

CCDC製品の創薬活用事例

- 結晶構造情報を創薬に活かす -

2025年04月

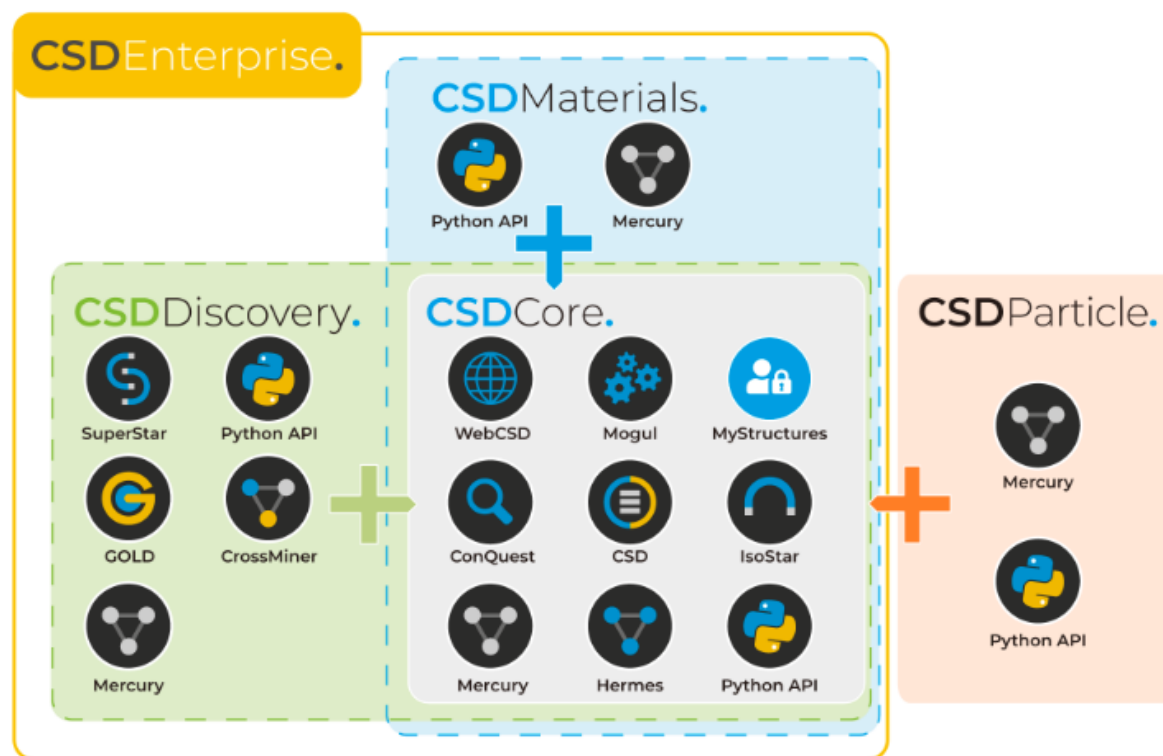


化学情報協会

CCDC製品

■ケンブリッジ結晶構造データベース(CSD)と研究支援ツールのパッケージ

- CSD-Core: 結晶構造の検索、分析、理解のための基本ツール
- CSD-Discovery: Drug discoveryを中心とした新しい分子を創出するためのツール



