

4E11 創薬のための計算化学利用における課題

(大鵬薬品(株)¹・広島大²) 多田幸雄¹, 神沼二真²

【はじめに】CBI 学会は、化学 (Chemistry)、生物学 (Biology)、情報計算学 (Informatics) という3つの学問分野に関わる先端的な研究開発の基盤構築を目指している。また、医薬品のように有用な物質を分子レベルからデザインすることと、そうした物質の生体への作用を分子レベルから調べるといった問題に、情報学、コンピュータ、あるいはITなどを応用する学際的な研究交流の場を作ることを目指している。

ところで、実際に新薬に至るまでには開発の途中で必ず一つや二つの山があるのが普通であり、それを越えるには強い完遂意識が必須であり、またそれを育むのは広範囲な知識と計算化学を含めた論理思考に基づく創薬力であると思っている。

【生理活性を支配するのは化合物の物性】言うまでもなく医薬品はすべて化学物質であり、固有の物理化学的性質を持っている。それが生体高分子 (タンパク、核酸、糖など) と相互作用することにより特異的な生理活性を発現する。医薬はある特定の生理活性を目指して開発されるが、すべての医薬が副作用を持っていることから分かる様に、程度の差こそあれ薬は multi-functional である。従って副作用を主作用に換えて開発された薬も少なくない。ここで問題となるのが、如何なる物性がこのような生理活性を支配しているかということである。この物性に着目して、化合物の物性の変動と生理活性の変動との相関解析に基づき、論理的創薬に繋げるのが定量的構造活性相関 (QSAR) 解析法の考え方である。

【QSAR 解析に用いられる化合物の物性】医薬における重要な物性として、水/油の分配係数パラメータ ($\log P$) と水溶解性がある。すべての医薬はそれぞれの物性に基づいた吸収、分布、代謝、排泄 (ADME) の洗礼を受け、それが活性や副作用の発現に影響を与えている。従って、期待した生理活性を得るためには $\log P$ と水溶解性などの物性値に許容範囲があると考えられる。実際に生物活性や毒性も含めた ADME/Tox の QSAR 解析に用いられる代表的なパラメータには次のようなものがある。

Thermodynamic: $\log P$, Heat of formation, Molar refractivity, Desolvation free energy

Electronic: Charge, Dipole moment, HOMO, LUMO, Superdelocalizability, Hammett σ

Spatial: Charged partial surface area, Molecular surface area, Molecular volume

【計算化学による創薬標的タンパク-化合物相互作用解析の現状と課題】1980年代の後半には分子力学、動力学 (MM/MD) 計算がタンパク、核酸など生体高分子への適応が一般的になり、創薬の標的タンパクの3次元構造を基とする Structure Based Drug Design (SBDD) が可能となった。X線結晶構造解析やホモロジーモデリングで得られたタンパクとデザインした化合物との相互作用を MM/MD 計算を用いて解析することにより新たな化合物をデザインすることができる。また標的タンパクの構造を基に多くの化合物との相互作用の解析から化合物を選び出す in silico スクリーニングによりリード化合物を見出す方法が一般化している。今ではこの SBDD や in silico スクリーニングによる成功例が数多く報告されている。

このように化合物が実際に作用しているタンパクの活性コンフォメーションを、大まかに予測するには MM/MD 計算は役立っている。しかし、化合物がインデュースフィティングすることで標的タンパクに大きなコンフォメーション変化を起すような場合、期待するようなシミュレーションができていないのが現状である。また化合物が標的タンパクの活性部位に入り込み、複合体を形成するには水の脱溶媒和過程を経る必要があるが、この脱溶媒和の自由エネルギー変化を精度良く得ることができないため *in silico* スクリーニングでヒットした化合物が、実際のスクリーニングでは効力を示さない場合が多い。

酵素阻害剤がタンパクとの相互作用する際のエネルギー変化は $\Delta G = -RT \ln K_i$ で表わされる。例えば化合物 A と化合物 B の阻害活性の差は $\Delta\Delta G = -RT \ln K_{iA}/K_{iB}$ で与えられ、化合物 A と化合物 B の阻害活性の差が 10 倍ある場合は $\Delta\Delta G$ は 1.36 kcal/mol、100 倍の場合でも高々 2.72 kcal/mol である。従って化学計算で得られる $\Delta\Delta G$ に数 kcal/mol 以上の誤差があれば、化合物 A と化合物 B の阻害活性の差を説明することができない。これを如何に克服するかが計算化学の課題であると考えている。また、タンパクの活性部位に補足されている水分子取り扱いも含めて、活性発現に重要な働きをする水素結合力の正確な評価も課題の一つと考えている。

一方、前述のような QSAR パラメータを独立変数とする線形重回帰分析法を用いる Hansch-Fujita 解析で、適切なパラメータを用いれば、化合物 A と化合物 B の阻害活性の差を予測することができる。但し、何が適切なパラメータであるかを見出すのは容易ではない。また、個々のパラメータの物理化学的意味を正確に把握できていなければ、解析で有意となったパラメータの組み合わせが、科学的に意味があるのか、どこかに矛盾がないかどうかを判断できなくなってしまう。いずれにしても論理的に創薬を進めるとなると、物理化学的理解の深さが問われる。この点においてもやはり計算化学の知識は重要である。

【CBI 学会として計算化学への取り組み】 CBI 学会では、Grand Challenge と呼ぶ研究開発事業としてタンパクの計算を視野に入れた大規模計算の実現を支援してきた。北浦和夫らが開発した FMO 法は中野達也チームとの協同でプログラム開発が進められ、ABINIT-MP、GAMESS、PEACH 等、タンパクの第一原理分子動力学法まで発展してきている。そして今や PC クラスタが普及し、企業においてより精密な計算を創薬の現場で利用することが可能となって来ている。そこで CBI 学会では、まずはタンパクとリガンドとの相互作用解析という最も創薬現場の要望を踏まえて、この領域におけるフラグメント FMO 法の創薬への適用を考えている。具体的には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の設立を進めており、試験的なワークショップの開催を始めている。

【おわりに】 創薬の成功確立を上げるために、少しでも論理的創薬のレベルを高めたいと考えている。それには創薬テクノロジーの重要な手段として、計算化学の発展に期待している。