

# 創薬研究における結晶構造情報の活用

2026年3月11日

化学情報協会 坂本敏昭



化学情報協会

# 本日の内容

---

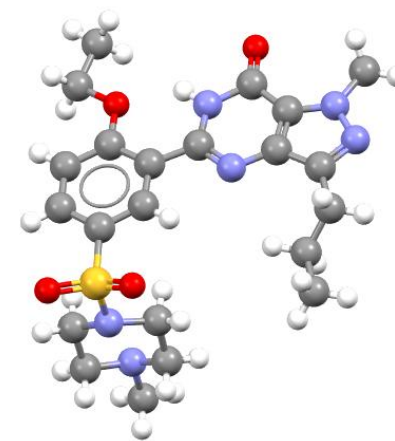
## 1. はじめに

- ✓ ケンブリッジ結晶構造データベースについて

## 2. 創薬研究における結晶構造情報の活用法

- I. 有機分子の結晶構造と分子ジオメトリデータ
- II. *Knowledge-based* ツールとタンパク質の結晶構造

## 3. まとめ

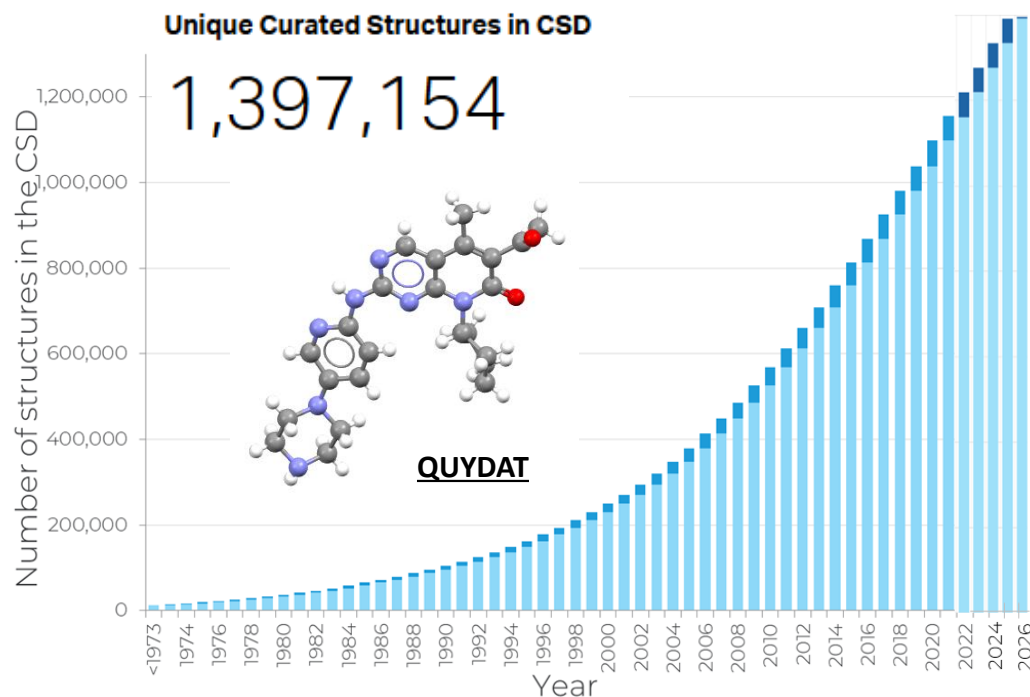




# The Cambridge Structural Database (CSD)

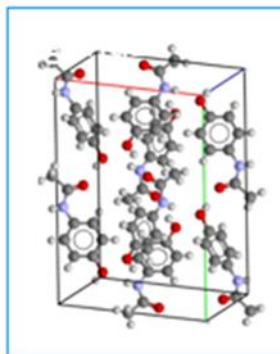
## 世界最大の有機化合物・有機金属化合物の結晶構造データベース

- 英国CCDC (The Cambridge Crystallographic Data Centre) が管理・運営
  - ✓ 専門家による厳格なキュレーションを経た高品質なデータベース



### Organic

- Drugs
- Agrochemicals
- Pigments
- Explosives
- Protein ligands

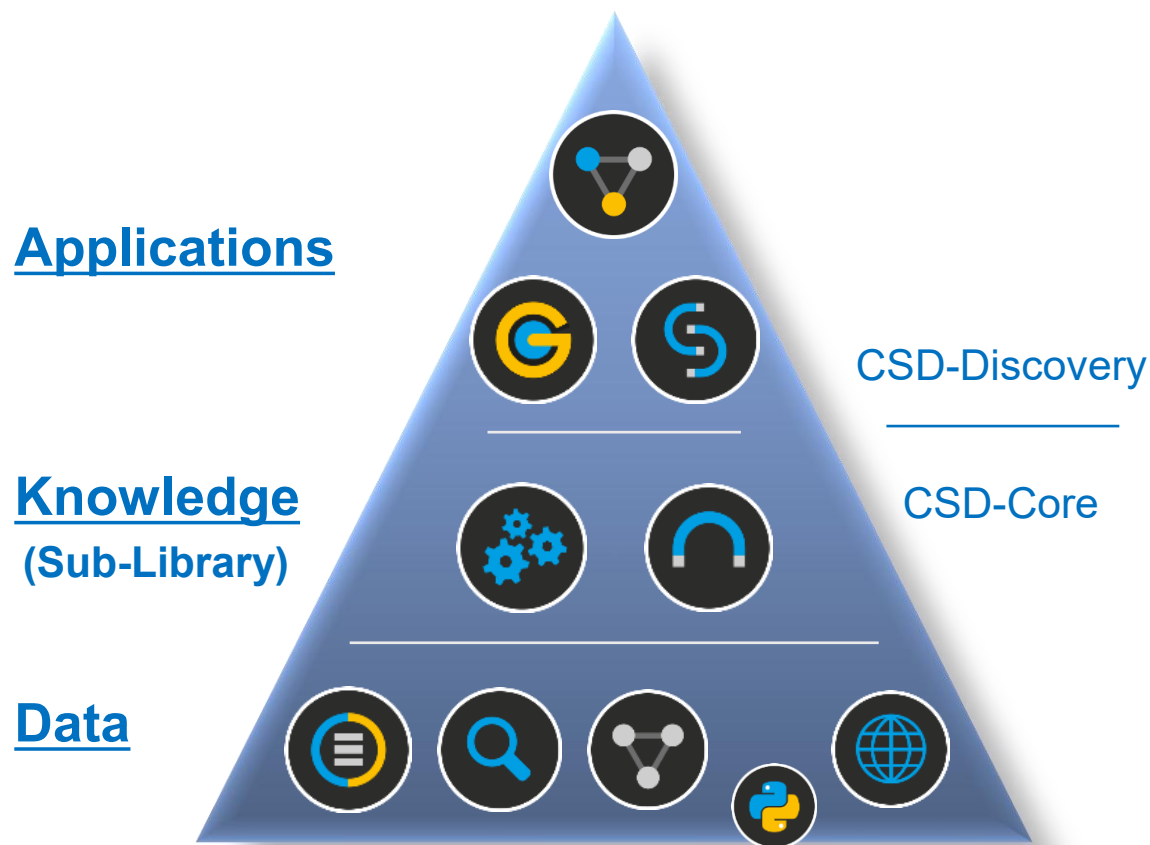


### Metal-Organic

- Metal Organic Frameworks
- Models for new catalysts
- Porous frameworks for gas storage
- Fundamental chemical bonding

# CSD-Discoveryの構成

結晶構造データを基盤とした、サブライブラリと *Knowledge-based* ツール



## Knowledge-based ツール / タンパク質結晶関連ツール

-  CSD-CrossMiner: CSD, PDBのファーマコフォア検索
-  GOLD: タンパク質-リガンドドッキング
-  SuperStar: タンパク表面の相互作用マップ etc.

## 分子ジオメトリーと分子間相互作用のサブライブラリ

-  Mogul: 分子ジオメトリーライブラリ
-  IsoStar: 分子間相互作用ライブラリ

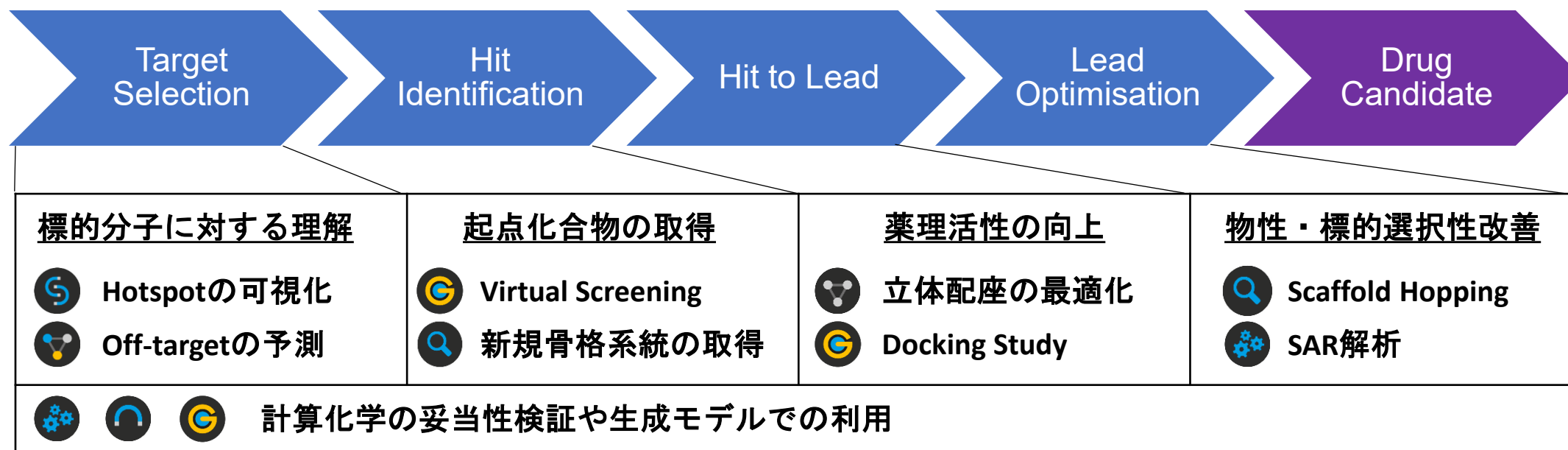
## 結晶構造データと検索・解析の基本ツール

-  CSD: 結晶構造データベース
-  ConQuest: 3D対応のCSD検索ソフト
-  Mercury: 結晶構造や相互作用の解析
-  WebCSD: Web上でCSDデータを検索
-  CSD-Python API: ワークフローの作成