創薬研究におけるCCDC製品活用例

事例	Stage	Challenge	Summary	Software	Affiliation (Year)
1	Hit Identification	ヒット取得	ドッキングプログラムGOLDを用いて約20万の化合物のvirtual screeningを行い、次世代型RNR阻害薬のヒット化合物DB4を取得した。	GOLD	Yale Univ. (2021)
2		化合物系統拡大	nAChRs agonistの新規ケモタイプ創出を目的としてCSDの3次元検索を行い、ナノモルオーダーのKi値を示す新規骨格系統を見出した。	ConQuest Mercury	University of Florence (2019)
3		Scaffoldのプロファイリング	CrossMinerを用いたPDBのファーマコファー検索により、新規スピロバルビツール骨格誘導体が既知のアルドース還元酵素阻害剤と同等レベルの作用を示す可能性が示唆された。	CrossMiner	N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry (2021)
4	Hit to Lead	活性向上	SuperStarを用いてタンパク表面の相互作用領域を可視化することにより、高活性を得るために必要な構造的特徴を把握した。	SuperStar	Toho Univ. (2017)
5		活性向上	複合体結晶中のリガンドの配座解析により、不安定な立体配座を示す箇所 (≡構造変換を行うべき箇所) を特定し、構造変換により不安定配座を取り除くことでFXIaに対する親和性が106倍向上した。	Mercury Mogul	BMS (2019)
6		選択性改善	CSDの3次元検索により、活性配座を維持しoff-targetに対する相互作用を低減する代替構造を考案し、CDK12選択的化合物を取得した。更に側鎖変換による選択性向上の要因を立体配座解析により特定した。	ConQuest Mercury Mogul	Takeda (2018)
7	Lead Optimization	溶解度改善	結晶構造のパッキング様式を確認することにより、低溶解性に起因する部分構造を特定し、構造変換を行うことで、化合物の脂溶性を維持したまま溶解度を200倍改善した。	Mercury	AstraZeneca (2014)
8		溶解度改善	CSDの3次元検索により、メタ置換ベンゼンの低脂溶性代替構造としてtrans-シクロプロピルケトン进行を考案し、Scaffold hoppingにより活性を維持したまま溶解度を100倍以上改善した。	ConQuest CrossMiner	Roche (2016)
9		薬物動態改善	有機太陽電池材料の結晶構造を参考に、硫黄ハロゲン相互作用を利用した立体配座固定を行うことで、高活性を維持しながらクリアランスを改善することに成功し、BA = 102%を達成した。	ConQuest Mercury	Novartis (2021)

事例1 ヒット化合物の取得

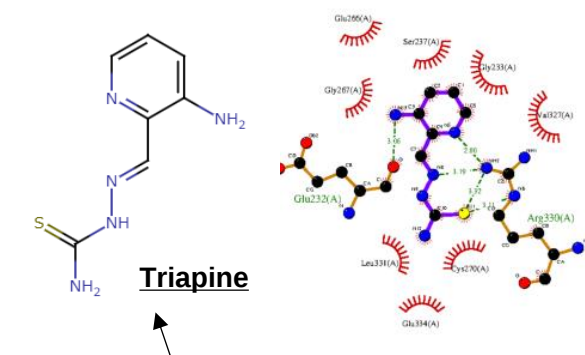
RNR阻害薬 (Yale University)



■GOLDを用いた約20万の化合物のvirtual screeningにより、次世代型RNR阻害薬のヒット化合物を取得した

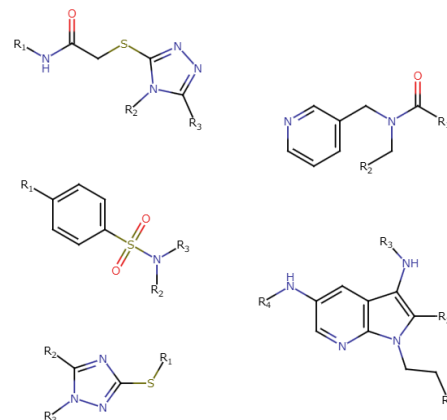
- GOLD: Genetic Algorithmを用いたドッキングプログラム
- 種々のドッキングプログラム比較研究において、優れた結果を示すことが報告されている
 - ✓ L. Chaput *et al.*, *J Cheminform* (2016). DOI 10.1186/s13321-016-0167-x
 - ✓ N. S. Pagadala *et al.*, *Biophys Rev* (2017). DOI 10.1007/s12551-016-0247-1

