

新薬開発に向けたリガンド結合予測法：CoLBA

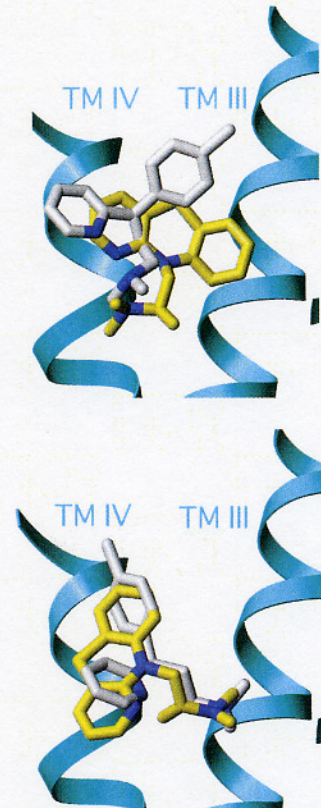
生命情報科学研究センター

●前文要旨

新薬開発の標的となる受容体タンパク質の立体構造・相互作用情報に基づいて医薬品設計を行うStructure-Based Drug Design (SBDD) が構造ゲノミクスの進展により改めて注目されてきている。従来のSBDDでは、厳密な立体構造情報が必要な上に、効果的な構造探索や相互作用エネルギー値の精度が要求され、標的タンパク質として重要なファミリーの一つであるGPCRなどの結晶構造が皆無に近い現状では、理論モデルから得られた精度の劣る構造データを出発点としてどれほど信頼性のあるSBDDが可能であるのかが課題であった。そこで我々が開発したのが、ドッキング計算後のエネルギー評価値と立体構造の不正確さを考慮したリガンド結合予測法CoLBA (Comparative Ligand Binding Analysis) である。

●技術内容

CoLBA法とは、ドッキング計算によって得られた候補構造を相互作用エネルギーだけで一意に決定せず、複数の阻害剤間の結果を利用して、受容体との原子間接触プロファイルを相互比較しながらコンセンサスのある結合状態を決定するという特徴を持つリガンド結合予測法である(図)。原子間接触プロファイルの比較にはTanimoto係数を用い、類似性が有意であることを統計的に確認しながら計算を行う。CoLBA法は現在、GPCRと阻害剤の結合予測に実施されている。GPCRは一般に7本の膜貫通ヘリックスを持つという構造上のアナロジーとわずかな保存残基を手がかりに構造モデリングするため、多くは構造の精度が不十分である。そのため、GPCRを対象としたリガンド結合予測の先行研究では、目視によるドッキングが必要であった。CoLBA法は自動的かつ定量的にこの問題を解決できるものである。



ヒスタミン受容体に対するリガンド結合予測結果。塩酸イソチベンジル(白)とマレイン酸クロルフェニラミンについて、相互作用エネルギーのみで評価した場合(上)とCoLBA法によってスクリーニング補正を行った場合(下)の比較

●用途

CoLBA法により、相互作用エネルギーのみに一存しない柔軟でかつ直感的なスクリーニングが実現できる。GPCRと阻害剤の結合予測およびバーチャルスクリーニングに応用することで、新薬開発の標的となる受容体タンパク質の立体構造・相互作用情報に基づく医薬品設計を行うのに貢献する。

●特許・文献

- 1) 広川貴次, 膜タンパク質のループ構造の解析, AIST Today 2002. 3, p11 (2003).
- 2) 日経先端技術55, p2-3 (2004).

■連絡先

〒305-8568 茨城県つくば市梅園1-1-1中央第2
産総研イノベーションズ(経済産業省認定TLO)

Tel:029-861-5210 Fax:029-861-5087/E-mail: aist-innovations@m.aist.go.jp

