

部分構造最適化法を利用した *ab initio* ドッキング法の開発とその応用 2

元吉 沙也加¹, 山岸 賢司², 山田 幸子^{2,3}, 榎島 誠³, ○常盤 広明^{1,2,3} (1立教大
理, 2立教大極限生命情報研セ, 3日大医)

【はじめに】近年、新規薬物を高効率に設計・開発するために、各段階でのスループット向上が叫ばれている。First screening での探索はもちろんのこと、*in silico* 創薬技術は、今やどの開発段階でも必須のアプローチ手法となってきている。しかし、従来までのコンピュータ支援創薬システムはマン・マシンインターフェイスの改良や汎用化という点では大きな進歩をみせているものの、理論的な基盤は脆弱なままであると言わざるを得ない。すなわち、既存のパッケージソフトウェアのほとんどは、多数の経験的パラメータを含む分子力学法に基づいたものであり、信頼性などに多くの問題を残していた。その一方で、最近では薬物ターゲットの受容体タンパク質などの生体高分子に対する高精度な非経験的(*ab initio*)全電子計算が研究室規模で可能となってきた。実際、各種受容体-リガンド系のヴァーチャルスクリーニングや高毒性インフルエンザウイルスのマグルチニン (HA) における点変異と感染性の変化などの解析も行われ、経験的パラメータを一切含まない *ab initio* レベルでの *in silico* 創薬もいよいよ実用段階に突入した。今回我々は、部分構造最適化を利用した *ab initio* FMO 法に基づくドッキング手法を紹介し、従来法との違いを中心に新規理論創薬手法の優位性について紹介する。

【計算および結果】当日は、各種核内レセプターのリガンド結合ポケットへの薬物候補化合物のドッキング解析をはじめとして、結合に伴うリガンドおよびターゲットレセプターの構造変化の詳細について発表する。さらに、溶媒効果やエントロピー項を含む自由エネルギー変化などの結果についても発表する予定である。

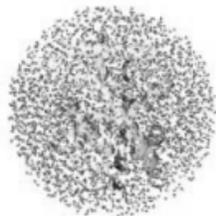


図1 水溶媒分子を考慮した VDR-リガンド複合体