



Tokyo Tech



長崎大学
NAGASAKI UNIVERSITY

平成 29 年 7 月 27 日

報道機関 各位

国立大学法人 東京工業大学
国立大学法人 長崎大学

スマート創薬手法で 4 個のヒット化合物を発見 ～顧みられない熱帯病(NTDs)制圧に期待～

【研究成果のポイント】

- ・創薬研究向けデータベース「iNTRODB」で、シャーガス病やリーシュマニア症などの原因となるトリパノソーマ科寄生原虫の創薬標的（スペルミジン合成酵素^{用語 1}）を発見
- ・スーパーコンピュータ「TSUBAME」で、スペルミジン合成酵素の機能を阻害する化合物候補約 480 万化合物から 176 化合物を選択、アッセイ試験^{用語 2}を行い、阻害活性を持つヒット化合物を 4 個見つけた
- ・IT 創薬と生化学実験が連携する「スマート創薬」により、従来の創薬手法の 20 倍以上のヒット率でヒット化合物を獲得した

【概要】

東京工業大学 科学技術創成研究院 スマート創薬研究ユニットの関嶋政和ユニットリーダー/准教授、同大学情報理工学院 情報工学系の秋山泰教授、長崎大学大学院 熱帯医学・グローバルヘルス研究科の北潔教授を中心とする研究グループは、**顧みられない熱帯病^{用語 3} (NTDs)**の創薬研究で利用する統合型データベース「iNTRODB」を用いて、シャーガス病やリーシュマニア症、アフリカ睡眠病等の原因となるトリパノソーマ科寄生原虫の創薬標的としてスペルミジン合成酵素を決定。東京工業大学のスーパーコンピュータ「TSUBAME」を用いて、この酵素の機能を阻害するヒット化合物を 4 個発見した。

本研究開発では、IT 創薬と生化学実験が連携するスマート創薬で、従来の創薬手法である High Throughput Screening (HTS) に比べ、20 倍以上高いヒット率でヒット化合物を見つけることに成功した。今後、今回見出したヒット化合物について、細胞中に存

在するトリパノソーマ科寄生原虫に対する殺原虫活性を確認していくほか、顧みられない熱帯病を始め、他の疾病に対してもこのスマート創薬の手法の適用を進め、創薬コストの削減を目指していく。

iNTRONDBにより創薬標的を発見し、スマート創薬により高いヒット率でヒット化合物の獲得に成功した本研究成果は、2017年7月27日号の国際科学誌『Scientific Reports』に掲載される。

※NTDs 創薬研究向け統合型データベース「iNTRONDB」は、第11回産学官連携功労者表彰において厚生労働大臣賞を受賞している。

【研究成果】

創薬には、十数年にわたる長い期間と3000億円以上とも言われる膨大な費用が必要であり、近年はこの研究開発費が増加傾向にある。これまで新規化合物獲得のための期間と費用を削減し、有望な薬候補化合物を効率的に探索するためにさまざまな手法、アプローチが開発されてきた。

顧みられない熱帯病（NTDs）は、主に開発途上国の熱帯地域、貧困層を中心に蔓延しているウイルス、細菌、寄生虫等による感染症を中心とする疾病のことで、WHOで制圧せねばならないとしている20の疾患群で、世界で累計10億人以上が感染していると言われている。

研究グループは、秋山泰教授、北潔教授（当時東京大学）らとアステラス製薬熱帯感染症研究チームが連携して2012年に開発したNTDs創薬研究向け統合データベース「iNTRONDB」を活用して、トリパノソーマ科寄生原虫の全遺伝子情報（約2万7000件）、蛋白質構造情報（約7000件）、関連化合物情報（約100万件）を元に、シャーガス病、リーシュマニア症、アフリカ睡眠病等の原因であるトリパノソーマ科寄生原虫の創薬標的となる「スペルミジン合成酵素」を決定した（図1）。

