

人材育成シンポジウム  
「先端的学際領域の専門教育と仕事の機会」

2004年8月18日

**II.** どういう人材が求められているのか？  
— 仕事の現状と今後の展望 —

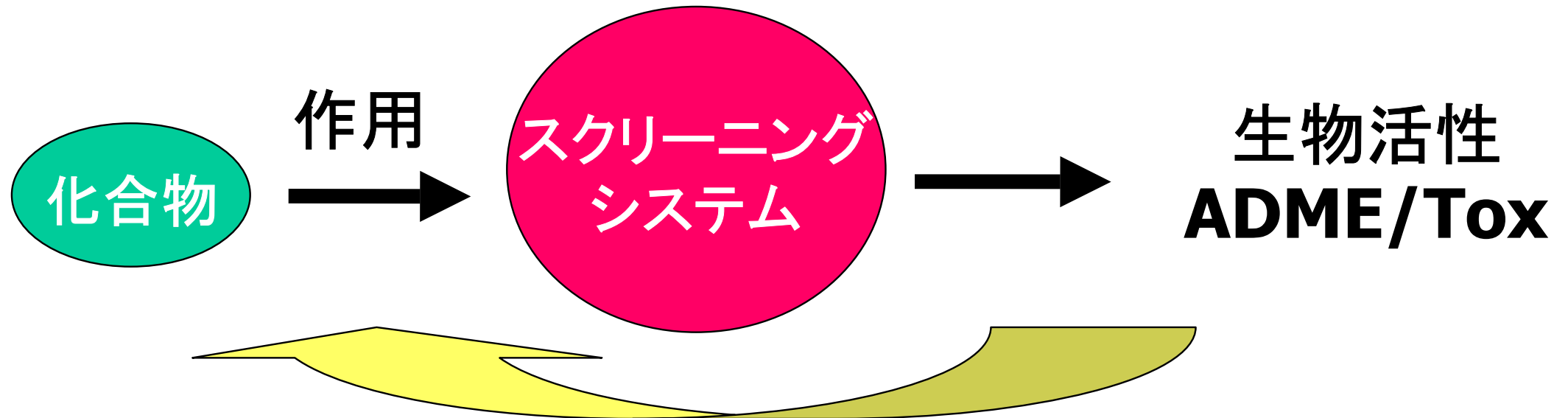
