



高精度分子シミュレーションを駆使して結核の新規治療薬を提案 ～薬物代謝酵素シトクロム P450 の機能を阻害し、薬物代謝を抑制する新薬を提案～

<概要>

豊橋技術科学大学情報・知能工学系の栗田典之准教授とタイ国立ウボンラチャタニー大学の Pornpan Pungpo 准教授の研究チームは、高精度分子シミュレーション手法を用い、結核に対する新規治療薬を提案しました。この治療薬は、薬物代謝酵素シトクロム P450 (CYP) に強く結合し、その過剰な代謝機能を阻害し、併用する薬が分解されることを防ぐ機能を持つと期待できます。さらに、この薬は結核菌自体ではなく、結核菌が排出する酵素に作用するため、結核菌が変異して既存の薬に対して耐性を持つことが起こり難く、その効果が長期間有効な薬になると期待できます。

<詳細>

結核菌による感染症は、これまで世界中で最も危険視された感染症の一つであり、結核に対する様々な治療薬が開発されて来ましたが、その一つであるリファンピシンは薬物代謝酵素 CYP を誘導し、併用する薬の分解を促進しその効果を下げてしまう副作用があります。そのため、CYP の過剰な代謝機能を阻害する薬の開発が求められています。これまでの実験により、CYP の活性中心にはヘムと呼ばれる活性部位が存在し、その中心にあるヘム鉄と阻害薬との間に生じる配位結合が、CYP 機能の阻害に重要であることが判明しています。しかし、従来の分子シミュレーションでは、この配位結合を正確に再現することが困難でした。そこで本研究では、ヘム鉄周囲の配位結合及び電荷移動を考慮した分子力場を新たに構築し、CYP と既存の阻害薬から成る複合体に関して、実験で得られた構造を再現することに成功しました[論文情報 1]。さらに、フラグメント分子軌道(FMO)法を用いて、CYP と阻害薬間の結合特性を電子レベルで高精度に解析し、その結果を基に、図に示すように、阻害薬と CYP 間の結合に重要な CYP のアミノ酸残基を決定しました。

今回の研究[論文情報 2]では、図の赤丸で示す位置に様々な置換基を導入し、CYP により強く結合しその機能を阻害する阻害薬の候補化合物を、タイの研究者と共同で網羅的に探索し、その中から薬として適切な特性を有し、且つ毒性が低い 11 種類の新規化合物を候補化合物として決定しました。さらに、新たに開発した分子シミュレーション手法とスーパーコンピュータを駆使し、CYP と新規化合物間の結合特性を解析し、その中の 2 種類の新規化合物が既存の阻害薬よりも強く CYP に結合することを明らかにしました。これらの新規化合物は、CYP に対して有効な阻害薬になることが期待できます。

<開発秘話>

今回発表した 2 編の論文の筆頭著者である博士前期課程修了の名倉さん、地村さんは、以下のように、当時を振り返っています。「今回の研究でターゲットとした CYP というタ

ンパク質は、活性部位にヘム鉄を含み、鉄の周囲の結合状態を正しく記述出来る分子シミュレーションが必要不可欠でしたが、従来の古典的な計算手法では実験構造を再現出来ず、鉄周囲の配位結合と電荷分布を詳細に考慮した手法を構築することに苦心しました。また、新たな手法を用いて、様々な化合物と CYP 間の結合特性を解析する際、タイの共同研究室の先生と学生から多くのアドバイスを頂き、新規化合物をより効率的に探索することが出来ました。実際、タイの研究室に2ヶ月間滞在し、直接議論しながら共同研究が出来たことが、今回の研究の成功に大きなプラスになったと思います。」

<今後の展望>

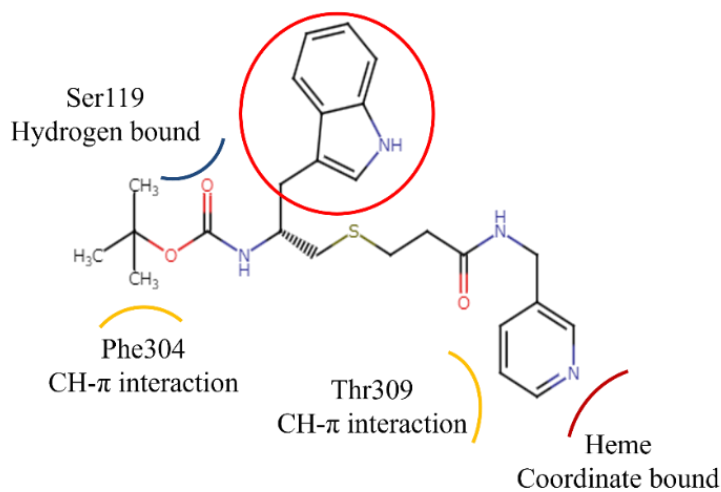
現在、この論文中で提案した新たな分子シミュレーション手法を他の酵素タンパク質に適用し、その酵素の機能を効果的に阻害可能な新規化合物を提案し、タイの研究室で合成し、細胞実験によりその阻害効果を調べる計画を立てています。この共同研究を加速する目的で、栗田准教授と研究室の大学院学生が実際にタイの研究室を訪問し、具体的な研究実施計画を立てる予定です。タイの研究室とは、これまでに10年以上、共同研究及び学生交流を行って来ましたので、今後も交流を継続して、結核に対する新規治療薬の開発に繋がりたいと考えています。

<謝辞>

本研究は、日本学生支援機構（JASSO）による国際インターンシッププログラム、及び豊橋技術科学大学とタイ国立ウボンラチャタニー大学間の学生交流及び研究交流プログラムによって実施されました。この共同研究を進める上で、貴重な情報を提供して頂いたウボンラチャタニー大学理学部化学科の Pornpan Pungpo 准教授及び研究室の大学院学生に感謝致します。また、本研究の一部は、FMO 創薬コンソーシアムの活動の一環として実施され、スーパーコンピュータ「富岳」を利用した計算結果です(課題番号 : hp250154)。

<論文情報>

- [1] Y. Nagura, H. Sabishiro, N. Chimura, M. Yuguchi, N. Tada, D. Takimoto, and N. Kurita (2024). Modification of MM force fields around heme-Fe in the CYP-ligand complex and *ab initio* FMO calculations for the complex, *J. Mol. Graph. Model.*, 133, 108875. doi:10.1016/j.jmglm.2024.108875.
- [2] N. Chimura, S. Takenaka, Y. Sawada, C. Nakatani, M. Yuguchi, A. Ono, K. Sawatdee, T. Pornprom, P. Thongdee, B. Phakamwong, P. Pungpo, and N. Kurita (2026). Proposal of novel CYP3A4 inhibitors: Molecular simulations based on molecular mechanics and *ab initio* fragment molecular orbital methods, *In Silico Research in Biomedicine*, 2, 100373. doi:10.1016/j.insr.2026.100373.



図タイトル：既存の阻害薬 **15b** と CYP 残基間の重要な相互作用と置換部位（赤丸）
 図キャプション：赤色、青色、黄色の線は、それぞれ、ヘム鉄との配位結合、残基との水素結合、及び CH- π 結合の部位を示す。赤丸は阻害薬 **15b** をベースに新規化合物を探索する際の置換基を導入する部位を示す。



本件に関する連絡先

広報担当：総務課企画・広報係 高柳・野本

TEL：0532-44-6506 FAX：0532-44-6568