相互作用し、微小管を崩壊させることを話されました。MOEのタンパク質-タンパク質ドッキングと分子動力学計算（MD）を組み合わせ、ApA-アクチン複合体と α/β チューブリンのヘテロ二量体との安定な複合体を予測した結果、安定な複合体では、ApAの活性に必須であるトリメチルセリン基がチューブリンの2つのヘリックスと相互作用しており、これによりヘリックスの向きが変わることを見出されました。また、ヘテロ二量体を構成しているチューブリンでも相互作用により全体の配座変化が生じていることが分かりました。この配座変化が微小管の構築におけるチューブリンの規則正しい配置を阻害し、結果として微小管の崩壊につながり、抗腫瘍活性を示すという作用機序を提唱されました。

■ Structure Analysis of RNA Viruses by Computational Science

国立感染症研究所 横山 勝 先生

初めにHIV-1外皮糖タンパク質三量体のMDにおける中和抗体耐性株と感受性株（JR-FL）との比較についてご講演いただきました。HIV-1外皮糖タンパク質三量体はgp120とgp41のヘテロ二量体3つからなり、gp120には中和抗体が対象とするエピトープのV1/V2とV3が存在します。この三量体のMDの結果から、V3の配置や変動の違いを見出し、これらが中和感受性の制御因子である可能性があることを見出されました。次にgp120のG310R変異によるヒトとサル細胞への感染力の違いを解明するために、感染の初期段階であるgp120と2つの細胞受容体の相互作用についてMDにより解析されました。結合自由エネルギーを計算した結果、ヒトの場合よりサルの場合の方が、G310R変異体で2つの細胞受容体への親和性が高いことが示されました。最後にインフルエンザA（H3N2）のクレイド3C.2aの急速な感染拡大を解明するために、グリコシル化ヘマグルチニン三量体のMDについて話されました。MDの結果、3C.2aは他のクレイドと比較して、糖鎖の再配置により抗体結合部位をより狭めて、抗体の結合を阻害していることを見出されました。

■ Enhanced Sampling for Antibody Affinity Maturation

Viva Biotech (Shanghai) Ltd. Yue Qian 先生

インシリコでの抗体の親和性成熟の方法と適用例についてご講演いただきました。抗体の親和性成熟の方法では、初めに抗体配列から立体構造をモデリングされました。モデリングでは、MOE や IgFold などさまざまなモデリングソフトウェアを検討されました。次に抗体と抗原のドッキングでは、低解像度の複合体を得るのに HadDock、高解像度の複合体を得るのに SnugDock と MD が使用されました。最後に CDR の変異体モデリングと親和性の評価には Rosseta、MMGBSA、PSSM が使用されました。その後、抗体とリゾチームの複合体への適用例について紹介されました。IgFold は、最近の AlphaFold と同等の精度で高速にモデリングでき、適用例の抗体では 7 残基で構成される H3 を結晶構造と比較して RMSD が 0.65 Å の精度でモデリングできました。次に、HadDock を使用した抗体とリゾチームのドッキングでは、結晶構造と比較して RMSD が 4.6 Å の複合体構造が得られました。その後、SnugDock と Amber による MD を実施され、結晶構造と比較して RMSD が 2.1 Å の複合体構造が得られました。最終的に、真陽性率 90% で親和性の高い変異体を予測されました。

■ Computational Profiling of Pharmacokinetics for Multi-specific Antibodies

Sanofi Pep Amengual-Rigo 先生

多特異性抗体である CODV-Ig (cross-over dual variable Ig) のタンパク質表面パッチを使用した薬物動態の予測についてご講演いただきました。CODV-Ig とは、1 つの抗体分子が複数の標的と結合できるように 1 つの Fab 領域中に 2 種類の可変領域をもつように設計された抗体分子です。インハウスの複数の配列データから CODV-Ig モデルを構築後、側鎖構造のサンプリングを行い、それを考慮したタンパク質表面パッチを計算し、抗体の領域ごとにそのプロファイリングを行いました。この際、CODV-Ig モデルの構築には、CCG が作成したスクリプトを使用されました。その結果、CODV-Ig のクリアランスとの間に、1 つ目の軽鎖の CDR1 および CDR3 における正電荷パッチの占める割合では決定係数 0.62、2 つ目の可変領域の FR における疎水性パッチ面積では決定係数 0.31 の相関があることが分かりました。さらに、これら 2 つを組み合わせたスコアを提案し、このスコアによりマッシュアップ相関係数 0.78 でクリアランスが良いものと悪いものをよく分離できることを示されました。