# 創薬研究における様々な課題

## CSDは結晶構造に基づく *Knowledge-based* アプローチを提供

➤ 他のアプローチ（経験的知識、計算化学、AI創薬など）と相補的な関係



# 本日の内容

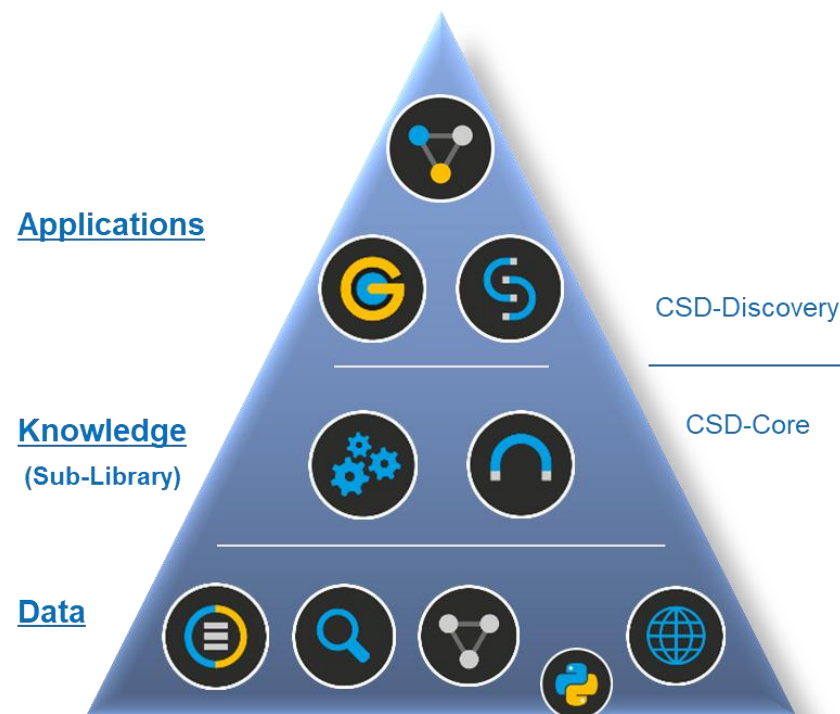
## 1. はじめに

- ✓ ケンブリッジ結晶構造データベースについて

## 2. 創薬研究における結晶構造情報の活用法

- 有機分子の結晶構造と分子ジオメトリーデータ
- Knowledge-based* ツールとタンパク質の結晶構造

## 3. まとめ

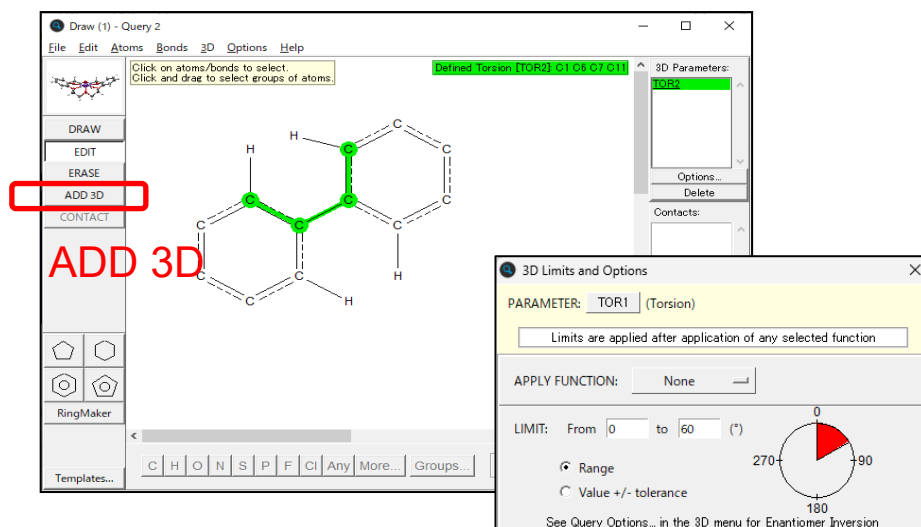




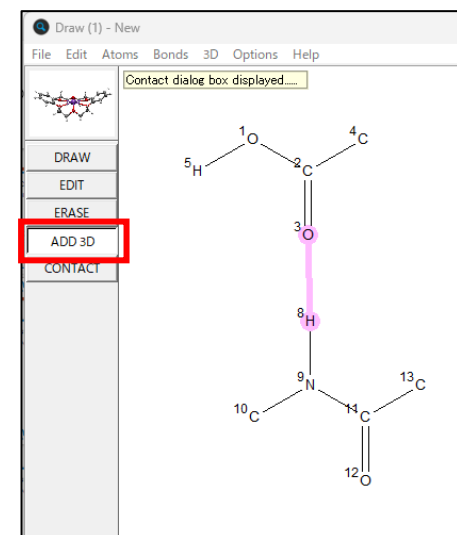
## 結晶構造データ検索ソフトウェア

- 1D検索: テキスト検索 (化合物名, 組成式, 文献情報, 実験条件, キーワード等)
- 2D検索: 部分構造検索
- 3D検索: 分子ジオメトリー検索

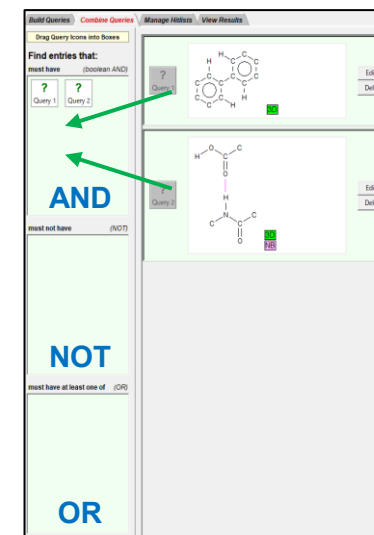
### 3D検索



### 分子間相互作用



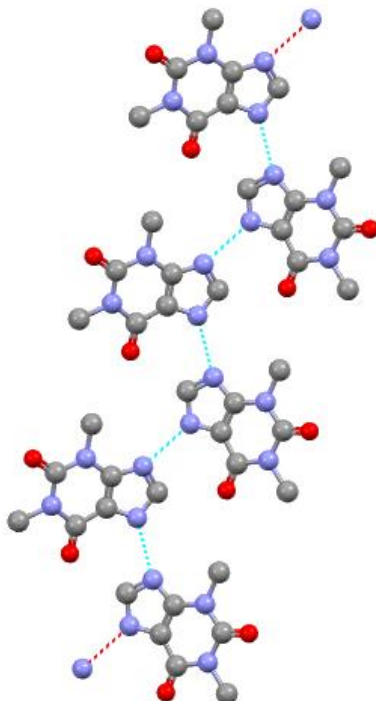
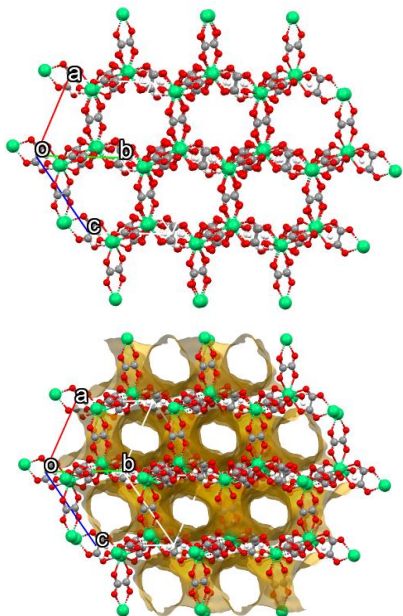
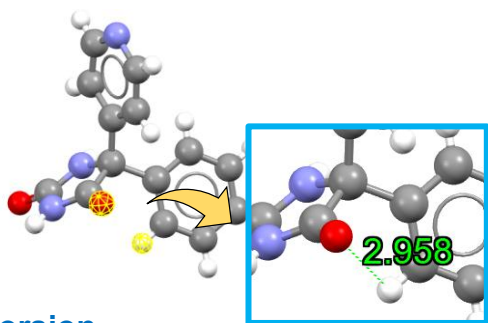
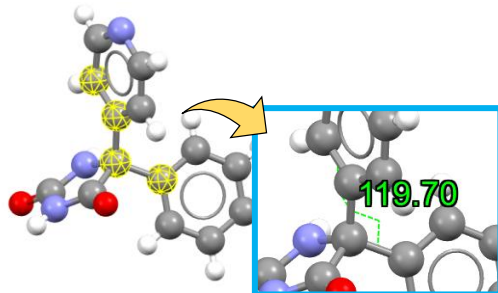
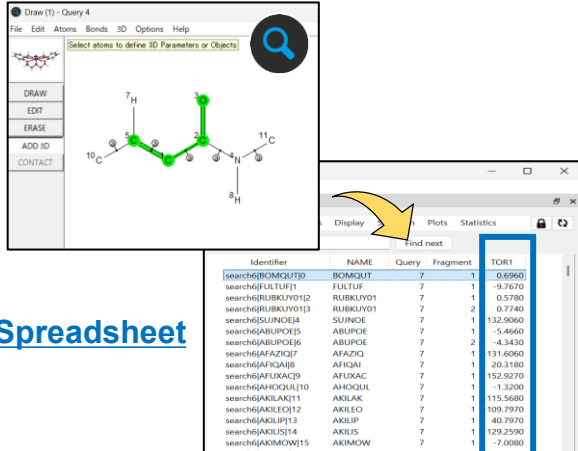
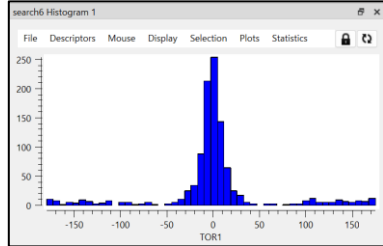
### and / or 検索



# Mercury



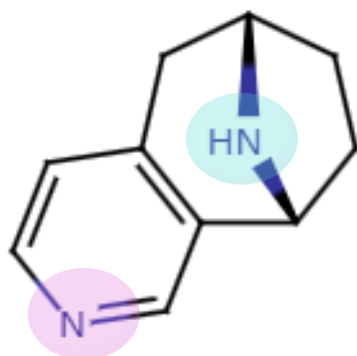
## 結晶構造や分子間相互作用の解析ソフトウェア

| HB Network                                                                         | Packing and Void                                                                                                                                                                         | Measuring                                                                                                                                                                                                             | Statistical Analysis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |            |      |       |          |      |                  |        |   |   |        |                  |        |   |   |         |                    |          |   |   |        |                    |          |   |   |        |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |         |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------|-------|----------|------|------------------|--------|---|---|--------|------------------|--------|---|---|---------|--------------------|----------|---|---|--------|--------------------|----------|---|---|--------|------------------|--------|---|---|----------|------------------|--------|---|---|---------|------------------|--------|---|---|---------|------------------|--------|---|---|----------|------------------|--------|---|---|---------|------------------|--------|---|---|----------|-------------------|--------|---|---|---------|-------------------|--------|---|---|----------|------------------|--------|---|---|----------|-------------------|--------|---|---|---------|-------------------|--------|---|---|----------|-------------------|--------|---|---|---------|-------------------|--------|---|---|---------|
|  |  <p>Accessible surface area: 42.76 Å<sup>2</sup><br/>Accessible geo. volume: 716.41 Å<sup>3</sup></p> | <p><u>Distance</u></p>  <p><u>Torsion</u></p>  | <p><u>Spreadsheet</u></p>  <table><thead><tr><th>Identifier</th><th>NAME</th><th>Query</th><th>Fragment</th><th>TOR1</th></tr></thead><tbody><tr><td>search6(BOMQUT0)</td><td>BOMQUT</td><td>7</td><td>1</td><td>0.6960</td></tr><tr><td>search6(FULTUF1)</td><td>FULTUF</td><td>7</td><td>1</td><td>-9.7670</td></tr><tr><td>search6(RUBKUY012)</td><td>RUBKUY01</td><td>7</td><td>1</td><td>0.5780</td></tr><tr><td>search6(RUBKUY013)</td><td>RUBKUY01</td><td>7</td><td>2</td><td>0.7740</td></tr><tr><td>search6(SUINOE4)</td><td>SUINOE</td><td>7</td><td>1</td><td>132.9060</td></tr><tr><td>search6(ABUPOE5)</td><td>ABUPOE</td><td>7</td><td>1</td><td>-5.4660</td></tr><tr><td>search6(ABUPOE6)</td><td>ABUPOE</td><td>7</td><td>2</td><td>-4.3430</td></tr><tr><td>search6(AFAZIQ7)</td><td>AFAZIQ</td><td>7</td><td>1</td><td>131.6060</td></tr><tr><td>search6(AFIQAI8)</td><td>AFIQAI</td><td>7</td><td>1</td><td>20.3180</td></tr><tr><td>search6(AFUXAC9)</td><td>AFUXAC</td><td>7</td><td>1</td><td>152.9270</td></tr><tr><td>search6(AHOQUL10)</td><td>AHOQUL</td><td>7</td><td>1</td><td>-1.3200</td></tr><tr><td>search6(AKILAK11)</td><td>AKILAK</td><td>7</td><td>1</td><td>115.5680</td></tr><tr><td>search6(AKILE12)</td><td>AKILEG</td><td>7</td><td>1</td><td>109.7970</td></tr><tr><td>search6(AKILIP13)</td><td>AKILIP</td><td>7</td><td>1</td><td>40.7970</td></tr><tr><td>search6(AKILIS14)</td><td>AKILIS</td><td>7</td><td>1</td><td>129.2590</td></tr><tr><td>search6(AKIMOW15)</td><td>AKIMOW</td><td>7</td><td>1</td><td>-7.0080</td></tr><tr><td>search6(AKIMOW16)</td><td>AKIMOW</td><td>7</td><td>1</td><td>-7.0080</td></tr></tbody></table> <p><u>Histogram</u></p>  | Identifier | NAME | Query | Fragment | TOR1 | search6(BOMQUT0) | BOMQUT | 7 | 1 | 0.6960 | search6(FULTUF1) | FULTUF | 7 | 1 | -9.7670 | search6(RUBKUY012) | RUBKUY01 | 7 | 1 | 0.5780 | search6(RUBKUY013) | RUBKUY01 | 7 | 2 | 0.7740 | search6(SUINOE4) | SUINOE | 7 | 1 | 132.9060 | search6(ABUPOE5) | ABUPOE | 7 | 1 | -5.4660 | search6(ABUPOE6) | ABUPOE | 7 | 2 | -4.3430 | search6(AFAZIQ7) | AFAZIQ | 7 | 1 | 131.6060 | search6(AFIQAI8) | AFIQAI | 7 | 1 | 20.3180 | search6(AFUXAC9) | AFUXAC | 7 | 1 | 152.9270 | search6(AHOQUL10) | AHOQUL | 7 | 1 | -1.3200 | search6(AKILAK11) | AKILAK | 7 | 1 | 115.5680 | search6(AKILE12) | AKILEG | 7 | 1 | 109.7970 | search6(AKILIP13) | AKILIP | 7 | 1 | 40.7970 | search6(AKILIS14) | AKILIS | 7 | 1 | 129.2590 | search6(AKIMOW15) | AKIMOW | 7 | 1 | -7.0080 | search6(AKIMOW16) | AKIMOW | 7 | 1 | -7.0080 |
| Identifier                                                                         | NAME                                                                                                                                                                                     | Query                                                                                                                                                                                                                 | Fragment                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | TOR1       |      |       |          |      |                  |        |   |   |        |                  |        |   |   |         |                    |          |   |   |        |                    |          |   |   |        |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |         |
| search6(BOMQUT0)                                                                   | BOMQUT                                                                                                                                                                                   | 7                                                                                                                                                                                                                     | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0.6960     |      |       |          |      |                  |        |   |   |        |                  |        |   |   |         |                    |          |   |   |        |                    |          |   |   |        |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |         |
| search6(FULTUF1)                                                                   | FULTUF                                                                                                                                                                                   | 7                                                                                                                                                                                                                     | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | -9.7670    |      |       |          |      |                  |        |   |   |        |                  |        |   |   |         |                    |          |   |   |        |                    |          |   |   |        |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |         |
| search6(RUBKUY012)                                                                 | RUBKUY01                                                                                                                                                                                 | 7                                                                                                                                                                                                                     | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0.5780     |      |       |          |      |                  |        |   |   |        |                  |        |   |   |         |                    |          |   |   |        |                    |          |   |   |        |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |         |
| search6(RUBKUY013)                                                                 | RUBKUY01                                                                                                                                                                                 | 7                                                                                                                                                                                                                     | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0.7740     |      |       |          |      |                  |        |   |   |        |                  |        |   |   |         |                    |          |   |   |        |                    |          |   |   |        |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |         |
| search6(SUINOE4)                                                                   | SUINOE                                                                                                                                                                                   | 7                                                                                                                                                                                                                     | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 132.9060   |      |       |          |      |                  |        |   |   |        |                  |        |   |   |         |                    |          |   |   |        |                    |          |   |   |        |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |         |
| search6(ABUPOE5)                                                                   | ABUPOE                                                                                                                                                                                   | 7                                                                                                                                                                                                                     | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | -5.4660    |      |       |          |      |                  |        |   |   |        |                  |        |   |   |         |                    |          |   |   |        |                    |          |   |   |        |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |         |
| search6(ABUPOE6)                                                                   | ABUPOE                                                                                                                                                                                   | 7                                                                                                                                                                                                                     | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | -4.3430    |      |       |          |      |                  |        |   |   |        |                  |        |   |   |         |                    |          |   |   |        |                    |          |   |   |        |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |         |
| search6(AFAZIQ7)                                                                   | AFAZIQ                                                                                                                                                                                   | 7                                                                                                                                                                                                                     | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 131.6060   |      |       |          |      |                  |        |   |   |        |                  |        |   |   |         |                    |          |   |   |        |                    |          |   |   |        |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |         |
| search6(AFIQAI8)                                                                   | AFIQAI                                                                                                                                                                                   | 7                                                                                                                                                                                                                     | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 20.3180    |      |       |          |      |                  |        |   |   |        |                  |        |   |   |         |                    |          |   |   |        |                    |          |   |   |        |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |         |
| search6(AFUXAC9)                                                                   | AFUXAC                                                                                                                                                                                   | 7                                                                                                                                                                                                                     | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 152.9270   |      |       |          |      |                  |        |   |   |        |                  |        |   |   |         |                    |          |   |   |        |                    |          |   |   |        |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |         |
| search6(AHOQUL10)                                                                  | AHOQUL                                                                                                                                                                                   | 7                                                                                                                                                                                                                     | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | -1.3200    |      |       |          |      |                  |        |   |   |        |                  |        |   |   |         |                    |          |   |   |        |                    |          |   |   |        |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |         |
| search6(AKILAK11)                                                                  | AKILAK                                                                                                                                                                                   | 7                                                                                                                                                                                                                     | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 115.5680   |      |       |          |      |                  |        |   |   |        |                  |        |   |   |         |                    |          |   |   |        |                    |          |   |   |        |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |         |
| search6(AKILE12)                                                                   | AKILEG                                                                                                                                                                                   | 7                                                                                                                                                                                                                     | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 109.7970   |      |       |          |      |                  |        |   |   |        |                  |        |   |   |         |                    |          |   |   |        |                    |          |   |   |        |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |         |
| search6(AKILIP13)                                                                  | AKILIP                                                                                                                                                                                   | 7                                                                                                                                                                                                                     | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 40.7970    |      |       |          |      |                  |        |   |   |        |                  |        |   |   |         |                    |          |   |   |        |                    |          |   |   |        |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |         |
| search6(AKILIS14)                                                                  | AKILIS                                                                                                                                                                                   | 7                                                                                                                                                                                                                     | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 129.2590   |      |       |          |      |                  |        |   |   |        |                  |        |   |   |         |                    |          |   |   |        |                    |          |   |   |        |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |         |
| search6(AKIMOW15)                                                                  | AKIMOW                                                                                                                                                                                   | 7                                                                                                                                                                                                                     | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | -7.0080    |      |       |          |      |                  |        |   |   |        |                  |        |   |   |         |                    |          |   |   |        |                    |          |   |   |        |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |         |
| search6(AKIMOW16)                                                                  | AKIMOW                                                                                                                                                                                   | 7                                                                                                                                                                                                                     | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | -7.0080    |      |       |          |      |                  |        |   |   |        |                  |        |   |   |         |                    |          |   |   |        |                    |          |   |   |        |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                  |        |   |   |         |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                  |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |          |                   |        |   |   |         |                   |        |   |   |         |

