

In Silico 創薬技術に基づく Structure-Based Drug Design の実際

Practical Structure-Based Drug Design Studies Based on *In Silico* Drug Discovery Techniques

広野修一

北里大学薬学部 創薬物理化学研究室

Shuichi Hirono, Department of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy, Kitasato University

一般に、1つの新薬ができあがるまでの開発期間は8~15年で、研究開発費用は100億~200億円と膨大である。そこで、コンピュータを活用して、効力があると推定される化合物のみを合成することで医薬品開発効率を上げ、開発期間と費用の節約をはかるための方法論が Computer-Aided Rational Drug Design である。薬が効力を発揮するためには、投与されてから吸収・輸送過程を経て、細胞内や細胞膜上にある酵素や受容体などの蛋白質と結合する必要がある。実際に合成される化合物のうち70~90%は *in vitro* スクリーニングで落とされるが、薬物の吸収・輸送過程に比べれば比較的単純なこのような過程(蛋白質-リガンド分子間相互作用)の結果をコンピュータはかなりの高確率(70%~95%)で予測することができる。このような標的蛋白質と薬物の相互作用は、鍵(薬物)と鍵穴(蛋白質)にたとえられる。ただし、鍵の形が鍵穴に合う(立体相補性)だけではなく、鍵と鍵穴の構成分子の原子団の持つ電気的性質が相補的に合う必要がある(静電相補性)。また、薬物分子の疎水性原子団が蛋白質の疎水性領域にはまり込むこと(疎水相補性)で解放される疎水性水和水に起因するエントロピー増大も重要である。以上のような3つの相補性が、薬物-受容体相互作用を考える上で重要な因子である。このような相補性に関与する薬物上の原子団の空間配置(3次元ファーマコフォア)が活性発現に重要であり、これを決定することが医薬品の合理的分子設計にとってのキーポイントである。すなわち、蛋白質と相互作用する原子団を特定の空間位置に配置させるような分子を設計・合成することが医薬品開発の第一歩になるわけである。

3次元ファーマコフォアを決定し、医薬品の合理的分子設計を進める際に、鍵穴(蛋白質)の立体構造が判っている場合(Structure-Based Drug Design)と未知の場合(Ligand-Based Drug Design)でアプローチの仕方が異なってくる。鍵穴(蛋白質)の立体構造が既知の場合には、コンピュータを活用することで、3次元ファーマコフォアを決定して新しい分子の設計を行うのは比較的容易である。すなわち、なるべく相補性を満たすように原子団を鍵穴の中に配置していき、鍵(リガンド分子)全体を構築し、その相互作用エネルギーを計算して、できるだけ相互作用の強い分子をコンピュータ上で創成するのである。この分野はコンピュータが最も得意とするところで、研究者は自分の目的に合ったソフトウェアを用いて合理的にシミュレーションを繰り返すことで、少なくとも *in vitro* で効力のある薬物分子を高確率で設計することができる。これが Structure-Based Drug Design である。ヒト遺伝子の全塩基配列が解明され、現在、いろいろな疾病の治療薬となりうる種々のリガンド分子に対する標的蛋白質群の立体構造が従来よりも速いスピードで得られるようになってきている。このため、新規医薬品開発を合理的に進めるための Structure-Based Drug Design 手法を駆使した創薬技術の重要性はますます増大している。

この講演では、コンピュータによる Structure-Based Drug Design の実例として、最近我々が行った、*in silico* 創薬技術に基づく非ペプチド性キチナーゼ阻害剤の分子設計と、転写調節因子 AP-1 の阻害剤の *de novo* デザインについて紹介する。