Triapin 結合ポケットに対するドッキング

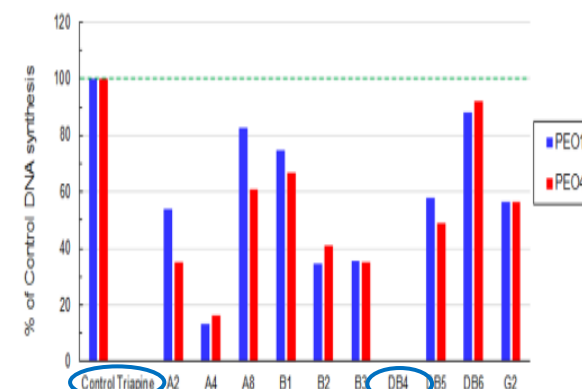


鉄キレート特性に関連する血液学的副作用が課題

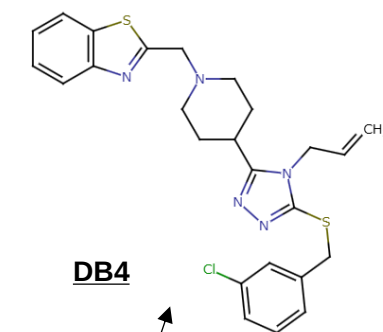
ドッキングスコア上位5系統の骨格



上位10化合物のDNA合成抑制作用



ヒット化合物 (DB4)



鉄キレート構造を有さず
副作用軽減が期待できる新規骨格

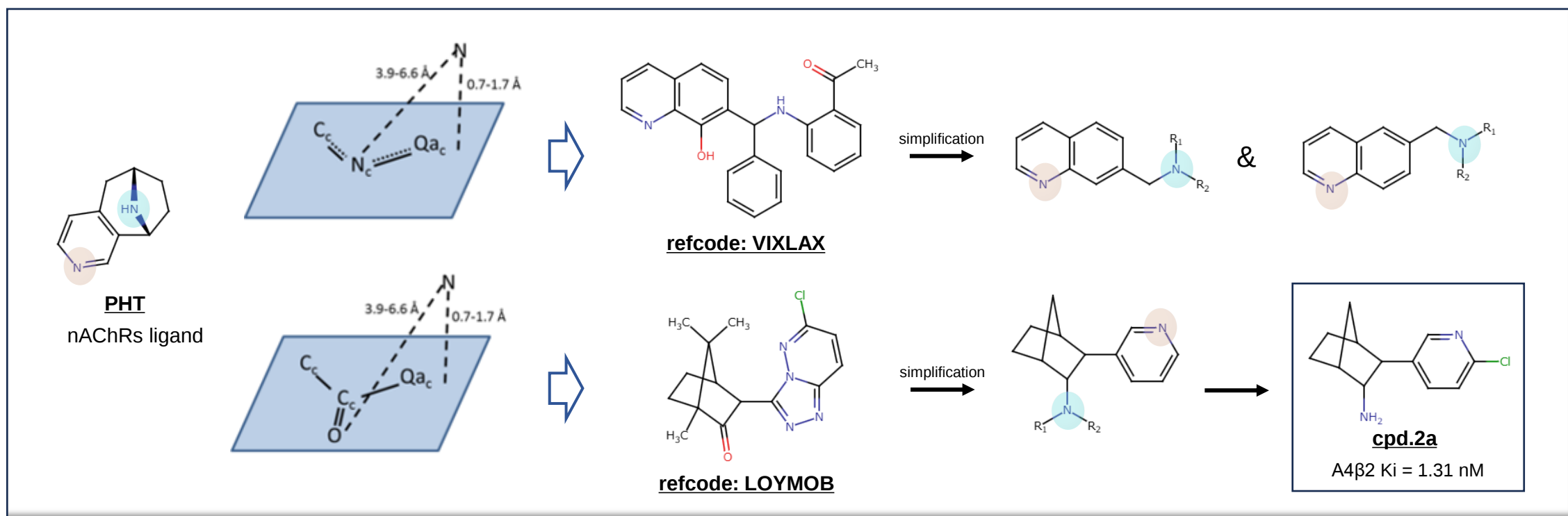
事例2 化合物システムの拡大

nAChRs作動薬 (University of Florence)



■CSDの3次元検索により、新規骨格システムのアイデアを得た

- ConQuest: 3Dに対応した検索ソフト / Mercury: 結晶構造の3D表示・統計解析ツール
- PHTから塩基性N原子とHBA群の距離と角度を抽出して3D検索を行い、2種類のヒットを取得



事例3 Scaffoldのプロファイリング

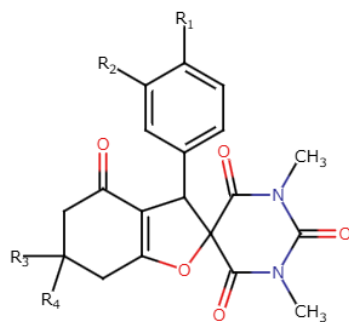
アルドース還元酵素阻害剤 (N. D. Zelinsky Insti.)