# nAChRs作動薬 (University of Florence)

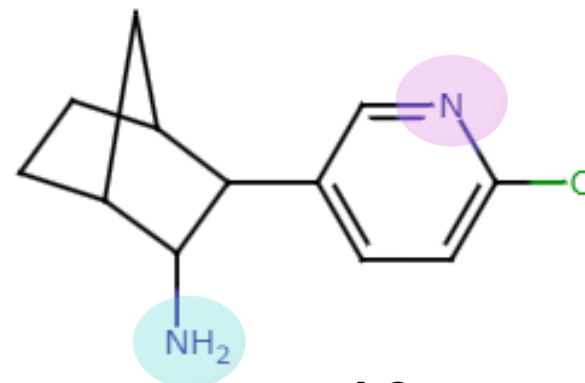
## CSDを3次元構造の情報ソースとして用いたScaffold Hopping

- $\alpha 4\beta 2$  および  $\alpha 3\beta 2$  に対して親和性示す新規骨格化合物の取得に成功した



**PHT**

$\alpha 4\beta 2$   $K_i$  = 0.2 nM  
 $\alpha 4\beta 2$  selective agonist



**cpd.2a**

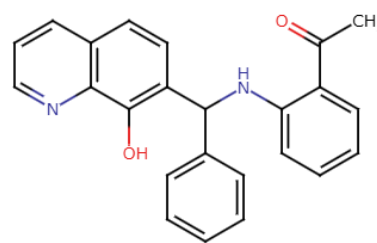
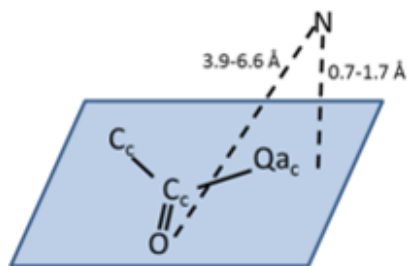
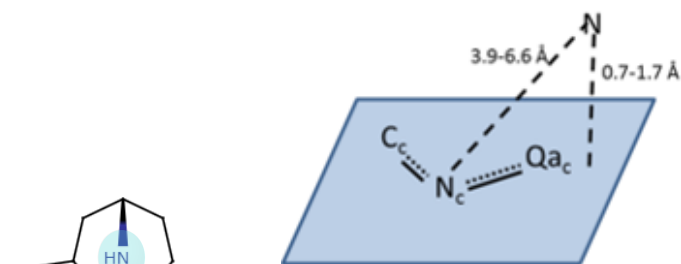
$\alpha 4\beta 2$   $K_i$  = 1.31 nM  
( $\alpha 3\beta 2$   $K_i$  = 10.53 nM)



# 新規骨格系統の探索

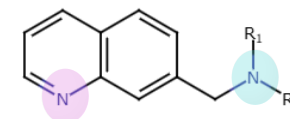
## PHTから塩基性N原子と水素結合受容体の距離を抽出して3D検索を行う

●塩基性窒素原子と水素結合受容体はnAChRs作動活性の重要なファーマコフォア

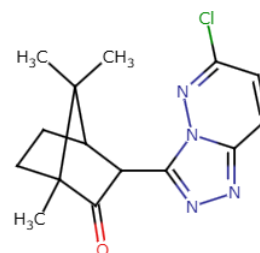
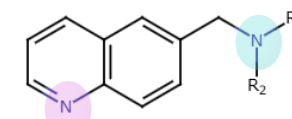


refcode: VIXLAX

simplification

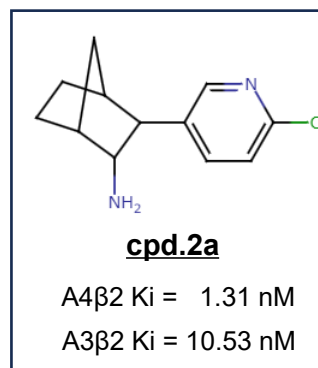
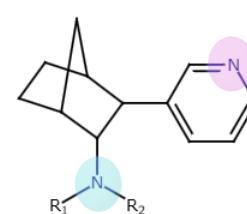


&



refcode: LOYMOB

simplification



# EZH2阻害剤 (Pfizer)

## CSDの分子ジオメトリー情報を活用した分子設計

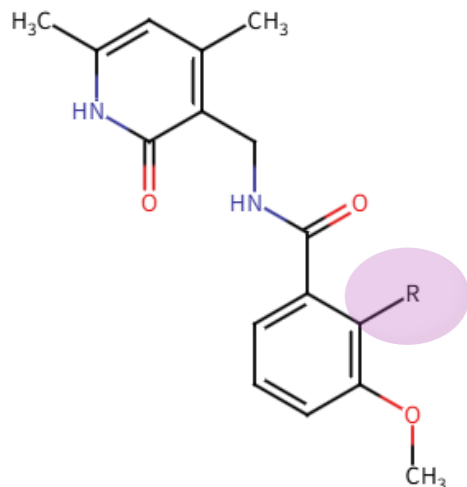
- 立体配座の観点から構造活性相関を解析し、活性増強のアイディアを得た



# Step-1. 阻害活性とねじれ角の分布を比較し、最適な角度を特定

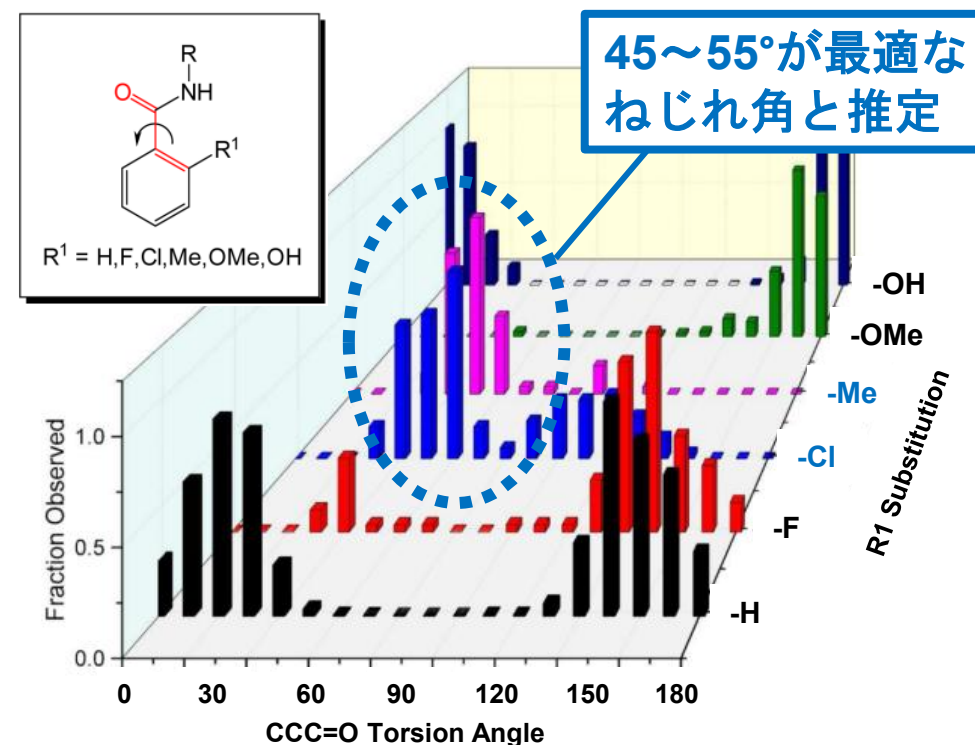
高活性化合物とねじれ角の分布に相関が認められる

## o-位の置換基変換とEZH2阻害活性



| R   | IC <sub>50</sub> (μM) |
|-----|-----------------------|
| H   | >150                  |
| Me  | 5.7                   |
| F   | >150                  |
| OMe | >140                  |
| OH  | 44                    |
| Cl  | 7.2                   |

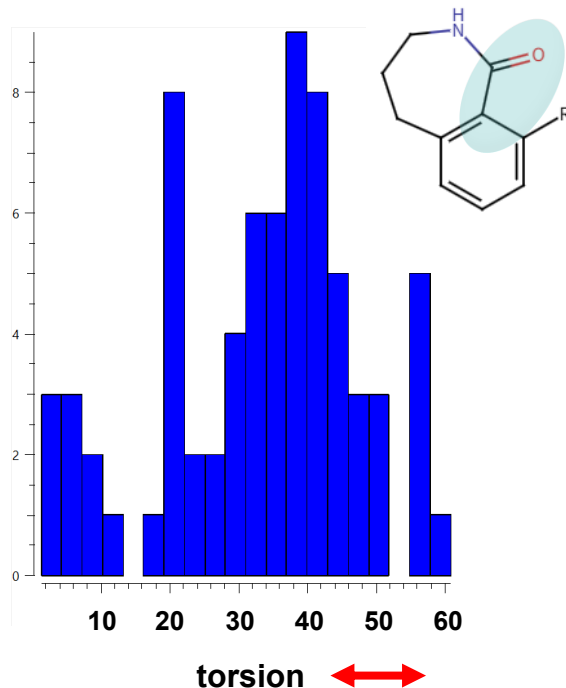
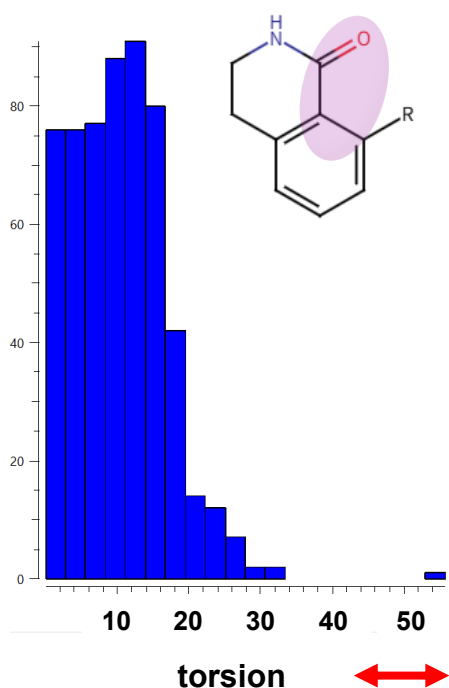
## o-置換ベンザミド誘導体のねじれ角の分布



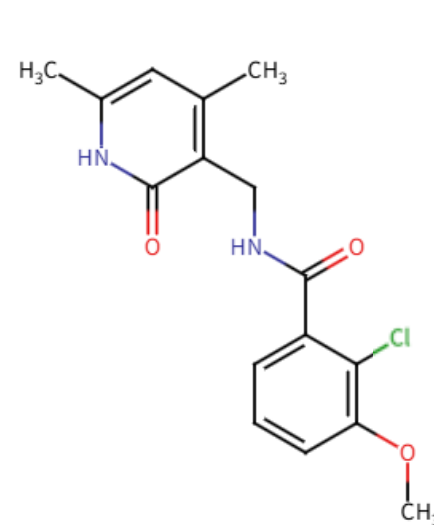
## Step-2. 最適な角度にコンフォメーションを固定

最適な角度を示す環構造を特定し、約50倍の活性向上に成功した

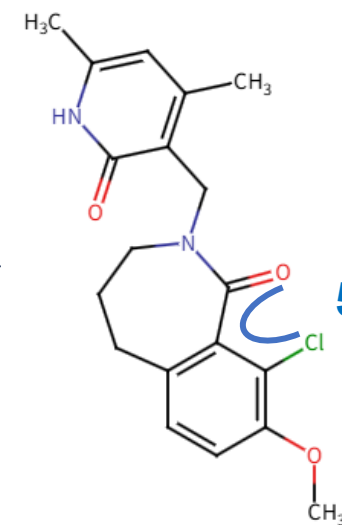
6員環と7員環のねじれ角の比較



環化により最適なコンフォメーションを維持



$IC_{50} = 7.2 \mu M$

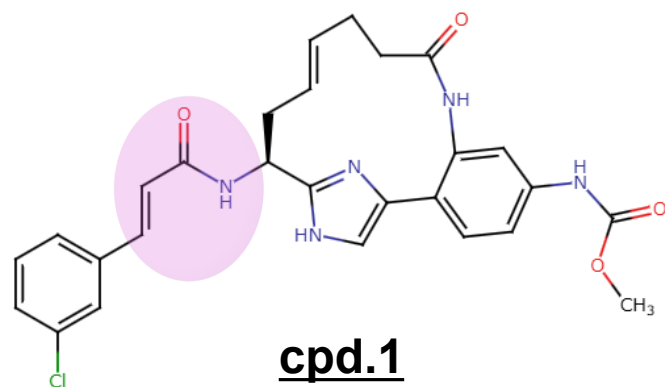


$IC_{50} = 0.15 \mu M$

# FXIa阻害剤 (BMS)

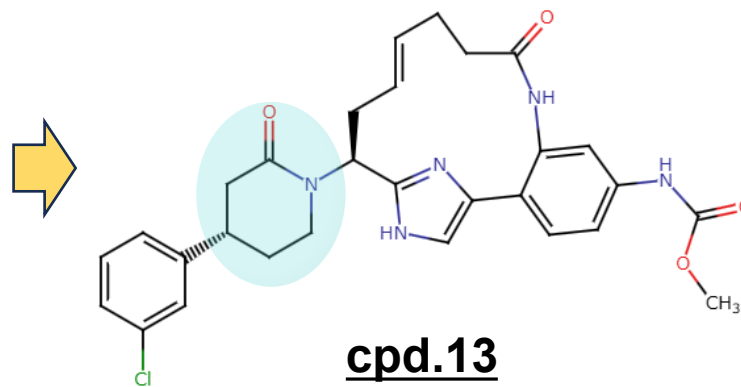
## CSDの分子ジオメトリー情報を用いた不安定配座の特定

FXIaとの複合体においてs-trans 配座



FXIa  $K_i$  = 560 nM

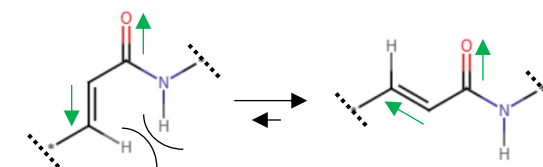
不安定配座を解消する構造変換



FXIa  $K_i$  = 5.3 nM

CSD : アクリルアミド

s-cis 配座 (109 / 111 化合物)