製薬企業における計算化学への期待

大鵬薬品(株) 創薬研究所  
多田幸雄

# 論理的創薬を支える基盤技術

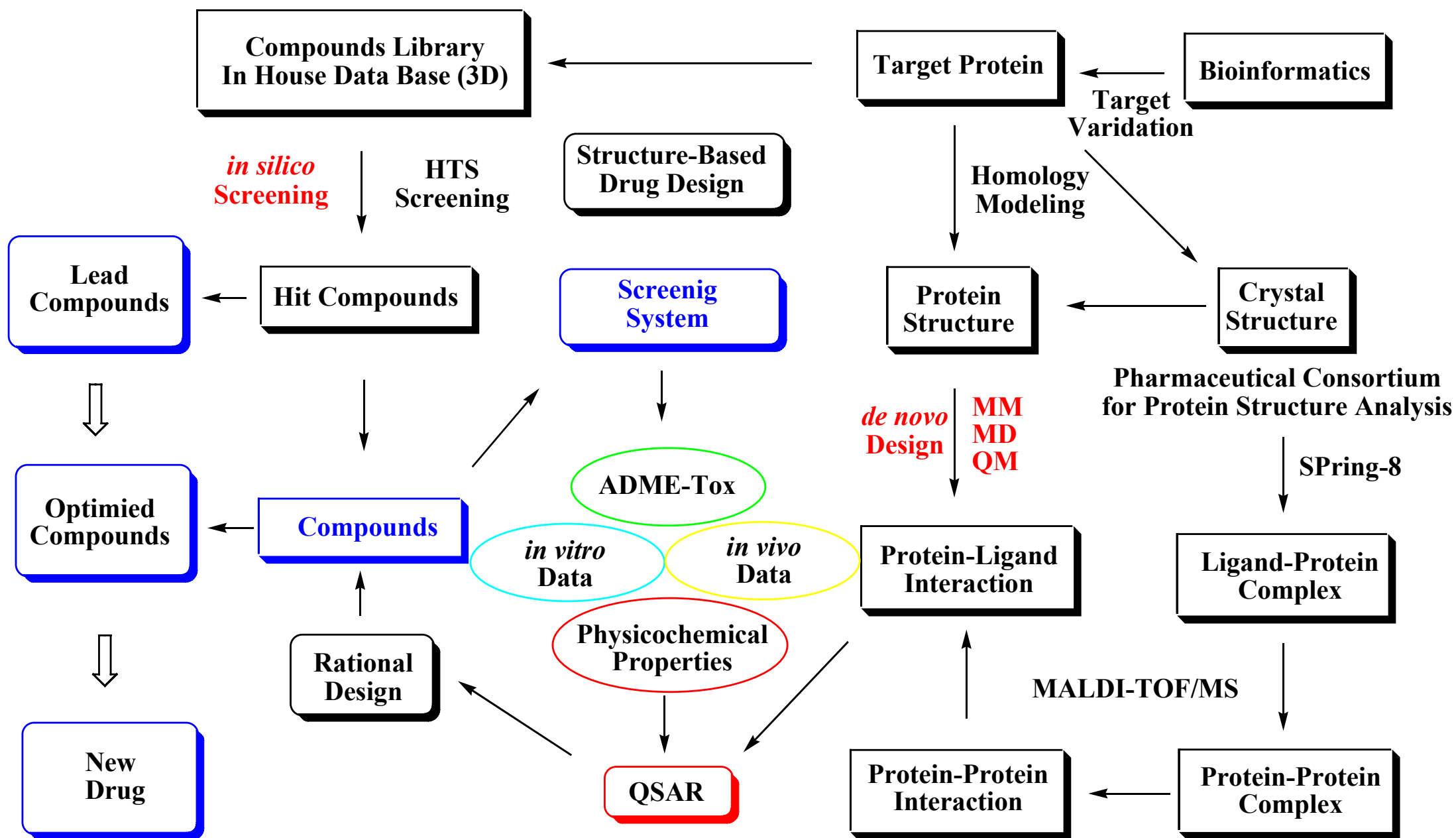
ヒトで望ましい生物活性を持った物質の創製

分子標的/疾患モデル