■ Pharmacophore検索により、新規骨格系統が作用する可能性のある標的を特定した

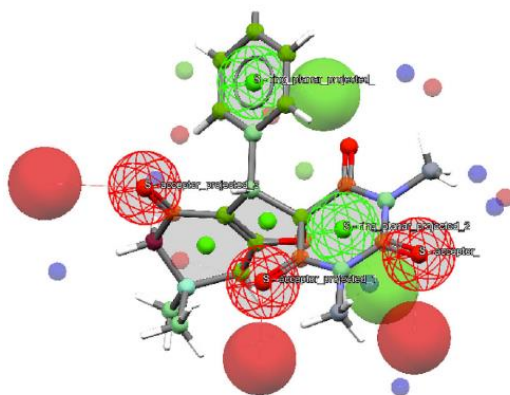
- CrossMiner: PDBとCSDに対する3次元Pharmacophore検索ツール
- pdb-crossminer (295,768 data) の検索により、アルドース還元酵素が特定された

新規スピロバルビツール酸骨格



cpd.3a-l

Pharmacophore



ヒット化合物の複合体結晶とスピロバルビツール酸誘導体のドッキング



Entry	Structure	GScore, kcal/mol	Evdw score, kcal/mol	Emodel score	IC ₅₀
1	3a	-9.72	-50.44	-83.71	-
11	IDD594	-8.02	-44.14	-74.61	0.03
12	Naphto[1,2-d]isothiazole ^a	-10.48	-32.64	-97.53	0.14
13	Sorbinil ^a	-9.06	-33.79	-59.45	3.14
14	Sorbinil-aninon ^a	-7.03	-32.43	-64.70	
15	Tolreastate ^a	-7.66	-34.62	-64.27	2.5

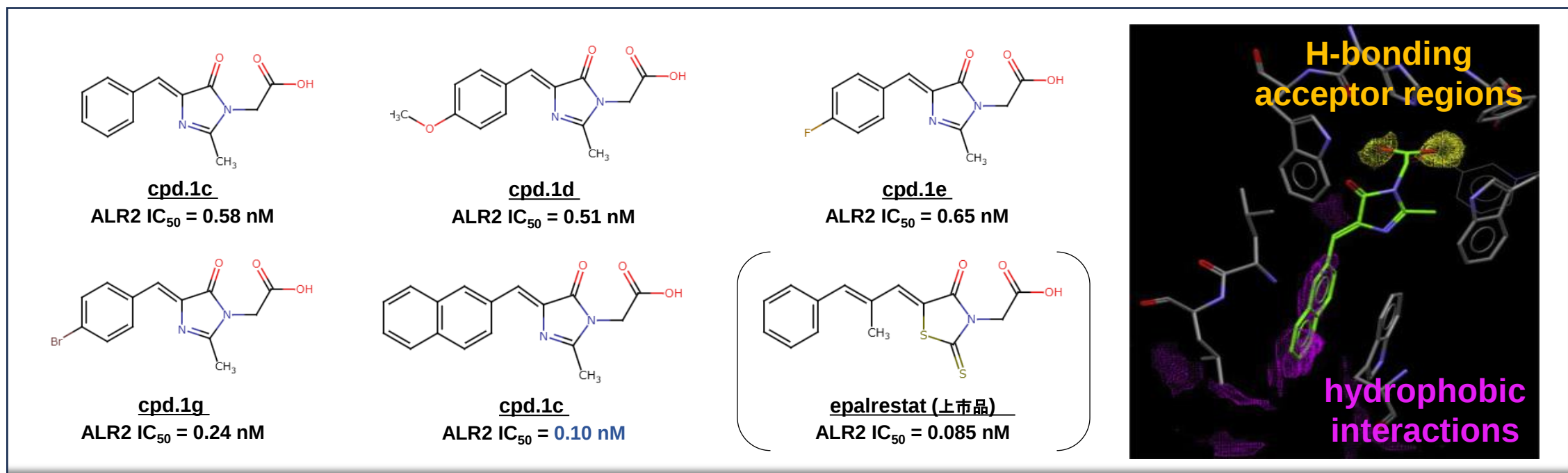
事例4 活性向上-1

ALR2阻害薬 (Toho Univ.)



