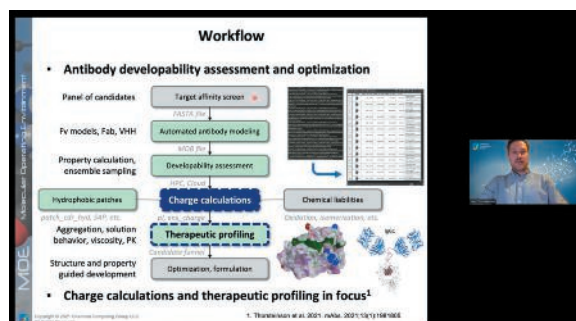


統合計算化学システム

MOE フォーラム 2022 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 10 月 13、14 日に「MOE フォーラム 2022」を日中英同時通訳付きウェビナーとして開催し、国内外から 400 名以上の方にご参加いただきました。生命科学、創薬研究の分野の最先端で活躍されている 8 名の先生方に MOE を活用した研究事例についてご講演いただきました。開発元の CCG 社からは、抗体の物性予測や Reverse Fingerprint Modeling に関する応用事例や基礎研究の成果、さらに最新バージョンの機能を発表しました。弊社からは MOE の生物製剤関連機能を紹介し、MOE や PSILO のデモンストレーションを行いました。また、初めての試みとして、バーチャル空間 oVice を用いたポスター発表と交流会を実施しました。詳細については 2、3 ページの記事をご覧ください。



CONTENTS

セミナー情報

統合計算化学システム MOE	MOE フォーラム 2022 開催報告	 2
材料設計支援統合システム Medea	Materials Design 社オンラインユーザー会 2022	 6

新製品情報

次世代シーケンサーデータ解析ソフトウェア Partek Flow	シングルセルレバトア解析	 4
創薬支援ツール infiniSee	eXplore: DIY 合成容易かつ購入可能な超巨大バーチャルケミカルスペース	 5

技術情報

材料設計支援システム SciMAPS	粗視化分子動力学計算	 8
計算化学統合パッケージ AMS	DFTB/ReaxFF 用パラメーター開発ツール	 10
創薬研究情報共有クラウドシステム CDD Vault	応用事例: ADC、PROTAC のデータ管理	 11

統合計算化学システム

MOE フォーラム 2022 開催報告

去る10月13、14日に「MOE フォーラム 2022」を日中英同時通訳付きウェビナーとして開催し、国内外の8名の先生方にMOEを活用した研究事例についてご講演いただきました。本稿では招待講演と開発元の講演の内容を紹介します。

■ 招待講演

■「MOEで始めるゲノム創薬 ～希少難治性疾患研究における実例～」

成育医療研究センター 佐藤 万仁 先生

ゲノム解析により見出された遺伝子変異の病原性の評価にMOEを活用した事例についてご講演いただきました。始めに臨床ゲノム解析により、遺伝性ジストニアの原因遺伝子であるKMT2B上のデノボ変異を同定されました。次にMOEのタンパク質モデリング機能により、KMT2Bタンパク質と相互作用する他のタンパク質とのヘテロ複合体を構築し、野生型と変異体で比較解析を行いました。その結果、野生型で見られていた強固な水素結合ネットワークや静電的な相互作用が、変異体では失われており、これがKMT2Bタンパク質の活性低下につながることが強く示唆されました。また、SARS-CoV-2の感染に関与するヒト宿主のタンパク質について遺伝子変異を分析した事例についてもお話されました。

■「MDシミュレーションと機械学習技術の融合によるcryo-EM密度マップからのタンパク質動的情報の抽出」

京都大学 松本 篤幸 先生

深層学習技術を用いてCryo-EMの3次元密度マップ強度から直接的に動的情報を推定する手法DEFMap (Dynamics Extraction From cryo-em Map) の紹介と、構造生物学的研究への応用事例についてご講演いただきました。DEFMapでは局所の密度マップ強度と運動性情報との関係性を教師あり学習の枠組みで学習しています。学習用データとして利用する定量的な運動性情報にはMD計算から得られた重原子のRMSF値が用いられました。Cryo-EMから構築された25種類のタンパク質原子モデルについてMD計算が実施されましたが、初期構造の補完などにMOEが利用されました。DEFMapと、MD計算から得られた運動性情報や実験的に決定された運動性情報との間の高い相関も示されました。応用事例では、リガンド分子の結合に伴うタンパク質構造の動的な変化を調べる上でDEFMapによる運動性情報の推定が有用であることが示されました。

