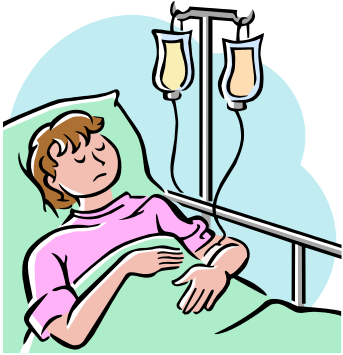


# 医薬品設計の科学 とコンピュータ

理化学研究所 横浜研究所  
生命分子システム基盤研究領域  
制御分子設計研究チーム

本間 光貴

# 病気の状態



## ✓ 体内のバランスが崩れる：

- 糖尿病  
血液の糖分濃度をコントロールできない
- 高血圧  
血圧をコントロールできない
- 高脂血症  
血液のコレステロール濃度をコントロールできない

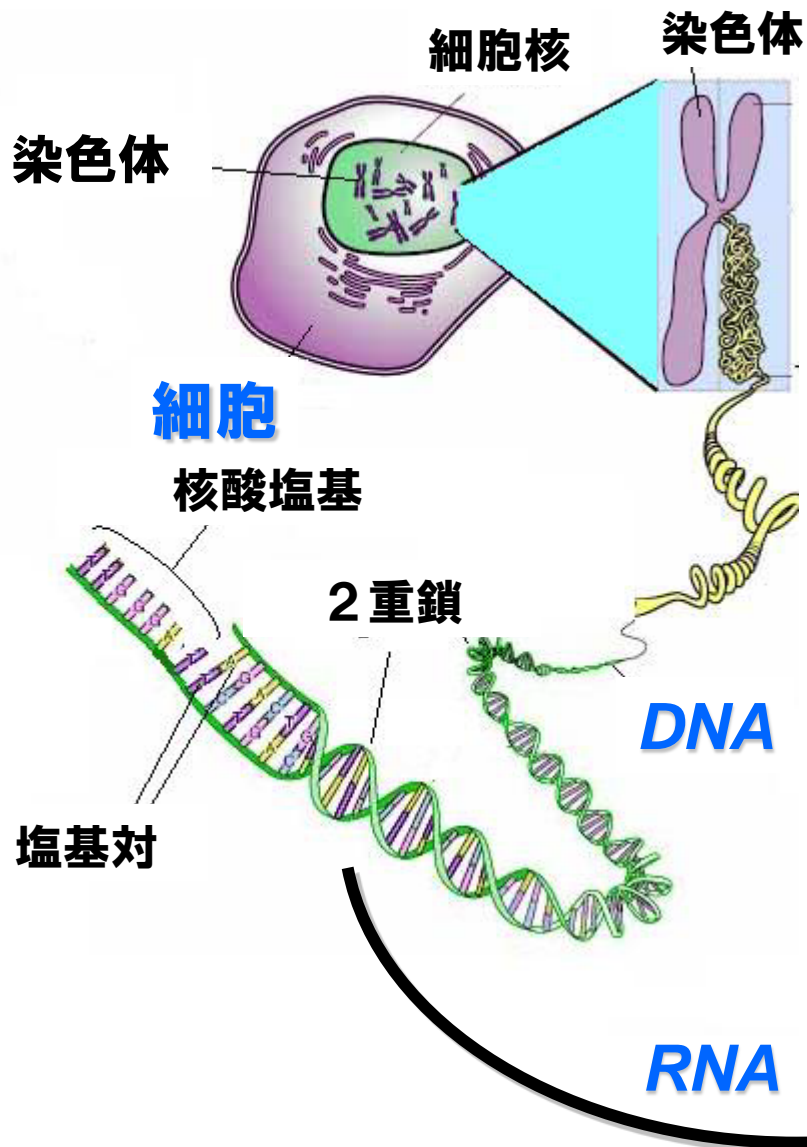
## ✓ 外部からの攻撃：

- 病原菌  
大腸菌O-157
- 病原ウイルス  
風邪、インフルエンザウイルス、エイズ

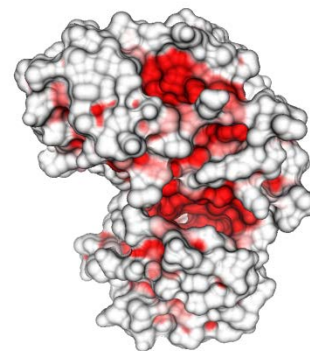
## ✓ 自分の体の一部の裏切り：

- 癌  
自分の体の一部が変異してゾンビのように無限に増殖。  
コントロールできなくなる

# 生命分子のシステムと病気の原因



単独で、多くの場合は、複数のタンパク質・核酸が連携して、「生命」を維持するために働いている。



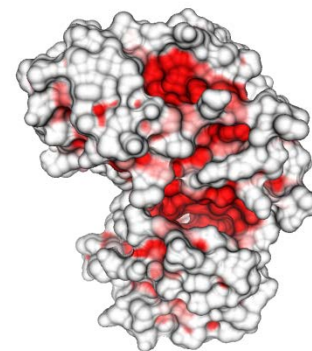
例：サイクリン依存性キナーゼ4 (Cdk4)  
(細胞増殖にゴーサインを出す)