■リガンド結合部位の相互作用領域を可視化することにより、高活性を得るために必要な構造的特徴を把握した

- SuperStar: タンパク表面の相互作用マップ表示ツール
- リガンド結合部位に水素結合領域と疎水性相互作用領域が確認された



事例5 活性向上-2

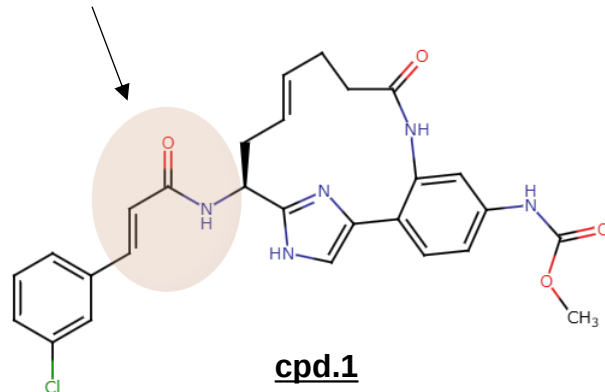
FXIa阻害薬 (BMS)



■複合体結晶中のリガンドのジオメトリー解析により、不安定な立体配座を示す部分構造（≒構造変換を行うべき箇所）を特定した

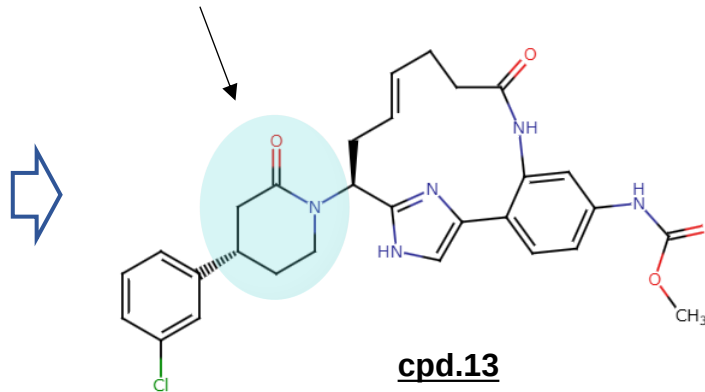
- Mercuryの統計解析機能 / Mogul: 分子ジオメトリーライブラリー
- CSD収載のアクリルアミド誘導体(111化合物)のうち、109化合物が*s-cis* 配座を示す

FXIaとの複合体において*s-trans* 配座を示す
(protein-freeの結晶では大部分が*s-cis*配座)

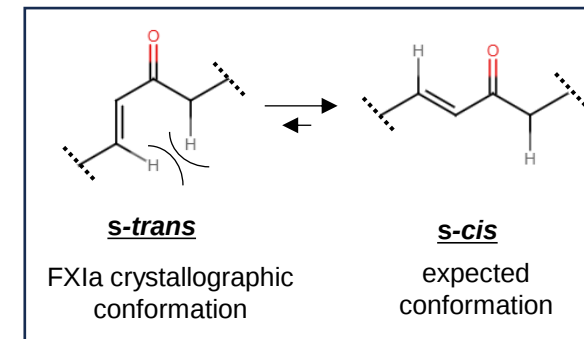


FXIa K_i = 560 nM

環化により不安定配座を解消する
(protein-freeでも安定な構造を目指す)