**s-trans**

FXIa crystallographic  
conformation

**s-cis**

expected  
conformation

**Protein-free でも安定な配座 ⇒ 結合親和性の向上**



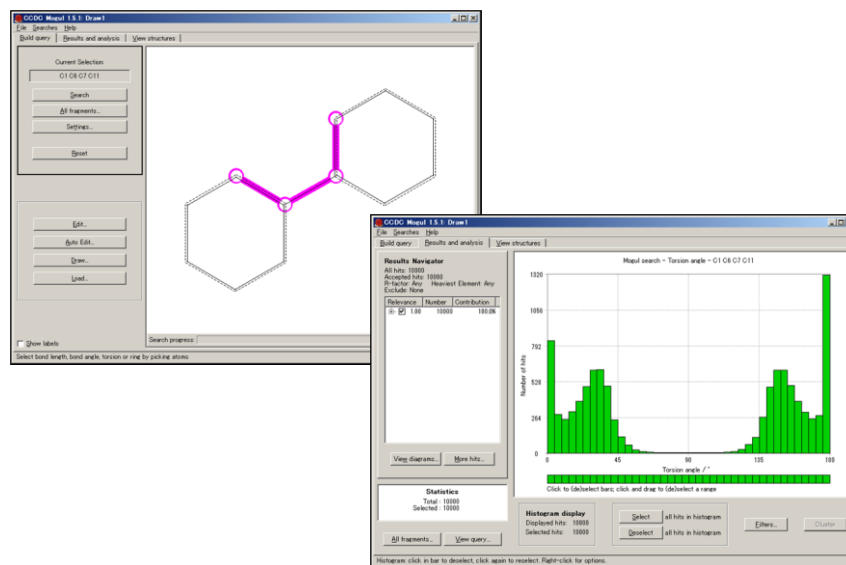
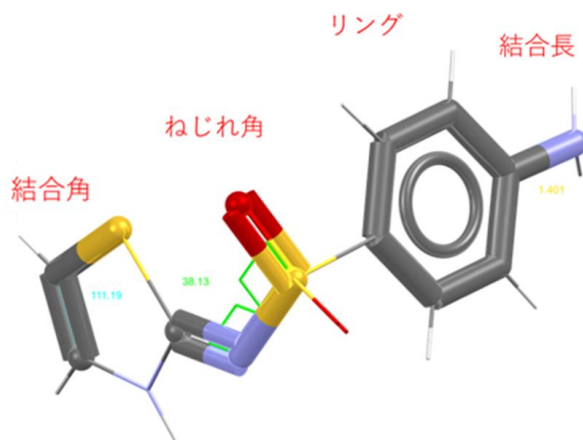


## 分子ジオメトリライブラリ

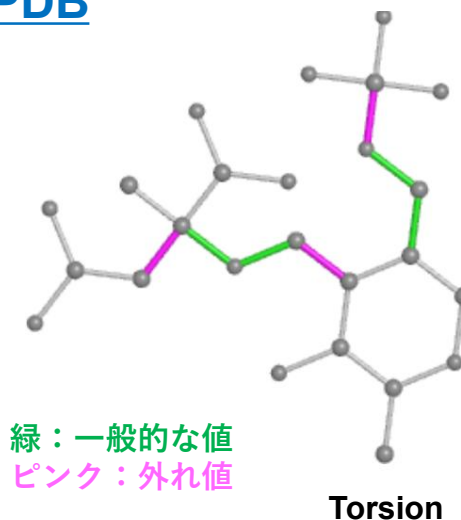
- 部分構造検索により分子ジオメトリのヒストグラムを表示
- PDBに構造を登録する際のLigand validationにも用いられている

- ✓ 結合長 : 3600万件 (ヒストグラム 300万件)
- ✓ 結合角 : 5200万件 (ヒストグラム 400万件)
- ✓ ねじれ角 : 1800万件 (ヒストグラム 100万件)
- ✓ リング : 280万件 (ヒストグラム 52万件)

### CSD



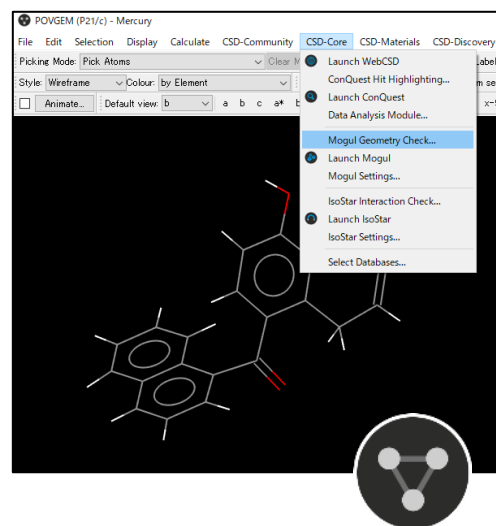
### PDB



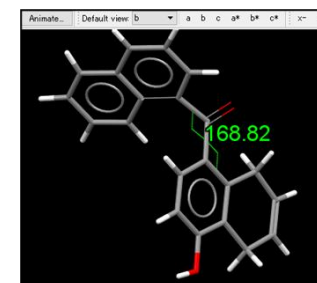
# Mogul Geometry Check

## CSD収録データを基に、分子内の異常なジオメトリーを検出する機能

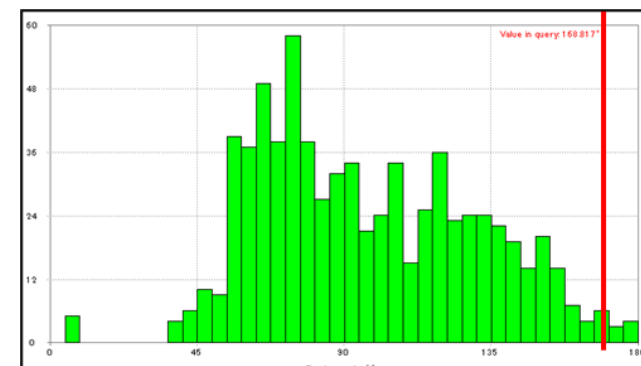
- 複合体中のリガンドの不安定配座 (≒ 構造変換すべき箇所) を可視化  
⇒ Sub-Libraryを参照しているため、速やかに結果が得られる



|                |                           |       |         |       |  |
|----------------|---------------------------|-------|---------|-------|--|
| torsion        |                           |       |         |       |  |
| O2 C11 C4 C3   | Not unusual (enough hits) | 1459  | 164.421 |       |  |
| C3 C4 C11 C12  | Not unusual (enough hits) | 1445  | -13.582 |       |  |
| O2 C11 C12 C13 | Not unusual (enough hits) | 115   | -56.884 |       |  |
| C13 C12 C11 C4 | Not unusual (enough hits) | 115   | 121.255 |       |  |
| O2 C11 C12 C20 | Not unusual (enough hits) | 109   | 118.684 |       |  |
| C20 C12 C11 C4 | Not unusual (enough hits) | 109   | -63.178 |       |  |
| O2 C11 C4 C10  | Unusual (enough hits)     | 730   | -13.180 |       |  |
| C10 C4 C11 C12 | Unusual (enough hits)     | 725   | 168.817 |       |  |
| bond           |                           |       |         |       |  |
| O1 C1          | Not unusual (enough hits) | 10000 | 1.356   | 1.359 |  |
| O2 C11         | Not unusual (enough hits) | 7563  | 1.229   | 1.224 |  |



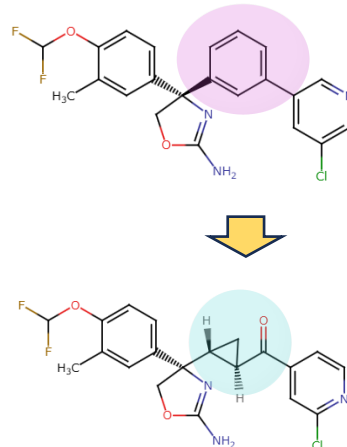
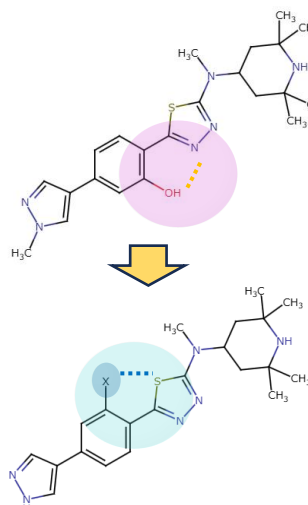
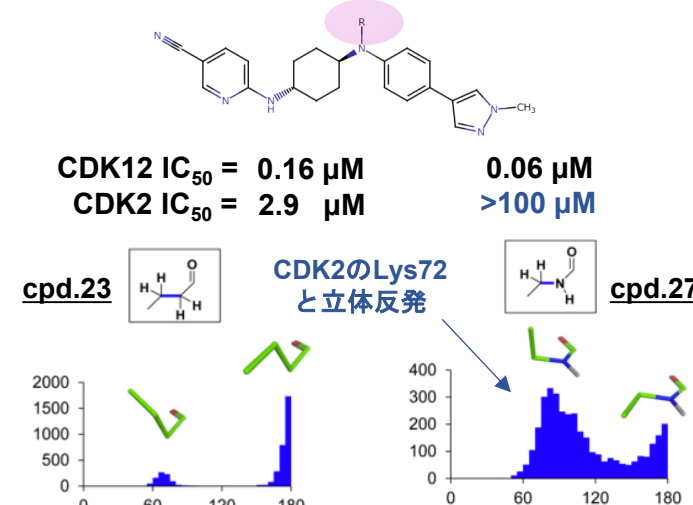
赤線：実際の値



典型的な値とは異なる距離や角度を示す箇所が橙色で表示される

# 物性の改善と標的選択性の向上

## 最適化ステージの課題解決にも貢献

| 溶解度                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | クリアランス                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 標的選択性                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>BACE1阻害薬 (Roche)</p> <p>高溶解性構造へのScaffold Hopping</p>  <p><b>cpd.19</b><br/>BACE1 IC<sub>50</sub> = 145 nM<br/>LYSA (pH 6,5) &lt; 1 µg/mL<br/>LogD (ph 7.4) = 4.0</p> <p><b>cpd.20</b><br/>BACE1 IC<sub>50</sub> = 87 nM<br/>LYSA (pH 6,5) = 109 µg/mL<br/>LogD (ph 7.4) = 3.1</p> <p>B. Kuhn et al., J. Med. Chem. 2016, 59, 4087.</p> | <p>SMN2 splicing modulator (Novartis)</p> <p>有機体用電池材料の構造を参考に創薬化学で初めてS-halo相互作用を活用</p>  <p><b>cpd. 15</b><br/>EC<sub>50</sub> = 0.032 µM<br/>CL = 71 mL/min/kg</p> <p><b>cpd. 23 (X=Cl)</b><br/>EC<sub>50</sub> = 0.034 µM<br/>CL = 5.8 mL/min/kg<br/>F = 102%</p> <p>J. Axford et al., J. Med. Chem. 2021, 64, 4744.</p> | <p>CDK12阻害薬 (Takeda)</p> <p>コンフォメーション解析により選択性向上の要因を特定</p>  <p>CDK12 IC<sub>50</sub> = 0.16 µM<br/>CDK2 IC<sub>50</sub> = 2.9 µM</p> <p><b>0.06 µM</b><br/><b>&gt;100 µM</b></p> <p><b>CDK2のLys72と立体反発</b></p> <p><b>cpd.23</b> <b>cpd.27</b></p> <p>I. Masahiro et al., J. Med. Chem. 2018, 61, 7710.</p> |