タンパク質

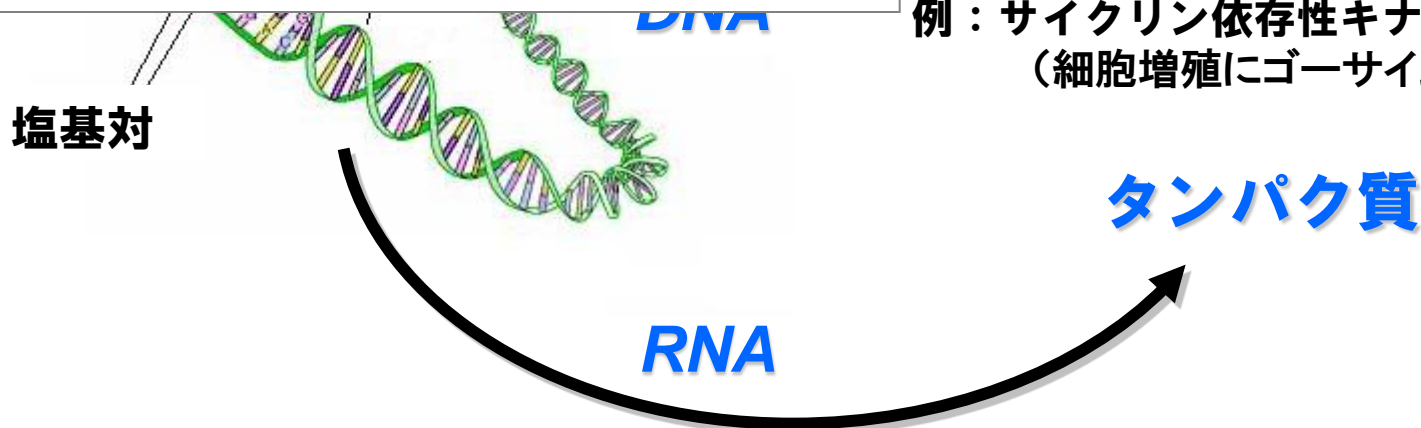
# 生命分子のシステムと病気の原因

これらのタンパク質・核酸が**必要以上に働いたり、サボったりしている状態**を「**病気**」と考えることができる。

単独で、多くの場合は、複数のタンパク質・核酸が連携して、「生命」を維持するために働いている。



例：サイクリン依存性キナーゼ4 (Cdk4)  
(細胞増殖にゴーサインを出す)





# 代表的な「くすり」の標的タンパク質と作用

医薬品	売り上げ (薬価ベース)	適用疾患	標的タンパク質	標的タンパク質 の働き	医薬品の 作用
ブロプレス 武田	1487億円	高血圧	アンジオテンシンII 受容体	血管収縮	働きすぎを 抑える
ディオバン ノバルティス	1342億円	高血圧	アンジオテンシンII 受容体	血管収縮	働きすぎを 抑える
ノルバスク ファイザー	1247億円	高血圧	カルシウムチャンネル	筋肉収縮	働きすぎを 抑える
リピトール アステラス	1070億円	高脂血症	HMG-CoA還元酵素	コレステロールの合成	働きすぎを 抑える
アリセプト エーザイ	913億円	アルツハイマー病	アセチルコリン エステラーゼ	アセチルコリン量の減少	働きすぎを 抑える
タミフル 中外	84億円	インフルエンザ	ノイラミニダーゼ	ウイルスの細胞外への移動	働きすぎを 抑える
イレッサ アストラゼネカ		癌	EGFRキナーゼ	細胞増殖のシグナル伝達	働きすぎを 抑える

