

生体分子間相互作用測定的基础と実践

講師：津本 浩平 博士（東京大学 大学院工学系研究科 教授）
長門石 暁 博士（東京大学 医科学研究所 准教授）

分子標的創薬における低分子スクリーニングを実施する上で、物理化学的な相互作用解析によって低分子化合物の結合活性に関する質を評価し、ヒットバリデーション、ヒットtoリード、さらには構造最適化等に展開するための、測定における基礎と実践例を紹介します。

日時：2021年12月10日（金） 15:00-17:00

基礎編（津本博士）15:00-15:40

実践編①（長門石博士）15:40-16:20 実践編②（長門石博士）16:20-17:00

その後質疑応答を予定しています

定員：100名（先着順）

開催形態：オンライン（Zoom）

申込方法：以下のURLからお申込みください。

<https://forms.gle/auMW1GYLoJU71tDu8>

1次〆切：2021年12月9日（木）13:00

* 締め切り後、申込者全員にZoomのURLをメールでお知らせいたします

* 申し込みフォームからは当日13時まで申し込み可能です

問い合わせ先：

京都大学大学院医学研究科 医学研究支援センター（ドラッグディスカバリーセンター）

メール：info@support-center.med.kyoto-u.ac.jp

URL：http://support-center.med.kyoto-u.ac.jp/SupportCenter

医学研究支援センターの活動は創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム（BINDS）のサポートを受けています

物理化学的な相互作用解析技術



申し込み用
QRコード



HP

この説明会は「令和3年度
医学研究技術実習」
受講時間にカウントされます
受講時間：3時間

連絡用
メール
アドレス



講演要旨

私たちは、BINDS支援事業の中で、『リード創製を指向した物理化学的品質評価技術の開発と支援』というテーマの下、物理化学的相互作用解析を軸に、主に以下のような支援・高度化を行いながら、物理化学的解析支援拠点の構築を行っております。

- ・信頼性の高いスクリーニングを目指した標的分子の物理化学評価支援・高度化
- ・合理的リード設計を目指した物理化学的解析支援・高度化
- ・構造解析を目指したバリデーション支援・高度化
- ・新興感染症に即時対応するための物理化学的解析支援・高度化

【最近の主な支援成果（その１）】セリン代謝酵素SHMTに対する低分子阻害剤スクリーニングにより取得された化合物が、エンタルピー駆動型のヒット化合物であることを明らかにした。この結果は、SHMTに対して化合物が特異的な相互作用様式をもって結合していることを示している（Nature Communications, 10, 867, 2019）。

【最近の主な支援成果（その２）】HSP90アイソフォーム選択的な阻害剤として現在フェーズⅢに進んでいる低分子医薬品TAS-116の選択性創出メカニズムを解析したところ、HSP90 α/β の第３ポケットと呼ばれる部位に、エンタルピー駆動型で結合できるフラグメント化合物が見出された。このフラグメントは低親和性にも関わらず、アイソフォーム選択性を示した。この熱力学的特性がTAS-116の特異的薬効を示す効果であることが世界で初めて見出された（J. Med. Chem. 64, 2669-2677, 2021）。

【最近の主な高度化成果（その１）】がん関連/パーキンソン病関連/ミトコンドリア病関連蛋白質DJ-1に対するヒット化合物の阻害活性と物理化学的パラメータとの相互関係を精査し、エンタルピー駆動型の低分子阻害剤を取得し、さらにエントロピーも有利にすることで親和性の向上に成功した（ACS Chem. Biol., 13, 2783-2793, 2018）。

【最近の主な高度化成果（その２）】膜蛋白質GPCRに対するリガンド活性は、脂質二重膜の流動性に影響を受けることが分かり、流動性の低い脂質二重膜よりも、適度に流動性のある脂質二重膜の方がGPCRのリガンド活性が高いことが示された（Biochemistry, 58, 504-508, 2019）。この流動性は分子動力学計算MDでも再現することができ、今後のシミュレーションにおける分子状態や分子環境に対応した物理化学的パラメータに関する議論や、計算科学によるリガンド設計につながると考えられる。

【最近の主な高度化成果（その３）】細胞接着因子P-cadherinのホモダイマー阻害剤探索技術を開発し（Chem. Commun., 54, 5350-5353, 2018）、細胞アッセイでの阻害活性とE-cadherinとの選択性を有するヒット化合物を取得することにも成功した。得られた化合物×結晶構造解析より、さらに阻害活性の高い化合物へと構造展開し、物理化学的なアプローチからPPIを阻害する低分子化合物取得のあらたなアプローチを見出した（Commun. Biol., 4, 1041, 2021）。

