

## SBDD による候補化合物設計の新アプローチ

富士通株式会社 バイオ IT 事業開発本部 バイオケミカルプロジェクト室

塩原 紀行

キナーゼ阻害剤開発においては、活性化合物の設計に加え、他のキナーゼに対する選択性の付与が課題となります。そのためには、「適切な標的を設定し、新規性の高い基本骨格を設計し、候補化合物の構造を高精度に最適化し、複数の標的に対する活性を確度高く予測すること」が一連の流れとして実行できれば理想的と言えます。

当日は、標的設定のための相互作用情報抽出ツール「P2P Inspector」、フラグメントベース手法に基づき階層的に新規骨格構造を構築して候補構造を創出する「OPMF」、候補化合物を精度良く絞り込むためのドッキングプログラム「FastDock」、分子動力学計算の前処理において原子・結合種別を Antechamber よりも的確にアサインする「FF-FOM」、ペプチド阻害薬を遺伝的アルゴリズムにより効率的に自動設計するためのシステムなど、弊社が独自に開発してきた技術やソフトウェアについて、具体的な事例をまじえてご紹介します。

### (1) 相互作用情報抽出ツール「P2P Inspector」

基礎研究論文や臨床研究論文などから遺伝子や蛋白質を自動抽出し、相互関係を分析することで新しい知見を探し出すテキストマイニング技術です。コロラド大学と共同で研究開発した「遺伝子名抽出ツール」と公開サイトの情報などを取り込んで、300 万件以上の蛋白質間相互作用情報を創出し、疾患パスウェイ構築を支援します。ゾイジーン株式会社殿と 2005 年度に実施した共同事業では、本ツールを駆使してアルツハイマー病に関わる  $\beta$ -Secretase を選定しました。

### (2) de novo Design / Lead Optimization システム「OPMF」

シード化合物を改変し、さらに高い活性をもつ化合物を設計することは非常に重要な過程です。弊社は新規化合物設計も可能なオリジナルの de novo design / lead optimization 技術 OPMF (Optimum Packing of Molecular Fragments) を開発しました。フラグメントベース手法を用い、さらに膨大な化合物構造空間 ( $\sim 10^{26}$  個) を現実的な時間内で探索するために階層的設計プロセスを採用しています。最初に形状に着目した粗い探索を行い、次に電荷の影響を考慮するというものです。エネルギー評価も、まず抽象的な構造で力場計算を行った後に実構造に置き換え、より精密な分子力学計算、分子動力学計算、分子軌道計算などを実行し、可能性ある構造を網羅的に創出していきます。

### (3) ドッキングプログラム「FastDock」(Virtual screening)

SBDDの鍵となるVirtual screeningを高速・高精度に実現するため、独自のドッキングアプリケーションの開発と評価関数の改良に取り組んでいます。北海道大学薬学部にて、パーキンソン病ターゲット蛋白質に対して、3万件の化合物ライブラリから選択した27個の化合物すべてに活性が確認されました。

### (4) 力場パラメータ割当てプログラム「FF-FOM」

リガンドの原子・結合種別アサインプログラムAntechamberの割り当てにはさまざまな問題点や不備を確認しています。またGAFF力場のデフォルトのパラメータは必ずしも適切な値ではありません。富士通は独自の「力場パラメータ割当てプログラムFF-FOM(Force Field Formulator for Organic Molecules)」を開発し、これにより精度の高い計算結果が得られるようになりました。

### (5) ペプチド阻害薬自動設計システム

蛋白質間の相互作用は知られているが、それを阻害するための明確な活性部位や低分子化合物の情報がまだ得られていない場合、まずペプチドによって阻害薬の設計を試みることは意味があると考えられます。相互作用している蛋白の一部をシード配列とし、ドッキングシミュレーションのスコアを基に遺伝的アルゴリズムによってアミノ酸配列の改変を繰り返し、最適な配列を探索する自動システムを構築し、実験により有効性を確認することができました。

弊社は現在、いくつかの製薬企業と阻害薬開発を目的とした共同事業あるいは共同研究を進めております。また、OPMFや計算化学手法を適用した候補化合物の構造設計に関する受託サービスを開始しております。今回のテーマとなっているキナーゼ阻害剤の開発についても実績を有しております。その内容は、守秘契約のためお話しできませんが、創薬研究の経験に基づき、上記の技術がどのように役立ったかという観点を中心に、今回のテーマである「キナーゼ阻害剤」をなるべく題材として取り上げながら、弊社の技術をご紹介します。