

新規蛋白質立体構造可視化技術 によるアロステリック創薬

近畿大学 生物理工学部
食品安全工学科学科
准教授 白木 琢磨

2024年2月29日

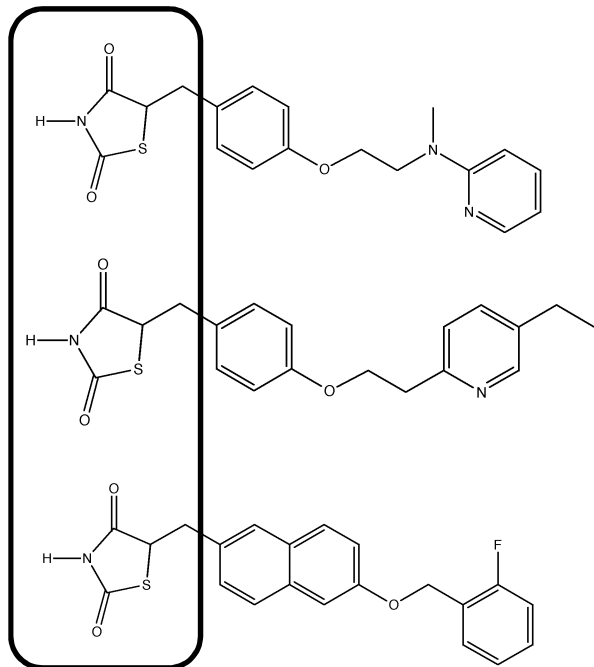
本技術に関する知的財産権

- 発明の名称：生体高分子立体構造表示装置、プログラムおよび表示方法
- 出願番号：特許7257663号
- 出願人：学校法人 近畿大学
- 発明者：白木琢磨、児玉高志、米澤康滋

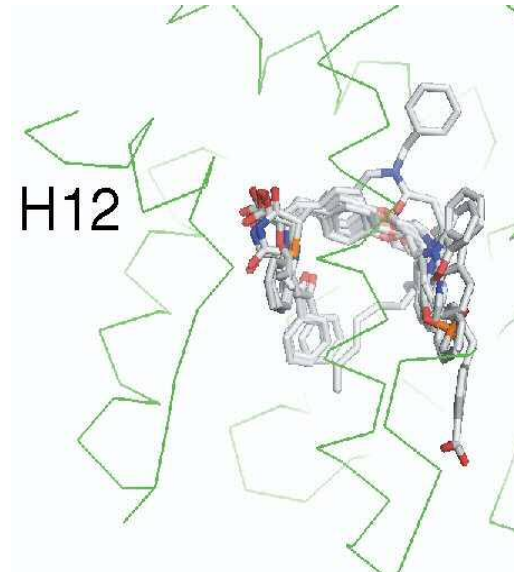
これまでの創薬

- 1) 薬理的アプローチ
構造活性相関・・・ファーマコフォア・・・コンビケム
- 2) 構造生物学的アプローチ
立体構造解析・・・ドッキングスクリーニング
- 3) 1 + 2融合・・・化合物フラグメントのスクリーニング・・・化合物デザイン

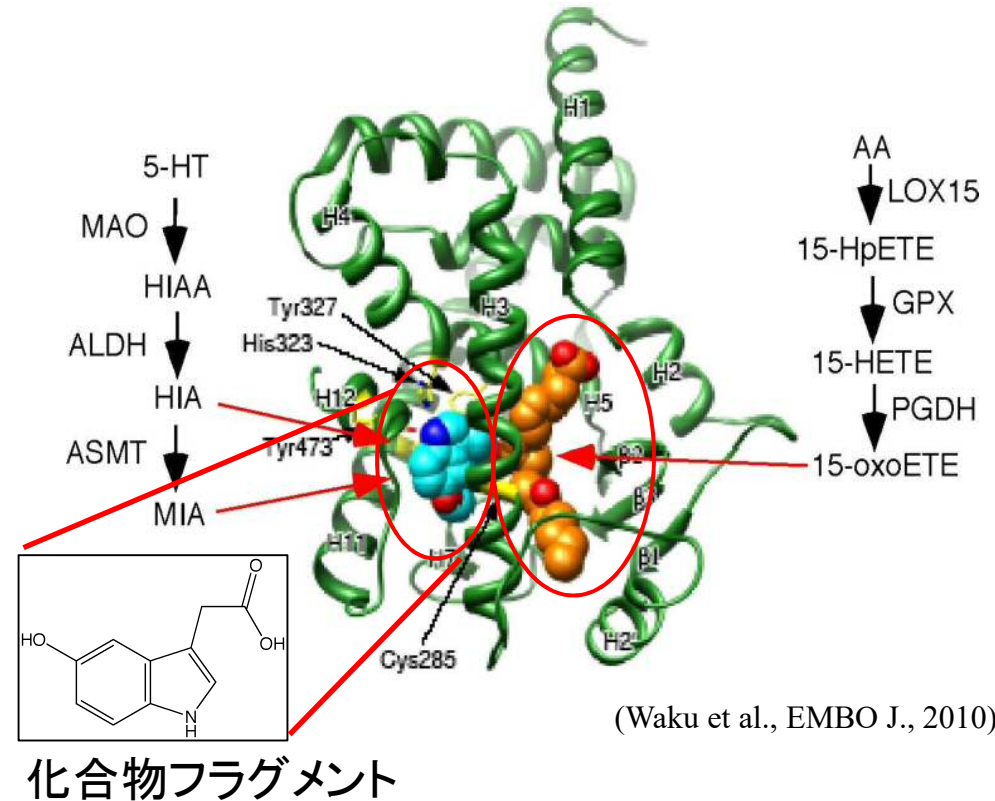
ファーマコフォア



化合物ドッキング



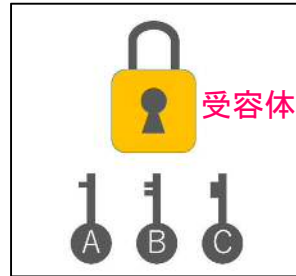
タンパク質立体構造解析



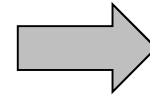
(Waku et al., EMBO J., 2010)