# 本日の内容

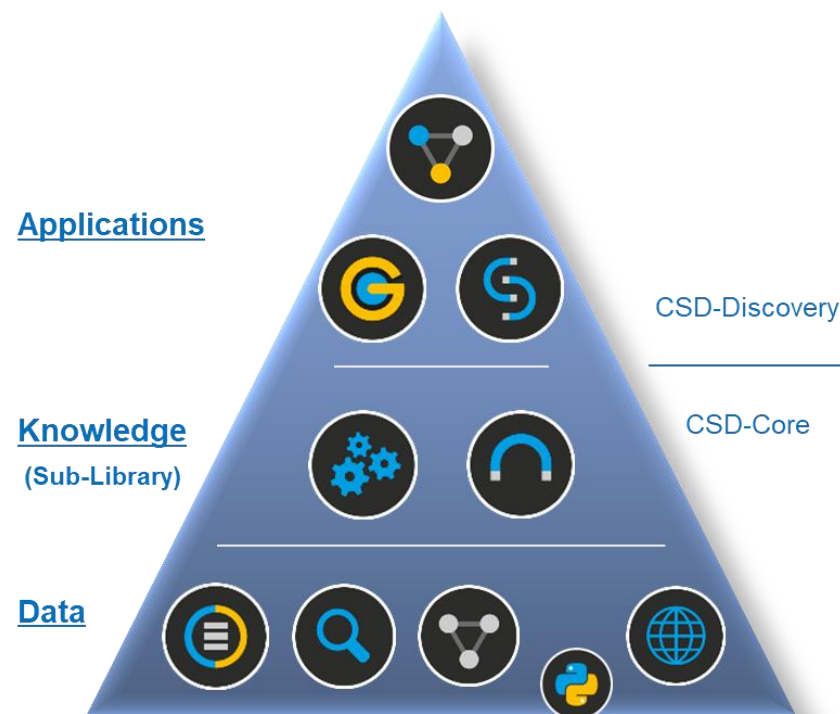
## 1. はじめに

- ✓ ケンブリッジ結晶構造データベースについて

## 2. 創薬研究における結晶構造情報の活用法

- 有機分子の結晶構造と分子ジオメトリーデータ
- Knowledge-based* ツールとタンパク質の結晶構造

## 3. まとめ

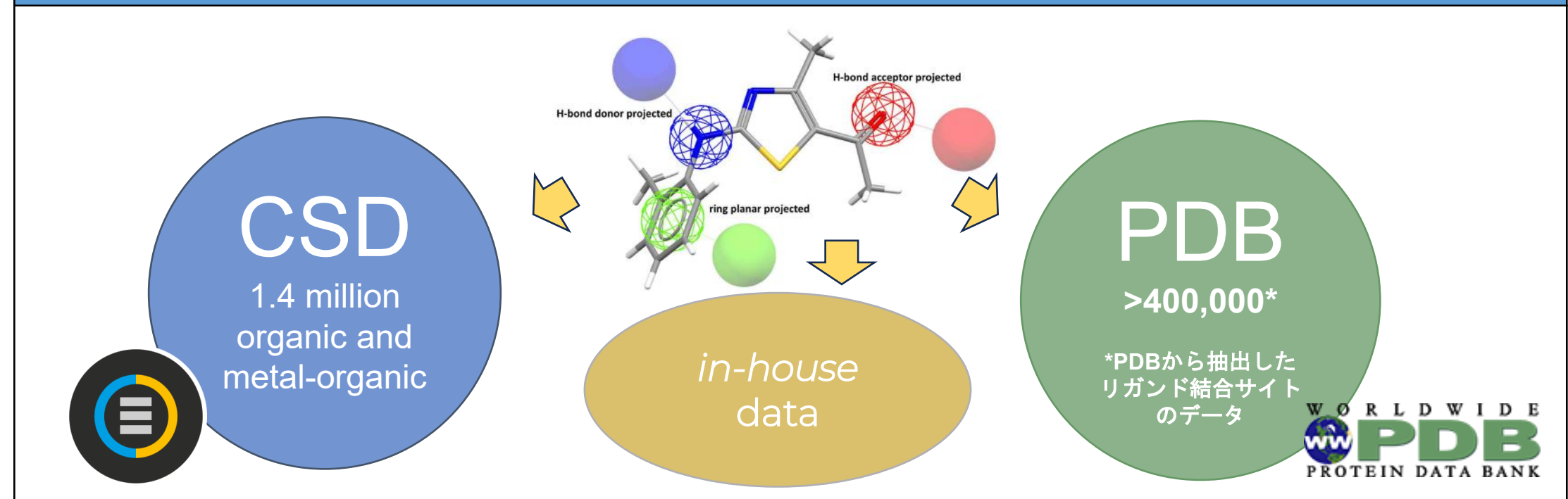




# CSD-CrossMiner

## CSDとProtein Data Bank (PDB) のファーマコフォア検索ソフト

- SBDDに欠かすことのできない2つのデータベースを、同一クエリで同時に検索可能
- *in-house* データセットも同時に検索可能

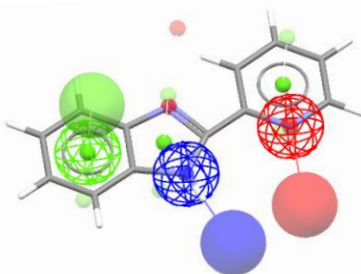
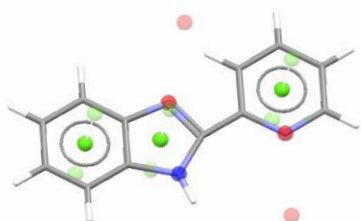




# CSD-CrossMiner

## ファーマコフォアクエリの簡便な作成が可能

- より簡便な代替構造の探索 (Scaffold Hopping)
- Off-target の予測 (結合部位・相互作用パターンの類似性)



- 分子を読み込むと、3D表示された分子上に自動的に“ファーマコフォアフィーチャー”が割り当てられる

赤: H-bond acceptor

青: H-bond donor

緑: Ring planar

- ファーマコフォアポイントを設定

Mesh sphere:

特徴となる原子そのものを表す  
球の大きさは許容される位置を表す

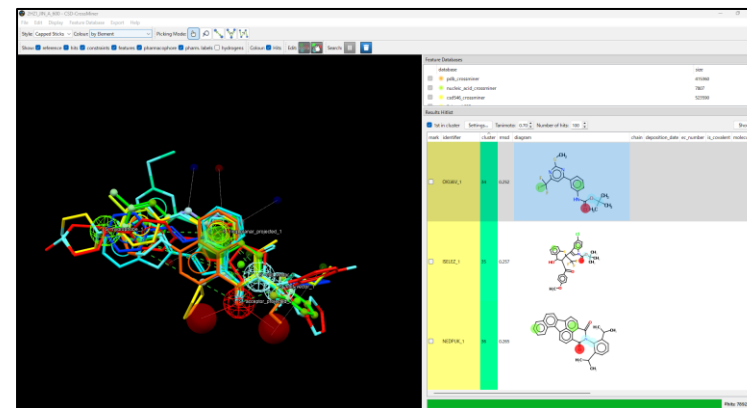
Solid sphere:

アクセプターやドナーの方向性を表す仮想点

- クエリの編集：3Dビューアー上の操作も可能

- 検索結果：

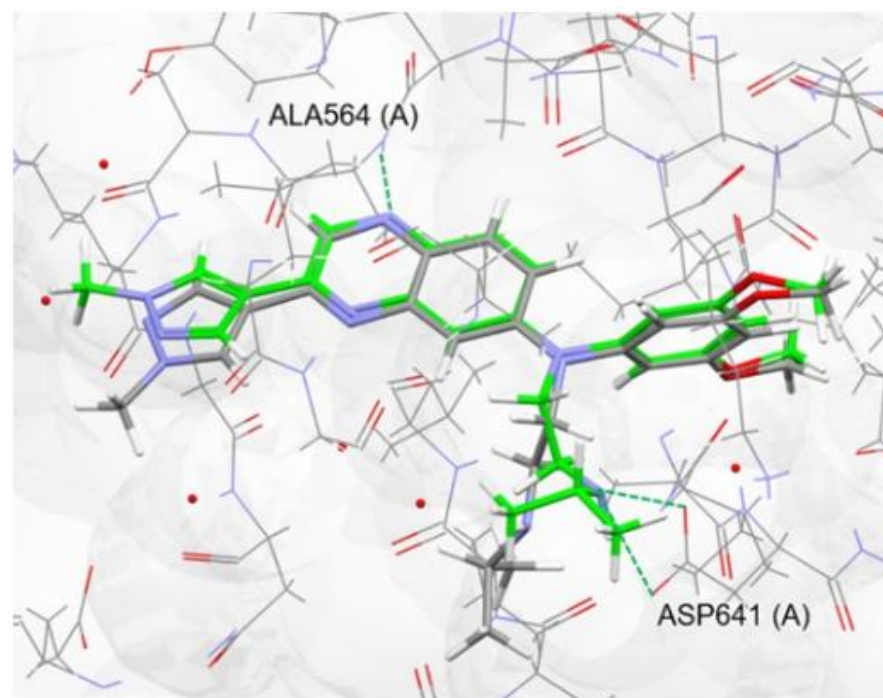
Tanimoto係数に基づいてクラスタリング  
クラスターごとに色分けされて表示



# GOLD (Genetic Optimisation for Ligand Docking)

## タンパク質-リガンドドッキング ソフトウェア

➤ ドッキングアルゴリズムやスコアリング関数に、結晶構造の知見が利用されている

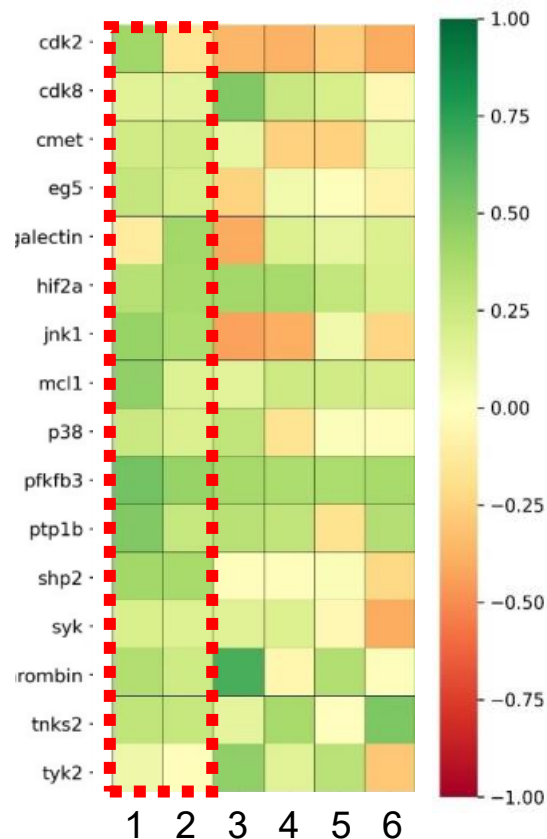


- 遺伝的アルゴリズムに基づいたドッキング
  - リガンドの柔軟性：様々な立体配座の探索
  - タンパク質側鎖の柔軟性 (Flexible Sidechains option)
    - ✓ ねじれ角の分布や環構造の立体配座
  - リガンドの結合：様々な位置・向きの探索
    - ✓ 水素結合の方向性や金属原子との相互作用
- 多様なスコアリング関数
  - ✓ 物理的な計算にCSDの統計データを統合
  - ✓ PDBから得られた統計データを利用 (ASP)

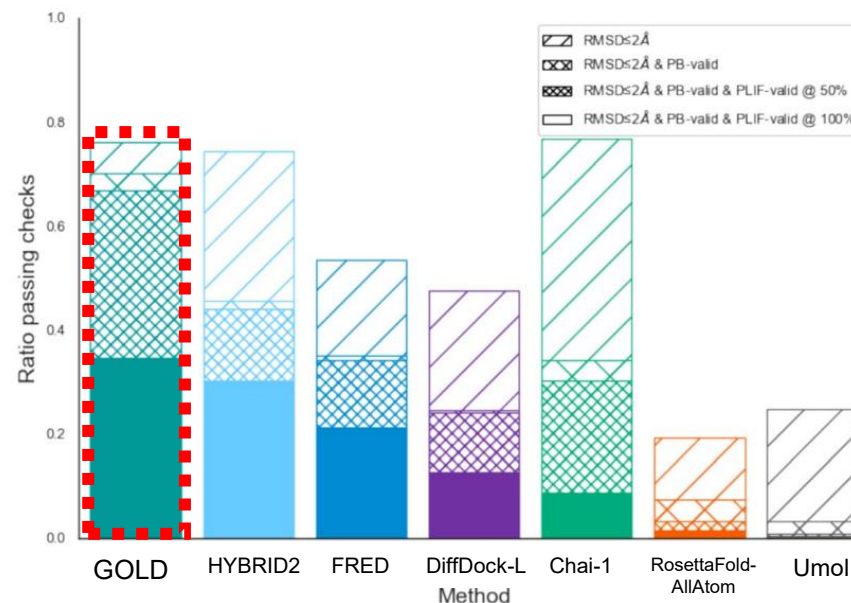
# 高精度なドッキングソフトウェア

他のドッキング手法との比較試験において、安定して高い性能を発揮

- 16標的
  - CDK2, p38, Syk等
  - 各標的10~40化合物
- ソフトウェア
  - 1) GOLD (GOLDScore)
  - 2) GOLD (ChemPLP)
  - 3) AutoDock Vina
  - 4) FRED
  - 5) Glide
  - 6) FlexX
- 評価指標として Kendall's  $\tau$ を使用 (順位相関係数)

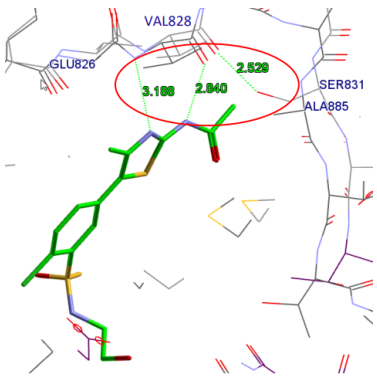
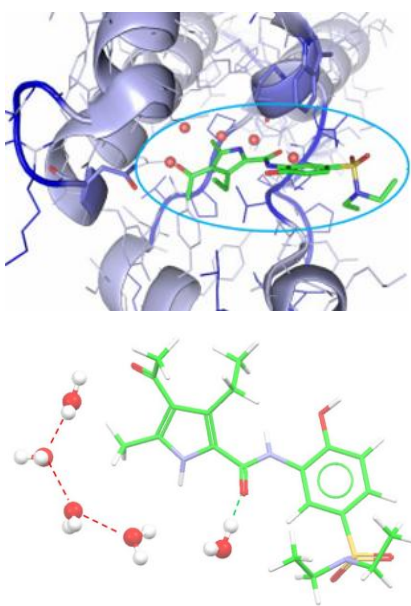
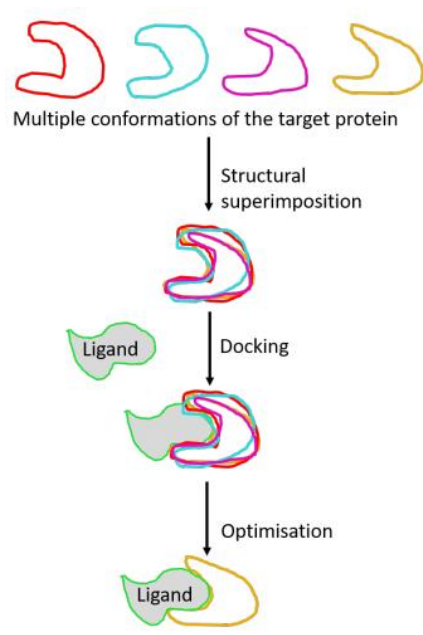
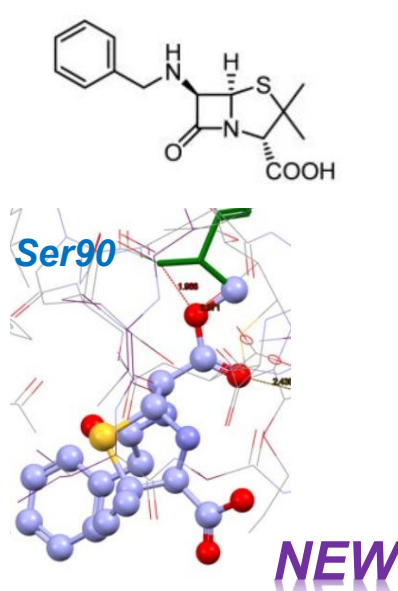


- 254件のタンパク質-リガンド複合体データセット
- GOLD, FRED, HYBRID2 + ML (4手法)
- PLIF (Protein-Ligand Interaction Fingerprints) の再現性とPoseBusterによる妥当性チェック