■ Antibody humanization and Developability Research in MOE

Fapon Biopharma Inc. Di Lu 先生

MOEを活用したヒト化抗体の設計とその開発可能性の評価についてご講演いただきました。ヒト化抗体設計前の配列解析では、特にCDR内に含まれる問題となり得る残基の予測にカスタムアプリケーションであるBio-MOEが利用されていました。ヒト化抗体の設計では、抗体の立体構造を用いた重要残基の特定、および復帰突然変異を考慮したヒト化配列の設計には、中国の代理店であるCloudScientific社の技術スタッフが開発したアプリケーションを活用していました。これにより設計された重鎖および軽鎖の複数のヒト化抗体配列についてどの組合せが良いかについて、最終的には実験により評価することになりますが、その順位付けにBio-MOEに含ま

れる開発可能性の評価機能を利用されていました。

■ Medicinal Chemistry driven strategies toward novel modulators targeting Tumor Immunity-Metabolism

China Pharmaceutical University Jinlei Bian 先生

SBDDによる新規なSTING (stimulator of interferon genes) アゴニストの開発についてご講演いただきました。STINGの活性化はインターフェロンなどの炎症性サイトカインの産生を促進するため、これを利用した抗腫瘍免疫の獲得ががん免疫療法において注目されています。経口吸収性が高い一方、ある濃度以上で毒性がでることなどから未だ非臨床試験の段階にあるMSA2をリード化合物として、MOEを用いたSBDDによるリードの最適化を実施されました。はじめにS原子がSe原子へと置換されたLF101を合成されました。さらに、置換基の導入によりLF101のカルボキシ基周囲の二面角を最適化され、LF250を合成されました。hSTING H232-LF250複合体の結晶構造を解析され、MSA2と同様にLF250が二量体で結合していることを明らかにされました。また、LF250の抗腫瘍効果に関する実験などについても紹介されました。

■「MOEを活用したPROTACの合理的設計」

国立医薬品食品衛生研究所 出水 庸介 先生

PROTAC (Proteolysis Targeting Chimera) の開発にMOEを活用した事例についてご講演いただきました。PROTACは、生体内のユビキチン-プロテアソーム系を利用して標的タンパク質を分解誘導する分子です。設計したPROTACについて、MOEのカスタムアプリケーションであるPROTAC Modeling Toolsを使用して三元複合体モデルを構築しました。得られたモデルからリンカー長を短くできることが分かり、最終的に2つの結合リガンドを直接結合させたPROTACが標的タンパク質の分解を強力に誘導できることを見出されました。また、標的タンパク質のリガンドとしてステアブルペプチドやデコイ核酸を利用した中分子型のPROTACの開発事例についても紹介されました。

■「有用化合物生産に向けたin silico 酵素設計」

理化学研究所 森 裕太郎 先生

MOEを利用した合理的な酵素設計により、非天然の基質に対して活性をもつ酵素変異体を開発された研究成果についてご講演いただきました。1,3-ブタジエン (BD) は様々な合成ゴムの原料となっており工業的に有用な化合物です。しかし、そのほとんどが化石資源由来であり、再生可能資源であるバイオベース化合物からのBDの生産に期待が寄せられています。天然におけるBDの生産経路は発見されていません。研究では、フェルラ酸脱炭酸酵素に人工的な変異を加えることで、天然の代謝物質であるcis,cis-ムコン酸 (ccMA) からBDを生産するブタジエン生成酵素を開発されました。ccMAとの親和力が向上するような基質結合部位の合理的な設計には、MOEのResidue Scanとドッキング計算の機能

が利用されました。また、変異酵素を導入した大腸菌を培養し、グルコースから直接的に BD を生産する手法についても紹介されました。

■「天然物生合成酵素のホモロジーモデリングによる機能解析」

武蔵野大学 市瀬 浩志 先生

MOE を利用した天然物生合成酵素の研究についてご講演いただきました。放線菌が生産する中分子系抗生物質 actinorhodin 生合成に関与する二成分系フラビン依存型モノオキシゲナーゼ (FMO) ActVA-5/ActVB について、MOE を活用した機能解析をされました。ActVA-5 をクエリー配列としてホモロジーモデリングのテンプレート探索を行われ、二成分系 FMO である *Acinetobacter baumannii* 由来 4-hydroxyphenylacetate (4-HPA) 3-hydroxylase が妥当なテンプレートとして見出されました。4-HPA と補酵素 FMN を保持した ActVA-5 のホモロジーモデルを作成され、ドッキング計算により本来の基質である 6-deoxy-dihydrokalafungin (DDHK) が結合したモデルを構築されました。DDHK を基質とする他の FMO との比較により、結合ポケットのサイズと剛直さが酸素原子添加の位置選択性に影響を与えていることを考察されました。MOE での解析から推測された重要残基に関する変異体実験の結果についても話されました。

