

## 最新理論化学計算の現状と創薬化学との接点

常盤 広明

## Current Trends of Theoretical and Medicinal Chemistry

Hiroaki TOKIWA

Department of Chemistry, Rikkyo University, 3-34-1 Nishi-Ikebukuro,  
Toshima-ku, Tokyo 171-8501, Japan

近年、薬学・化学の急速な発展とは裏腹に、医薬品開発が最終的な新規薬物の上市に辿り着く確率は大変小さくなっている。一方で、情報科学的手法と量子化学理論の急速な発展を背景に、「日本発」の理論化学手法が世界を牽引し、21世紀の新しい創薬の扉を開こうとしている。今や研究室レベルで、新規薬物を高効率に設計・開発するために創薬ターゲットとなるタンパク質の高精度全電子計算が可能となってきた。従来までの経験的な手法とは一線を画する手法として、諸熊らの多層化ハイブリッド法である Our-own-N-layer Integrated molecular Orbital+molecular Mechanics (ONIOM) 法や北浦のフラグメント分子軌道 (FMO) 法が挙げられる。これらの理論的手法は、*in silico* 創薬の枠に留まらず、現在の創薬手法を根幹から一変してしまう可能性を秘めている。特に今後、これらの手法を基盤とした実際の系に対する解析が進み、薬剤候補化合物とターゲットタンパク質のヴァーチャルスクリーニングや酵素反応解析において、実用化が実現すれば、ハイスループット創薬に向けた大きなブレイクスルーがもたらされるものと期待される。

薬物分子とターゲットタンパク質との相互作用を直接担うものは言うまでもなく「電子」である。静電相互作用、イオン性相互作用、水素結合、分子間力、これらすべての実体は「電子」である。薬物分子やタンパク質などの対象系中の電子状態を決定するには、第一原理的にシュレディンガーの波動方程式を解く必要がある。しかしながら、一般に電子の

波動方程式を“解析的”に解くことは、スーパーコンピュータが発達した現代でも不可能である。そこで、種々の近似理論を使って電子状態を求めることが行われるわけであるが、通常、最も基本的な近似として用いられる Hartree-Fock 近似ですら、対象系の原子数の3乗から4乗で計算コストが増大し、 $\pi$ - $\pi$  スタッキングや疎水性残基の弱い相互作用などの評価に必要な電子相関の計算になると、さらにそれは増大して、対象系の原子数の5乗から6乗で増大する。そのため、タンパク質などの巨大分子系への量子化学計算は不可能とされてきた。しかし、詳細は実際の解説を参照頂くとして、新世紀の始まる直前の大きな理論化学的なブレイクスルーによって、薬物ターゲットを直接、高精度で取り扱うことが可能となった。経験的なパラメータを用いず、第一原理から対象系を取り扱うことの重要性は分かっているにもかかわらず、実際的な計算コストの関係で諦めざるを得なかった全電子計算に基づく *in silico* 解析が、今やルーチンワークとなりつつある。実験結果の「理由づけ」に理論計算が使われた時代はもはや終わりを告げ、信頼性の高い理論計算と実験が両輪となった創薬、いや、理論先行型の創薬も行われ始めている。

本誌上シンポジウムでは、これらの理論的手法の開発者自らによる ONIOM 法及び FMO 法の詳細な解説、さらには近年、発展の目覚ましい Quantum Mechanics/Molecular Mechanics (QM/MM) 法を用いた最新の応用例として、酵素リン酸化のマルチスケールシミュレーションを紹介する。コンピューターサイエンスになじみが薄い実験的創薬化学及び有機合成化学者にも導入し易い解説をお願いした。使い勝手のよいプログラムの整備も進み、大学研究

立教大学理学部化学科 (〒171-8501 東京都豊島区西池袋 3-34-1)

e-mail: tokiwa@rikkyo.ac.jp

日本薬学会第130年会シンポジウム SS03 序文

機関だけでなく、創薬に携わるすべてのラボに「理論計算的手法」が導入される日もそう遠くはないだろう。本稿がきっかけとなって、コンピュータ制御された実験装置を使用するのと変わらない感覚で、

*in silico* 解析が実行され、効率的な創薬によって、「日本発」の画期的新薬の開発につながれば幸いである。