

漢方薬成分のインシリコ標的タンパク質探索による

創薬研究と漢方薬リポジショニング

富山大学 和漢医薬学総合研究所 研究部
トランスレーショナルリサーチ推進部門 情報科学分野
特命准教授 梅寄雅人

複雑系である和漢薬の作用機序の解明には、和漢薬由来化合物の標的タンパク質探索が重要であり、この探索には、既知のケモインフォマティクスデータとヒトゲノム解析結果などのバイオインフォマティクスデータから有益な情報を抽出するインシリコ解析が有用である。そこで、和漢薬由来主要化合物のヒト全タンパク質に対するインシリコ結合シミュレーションを実施するとともに、既知医薬品等の化合物と標的タンパク質間の相互作用情報から化学構造類似度に基づいた和漢薬由来化合物の標的タンパク質の予測システムを構築し和漢薬の作用機序の解明に有用な新手法を考案した。これにより、和漢薬を活用して疾病克服のための新たな創薬標的を発見するという創薬方法論を創生することが可能であると考えられる。

【方法】和漢薬・生薬由来標準化合物（96 種類：富山大学和漢医薬学総合研究所における拠点事業の一環として提供されている：http://www.inm.u-toyama.ac.jp/jp/collabo/h27_collabo_02.html）に関して、ヒト全タンパク質立体構造（約 4 万種類）に対する結合シミュレーション（約 400 万件）を実施し、標的タンパク質及びその作用部位を予測した。他に、和漢薬・生薬由来化合物のターゲットタンパク質予測のために、「化合物（既存医薬品・薬理活性物質）-タンパク質相互作用情報」を有している公共データベースに収載されている化合物と、上記 96 種類の和漢薬成分の化学構造類似度に基づいて標的タンパク質を予測する機械学習の手法を開発した。

【結果】96 種類の和漢薬標準化合物に関して、ヒト全タンパク質立体構造に対する結合シミュレーション（約 400 万パターン）は計算が終了した。機械学習手法による予測手法確立のために、上記 96 種類の和漢薬標準化合物に関して、最新の化学構造記述子に基づく化学構造類似度を計算した。少なくとも一つ以上のタンパク質との相互作用情報を持つ約 50 万個の化合物に対して類似度検索を行い、和漢薬成分とタンパク質のペアの候補を 6,000 件以上列挙した。その結果をデータベースとしてまとめている（試作公開版：http://160.26.6.205/ligand/wakan/chembl_4/）。

【考察】6,000 件以上の予測標的タンパク質に関する情報のうち、「結合強度情報」が提示されているデータが約 1,700 件以上あり、「疾病情報」が提示されているデータが約 1,300 件以上存在している。「結合強度情報」や「疾病情報」がない類似化合物データについても、全ての化合物に「相互作用する標的タンパク質の情報や、そのタンパク質のオントロジー情報、パスウェイ情報」などが付加されており、今後の解析で漢方薬成分の作用機序の解明に有用なデータが抽出されることが期待できる。

略歴

- 平成 7年 群馬大学工学部生物化学工学科 夜間主コース 卒業
- 平成 9年 東京大学大学院理学系研究科 博士前期課程 生物科学専攻 修了
- 平成 9年 第一ファインケミカル株式会社 入社
- 平成15年 富山医科薬科大学大学院薬学研究科 社会人博士後期課程 修了
- 平成15年 富山医科薬科大学薬学部構造生物学研究室：産学官連携研究員
- 平成17年 国立遺伝学研究所 生命情報 DBJ 研究センター：特任研究員
- 平成20年 近畿大学大学院総合理工学研究室オープンリサーチセンター：支援研究員
- 平成23年 富山大学和漢医薬学総合研究所：特命准教授

学位

- 平成 15年 富山医科薬科大学大学院 博士（薬学）取得

所属学会

和漢医薬学会、日本薬学会、日本化学会、日本光合成学会、日本コンピュータ化学会、日本バイオインフォマティクス学会など