

CADD：より良いリード化合物創出のために化学研究者とコンピューターツールが協業

コンピューター支援医薬品設計（CADD）は、薬剤化学者によるリード最適化をどのように支援できるか？

Sylvain Lozano（コンピューター化学者）が、現在の創薬過程におけるツールの重要性について解説。

創薬の世界において、革新的医薬品の開発で中心的役割を演じているのは薬剤化学研究者で、その専門は治療薬候補となる分子を設計し合成する技術である。しかしながら、従来からの試行錯誤による医薬品設計は、時間がかかり非常に高コストとなる。幸い、コンピューター支援医薬品設計（CADD）の登場がこの分野に革命をもたらし、薬剤化学研究者の強力なツールとなって、開発の効率性と生産性を高めている。

Oncodesign Servicesでは、社内研究者によるクライアント向け分子創出をこのようなツールでどのように支援できるか、非常に注目してきた。

CADDは、創薬プロセスの出発点である新規生物学的標的の特定から最初の前臨床試験と *in silico* ADMET 予測まで、さまざまな研究分野を支援する。その主な目的は、**研究プロセスを加速することである**。これにより最も有望と思われる分子を識別できるため、薬剤化学研究者にとって新規分子の設計に役立つ。

2つの相補的手法

LBDDは、化学研究者既知リガンドとそれに対応する生物学的活性の莫大なデータベースを活用することを可能にする。**定量的構造活性相関（QSAR）**や**バーチャルスクリーニング**などさまざまなコンピューター技術を利用することにより、化学空間内を効率的に探索できる。標的と意図した相互作用をする有望なリード化合物を特定でき、合成研究の優先順位を付けることができ、新規化合物の活性と特性を予測できる。**LBDD**は化合物選択と最適化の貴重なツールの一つであり、新薬候補を同定しやすくする。

CADDの中心：リガンドベース医薬品設計（LBDD）と構造ベース医薬品設計（SBDD）

LBDDでは、既知のリガンドからの情報を利用し、類似の特性をもつ新規化合物を設計する。これに対してSBDDでは、標的タンパクの三次元構造を調べ、それを参考にして

相互作用をする分子を設計する。いずれの手法も、新薬候補発見に大きく役立つ貴重なツールである。

一方、**SBDD** では、標的タンパクと特異的かつ選択的に相互作用をする分子を、標的タンパクの三次元構造を利用して設計する。**分子ドッキング**や**分子動力学シミュレーション**のような技術で、リガンドとタンパク標的の相互作用を探ることができる。**SBDD** では、**結合形式**の可視化、鍵となる結合相互作用の同定およびリガンドータンパク相互作用の最適化が可能である。構造活性相関を分子レベルで解明することにより、リード化合物をリファインし、その効力と選択性を最適化し、標的以外に対する作用を抑えることができる。

LBDD と **SBDD** はいずれも実験的分析とのシナジーを示し...

結果がコンピューターモデルにフィードバックされて予測に用いられる。生物学的活性の実験データは、新規分子の予測性のある **QSAR** モデルを作成する上で非常に参考になる。このようなモデルを用い、バーチャル分子ライブラリで、それら分子の結合活性やその他特性（代謝安定性、薬物動態特性など）を予測する。

このような予測は、長大な化合物候補リストをフィルタリングし、臨床での成功につながる可能性がある妥当な範囲の活性と**吸収、分布、代謝、排泄 (ADME)** 挙動をもつと予想される化合物を識別する上で非常に重要である。次に、その分子を標的にドッキングさせ、相互作用と、望ましい生物学的活性を得る上でそれが十分なものかどうかに関する洞察を得る。

特性予測と相互作用シミュレーション結果を参考にして候補分子をフィルタリング、選別することができ、合成すべき分子を数千種類からひと握りの数まで減らすことができる。次に、これら分子の活性と特性を実験的に確認する。そのデータがフィードバックされて新しい予測サイクルが開始され、モデルが改善されて、次の設計－合成－試験－分析サイクルでさらに良い分子が設計される。



タンパク構造予測アルゴリズム

利用可能な CADD ツールの一つとして有名なのが AlphaFold¹ で、Google DeepMind 社から最初のバージョンが 2018 年に発表された。2020 年にリリースされた次のバージョンでは、タンパク質の 3D 構造予測性能がさらに改善され、計算結果が現実の構造に近づいた。Oncodesign Services はこのツールをすでに活用している。ある研究では、クライアントの一連のリード化合物で予想される作用形式の解明にこのツールを使用した。標的の結晶構造は得られておらず、結合形式は不明であった。当社に与えられたのは、ドッキングさせる 6 種類の化合物の構造のみであった。AlphaFold2 3D で予測されたタンパク構造をホモロジーモデリングによって確認し、次に MOE² を利用して、精密化されたタンパク構造内で可能性のある結合部位を探索した。相互作用の可能性を統計的に解析した結果、提供された 6 種類の化合物のうち 3 種類の活性化化合物について結合形式を提案することができたので、クライアントはこの 3 品目を実験的に確認することが可能となった。

バーチャルスクリーニング

もう一つの例は、合成の優先順位決定の参考にすることを目的とした、QSAR モデルとバーチャルスクリーニングの利用である。その目的は、合成し生物学的に確認する新規有効成分を、クライアントのデータ（生物学的活性をもつ化学構造とタンパク結晶構造を含む）を利用して提案することであった。この例では、MOE とともに Knime³ を使用した。バーチャル化合物のライブラリを作成し、生物学的標的へのドッキング法を自動化するグローバルなワークフローを構築した。数千もの分子が含まれているライブラリを QSAR モデルでフィルタリングし、標的に対する活性、物理化学的特性を予測した。これにより、合成のた

めのアクセスしやすさのスコアを提案できる。最後に、自動化されたバーチャルスクリーニングでそれらが標的にどのようにドッキングすると思われるかが示され、候補分子リストが対処可能な数まで大幅に減少した。最もよく機能すると考えられる分子がどれかを予測することにより、貴重な合成リソースを優先的に割り振ることができる。

以上の通り、CADD は薬剤化学研究者の業務を一変させるツールであり、意思決定プロセスを強化し、効率性と生産性を高める。CADD により コンピューター技術 の力と実験的確認を組み合わせることで、有望な新規分子を見出し、迅速に合成でき、有効性が最も期待される分子を選択できる。最終的な意思決定は常に人間の専門家が行うが、このようなツールは、考えもしなかったアイデアを思いつくことや、どれを最初に合成すべきかといった優先順位判断に役立つ。CADD チームの仕事は、当社の研究者とクライアントの両方が好ましい結果を早く得られるよう、正しいツールを正しいタイミングで提供することである。

著者について

このブログ記事は、Oncodesign Services のコンピューター化学者である Sylvain Lozano, PhD が執筆した。同氏は現在、薬剤化学チーム とともに創薬プログラムの迅速化に取り組んでいる。

薬剤化学、特に コンピューター支援医薬品設計 の詳細についてご興味のある方は、当社チームまでお問い合わせください。