FXIa K_i = 5.3 nM



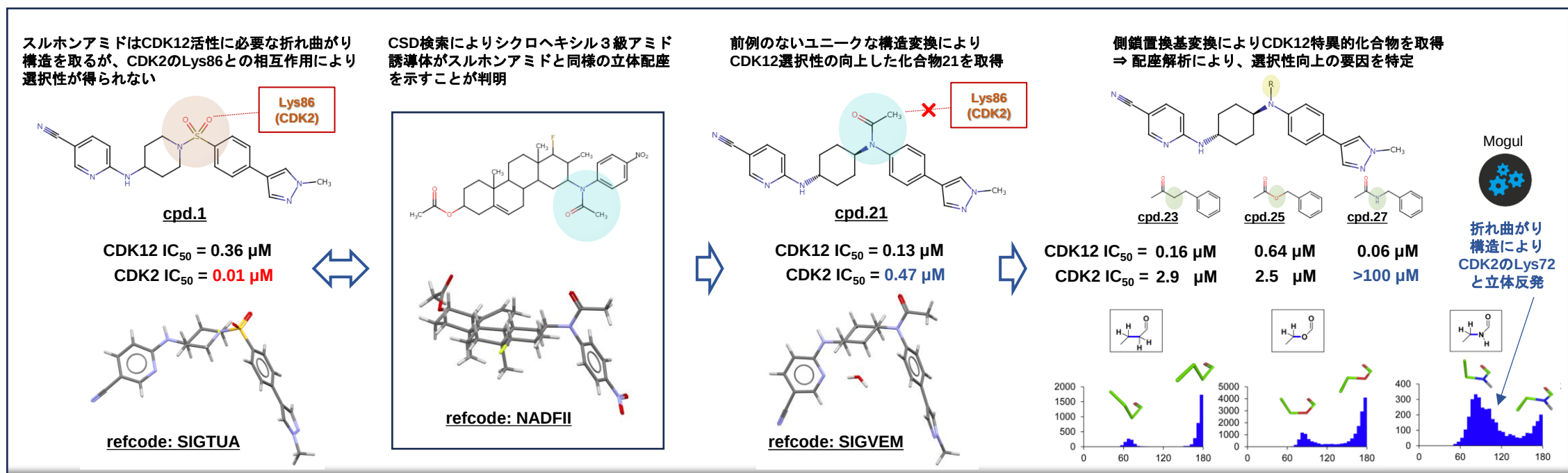
事例6 選択性改善

CDK12阻害薬 (Takeda)