従来技術とその問題点

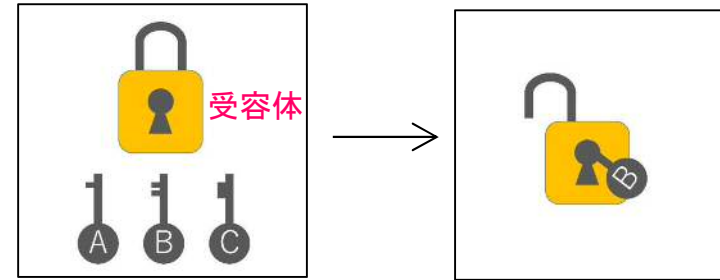
鍵穴に合う鍵を見つける



静的な立体構造
に対する形のマッチング

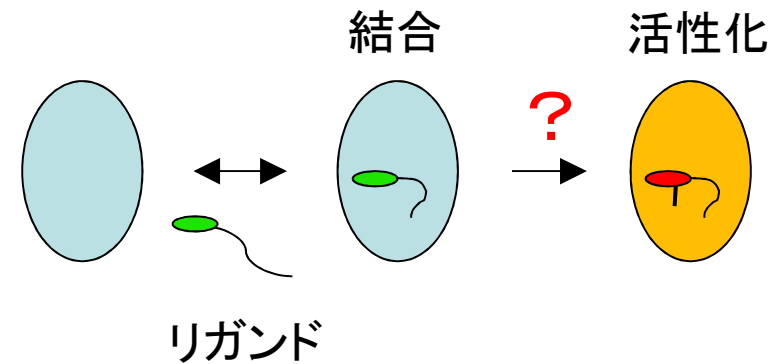
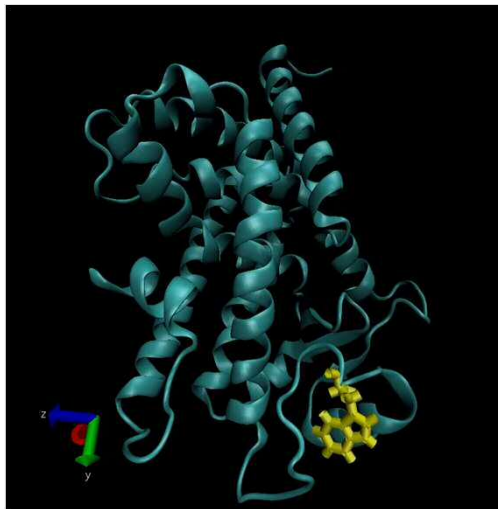