**「くすり(低分子医薬品)」は**

---

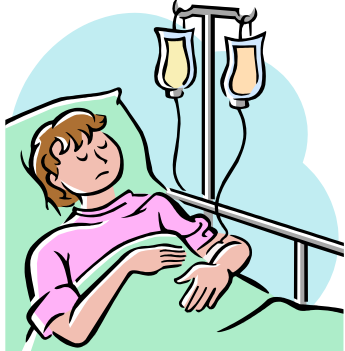
**どのようにして**

**タンパク質の機能を変えるか？**

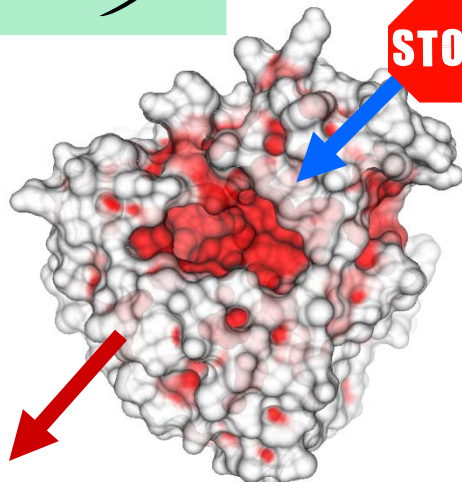
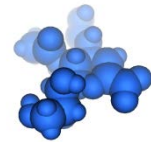
# くすり(低分子医薬品)はどう働くか？

