

標的分子—低分子相互作用予測に基づく医薬品分子探索

平山 令明

Virtual Screening Based on Protein-Ligand Interactions

Noriaki HIRAYAMA

*Basic Medical Science and Molecular Medicine, Tokai University School of Medicine,
143 Shimokasuya, Isehara City 259-1143, Japan*

疾病遺伝子の解明や構造生物学の進歩により、医薬分子の標的となる生体高分子の立体構造に関する情報が増加している。さらにバイオインフォマティクス (bioinformatics) やコンピュータ科学の進展は、これらの大量の情報を迅速かつ多面的に活用することを可能にしている。こうした中で、標的分子と低分子化合物の相互作用を予測し、それに基づき新たな医薬分子を発見・創製する科学・技術の整備が改めて強く認識されている。

医薬分子は体内に取り込まれてから、標的分子に達するまでに多くの関門を通過する必要がある。したがって標的分子との結合性だけでなく、このような関門を潜り抜けるための種々の性質が医薬分子には望まれる。また医薬分子は標的分子以外の分子との結合性が十分に低くなければならない。このように医薬分子に望まれる性質は多様であるが、標的分子との結合性が十分に高いことが、医薬分子に求められる第一の条件であることは言うまでもない。標的分子自身及びそれに関する情報が十分に得られるようになった現状では、まず標的分子との親和性を尺度として医薬分子の探索を行うことが医薬分子の開発研究において重要である。

十分な量の標的分子が入手できれば、医薬分子候補との結合性を実験で確認することができる。最終的にはこの方法による結合性の確認は必要であるが、膨大な数の候補化合物について実験を行うことは、時間的にも経済的にも容易なことではない。そこで、少なくとも候補化合物に要求される化学的性

質や構造的特徴を標的分子に関する種々のデータから予測することが強く望まれる。この予測には通常かなり大きな計算が必要なので、コンピュータを用いる。コンピュータの心臓部である CPU がシリコン・チップからできていることから、コンピュータを用いた実験のことを *in silico* 実験と言う。この言葉は明らかに、*in vivo* および *in vitro* という言葉に基づいて作られたものである。十分信頼できる情報に基づいた *in silico* 実験が行えると、*in vitro* 実験の数を大幅に少なくすることが可能になる。創薬における *in silico* 実験の応用の中で最も重要な 1 つが、標的分子と低分子化合物の結合性を予測することである。

標的分子と低分子化合物の相互作用を直接的に予測する方法は一般にドッキング (docking) 法と呼ばれる。標的分子と低分子化合物の複合体結晶の X 線解析は、標的分子とそれに強く結合する低分子化合物の相互作用は、各分子を構成する原子間の特異的な相互作用によることを明確に示している。原子間に働く相互作用は、物理化学で確立されているいくつかの基本的な理論によって理解できる。ドッキング法の原理は、物理化学の基本原則を用いて、標的分子の表面にある特定の部分 (多くは溝のような部分) に低分子化合物がどのような強さで結合するかを予測することである。これは標的分子と低分子化合物の *in vitro* 結合実験を *in silico* で行うことに対応する。ドッキング法が高速に実行できれば、高速な *in vitro* 法である HTS (high-throughput screening) 法に対応することになる。ドッキング法を効果的に活用することで、医薬分子開発のスループットを大幅に改善することが可能であり、この方法がポスト・ゲノム時代の医薬分子開発において重

要な役割を果たすことが期待されている。

日本薬学会第 126 年会の折 (2006 年 3 月 30 日) に、表題のシンポジウムが開催され、この興味深い話題について次のような 5 題の講演が行われた。

「SBDD に基づいた創薬の可能性と問題点」川上善之 (エーザイ株)

*「バイオインフォマティクスとドッキング研究の接点」白井宏樹 (アステラス製薬)

*「膜タンパク質と低分子有機化合物のドッキング」
広川貴次 (産総研生命情報科学)

「蛋白質の立体構造から直接導く創薬」松崎尹雄 (ゾイジーン株)

*「創薬のためのドッキング法」平山令明 (東海大・

医)

この誌上シンポジウムでは、*印をつけた 3 題の講演が総説の形でまとめられている。ドッキング法を応用する上での問題点、応用例、バイオインフォマティクスとの係わり、応用上の問題点、将来性と限界などについて考察されている。ドッキング法は現在でも十分実用的であるが、まだ確立した方法論ではなく、解決すべき問題点も多い。ドッキング法は標的分子と低分子化合物の相互作用を原子レベルで解析するので、創薬研究におけるその重要性は今後益々高まると予想される。本総説がドッキング法を創薬研究に取り入れてみたいと考えておられる方々の参考になれば幸いである。