鍵は回さないと開かない。



蛋白質の動きを制御する薬

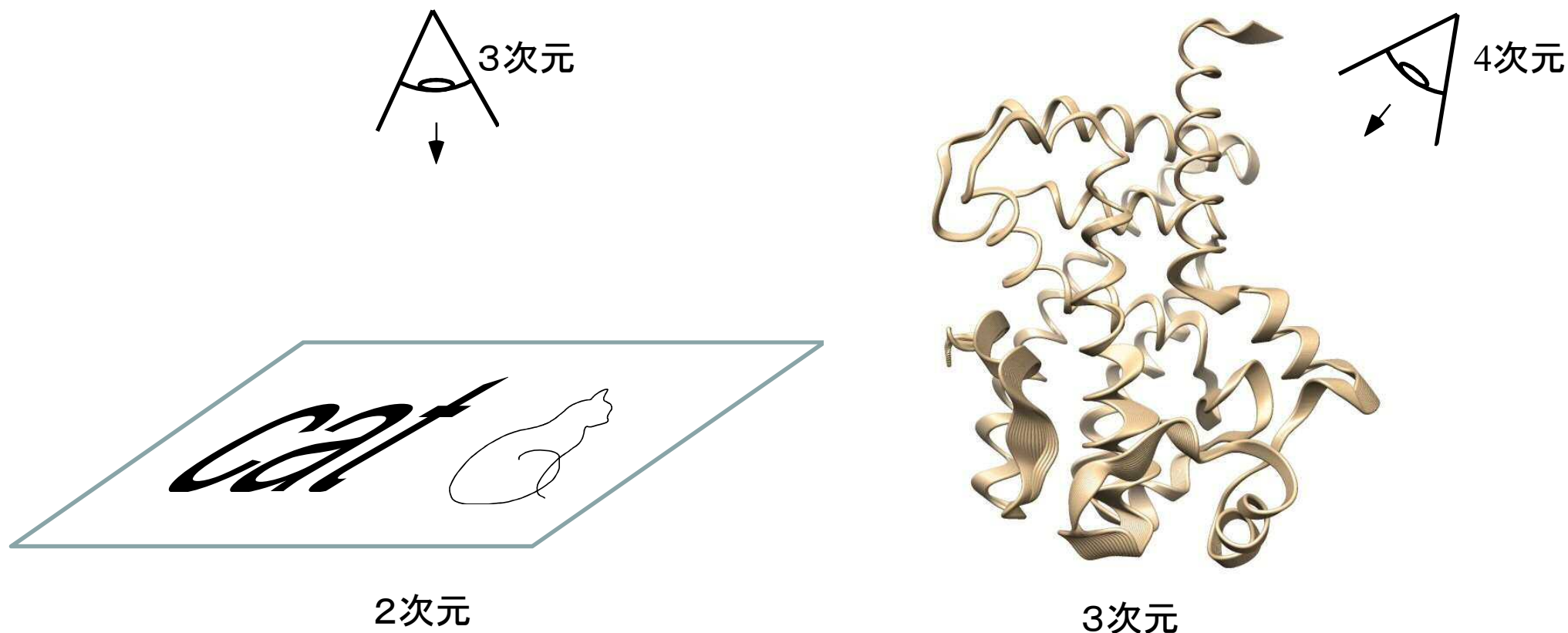
タンパク質立体構造の動きを評価したい



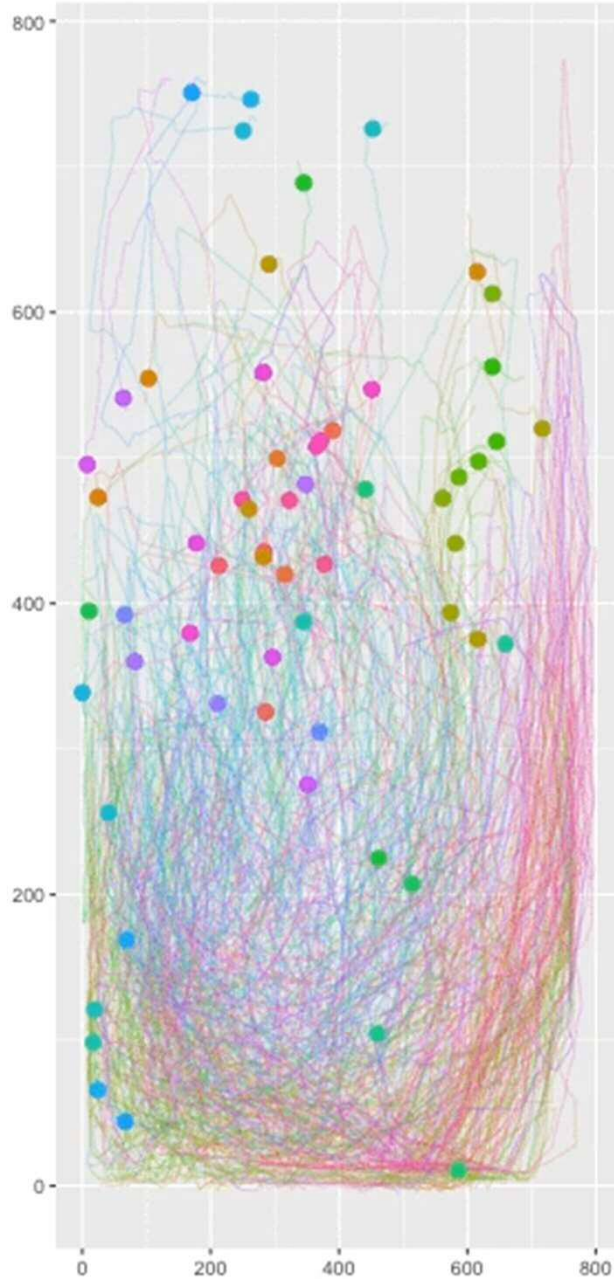
MD simulation in water at 300 K (500 nsec)