# GOLD (Genetic Optimisation for Ligand Docking)

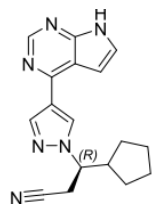
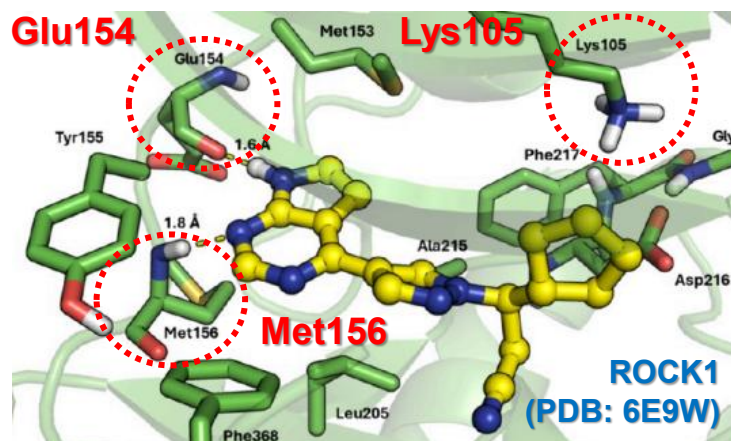
## 様々なドッキングシナリオに柔軟に対応

| 多様な<br>スコアリング関数                                                                                                                                                                                 | 多様な<br>Constraint設定                                                                                                                                                                                                           | 水分子のToggling                                                                                                      | アンサンブル<br>ドッキング                                                                                              | 共有結合<br>ドッキング                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><u>特性に応じた選択と<br/>リスコアリング</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● ChemPLP<br/>✓ デフォルト</li> <li>● GOLDScore<br/>✓ 極性結合部位</li> <li>● ChemScore<br/>✓ 疎水性結合部位</li> <li>● ASP</li> </ul> | <p><u>既知の知見を基に<br/>結果にバイアス</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● H-bond</li> <li>● Scaffold</li> <li>● Pharmacophore</li> </ul>  | <p><u>水分子のon/off, 回転</u></p>  | <p><u>標的の柔軟性を考慮</u></p>  | <p><u>反応性基を検出し<br/>自動的に結合を形成</u></p>  <p><b>NEW</b></p> |

# ROCK1/2阻害剤 (Federal University of Rio de Janeiro)

## バーチャルスクリーニングにおけるファーマコフォアマップの活用

### ●500種類の承認薬に対するスクリーニング



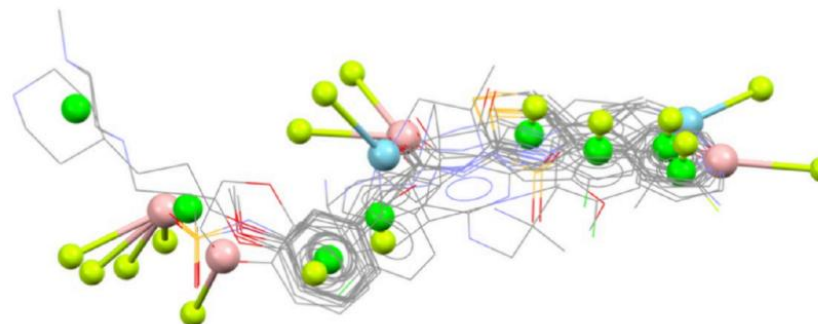
**Ruxolitinib (JAK1/2阻害剤)**

IC<sub>50</sub>: 0.025  $\mu$ M (ROCK1)

0.007  $\mu$ M (ROCK2)

### ● CSD Ligand Overlayを用いたROCK阻害剤18化合物の重ね合わせ

- PDBから結晶構造を抽出
- ファーマコフォアマップの作成



- hinge region
- catalytic lysine
- Aromatic ring

### ● Constraintに用いることで、高精度なスクリーニングを実現

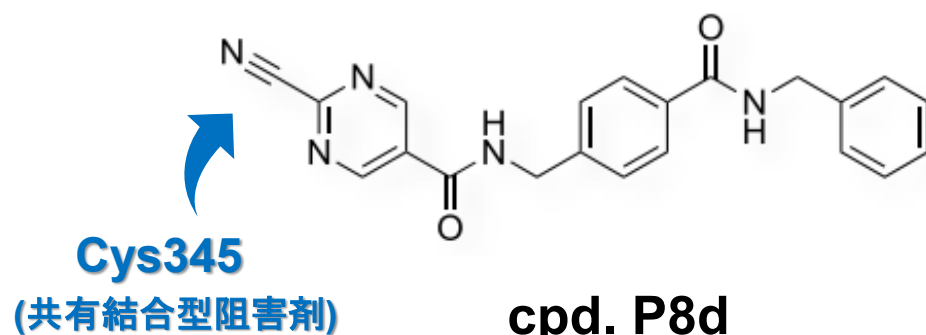
- Hit 15化合物を取得
- ROCK1/2阻害評価：6化合物が活性を示す (成功率40%)



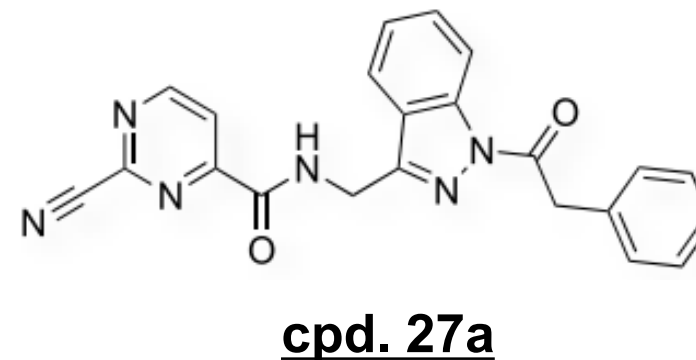
# ChlaDUB1阻害剤 (University of Würzburg)

## 共有結合 / 非共有結合ドッキングによる結合ポーズ予測

- 標的タンパク質に対する相互作用を把握し、主薬効と細胞毒性を改善したリード化合物を取得した
- 複数の阻害様式が混在する可能性を結合ポーズの可能性からも示唆



ChlaDUB1:  $IC_{50} = 27 \mu M$   
細胞毒性 (Hep-2): 主薬効と同等レベル



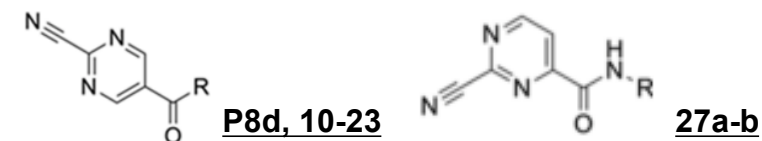
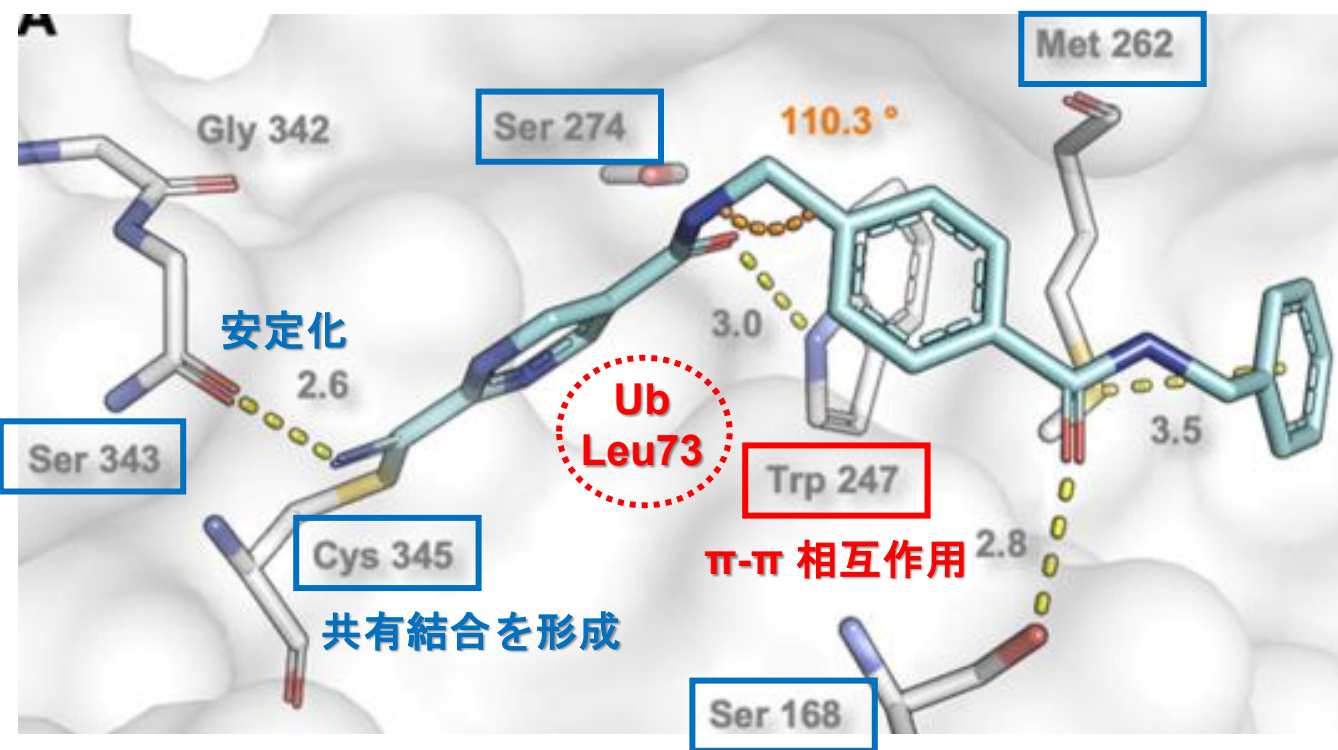
$IC_{50} = 0.96 \mu M$   
no toxicity (up to 256  $\mu g/mL$ )



# 共有結合ドッキング

相互作用解析により、二環性芳香環への変換が示唆された

cpd. P8d のドッキングポーズ

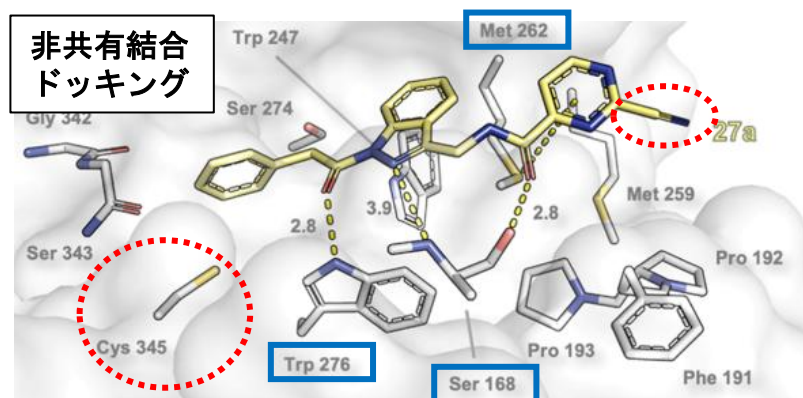
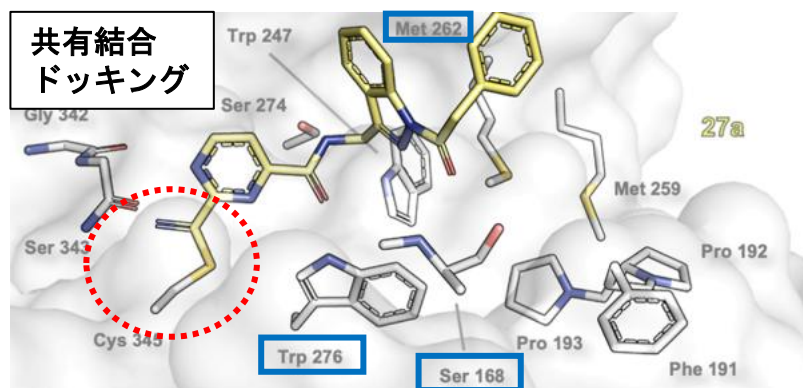


| Cpd.       | R | IC <sub>50</sub> [μM] (pIC <sub>50</sub> ± SEM)<br>(60 min) <sup>1</sup> |
|------------|---|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>P8d</b> |   | 27 (4.57 ± 0.04)                                                         |
| <b>10</b>  |   | 122 (3.91 ± 0.04)                                                        |
| <b>15</b>  |   | 22 (4.66 ± 0.08)                                                         |
| <b>23</b>  |   | 10 (4.98 ± 0.06)                                                         |
| <b>27a</b> |   | 0.97 (6.01 ± 0.1)                                                        |
| <b>27b</b> |   | 23 (4.63 ± 0.05)                                                         |

# 非共有結合ドッキング

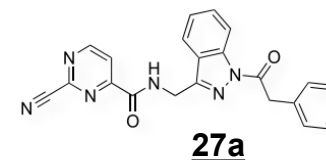
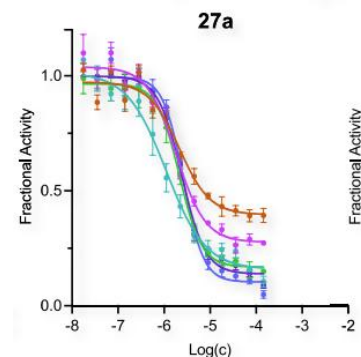
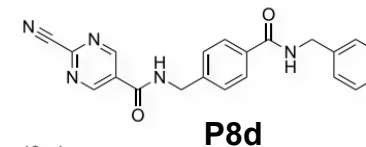
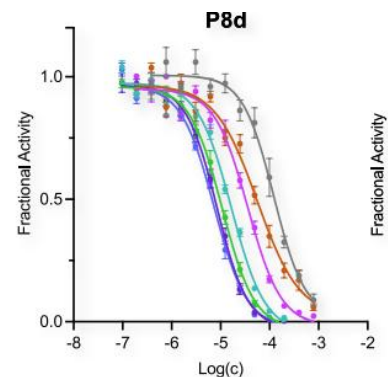
## 非共有結合型結合モード（部分阻害剤）の共存が示唆される