■CSDの3次元検索により、CDK12活性配座を維持しoff-targetに対する相互作用を低減した新規骨格のアイディアを得た

- ConQuestを用いた3次元検索 / Mercuryの統計機能
- シクロヘキシル3級アミド誘導体が、望ましい立体配座を示すことが明らかになった



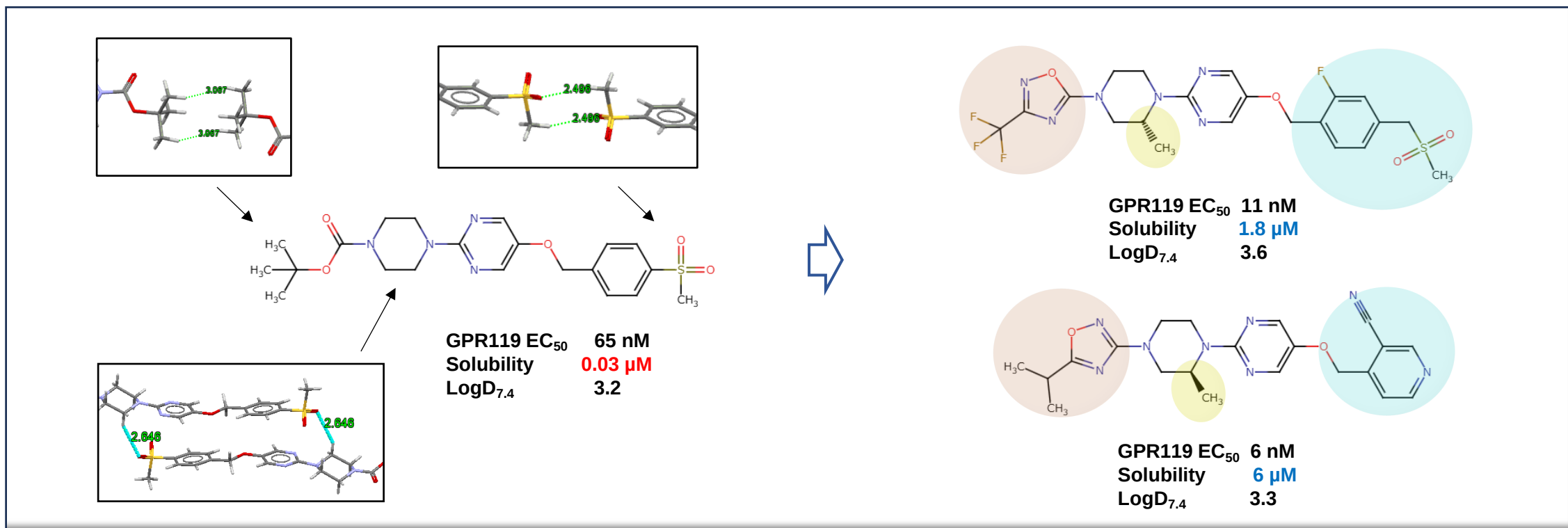
事例7 溶解度改善-1

GPR119作動薬 (AstraZeneca)



■結晶構造のパッキング様式から低溶解性に起因する部分構造を特定した

- Mercuryの3D表示機能
- メタンスルホニル基や*t*-ブチル基が分子間相互作用を形成していることを確認した



事例8 溶解度改善-2

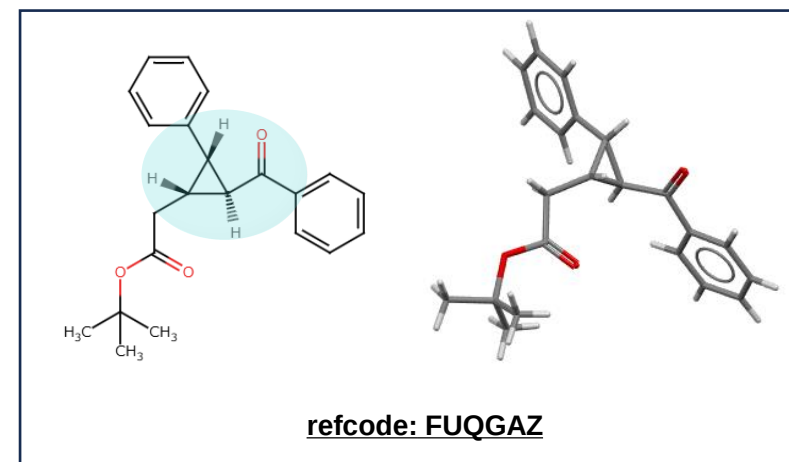
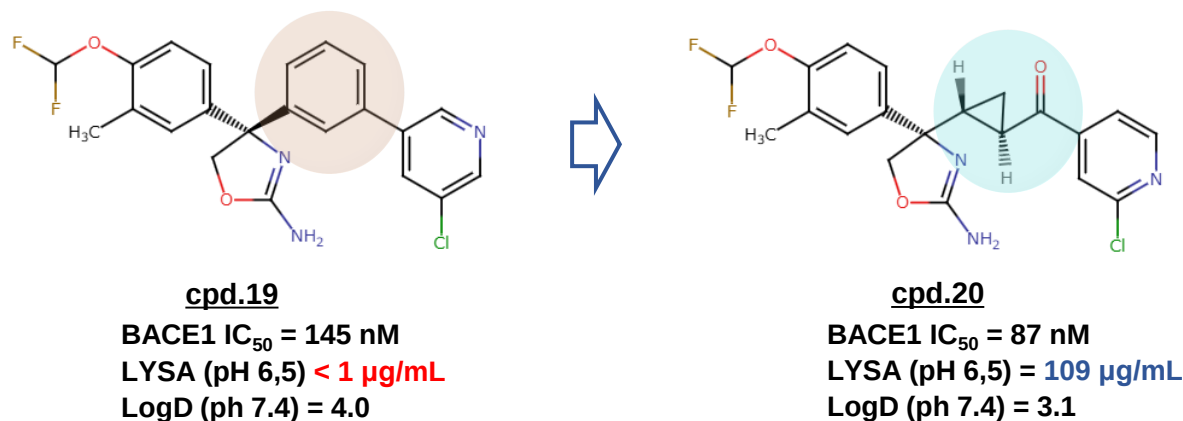
BACE1阻害薬 (Roche)



■CSDの3次元検索により、Scaffold hopping のアイディアを得た

- ConQuest: 3D対応検索ソフト / CrossMiner: Pharmacophore検索ツール*
- メタ置換ベンゼンを *trans*-シクロプロピルケトンで置き換えられる可能性が示唆された