新技術の特徴

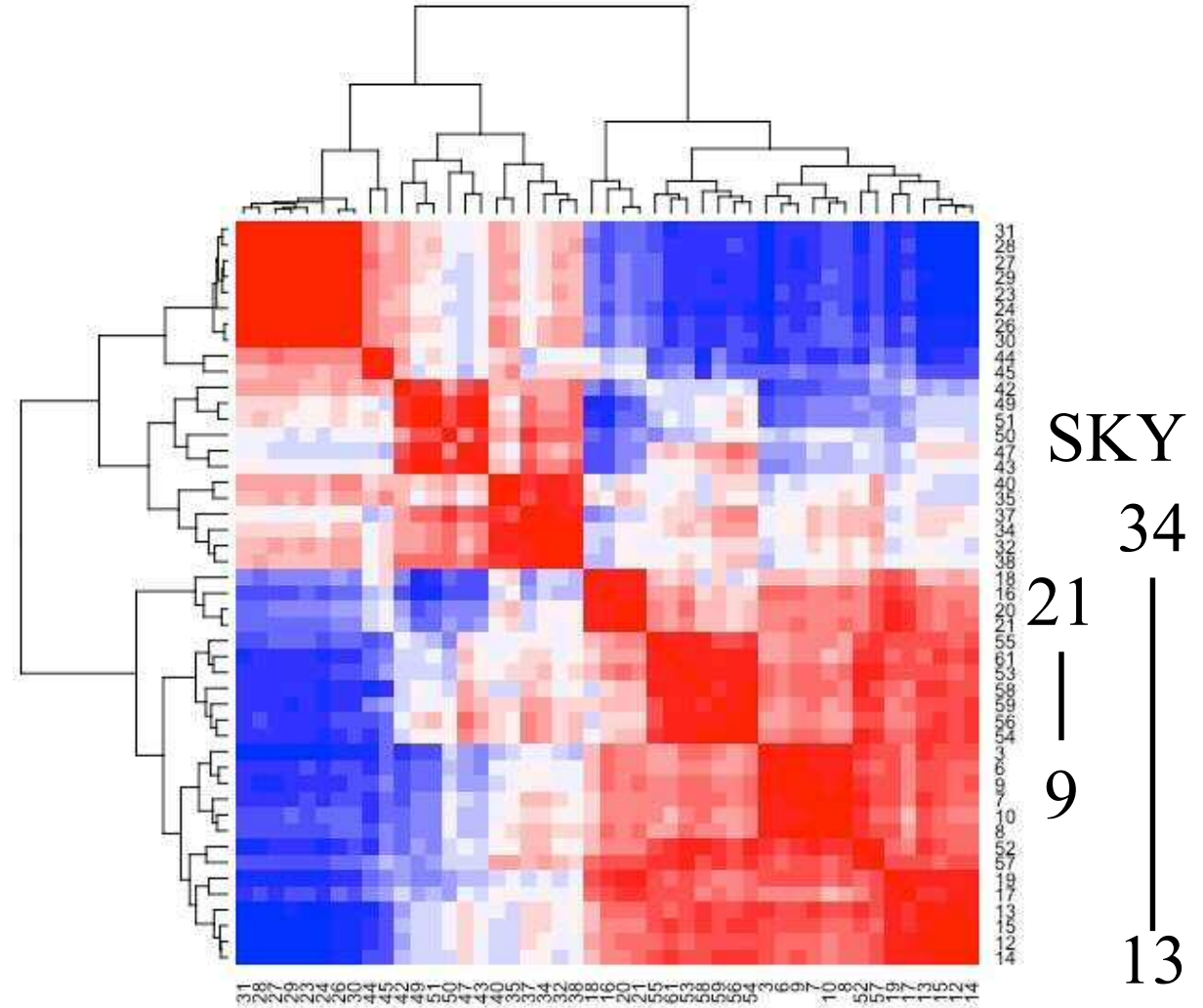
蛋白質3次元立体構造を理解するために
立体構造を4次元で表現する新技術



例) 魚の群れ

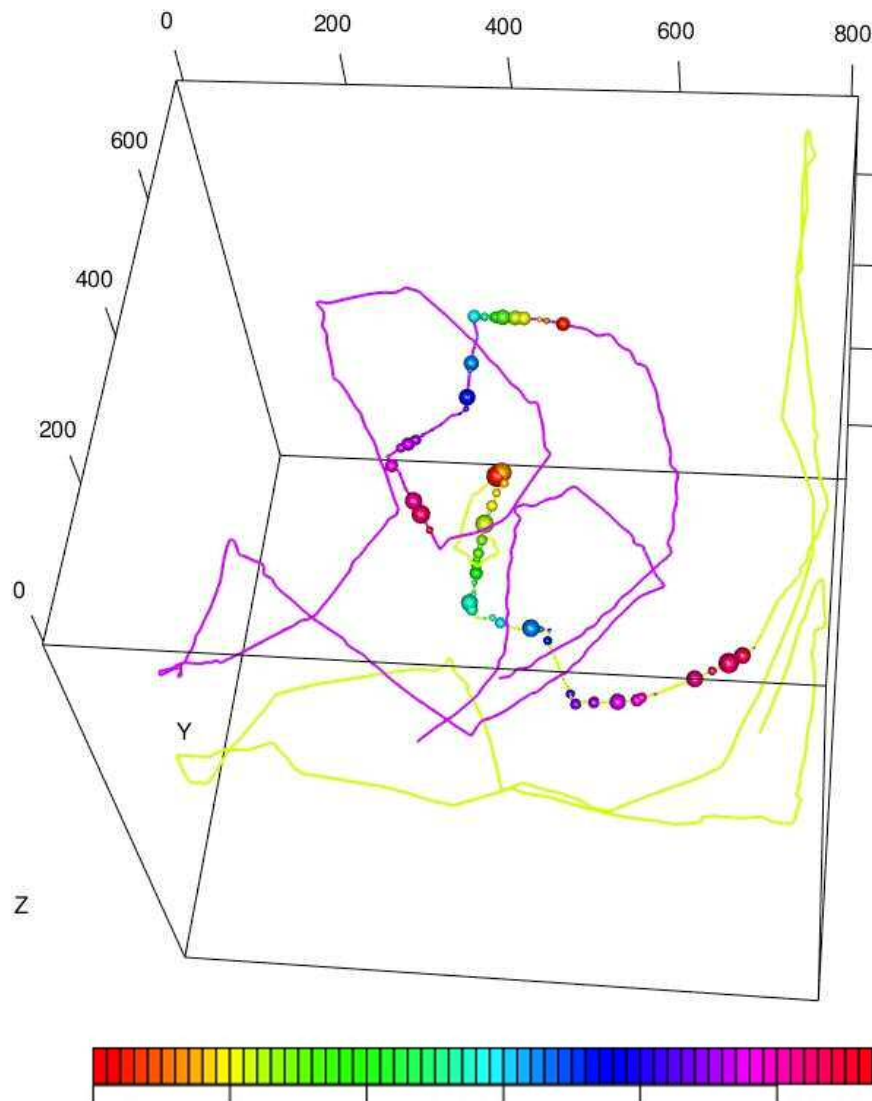


xyz座標のクラスター解析

