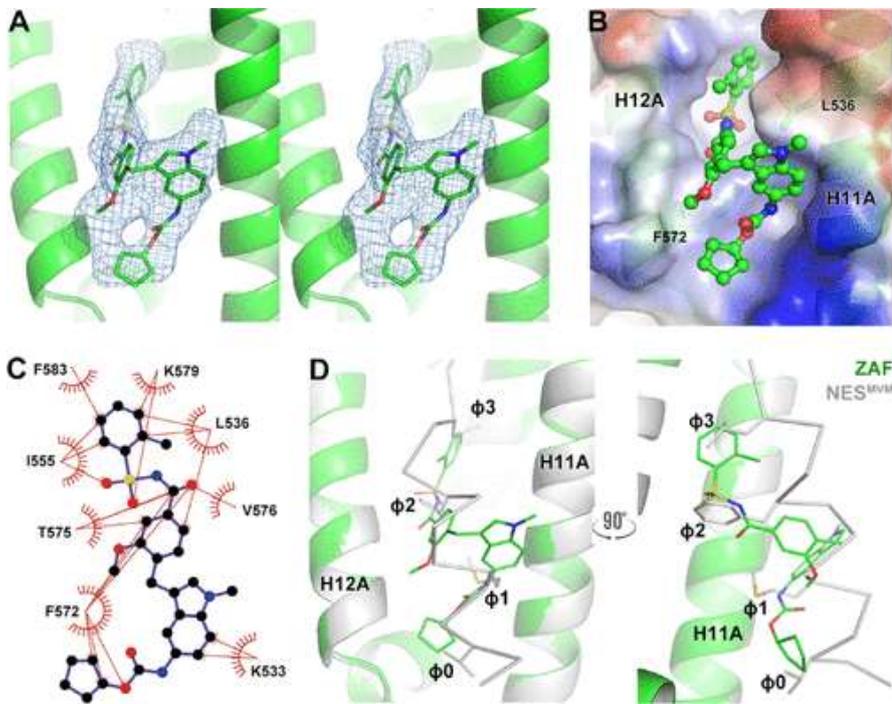


GOLD 活用例

がん治療を助けるタンパク質間相互作用の阻止： GOLDによる既存薬のリパーピングに関する研究

Journal of Medicinal Chemistry誌の報告によると、計算化学者、構造生物学者および生化学者から成る研究チームが、GOLDとChemPLP Scoreを使ったランキングを用い、がん治療において鍵となるタンパク質間相互作用 (PPI) の阻害剤として、ある既承認薬を特定した。



Reprinted with permission from *J. Med. Chem.* 2023, 66, 2, 1574-1582.
Copyright 2023 American Chemical Society.

The Challenge

核外輸送受容体Exportin-1 (XPO1)タンパク質は、多くの種類のがんで過剰発現しており、数々の開発プロジェクトの中心となってきた、注目を集めるがん治療薬標的である。例えば、最近承認された共有結合型XPO1阻害薬Selinexorは、このようなプロジェクトの集大成であった。しかし、非共有結合型であれば、耐性に対する抵抗性の増加に伴い、より良い安全性および有効性プロファイルを示す可能性がある。

The Solution

既承認薬の構造データを準備し、XPO1活性部位へのドッキングシミュレーションを行った。本研究はGOLDを用いて実施された。ドッキングポーズはCCDCのChemPLPを用いて評価し、そのスコアにより各ポーズのランク付けを行った。

Finding Their Groove

GOLDの結果に基づき、各種評価を行い(最初に「NES-プルダウン」アッセイを用い、次いでRanGTPの存在下でアッセイを行い、そしてさらに*in vitro*研究を通し)、既存薬のザフィルルカスト(喘息の治療に用いられる)が、XPO1の非共有結合型バインダーとして特定された。ザフィルルカストは*in vitro*で広範な種類のがんに対して活性を示し、ドキシソルビシンと併用した場合に相乗効果が認められた。研究者らは、他のリガンドには障害となる、C528S変異に対する抵抗性も確認した。GOLDを用いた分子ドッキングは、さらにm-トリルおよびp-トリル ザフィルルカスト誘導体が核外搬出シグナル(NES)溝と適合することを示唆した。ザフィルルカストは、研究者らによって得られたザフィルルカスト- XPO1結晶構造(図参照)に基づく、著しく柔軟なNES溝の形状と非常によく一致しており、そして観察された相互作用は完全に疎水性であった。

Learn More

◆今回ご紹介した論文はこちら。

Searching for Novel Noncovalent Nuclear Export Inhibitors through a Drug Repurposing Approach. *J. Med. Chem.* 2023, 66, 1574-1582.



◆CSD-Discoveryの情報はこちら。今回使用したGOLDの他、CCDCが開発した医薬品や農薬などの新しい分子を発見するためのツールについて紹介しております。



◆革新的な遺伝的アルゴリズムによるドッキングツール GOLDの情報はこちら。



著者: Michael Francis (CCDC)

2023年4月26日

化学情報協会 科学データ情報室

〒113-0021 東京都文京区本駒込6-25-4 中居ビル

TEL: 03-5978-3622 <crystal@jaici.or.jp>