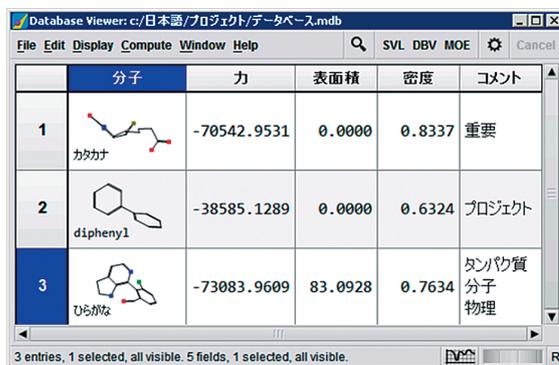


統合計算化学システム

MOE フォーラム 2019 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 24 日に「MOE フォーラム 2019」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。開発元の CCG 社からは、Amber TI インターフェースや Ensemble Protein Properties に関する応用事例や基礎研究の成果、さらに次期バージョンで搭載予定の機能を発表しました。弊社からは MOE 2019.01、環状ペプチドに関する解析事例、PSILO の新機能について紹介しました。

分子	力	表面積	密度	コメント
1 カカオ	-70542.9531	0.0000	0.8337	重要
2 diphenyl	-38585.1289	0.0000	0.6324	プロジェクト
3 ひらがな	-73083.9609	83.0928	0.7634	タンパク質 分子 物理

CONTENTS

セミナー情報

統合計算化学システム MOE フォーラム 2019 開催報告 2

新製品情報

安全性評価とリスク評価のためのプラットフォーム ChemTunes & ToxGPS: リードアクロスによる安全性評価 4
 材料設計支援プラットフォーム SciMAPS 4.3 リリース 6
 次世代シーケンサーデータ解析ソフトウェア Partek Flow 8.0 新機能紹介 8

技術情報

医薬品安全性アラートサービス OFF-X: 有害事象の重み付け 9
 研究情報共有システム CBIS の製品概要 10
 材料設計支援統合システム MedeA-MT による材料の機械的特性評価 11

統合計算化学システム

MOE フォーラム 2019 開催報告

7月24日に開催されました MOE フォーラム 2019 では4名の先生方に MOE を活用した研究に関してご講演いただきました。開発元の CCG 社からは、リガンドと受容体間の相対結合自由エネルギーを予測する AMBER の Thermodynamic Integration (TI) 法のインターフェースの改良、指定した温度や pH 条件下でのアンサンブル平均によりタンパク質物性値の高精度な予測が可能な Ensemble Protein Properties の応用事例、MOE の日本語対応や SAR 解析を行えるウェブアプリケーションの MOEsaic の改良などの次期バージョンの内容を紹介しました。

■ 招待講演

■ 「天然有機化合物を基にしたニューロンへの分化を誘導する神経分化誘導物質の創製」

芝浦工業大学 須原 義智 先生

核内受容体である SXR に対するアゴニスト作用を向上させるビタミン K 誘導体の設計、ビタミン K が作用するタンパク質を特定する標識化合物についてご講演されました。



SXR に対するアゴニスト作用を向上させるためのビタミン K に導入する官能基の検討に、MOE の QSAR 解析の機能を使用し、疎水的な官能基が有効であることを見出されました。さらに MOE のドッキングシミュレーションを行い、得られた複合体の結果から、フェニル基を導入した際の活性の向上は、Leu との疎水性相互作用によるものであると考察されました。

ビタミン K が作用するタンパク質を特定するために蛍光標識法とプルダウン法を検討されました。蛍光標識法では、蛍光基とビタミン K をつなぐリンカーの長さを最適化する際に、MOE のドッキングシミュレーション機能を利用されていました。得られた結果は、短いリンカーを使う方が結合部位の近くにある Lys と反応し易く、蛍光標識できると予想され、実験においても確認されました。

■ 「創薬初期段階における *in silico* 予測モデルの活用」

田辺三菱製薬株式会社 鳥本 奈緒 先生

自社の各種 ADME-Tox 評価系から得られたデータを用いた予測モデルの構築、化合物の合成デザインへ活用する仕組みについてご講演されました。



ADME-Tox の予測モデルの構築では、MOE の 2D 記述子を使用されていました。また、核内受容体の PXR を予測モデルの例として紹介されました。PXR と Hyperforin の複合体と PXR に作用するリガンドの重ね合わせ構造からファーマコフォアモデルを構築し、インハウスのデータセットと NCATS で取得したデータセットを用いて予測性能を検証されました。インハウスのデータセットでは 0.8 程度の感度が得られていました。NCATS のデータセットでは、感度が低くなっていましたが、原因はインハウスのデー

タセットとの質の違いによるものであると考察されていました。また、MOE のファーマコフォアを使用したドッキングシミュレーションを行い、活性配座の歪エネルギーが低いほど、CYP3A4 の誘導能が大きいことを見出されました。

■ 「創薬研究および違法薬物の規制におけるインシリコ技術の活用」

国立医薬品食品衛生研究所 出水 庸介 先生

違法薬物の規制におけるインシリコ技術の活用と核内受容体を標的とした創薬研究についてご講演されました。



エストロゲン受容体を標的とした創薬研究では、タモキシフェンに長いアルキル鎖を付加した構造が分解活性を有することを見出されました。さらにドッキングシミュレーションを行い、そのアルキル鎖が疎水性ポケットに適合することを示されました。

BCR-ABL をターゲットとしたタンパク質分解誘導剤である PROTAC や SNIPER の開発について紹介されました。その中で MOE を使用したドッキングシミュレーションを用いて、リンカーの長さを検討されていました。