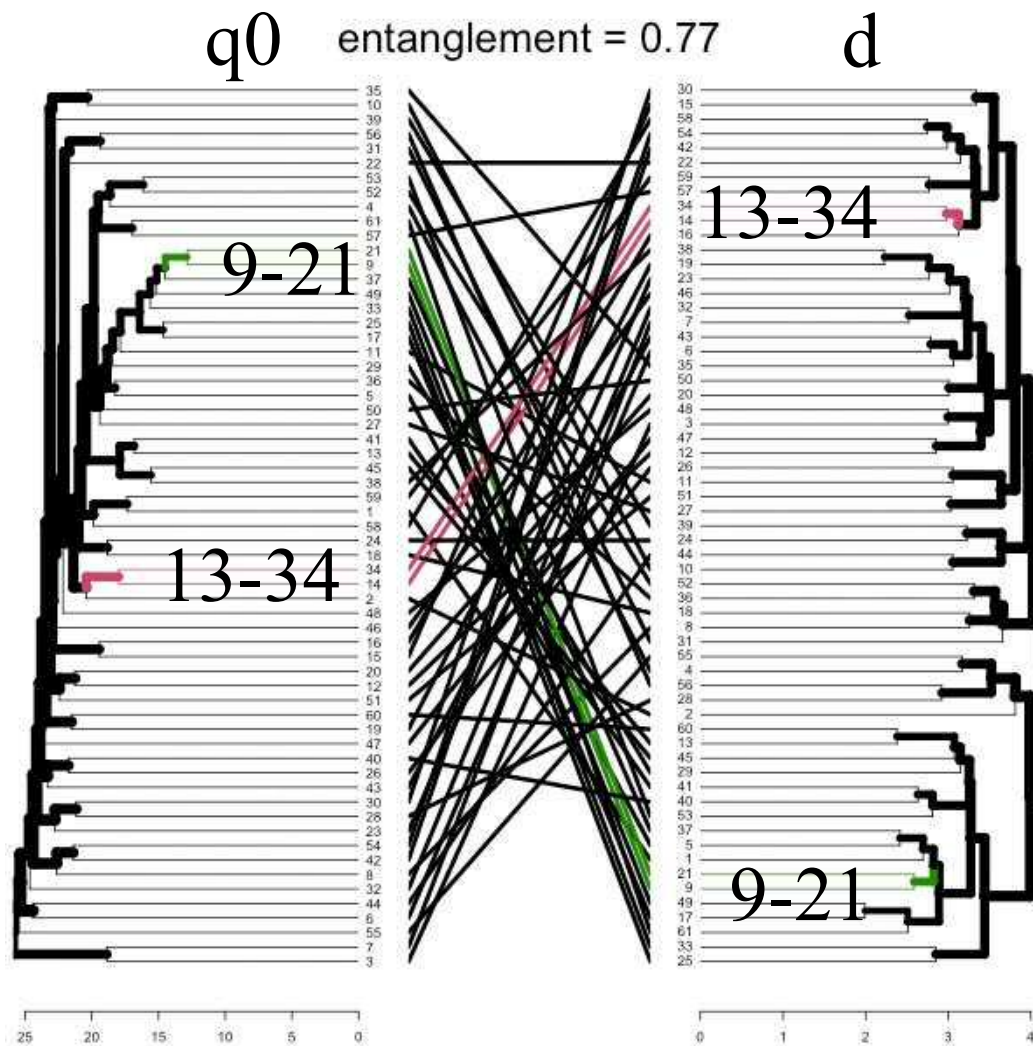


連動 = 近くにいることがわかる。
動きがシンクロしていたかどうかは不明。

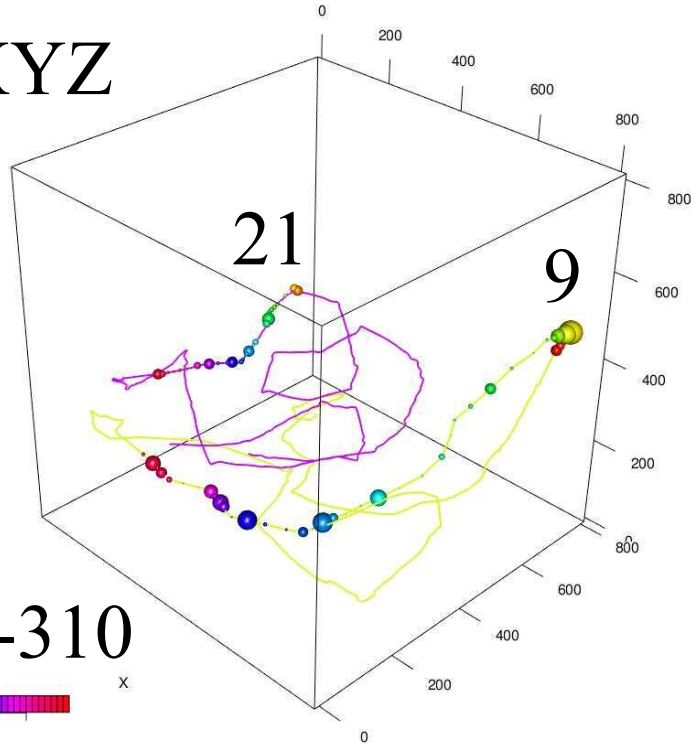
SKYプロット: 立体構造の4次元表現+時間



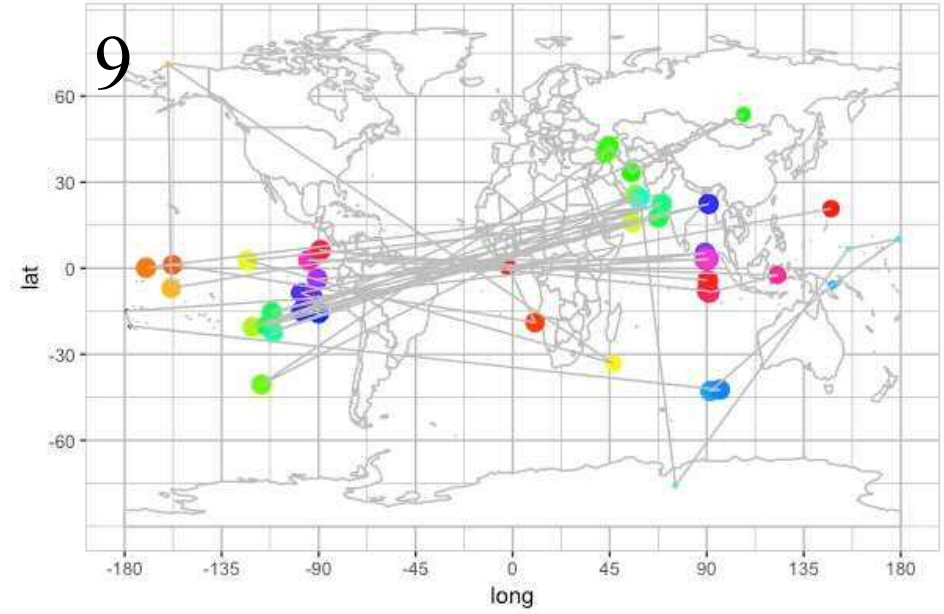