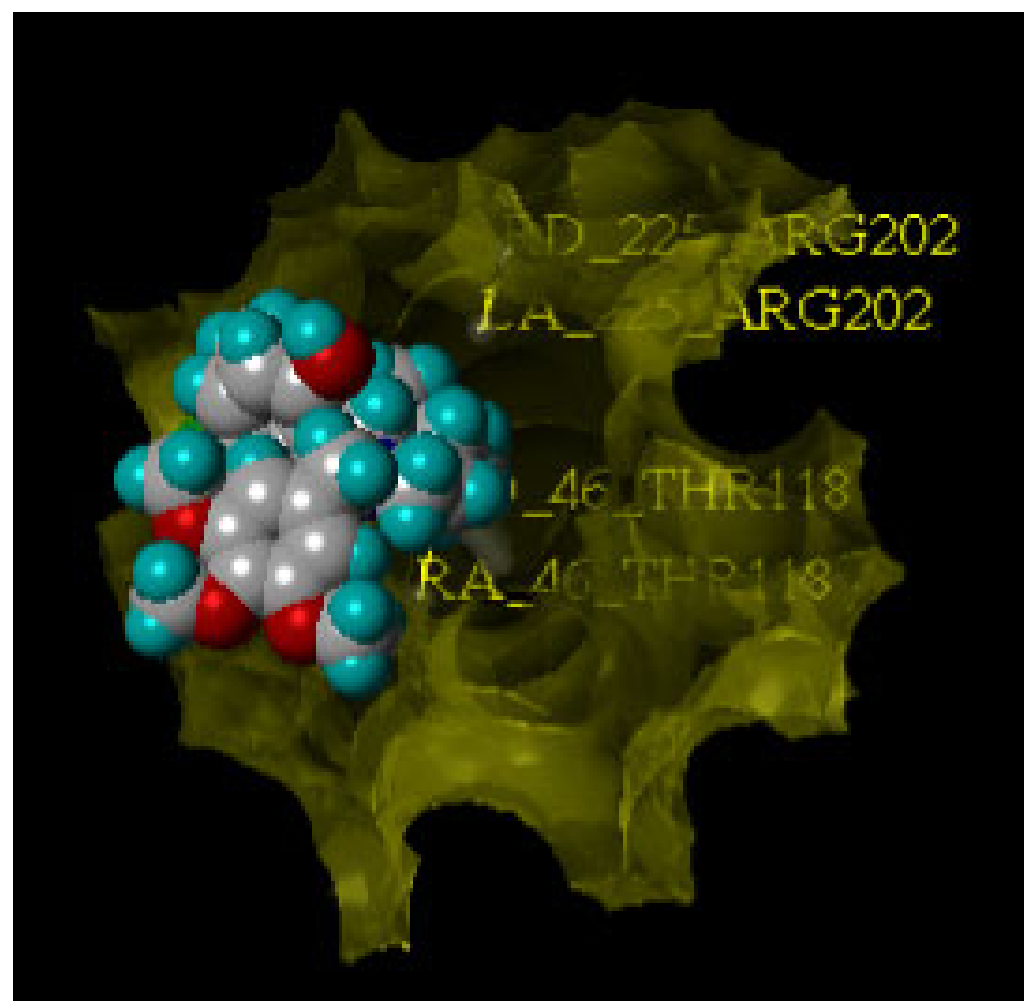
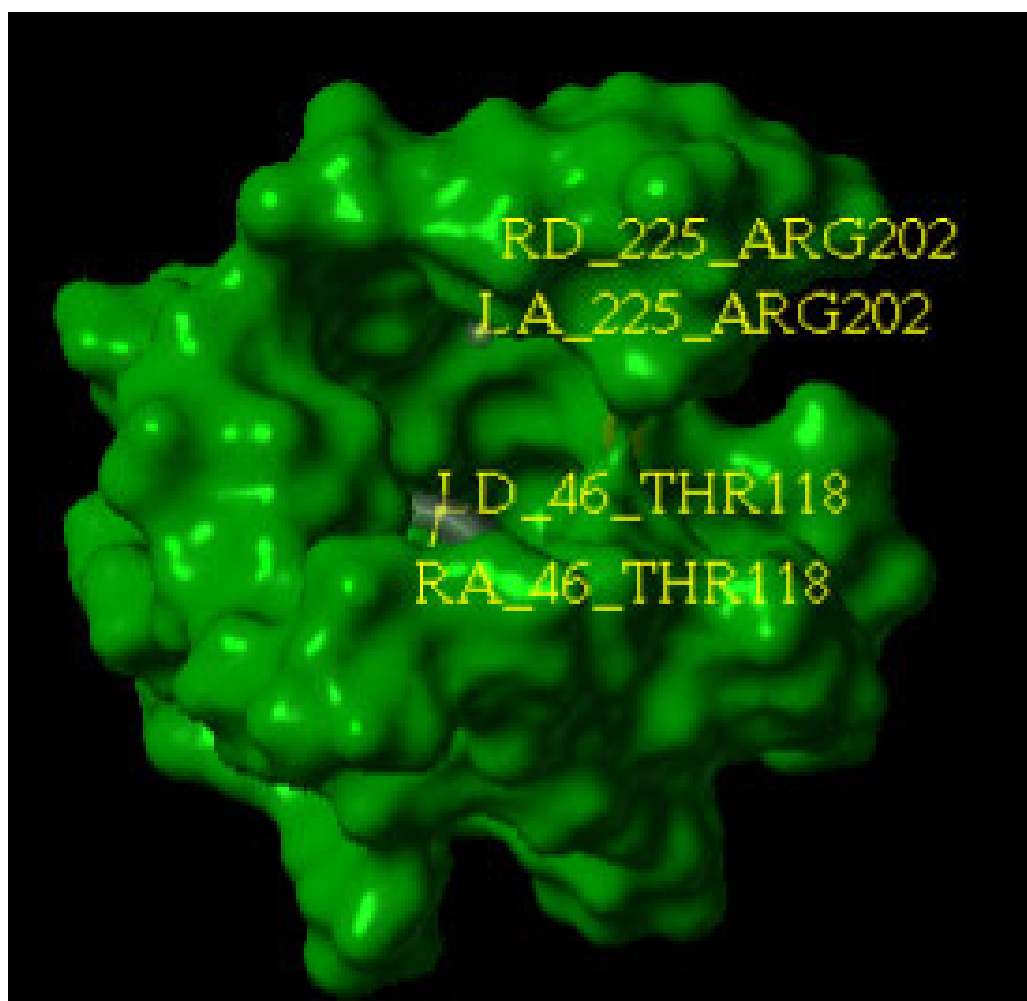
これを支える創薬テクノロジーと **Intuition**  
*In silico & in brain*