### cpd. 27a のドッキングポーズ



- 共有結合維持
- 相互作用困難
  - Trp247
  - Ser274
  - Met262

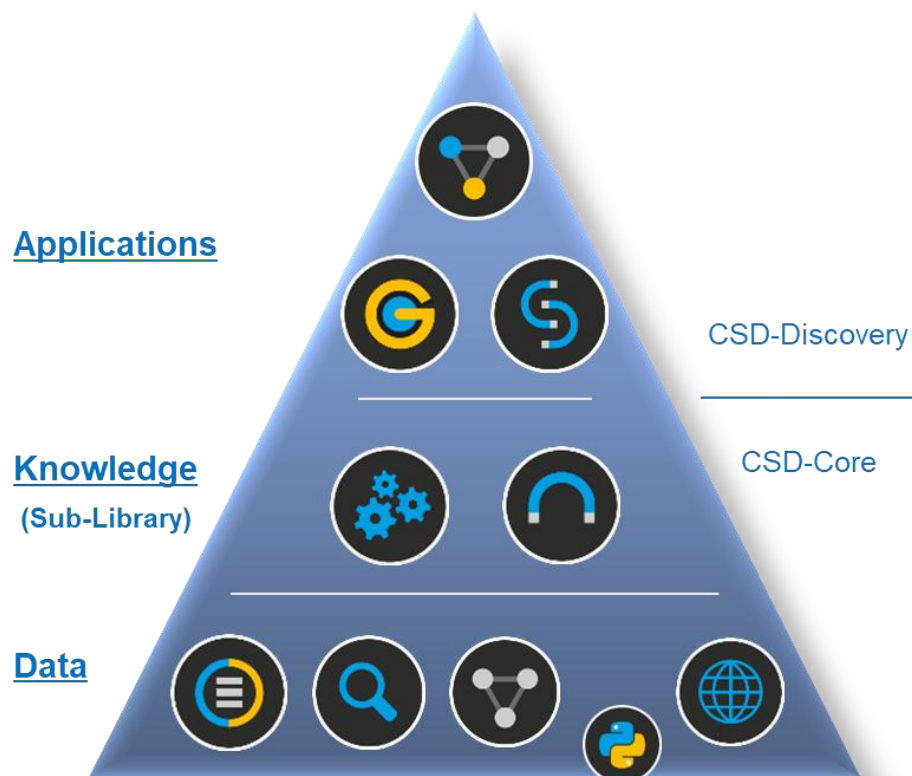
- 逆向きの結合モード
- 相互作用保持
  - Trp247
  - Ser274
  - Met262
- Ub-Leu73とも重なる



- cpd. 27aは混合型
  - 共有結合型阻害
  - 非供給結合型  
部分阻害
- 細胞毒性の軽減

# KnowledgeとApplication

## 結晶構造から抽出されたKnowledgeに基づくプログラム



 **Mogul**: 分子ジオメトリライブラリ

- Mogul Geometry Check
- CSD-Conformer Generator

 **IsoStar**: 分子間相互作用ライブラリ

- SuperStar



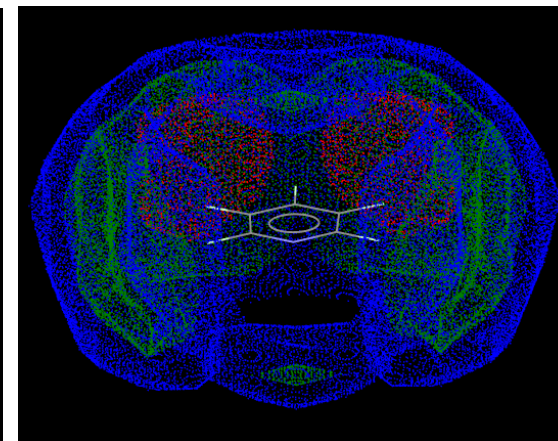
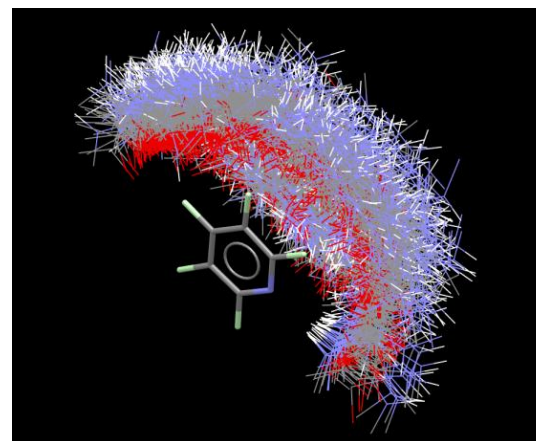
## 分子間相互作用ライブラリ

- CSDとPDBから抽出した分子間相互作用を表示
  - ✓ 官能基や部分構造が相互作用しやすい方向を可視化

### Central groupとContact groupを選択

Central groupとContact groupを選択

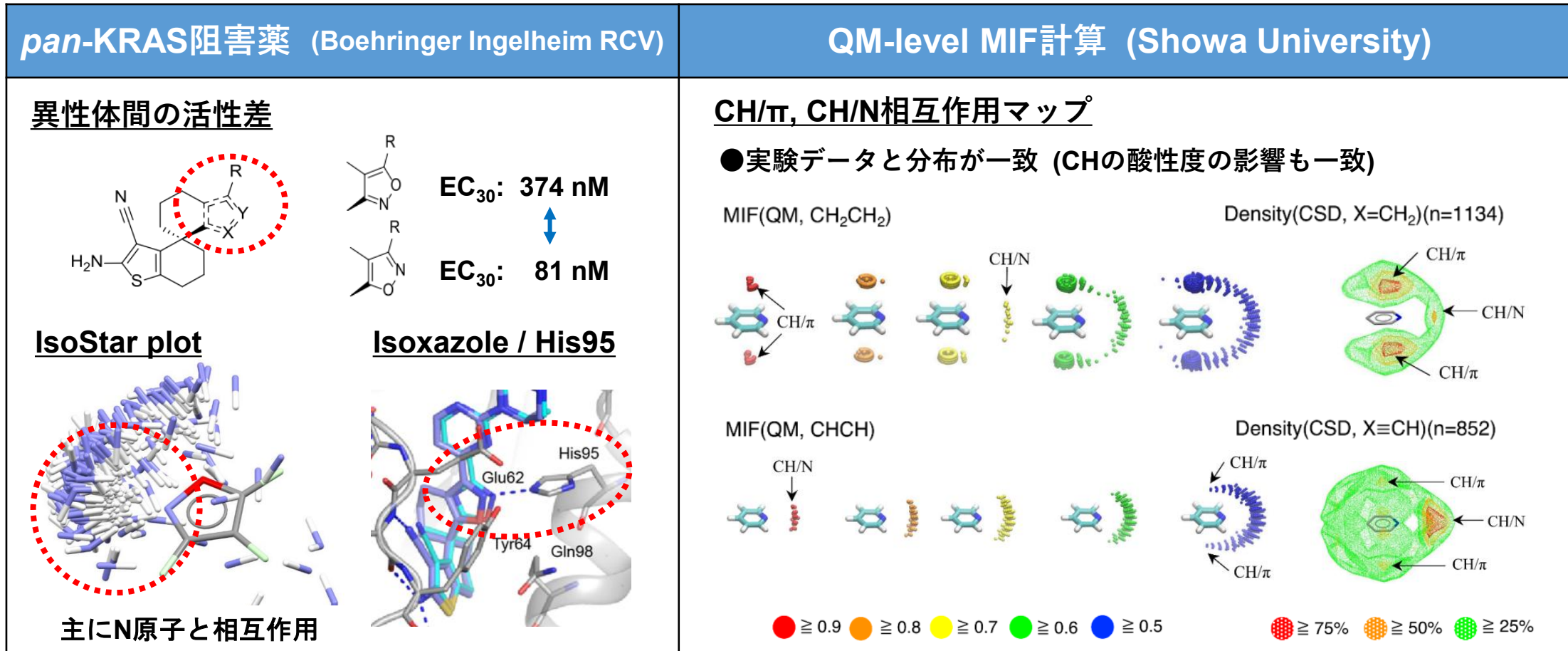
| Contact Group               | CSD  | PDB  | Stats | Theory |
|-----------------------------|------|------|-------|--------|
| any alkyl C-H               | 4955 | 6073 |       |        |
| methylene                   | 1983 | 1537 |       |        |
| methyl                      | 1997 | 2525 |       |        |
| any aromatic C-H            | 4991 | 3031 |       |        |
| substituted aromatic carbon | 2466 | 500  |       |        |
| phenyl                      | 1426 | 581  |       |        |



散布図や密度マップで相互作用を表示

# IsoStarの活用事例

## SARに対する考察や、計算結果の妥当性評価に用いられる



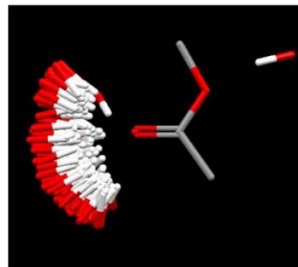
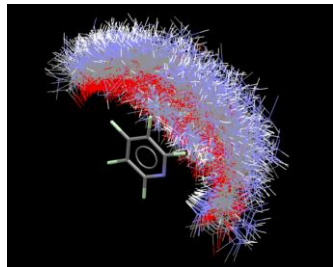
## タンパク質表面の相互作用マップ生成プログラム

- IsoStarのデータを統合し、タンパク質表面のホットスポットを可視化
  - ✓ リガンド表面にもホットスポットマップの作製が可能 (FIM: Full Interaction Map)

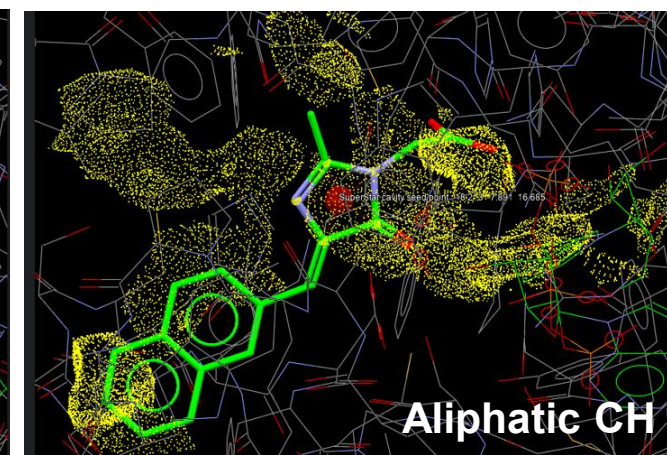
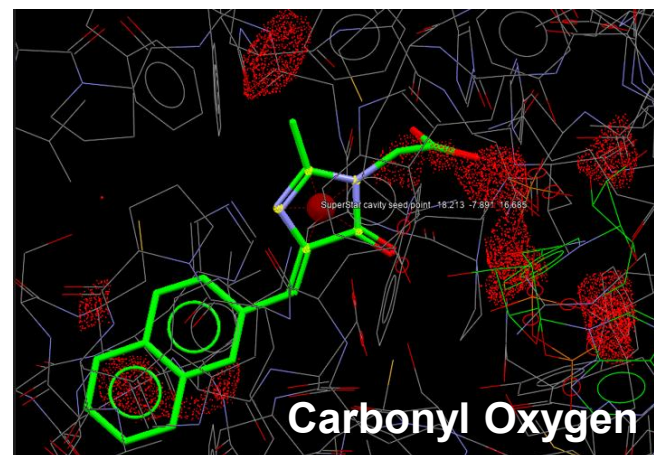