Time=121-180



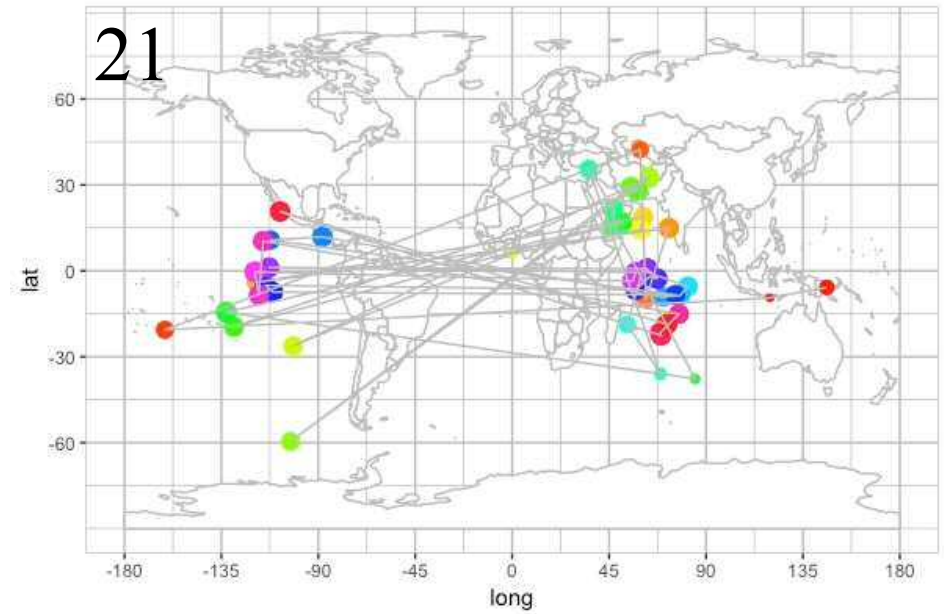
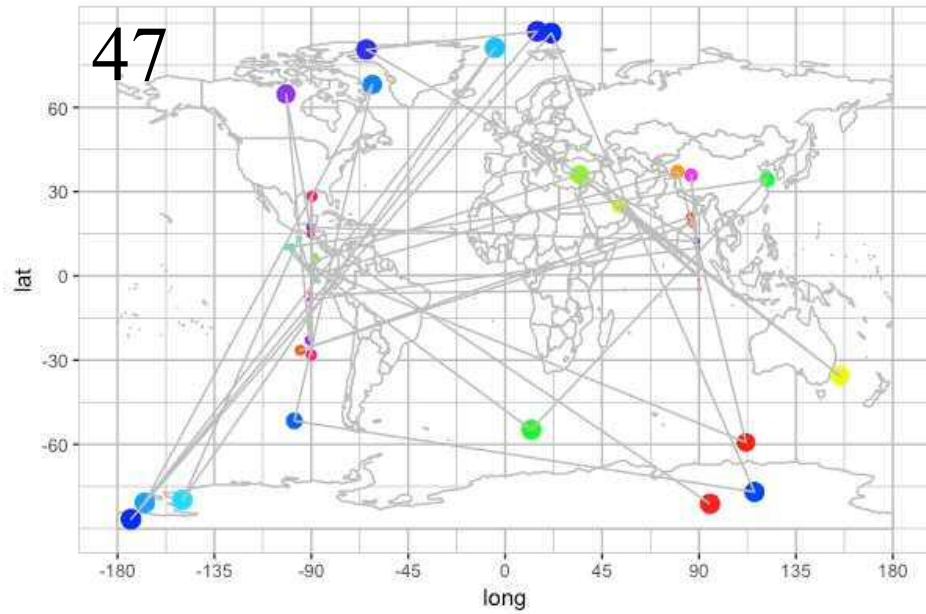
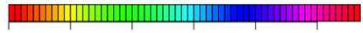
XYZ