■ Post-antibody Drugs: Generation of a Novel Class of Drug Modalities Based on Molecular-Targeting Helix-Loop-Helix (HLH) Peptides

大阪公立大学 藤井 郁雄 先生

分子標的ヘリックス-ループ-ヘリックス (HLH) ペプチドの紹介およびその応用例についてご講演いただきました。分子標的 HLH ペプチドは、分子量約 4,000 の比較的小さな分子でありながら、標的分子に対して抗体と同等の結合親和性を持ち、また生体内の酵素分解に対して安定です。応用例では、VEGF を標的とする 2 種類の

HLH ペプチドについて話されました。まず、VEGF 受容体と競合する HLH ペプチドの例では、in vivo で既存の抗体医薬であるアバスタチンと同程度のがん細胞増殖抑制作用があることを示されました。次に、VEGF 受容体とは競合しない HLH ペプチドの例では、HLH ペプチドに結合させた薬剤が VEGF 受容体を介したエンドサイトーシスによりペプチドとともに細胞内に取り込まれ、細胞内に局在化している様子を示されました。また、X 線結晶解析により、これら 2 つのペプチドは、それぞれ VEGF 受容体結合部位、および結合部位以外で VEGF と結合していることを示されました。

■ Chemical Computing Group 社講演

■ Computational Approaches for Optimizing the Developability of Biotherapeutics

Chemical Computing Group Andrew Henry

バイオ医薬品の開発可能性を最適化するための計算化学的な手法について講演しました。初めにタンパク質 GB1 の 6 残基のバーチャル・ファージディスプレイの例を紹介しました。熱安定性スコアに基づいて、各残基の上位 10 種類のアミノ酸に限定した変異体ライブラリーを構築した場合、約 86% に熱安定性が向上する変異体が含まれることを示しました。次に、MOE のタンパク質表面パッチを紹介しました。タンパク質表面パッチはタンパク質表面における疎水性、正電荷、負電荷の傾向が強く、表面積が閾値以上の領域として定義されます。適用例として、インターロイキン 13 のモノクローナル抗体における変異体の溶解度向上は、MOE の疎水性表面パッチの減少で説明できることを示しました。さらに、750 件の抗体と抗原の相互作用界面を解析した結果、抗体の約 90%、抗原の約 80% において、疎水性表面パッチが関与していることを示しました (図 2)。その後、Northern Biologics との共同研究で、インテグリン α 11 のモノクローナル抗体の疎水性相互作用クロマトグラフィー (HIC) の保持時間 (RT) を最適化した例を紹介しました。疎水性表面パッチに関与する CDR の 11 残基について変異体を構築した結果、抗原への親和性を保持したまま、重鎖の変異体の 73% について HIC の RT の減少を確認できました。また、決定係数 0.47 の HIC の RT の予測モデルが作成できました。最後に、31 個のアドネクシン変異体の溶解度予測では、各変異体の予測モデルにおける疎水性表面パッチの総面積のアンサンブル平均が決定係数 0.7 の高い相関を示しました。

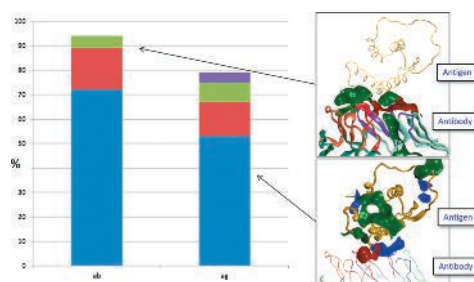


図 2. 抗体と抗原の相互作用界面において、疎水性表面パッチ (緑) が存在する割合。ab (左) が抗体、ag (右) が抗原に関する結果。