IsoStar

Knowledge-based 相互作用ライブラリ



SuperStar

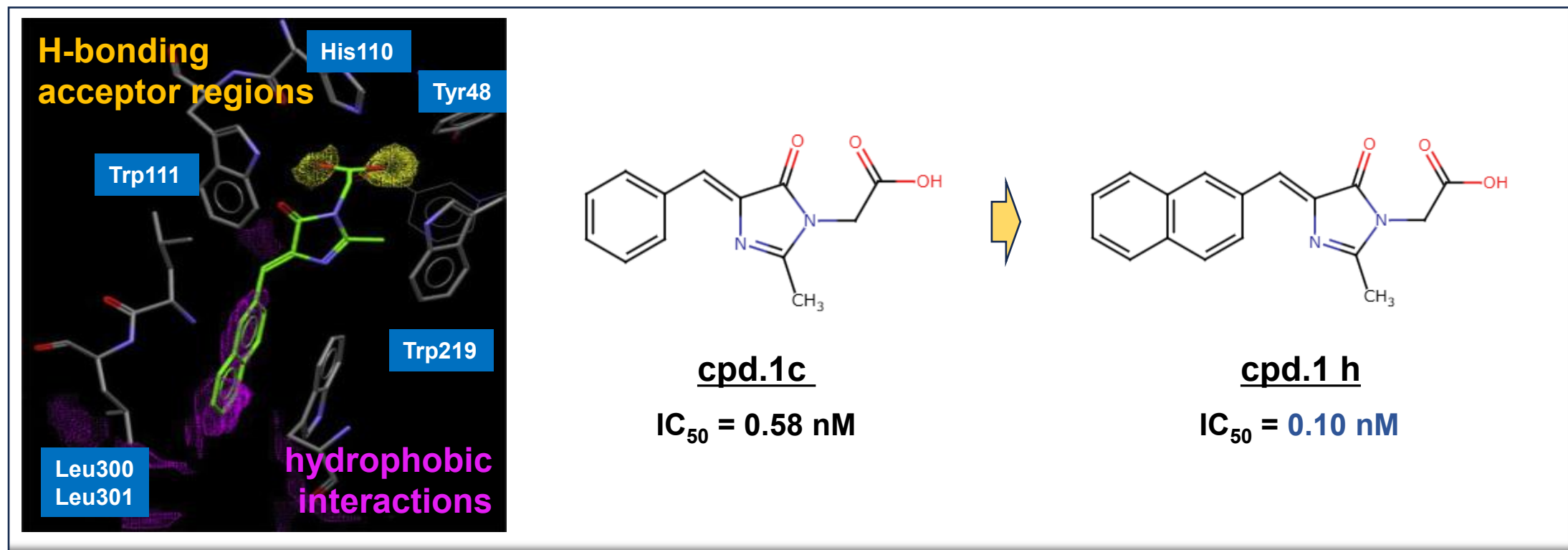


### 短時間でのマップ作製

IsoStarからデータを取得しているため、エネルギーベースの計算よりも短時間で相互作用マップを生成することが可能

# ALR2阻害剤 (Toho University)

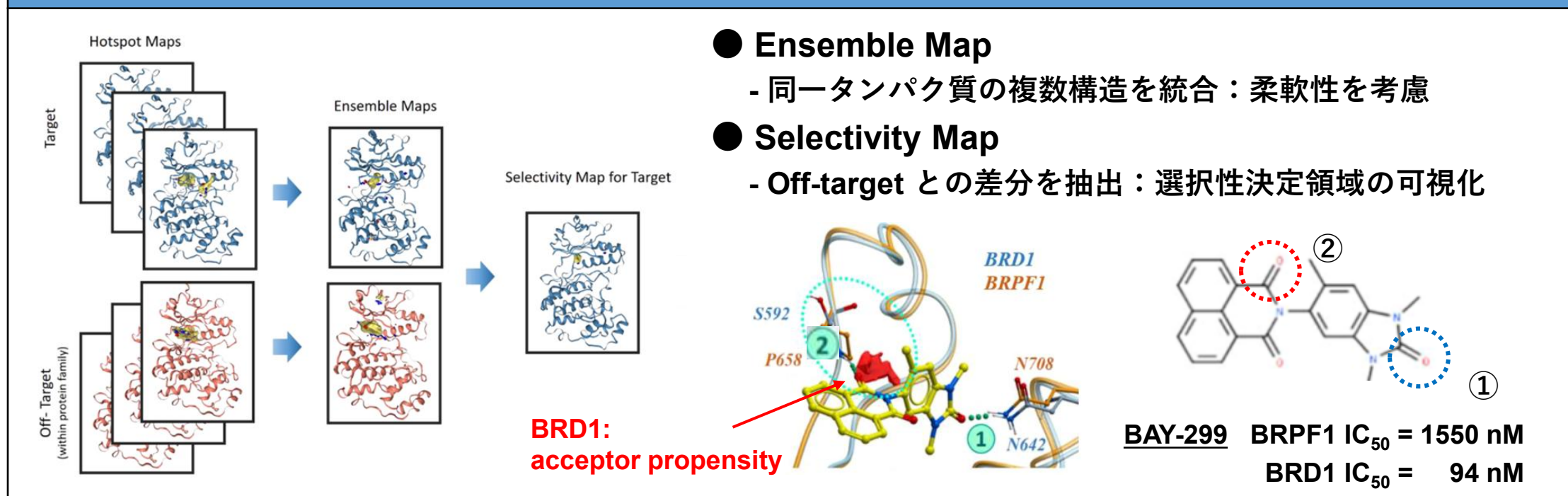
ドッキングの妥当性確認と活性向上が期待できる相互作用領域の把握



# Fragment Hotspot Map (University of Oxford / Exscientia)

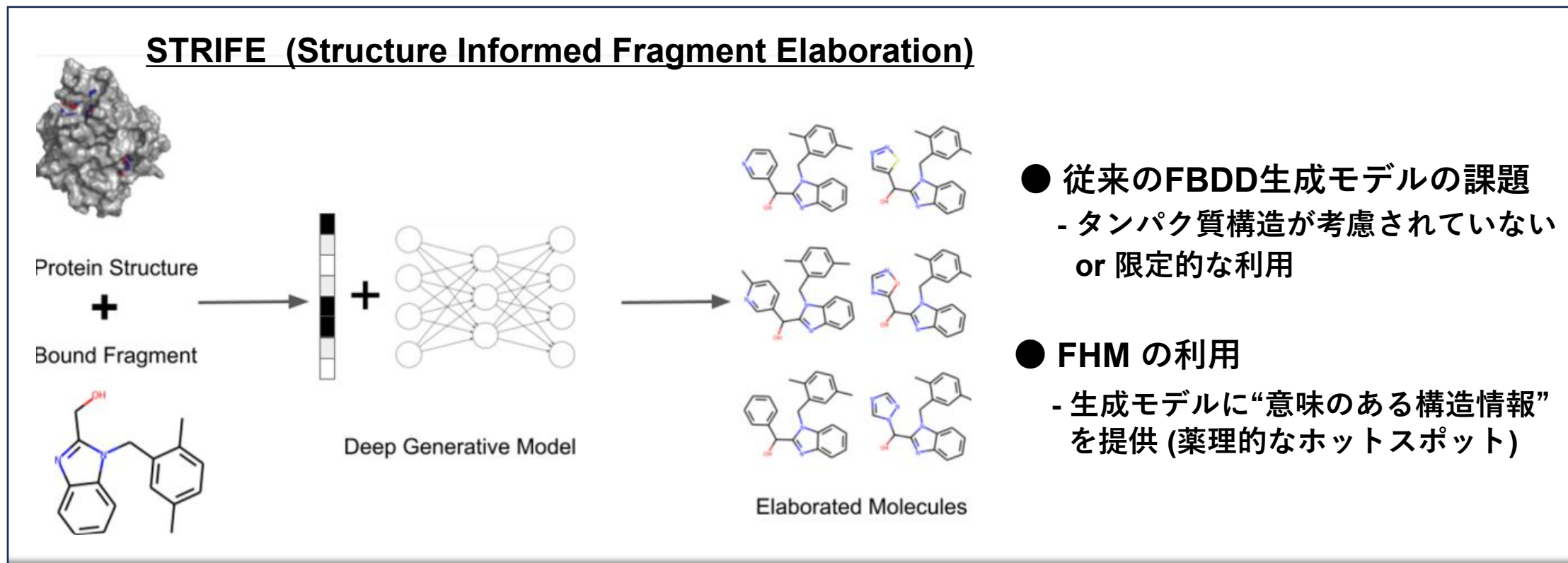
## IsoStarの統計を利用したリガンド結合部位のホットスポットマップ

- 7原子のフラグメントプローブ (donor, acceptor, apolar) を用いて3種類のマップを作成
  - ✓ CSD Python APIを利用したワークフロー (GitHub repositoryにオープンソースとして公開)



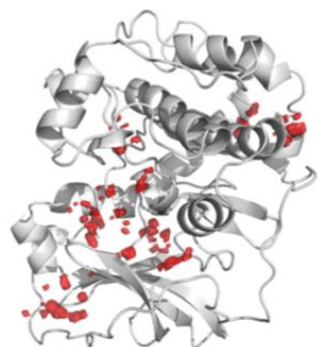
# 深層生成モデル STRIFE (University of Oxford)

## タンパク質構造情報を取り込んだ FBDDフラグメント拡張生成モデル

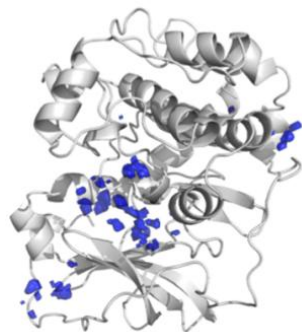


# Fragment Growing

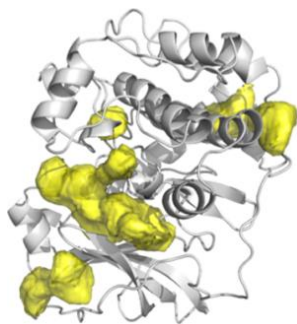
FHMによる相互作用情報の提供と、GOLDを用いた生成構造の絞り込み



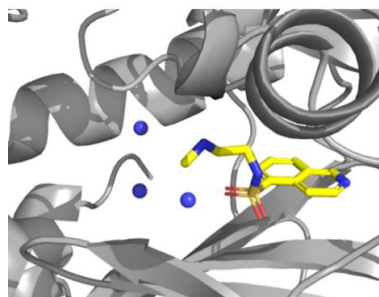
水素結合供与体



水素結合受容体

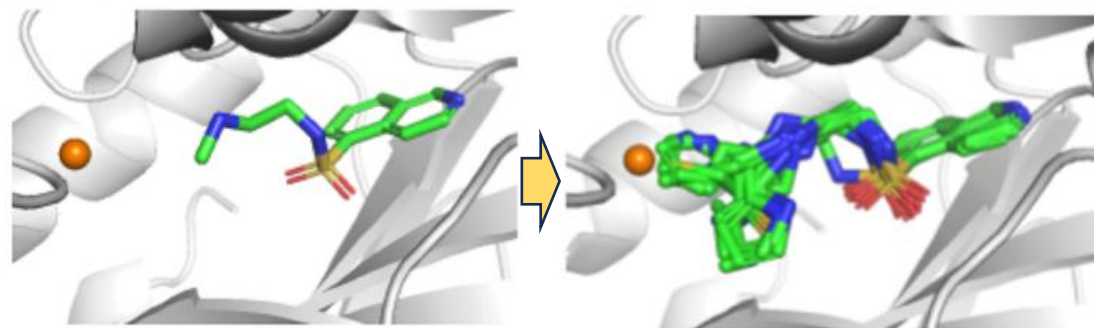


疎水性領域

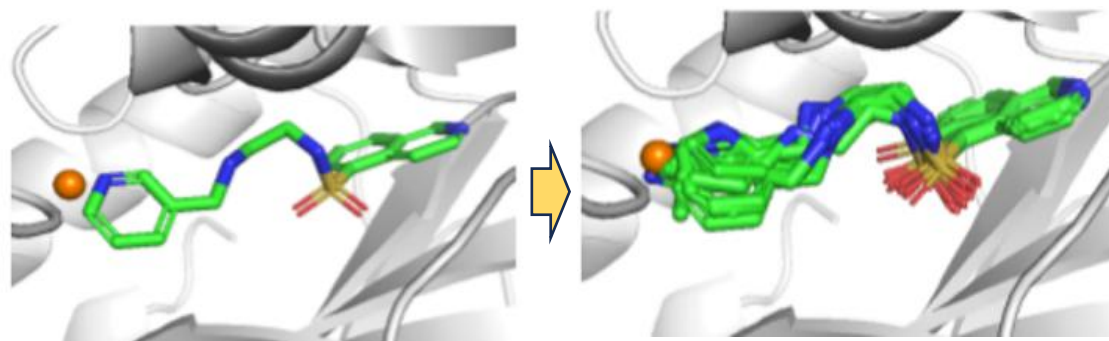


ファーマコフォアポイント

a) Exploration



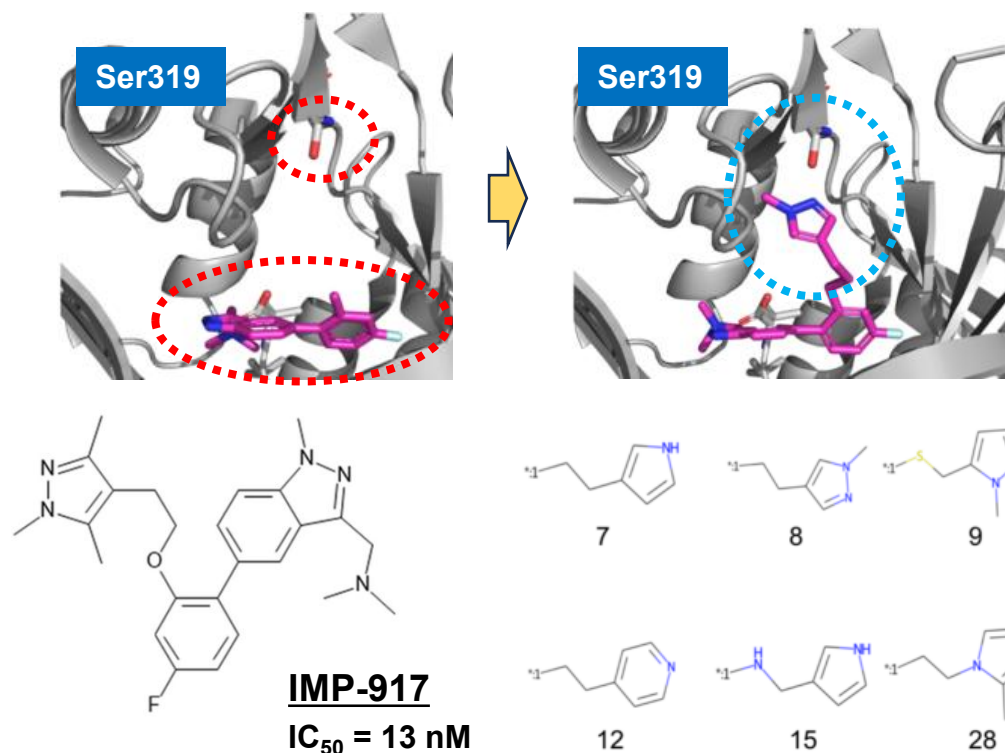
b) Refinement



# 生成構造の評価

公知の高活性化合物に類似した構造を生成 / 既存モデルと比較して高精度

## NMT阻害剤の生成



## 既存モデルとの比較

- データセット：CASF-2016由来の101例の複合体
- 評価指標： $\Delta SLE20$
- ✓ 標準化リガンド効率の差 (生成top 20 – 実験構造)

| Method             | $\Delta SLE20$ |
|--------------------|----------------|
| CReM               | -0.029         |
| Scaffold Decorator | 0.1            |
| DeepFrag           | -0.177         |
| <b>STRIFE</b>      | <b>0.512</b>   |

# 本日の内容

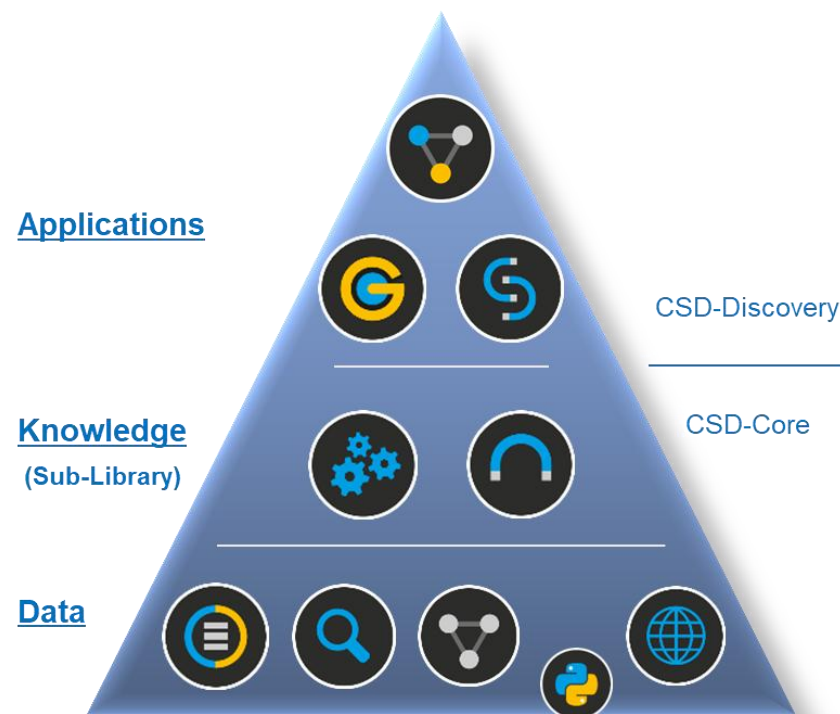
## 1. はじめに

- ✓ ケンブリッジ結晶構造データベースについて

## 2. 創薬研究における結晶構造情報の活用法

- 有機分子の結晶構造と分子ジオメトリーデータ
- Knowledge-based* ツールとタンパク質の結晶構造

## 3. まとめ



# まとめ（創薬研究における結晶構造情報の活用）

---

## ●有機分子の結晶構造

- 骨格変換のアイデアを生み出す、3次元構造の情報ソース
  - 新規骨格起点化合物の取得、物性の改善

## ●結晶構造から抽出された分子ジオメトリデータ

- 立体配座の観点からSARを分析し、薬効増強のアイデアを得る
  - SARから最適なねじれ角を特定 / 複合体中のリガンドの不安定配座を特定

## ●*Knowledge-based* ツールとタンパク質の結晶構造

- CSDのKnowledgeに基づく創薬支援ツール
  - GOLD: Docking study / SuperStar: ホットスポットマップ / CSD-CrossMiner: PDB検索
  - 計算モデルの妥当性検証や生成モデルでの利用