# 創薬プロセスにおける計算化学の役割

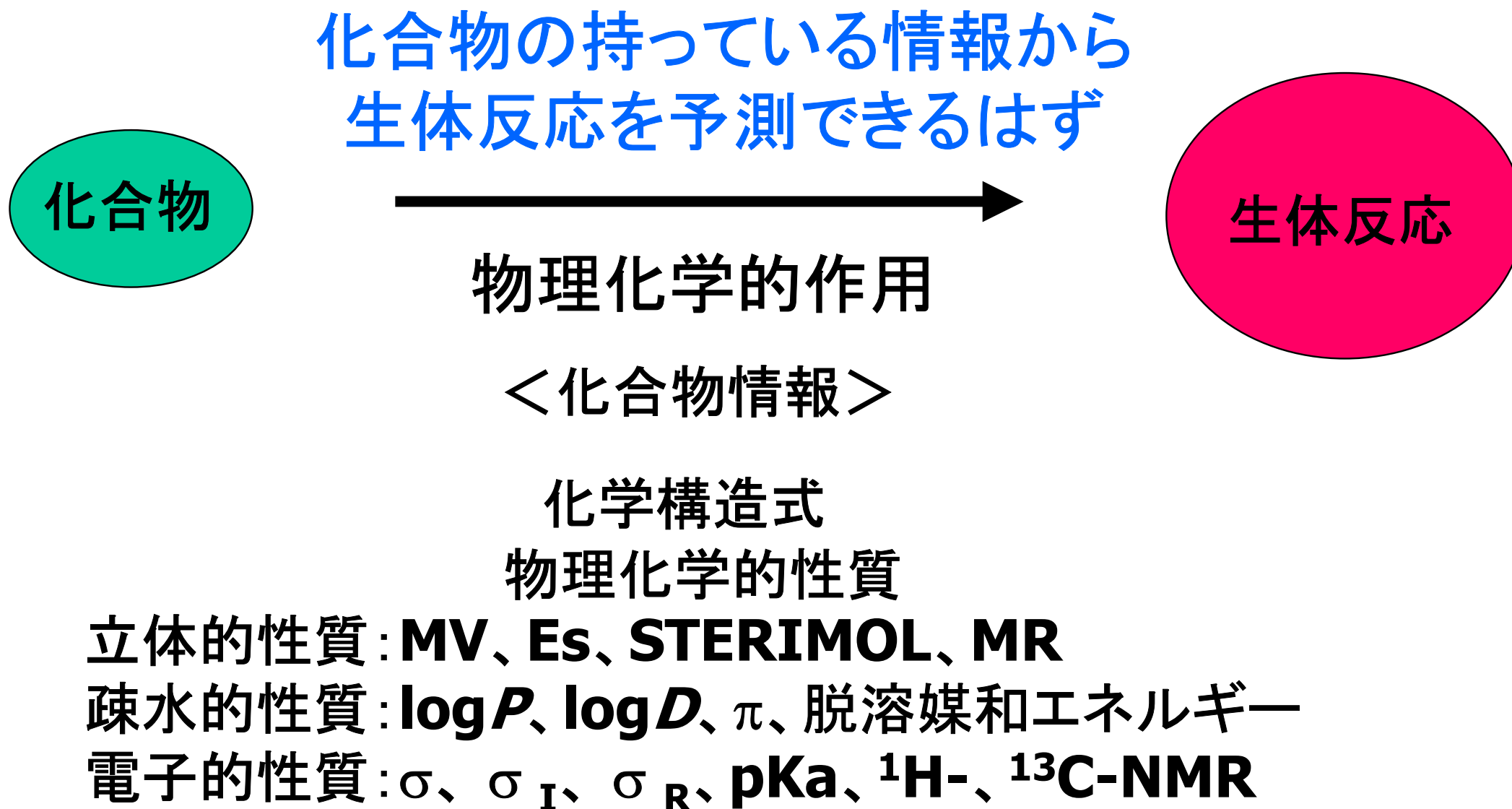


# *In silico* スクリーニングの例