SKY

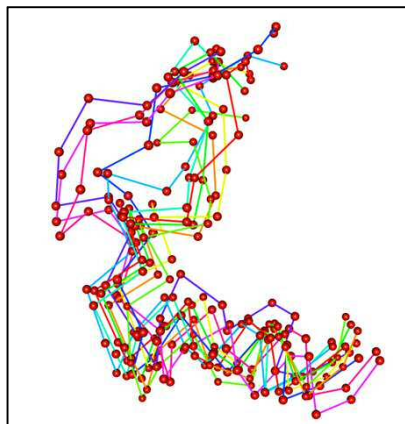


Time=261-310

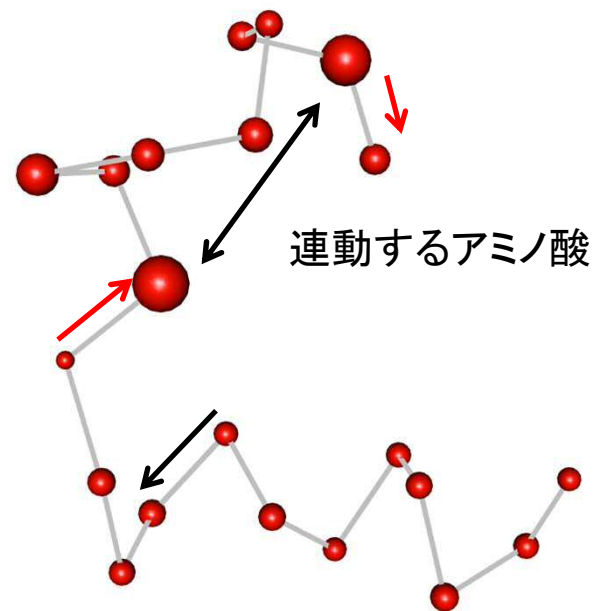
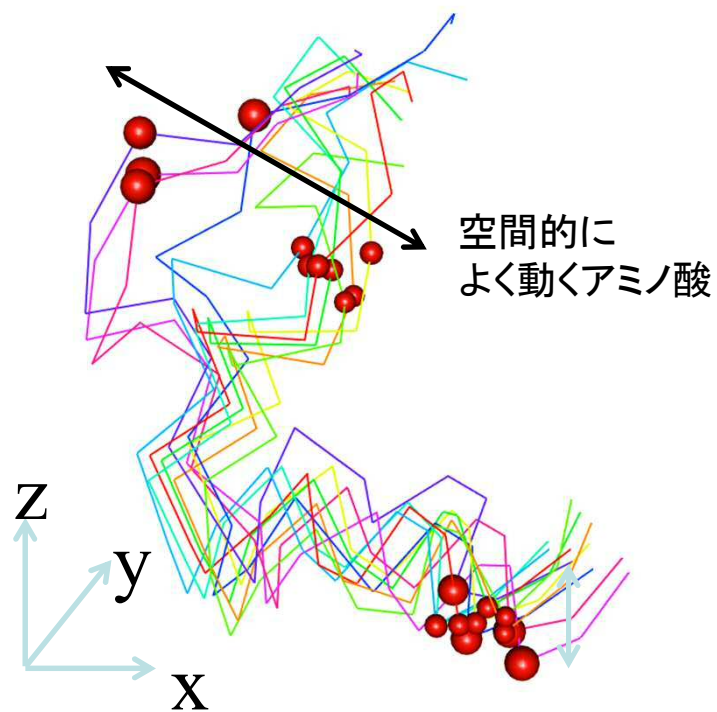