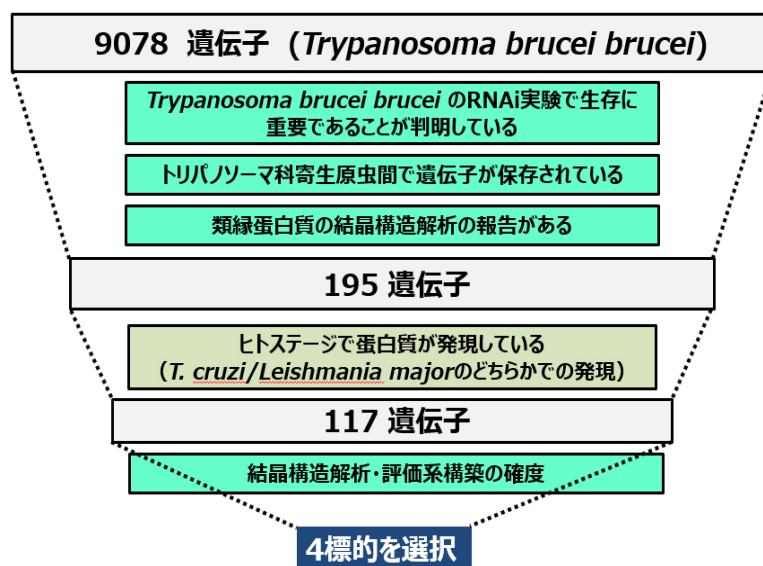


図1. iNTRONDBを用いた創薬標的決定の流れ

研究グループは、決定された創薬標的に対して、東京工業大学のスーパーコンピュータ TSUBAME を用いたドッキングシミュレーション（図 2）と分子動力学シミュレーション、*in vitro* 試験を組み合わせたスマート創薬により、スペルミジン合成酵素に対する阻害活性を持つ 4 個のヒット化合物を発見した。一般の創薬手法で用いられる『High Throughput Screening (HTS) 用語 4』ではヒット率が 0.1%以下※参考文献にとどまるのに比べて、本手法では 2.27%と、20 倍以上のヒット率を実現している。また、研究グループはドッキングシミュレーションで行ったスペルミジン合成酵素の標的（ターゲット）部位にヒット化合物が結合していることを X 線結晶構造解析で確認した（図 3）。