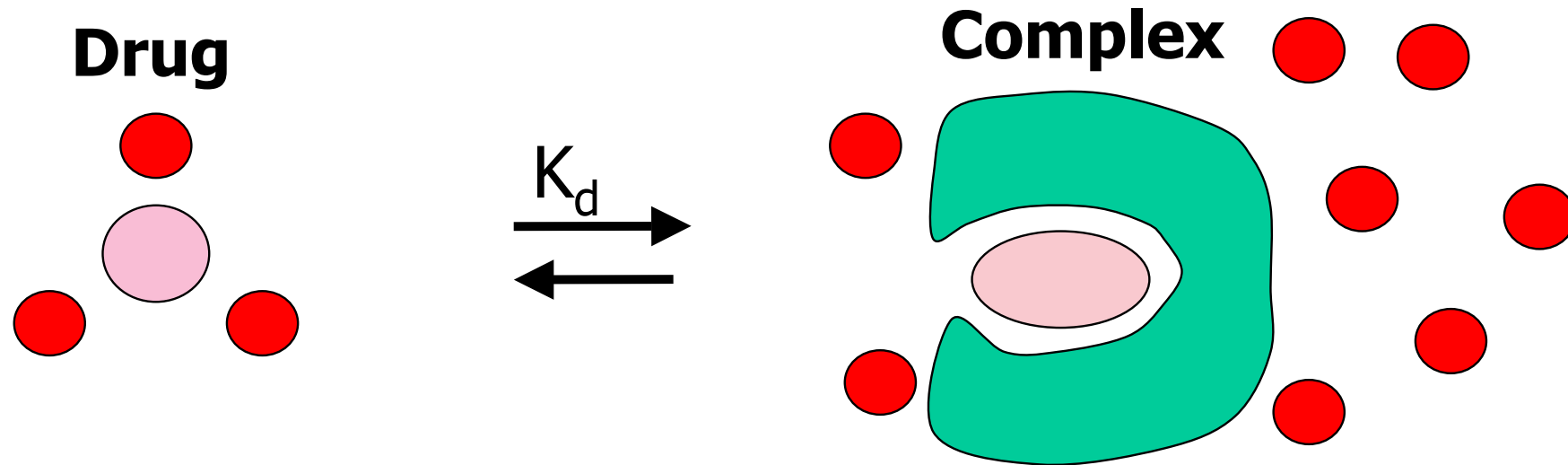
## Unity/SYBYL による Thymidine phosphorylase 阻害剤の Lead Generation



