

分子シミュレーションによる創薬支援研究

広川貴次

産業技術総合研究所

創薬分子プロファイリング研究センター

分子シミュレーションチーム・チーム長

筑波大学 医学医療系生命医科学域・教授

急増する分子生物学データ（ゲノム配列、タンパク質立体構造、化合物、相互作用情報等）と様々な生命現象に関する実験データを起点とした「生物系と化学物質の選択的相互作用の解明」研究が本格的に促進されている。しかし、特定の生命現象とそれを担う分子生物学データとの因果関係だけでは、機能メカニズムの理解や選択的相互作用の理論的な解明が困難である。計算機による分子モデリングやドッキング計算を中心とした分子シミュレーション、ケモインフォマティクス等の *in silico* 解析は、この問題を補完できる重要な技術であり、創薬シーズ開発や新しいケミカルツール分子への応用にも期待が高まっている。近年、*in silico* 解析で特筆すべきは、ハードウェア技術の進展に相俟って、大規模計算を用いた生体分子の動的性質を考慮した分子間相互作用の予測を志向した *in silico* 創薬技術が高度化している点である。米国 DE Shaw 研究所では、分子動力学計算を用いてマイクロ～ミリ秒レベルの分子シミュレーションに成功しており（*J. Am. Chem. Soc.* 133, 9181-9183 (2011)、他）、今後、医薬品分子や天然物等の生物活性リガンドが生体内で複数の標的タンパク質を制御している現象を *in silico* 解析で予測できる真に役立つ技術として認識されてきている。

我々の研究チームでは、これまで、実験系の研究者と連携を通じてメカニズム解明が困難な天然化合物のタンパク質の作用機序解析や（*Chem. Sci.* 5, 1860-1868 (2014)）、タンパク質-タンパク質間相互作用による活性制御の原子レベルでのメカニズム解明（*J. Biol. Chem.* 290, 25199-25211 (2015)；*FEBS Lett.* 588, 4422-4430 (2014)）において、ドッキング計算や分子動力学計算等の分子シミュレーションを駆使した解析や、タンパク質立体構造が未知の場合にも、高精度に構造を予測する独自の技術（*J. Chem. Inf. Model.* 54, 3153-3161 (2014)）を開発して創薬支援研究に取り組んできた。本発表では、様々な *in silico* の要素技術を創薬支援にどのように活用していくか、事例を交えて紹介したい。

《略歴》

学歴・職歴：

1998年 東京農工大学および同大学院工学研究科修了。工学博士

1998年 (株)菱化システム入社。科学技術計算部において分子設計関連業務に従事

2001年 産業技術総合研究所 生命情報科学研究センター
ゲノム情報科学チーム、研究員

2003年 同センター分子設計チーム、チーム長

2007年 産業技術総合研究所 生命情報工学学研究センター
創薬分子設計チーム、チーム長

2013年 産業技術総合研究所 創薬分子プロファイリング研究センター
理論分子設計チーム、チーム長

2015年 産業技術総合研究所 創薬分子プロファイリング研究センター
分子シミュレーションチーム、チーム長

2016年 筑波大学医学医療系 生命医科学域、教授（産総研と兼務）

他、東京大学大学院 新領域創成科学研究科客員准教授、北海道大学大学院 生命科学院 客員教授、名古屋市立大学 大学院医学研究科客員教授、徳島大学 薬学部客員教授を併任