*論文ではReCoreプログラムを用いてCSDの検索を行っていますが、ConQuestやCrossMinrでも検索可能です。



事例9 薬物動態の改善

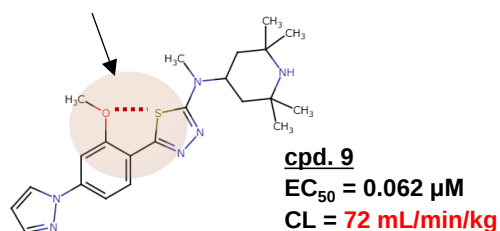
SMN2 splicing modulator (Novartis)



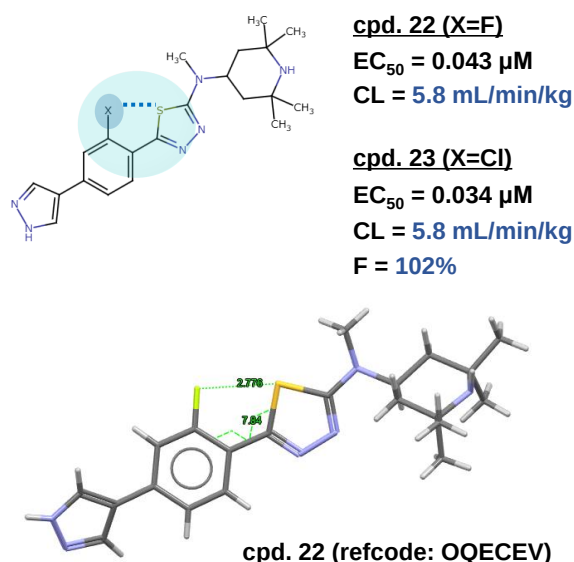
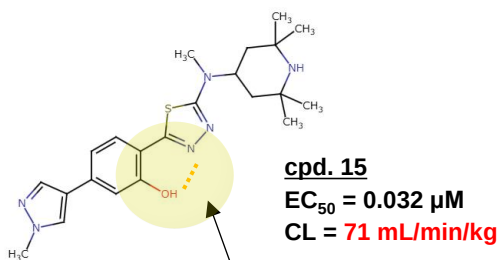
■CSDの3次元検索により、硫黄ハロゲン相互作用を利用した立体配座固定のアイデアを得た

- ConQuestを用いた3次元検索 / Mercuryの統計解析機能
- 材料化学の分野でよく知られているS-halo.相互作用を、創薬化学に利用した初めての報告

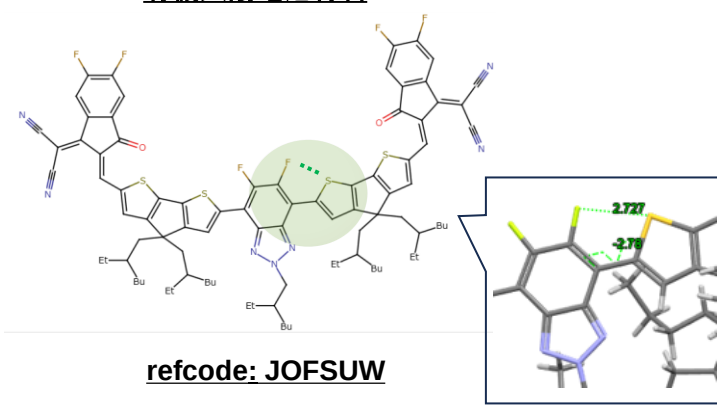
S-O相互作用により、活性に重要な平面構造を構築
Ar-OMe: 代謝安定性に懸念のある部分構造 (脱Me, Ar酸化)



分子内水素結合により、活性に重要な平面構造を構築
Ar-OH: 代謝安定性に懸念のある部分構造 (抱合, Ar酸化)



有機太陽電池材料



ご興味の対象に合わせ、ご説明します

ご興味をお持ちいただいた事例について、具体的にどのようにCSD(結晶構造情報)を活用したか、ご説明いたします。

連絡先：化学情報協会 科学データ情報室 (担当：坂本)
crystal@jaici.or.jp