中分子ペプチドの創薬研究の例として、ビタミン D 受容体阻害剤について紹介されました。阻害剤のヘリックスをステーブル化することで 2.5 倍、さらにステーブル部分に水酸基を導入することで 70 倍の活性の向上に成功されました。

■ 「低分子 3D 構造の画像化入力システム Deep Snap の紹介と毒性予測・副作用予測の現状」

明治薬科大学 植沢 芳広 先生

低分子 3D 構造の画像化入力システム「Deep Snap」を用いた Deep Learning による毒性予測と副作用データベース (FAERS; JAPIC-AERS) に基づく薬剤性肝障害誘発化合物識別システムに関する成果を紹介されました。



前者では、Corina で三次元化した分子構造を Deep Snap により XYZ 軸方向から撮像した画像を用いて、GoogleNet や AlexNet を基にした転移学習を実施し、予測モデルを構築する手法を開発されました。この手法を用いた

Tox21DataChallenge2014 のミトコンドリア膜電位攪乱化合物のデータを使用した検証実験では、トップクラスの予測モデルを得られました。

後者では、副作用データベースにおける分子の構造から核内受容体/ストレス応答パスウェイへの関係を予測する二分割モデルを作成されました。さらにこれらの予測結果から肝がんや細胞障害などを予測するモデルを作成したところ、予測精度が 0.8 程度のモデルを得ました。

Chemical Computing Group 社講演

Modeling Protein Properties using pH-dependent Conformational Sampling

Chemical Computing Group
John Gunn

新機能の Ensemble Protein Properties の原理と応用事例を紹介しました。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い、得られた構造からアンサンブル平均を計算して、タンパク質の物性値を推算する機能です。



この手法で推算したタンパク質の疎水性パッチ表面積と、Adnectin の溶解度や Integrin $\alpha 11$ モノクローナル抗体の疎水性クロマトグラフィー (HIC) の保持時間 (RT) との相関が、単一の構造を用いた推算より、向上することが分かりました。また、ニワトリ卵白リゾチームの残基毎の pKa 予測では、他の分子動力学計算を基にした手法よりも高い精度を達成しました。さらに、235 件の既知の等電点を決定係数 0.84 の精度で予測できました。

臨床段階での抗体医薬品において、CDR の疎水性パッチ表面積を計算すると、その多くが 400 \AA^2 程度であることが分かりました。さらに、この面積が 530 \AA^2 以上になると開発が困難になることを見出しました。例えば、Trastuzumab は 400 \AA^2 程度であり、HIC の RT は 9.7 分という比較的短い値を示しますが、Cixutumumab は 570 \AA^2 以上あり、HIC の RT は 11.8 分と長く、第二相試験より先に進みませんでした。

抗体の化学的修飾の可否の予測モデルを Ensemble Protein Properties で得られた推算値を用いて構築しました。メチオニンの酸化、アスパラギン酸の異性化、アスパラギンの脱アミド化の予測モデルを構築しましたが、いずれのモデルでも実験結果を 0.9 程度の精度で予測する結果が得られました。

Optimizing Free Energy Calculations with Thermodynamic Integration in MOE using AMBER

Chemical Computing Group
David Thompson

新機能の AMBER の TI 法に基づく自由エネルギー計算のインターフェースの改良について紹介しました。インターフェースでは、リガンド間の構造重ね合わせや複合体の構造最適化計算などの分子系の準備、シミュレーション・プロトコルの設定、分子力場パラメーターを含む AMBER へのインプットファイルの作成を簡単に行えます。最新版のインターフェースで改良された点は、ソフトコアポテンシャルのパラメーターの最適化とシミュレーション・プロトコルの最適化です。



ソフトコアポテンシャルについては、部分電荷の値を変えた複数の二原子系について TI 法の計算を行い、原子間距離の平均、エネルギーの微分係数の平均や分散を検証し、これらの値が積分変数に対して曲率が妥当になるようにパラメーターを最適化しました。このパラメーターを用いた T4 リゾチーム変異体の計算では、MD シミュレーションの時間よりも数値積分の区間分割数を増やすことで自由エネルギーの値の分散が減少することが分かりました。

複数のリガンドについて相対結合自由エネルギーを予測する場合、TI 計算を行うリガンドペアを決める必要があります。このペアを線分で表現したグラフが、シミュレーション・トポロジーです。それぞれの TI 計算の誤差が独立同一分布であると仮定した場合の平均二乗誤差の期待値を数式化しました。さらに、この数式に基づき、MD シミュレーションのサンプリング時間の下限や数値積分の分割数の上限などの計算コストの条件下で、平均二乗誤差の期待値を最小化するように、シミュレーション・トポロジーを含めたシミュレーション・プロトコルを決定する機能を実装しました。これらの改良は、p38MAP キナーゼの 34 個のリガンドの相対結合自由エネルギーのデータセットを用いて検証され、その有用性が示されました。

MOE 2020 Overview

Chemical Computing Group
David Thompson

MOE の次期バージョンで搭載予定の機能や PSILO の改良について紹介しました。MOE はマルチバイト文字コードに対応し、日本語、中国語、フランス語など様々な文字を GUI やデータベースで使えるようになります。メチオニンの酸化やアスパラギン酸の異性化などアミノ酸残基の化学的な安定性の予測モデルやそれに有用な記述子が現在開発されています。SAR 解析を手軽に行えるウェブアプリケーションの MOEsaic では、活性や特性への原子ごとの寄与を構造式にマッピングする機能、化学構造に基づいてデンドログラムを表示する機能、MMP 解析に基づいて新規化合物を提示する機能などが追加予定です。