■「MOE を使用したニトレニウムイオンの安定性に基づく芳香族アミンの変異原性予測モデル (ICH M7 エキスパートレビューの支援)」

田辺三菱製薬株式会社 小野 聡 先生

MOE 上で実装された芳香族アミンの変異原性予測モデルについてご講演いただきました。このモデルは、一級芳香族アミンが CYP1A2 により代謝された後各種転移酵素による反応を経て生成されるニトレニウムイオンが変異を誘発するというニトレニウムイオン仮説に基づいています。このモデルの MOE への実装は、モルシスの技術スタッフが実施しました。インハウスの 85 個の芳香族アミンについて、このモデルでニトレニウムイオンの安定性を評価した結果、安定性が高い程、変異原性となりやすい傾向を見出されました。また、その予測精度はおおよそ 70% であり、市販予測ソフトと同等であることを見出されました。最後に実際に MOE 上で動作する様子をデモしていただきました。

■ Chemical Computing Group 社講演

■ Structure-Based Charge Calculations for Predicting Properties and Profiling Antibody Therapeutics

Chemical Computing Group Nels Thorsteinson

Ensemble Protein Properties は、指定の pH や温度などの条件下でタンパク質の配座と水素付加状態のサンプリングを行うことで、精度良くタンパク質の物性推算ができます。発表では、計算された物性値を抗体製剤の開発可能性の評価に利用できることを示しました。具体例として、抗体の疎水性パッチ表面積は抗体の凝集性や溶解性の予測に、抗体の Fv 領域の形式電荷のアンサンブル平均 (ens_charge_Fv) は粘度の予測に、抗体の pI の予測値と CDR の疎水性パッチ表面積 (patch_cdr_

hyd) はクリアランスの予測に有用であることを示しました。また、ens_charge_Fv と patch_cdr_hyd、CDR の残基長 (cdr_len)、Fv 領域における重鎖と軽鎖の電荷の差 (Fv_chml) の 4 つの記述子で抗体製剤のプロファイリングを行い (図 1)、FDA の承認に向けた簡潔なルールを提示しました。

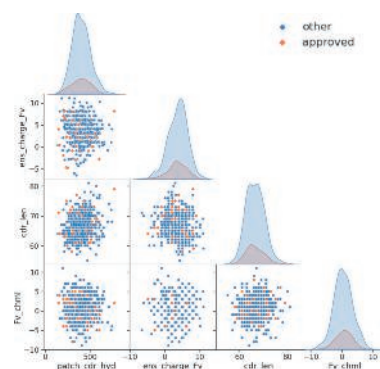


図 1. FDA に承認された抗体製剤 (橙) と臨床段階の抗体製剤 (青) に対する各記述子の散布図とヒストグラム

■ Reverse Fingerprinting: Application to Motif Detection and Pharmacophore Query Generation

Chemical Computing Group Chris Williams

Reverse Fingerprint Modeling は、分子のフィンガープリントと活性 / 不活性の情報から活性 / 不活性に重要な部分構造を見出すアドオン機能で、MOE ユーザーであれば SVL Exchange¹⁾ から入手できます。使用例として、殺ダニ剤としての選択性が高い化合物やその重要な部分構造を特定できることを示しました。また生物製剤への応用例として、アドネクチンの溶解度の実験値と表面パッチから溶解性に重要な残基を検出した例を示しました (図 2)。次に、使用するフィンガープリントの種類に応じて検出されるモチーフに違いが生じることを契機に、複数のフィンガープリントを組み合わせたモチーフ検出方法を紹介しました。最後に、検出したモチーフに基づくコンセンサス・ファーマコフォアモデルとリガンド形状とを組み合わせた EGFR 阻害剤のバーチャルスクリーニングの実施例を紹介しました。

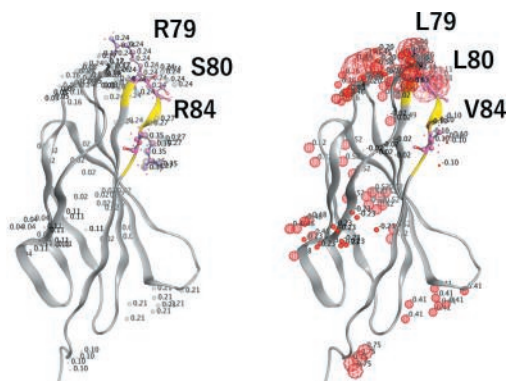


図 2. アドネクチン (左: 溶解性が高い、右: 溶解性が低い) の溶解度に重要な残基 (灰色の球: 溶解性の向上に重要な領域、赤色の球: 溶解性の低下に重要な領域)

1) <https://svl.chemcomp.com/>