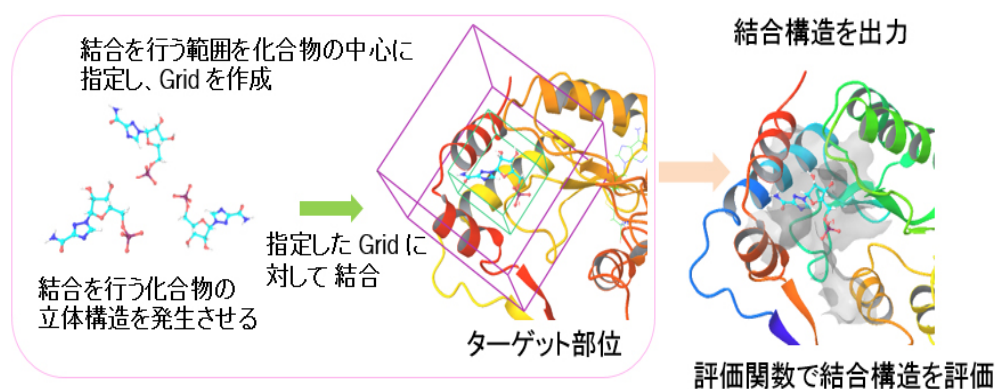


図 2．ドッキングシミュレーション

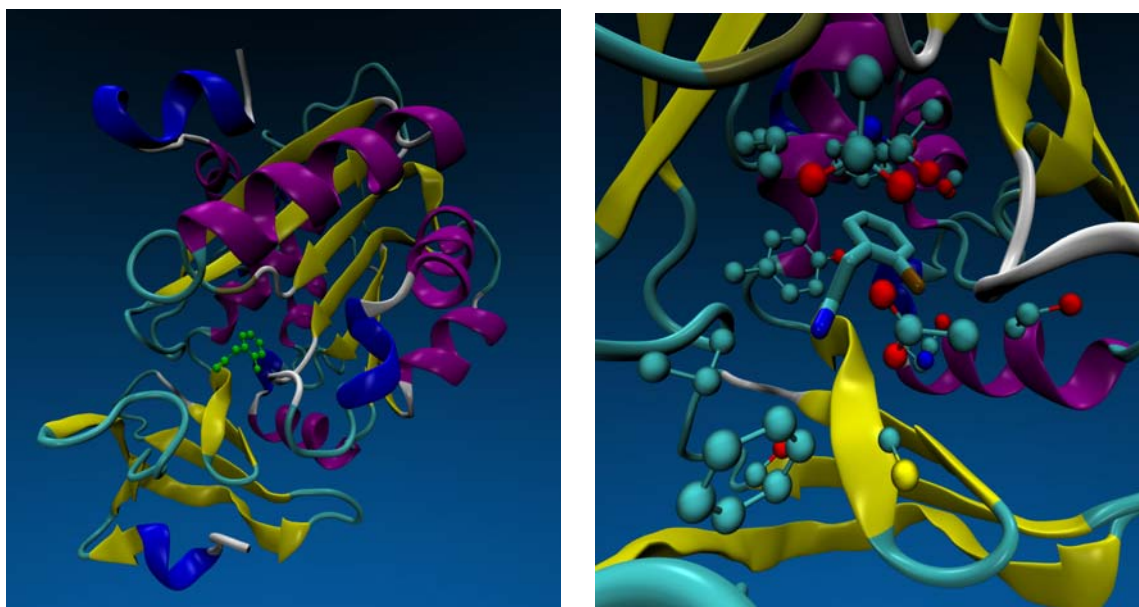


図 3．X 線結晶構造解析で明らかにした（左）スペルミジン合成酵素とヒット化合物の全体構造及び（右）ヒット化合物が結合する部位の拡大

【今後の展開】

東京工業大学と長崎大学は今後、今回見つかったヒット化合物について、細胞中に存在するトリパノソーマ科寄生原虫に対する殺原虫活性を確認していくほか、他の疾病に対してもこのスマート創薬の手法の適用を進め、創薬コストの削減を目指していく。

【用語説明】

用語 1 スペルミジン合成酵素： 寄生原虫の生存に必要なポリアミンであるスペルミジンを合成する酵素。

用語 2 アッセイ試験： 生体分子や細胞などを用いて、影響を調べる試験。バイオアッセイ。今回は、スペルミジン合成酵素への化合物の阻害活性を、一定濃度、または濃度を変化させて調べた。

用語 3 顧みられない熱帯病 (Neglected Tropical Diseases : NTDs :

主に開発途上国の熱帯地域、貧困層を中心に蔓延している、ウイルスや細菌、寄生虫による感染症を中心とする疾病のことで、WHO で制圧を目指している 20 の疾患群***を指し、世界で累計 10 億人以上が感染していると言われている。未だ必要な医療を受けることができず、必要な医薬品を入手できないために、人々の生命を脅かす健康問題に留まらず、経済活動の足かせ・貧困の原因になっている。

*** 住血吸虫症、デング熱、狂犬病、トラコーマ、ブルーリ潰瘍、トレポネーマ感染症、ハンセン病、シャーガス病、睡眠病、リーシュマニア症、囊尾虫症、ギニア虫感染症、包虫症、食物媒介吸虫類感染症、リンパ系フィラリア症、オンコセルカ症、土壌伝播寄生虫症、マイセトーマ（菌種）、疥癬およびその他の外部寄生虫、毒蛇咬傷

用語 4 High Throughput Screening (HTS)： ウェルと呼ばれる小さな穴(試験管に相当する)に化合物と酵素などを入れて、ロボットにより実験を自動化することで多くの測定を迅速に行うことが可能なスクリーニング方法。

※参考文献 Varma H, Lo DC, Stockwell BR. High-Throughput and High-Content Screening for Huntington' s Disease Therapeutics. In: Lo DC, Hughes RE, editors. Neurobiology of Huntington' s Disease: Applications to Drug Discovery. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2011. Chapter 5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55989/>

【論文情報】

掲載誌 :Scientific Reports

論文タイトル : *In silico, in vitro*, X-ray crystallography, and integrated strategies for discovering spermidine synthase inhibitors for Chagas disease

著者: Ryunosuke Yoshino, Nobuaki Yasuo, Yohsuke Hagiwara, Takashi Ishida, Daniel Ken Inaoka, Yasushi Amano, Yukihiro Tateishi, Kazuki Ohno, Ichiji Namatame, Tatsuya Niimi, Masaya Orita, Kiyoshi Kita, Yutaka Akiyama, and Masakazu Sekijima
DOI:10.1038/s41598-017-06411-9

【問い合わせ先】

東京工業大学 科学技術創成研究院 スマート創薬研究ユニット
ユニットリーダー/准教授

関嶋 政和（せきじま まさかず）

Email: sekijima@c.titech.ac.jp Tel: 045-924-5104

長崎大学大学院 熱帯医学・グローバルヘルス研究科
研究科長/教授

北 潔（きた きよし）

Email: kitak@nagasaki-u.ac.jp Tel: 095-819-7575

【取材申し込み先】

東京工業大学 広報・社会連携本部 広報・地域連携部門

E-mail: media@jim.titech.ac.jp

Tel: 03-5734-2975 / Fax: 03-5734-3661

長崎大学 広報戦略本部

E-mail: kouhou@ml.nagasaki-u.ac.jp

Tel: 095-819-2007 / Fax: 095-819-2156