# 化合物の何が生体反応を引き起こしているか？



# 化合物の物性とタンパクとの間に生じる力は？



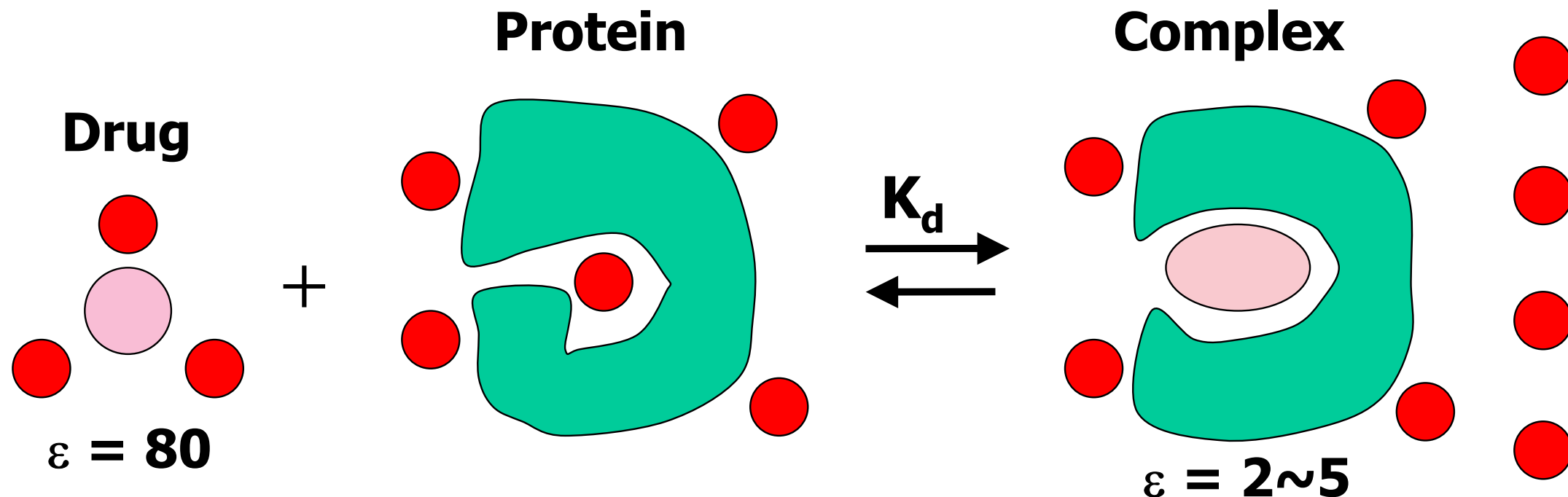
量子力学、分子力学、分子動力学の利用

**Lipophilicity:  $\log P$ ,  $\log D$**   
**mp**  
**Water Solubility**  
**pKa**  
**Electronic properties:**  
**Charge, HOMO, LUMO**



**Ionic bond**  
**Dipole-dipole bond**  
**Hydrogen bond**  
**van der Waals interaction**  
**Hydrophobic interaction**  
**Charge transfer**

# 生物活性の本質; The binding free energy



計算化学でどの程度の精度の  $\Delta\Delta G$  が得られるか？

$$\begin{aligned}\Delta G &= \Delta H_{\text{bind}} - T (\Delta S_{\text{lig}} + \Delta S_{\text{ress}} + \Delta S_{\text{wat}}) \\ &= -RT \ln K_d \\ &= -1.363 \log K_d \quad (T = 298\text{K}, \Delta G = \text{kcal/mol})\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\Delta\Delta G &= \Delta G_A - \Delta G_B \\ &= -1.363 \log (K_A / K_B)\end{aligned}$$

# CBI学会としての計算化学への取り組み

計算化学の専門家と企業現場の研究者からなる  
計算化学研究会を設立

## ***Ab initio* FMO (Fragment Molecular Orbital) の創薬への応用**

北浦和夫(産業技術総合研究所)、中野達也(国立医薬品食品衛生研究所)

「タンパク質-化学物質相互作用解析プロジェクト」  
(文部科学省ITプログラム「戦略的基盤ソフトウェアの開発」)



# 化合物の構造と活性の相関解析

1964年 **Hansch-Fujita (QSAR) 法**

重回帰分析(MLN)により構造(物性)と活性の相関式を求め、この式に基づいて論理的にドラッグデザインを行う

$$BR = a\pi + b\sigma + cEs + k$$

自由エネルギー相関式を用いて生物活性値の変動を疎水性、電子的、立体的パラメータ等を用いて説明

BR; 生物活性値(自由エネルギー)  
 $\pi$ ; 置換基疎水定数、 $\sigma$ ; Hammett 定数、 $Es$ ; Taft 定数

# 創薬における QSAR の役割

<b>Mining</b>	<b>QSAR</b>
<b>Medicinal</b>	<b>QSAR</b>
<b>ADME/Tox</b>	<b>QSAR</b>
<b>Clinical</b>	<b>QSAR</b>

薬になりそうな化合物の発掘

目的とする薬効を化合物に具現化

薬効と毒性に関わる吸収、分布、代謝、排泄のバランス

臨床データの創薬へのフィードバック

**Chem-Bioinformatics = 創薬**

# 創薬にはどういう人材が求められているか？

本当に「薬」を創りたいと思っている人  
正当に評価されなくてもモチベーションを下げない人  
積極的に他人を輪に巻き込める人  
自分以外の人にも目配りができる人  
分からない事をそのままにしない人  
常に自己のレベルアップを実践している人  
科学的には決して妥協しない人  
自分の出したデータには絶対的な責任を持つ人  
不十分な情報の中、進むべき方向を決断できる人  
きつい、いやな、面倒な仕事も楽しくやろうとする人  
建設的、具体的な解決策を提示する人  
変化を厭わない人  
人的ストレスを何らかの方法で解消できる人  
「薬」を創るためなら何でもする人  
「研究」が好きな人