複雑なタンパク質立体構造を鎖のつながりとして表現

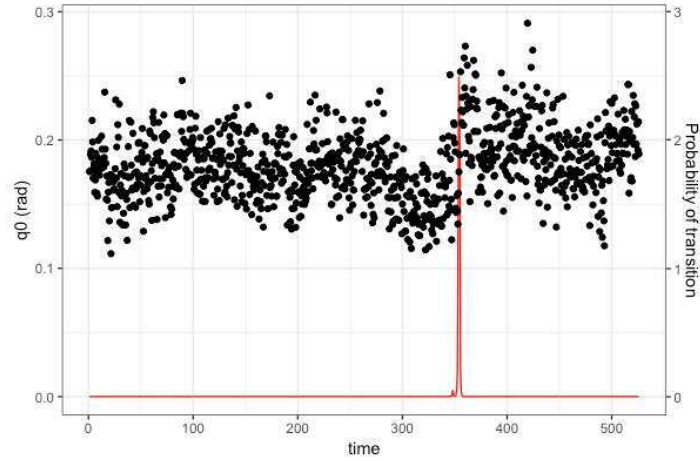
3次元
+時間



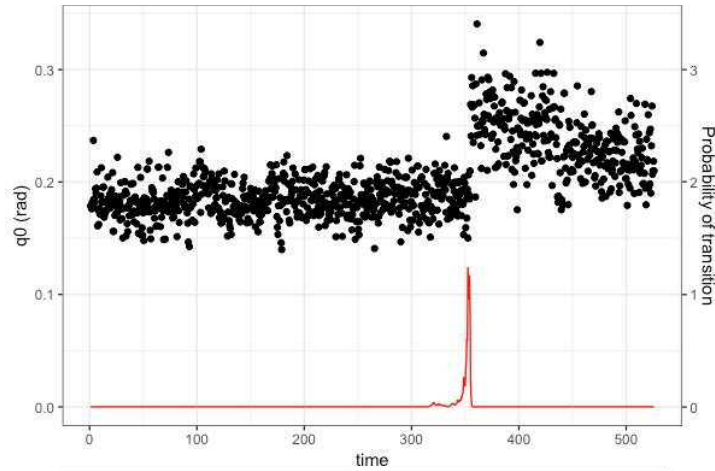
4次元
+時間



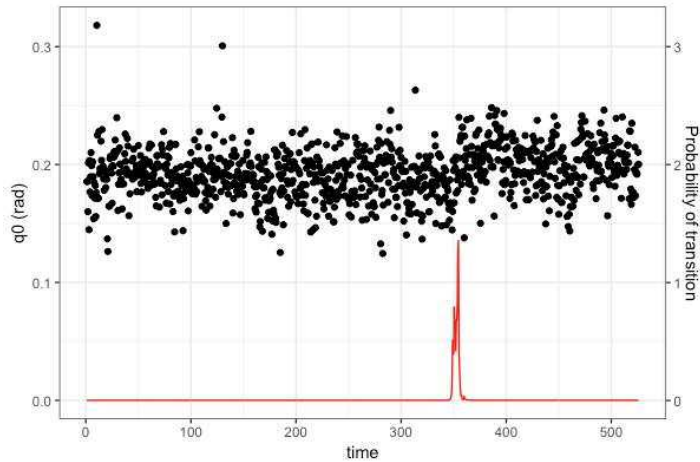
264



285



469



活性化領域

469

285

264

アロステリック領域

↑
摂動を与える薬剤

アロステリック創薬

新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来の蛋白質立体構造表示技術ではできなかった動きの評価が出来る。
- 形のマッチング（ドッキング）のみに頼っていた創薬の幅が、ダイナミクスによる活性制御という新たな視点に広がる。
- ダイナミクスの制御により、活性部位に直接接触しないアロステリック創薬が可能になる。

想定される用途

- 蛋白質複合体のような複数の蛋白質からなる高分子において、サブユニットをまたいだ制御（シンクロした構造変化）が解析可能になる。
- 種差やSNPsのような小さな変化が引き起こす違いを解析できる。

実用化に向けた課題

- 現在、Rおよびpythonによるスクリプトで作業を自動化している。今後はPyMOLやVMDなどの既存ソフトウェアのプラグインとして組み込みたい。
- 今後、アロステリック作用を持つ化合物スクリーニングが可能になるようにドッキングに代わるツールを開発（特許出願準備中）。

企業への期待

- ソフトウェア会社と共同で実装をしたい。
- 実施例を増やすために、製薬企業と共同で新薬開発を行いたい。

産学連携の経歴

- 2002年-2005年 経産省NEDOプロジェクトに参画し構造生物学による創薬を行った。
- 2005年-2008年 タカラバイオ寄付講座助教として食品機能性の探索を行った。
- 2015年-2017年 農林水産省農食事業に参画し「熊野パーク」のブランド化を行った。
- 2019年-2020年 JST AMED事業に参画し神経保護効果のある薬剤探索を行い、大学発スタートアップの基盤技術を確立した。
- 2020年-2022年 JRA事業に採択、宮崎県で実証試験中。
- 2023年-2025年 JRA事業に採択
- 2023年-2025年 和歌山県先駆的産業技術開発事業に採択、「紀州和華牛」のブランドカアアップを実施中。
- 2024年 大学発スタートアップを準備中。

お問い合わせ先

近畿大学

リエゾンセンター 武田和也

(<https://www.kindai.ac.jp/liaison/>)

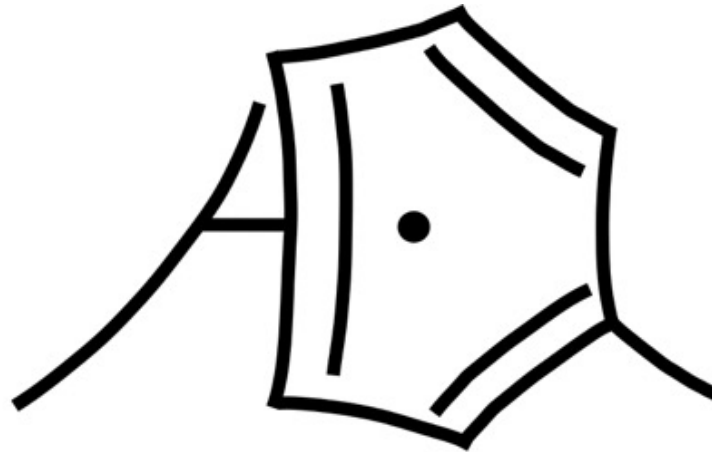
T E L 06-4307-3099

F A X :06-6721-2356

e-mail klc@kindai.ac.jp

その手があったか！を提供する

Alternative way of thinking



Ask Emergen Discovery