## 例：インフルエンザ治療薬(タミフル)の場合

インフルエンザ  
の状態

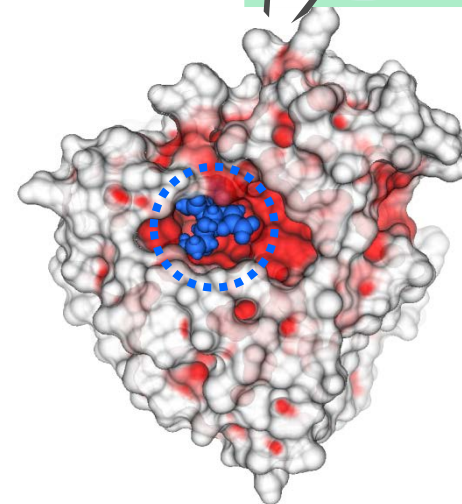


タミフル



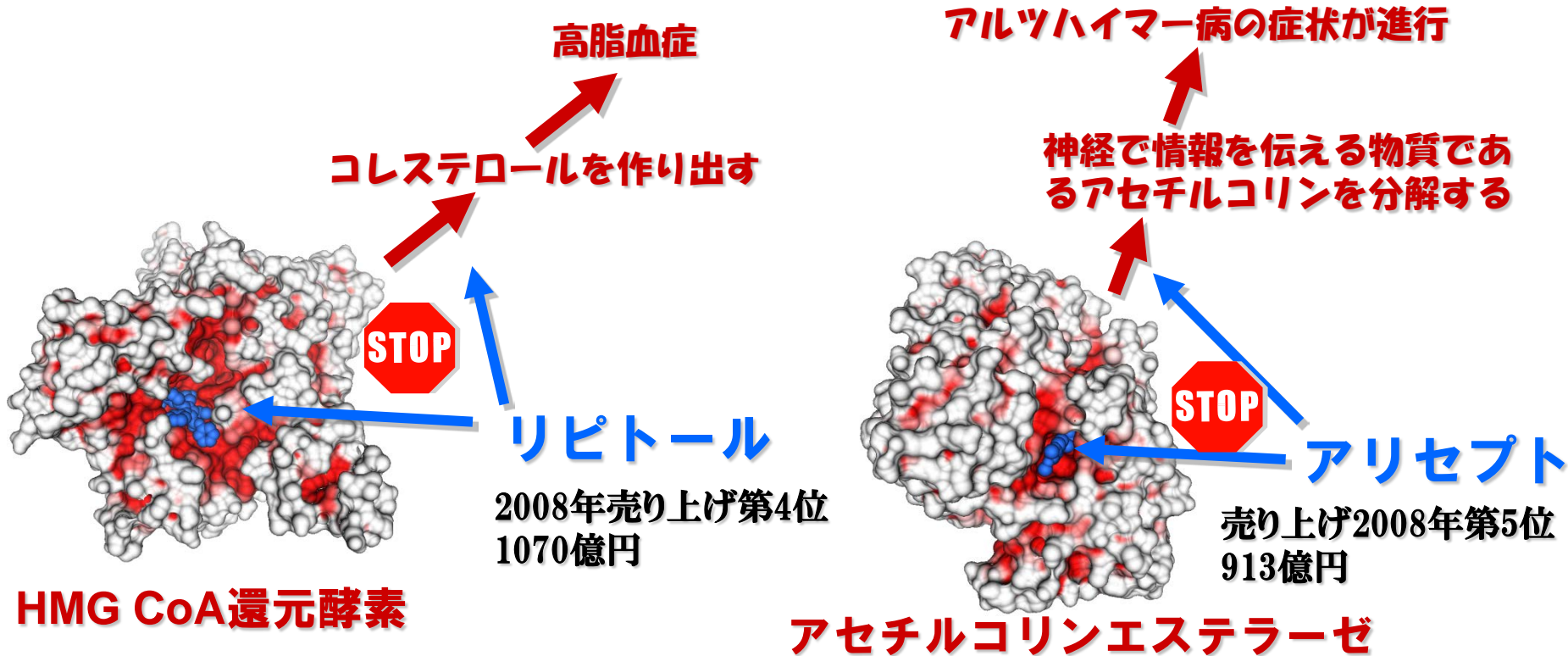
ウィルスを細胞外へ解き放つ手助けをし、ウィルスが体内に蔓延する。

くすりによって  
治療された状態



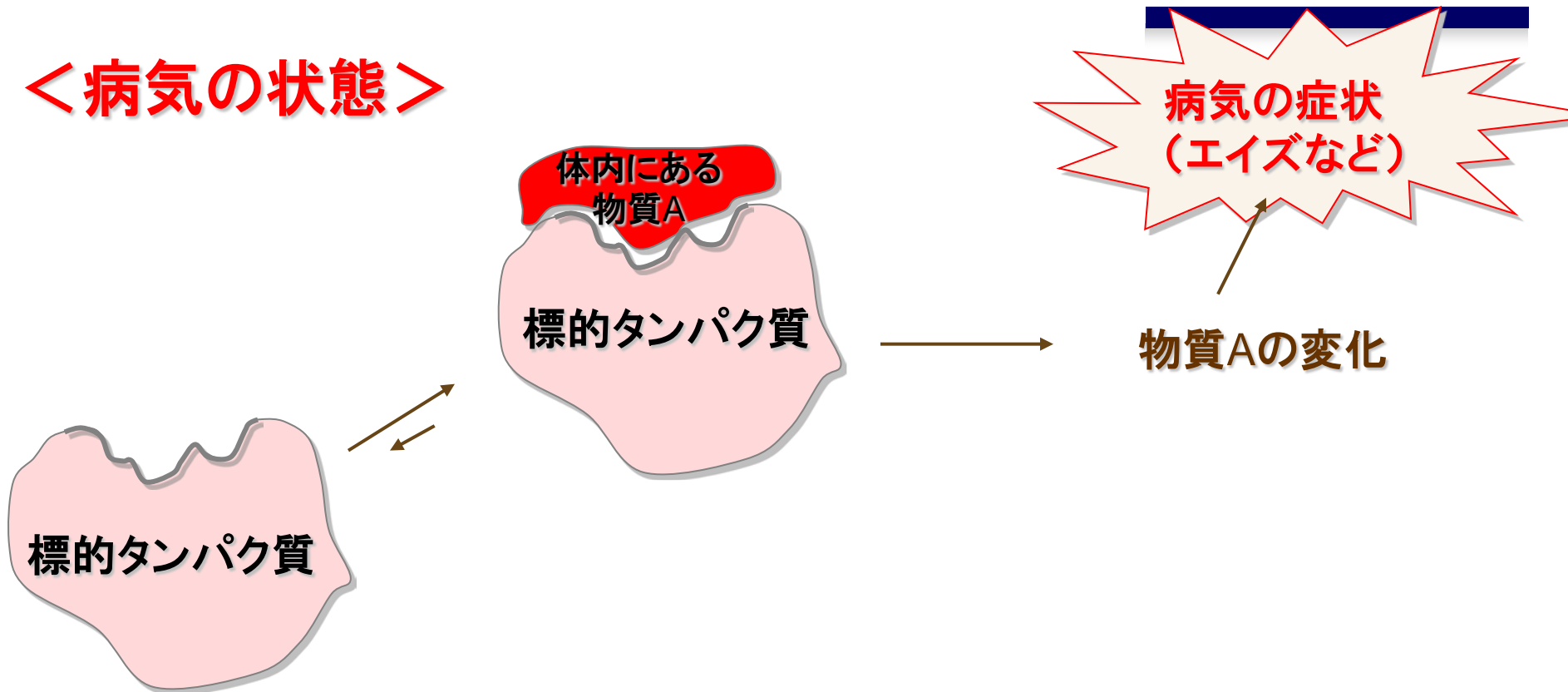
タンパク質の急所に化合物が結合し、ウィルスの増殖が止まる

# 代表的な「くすり」の標的タンパク質と作用



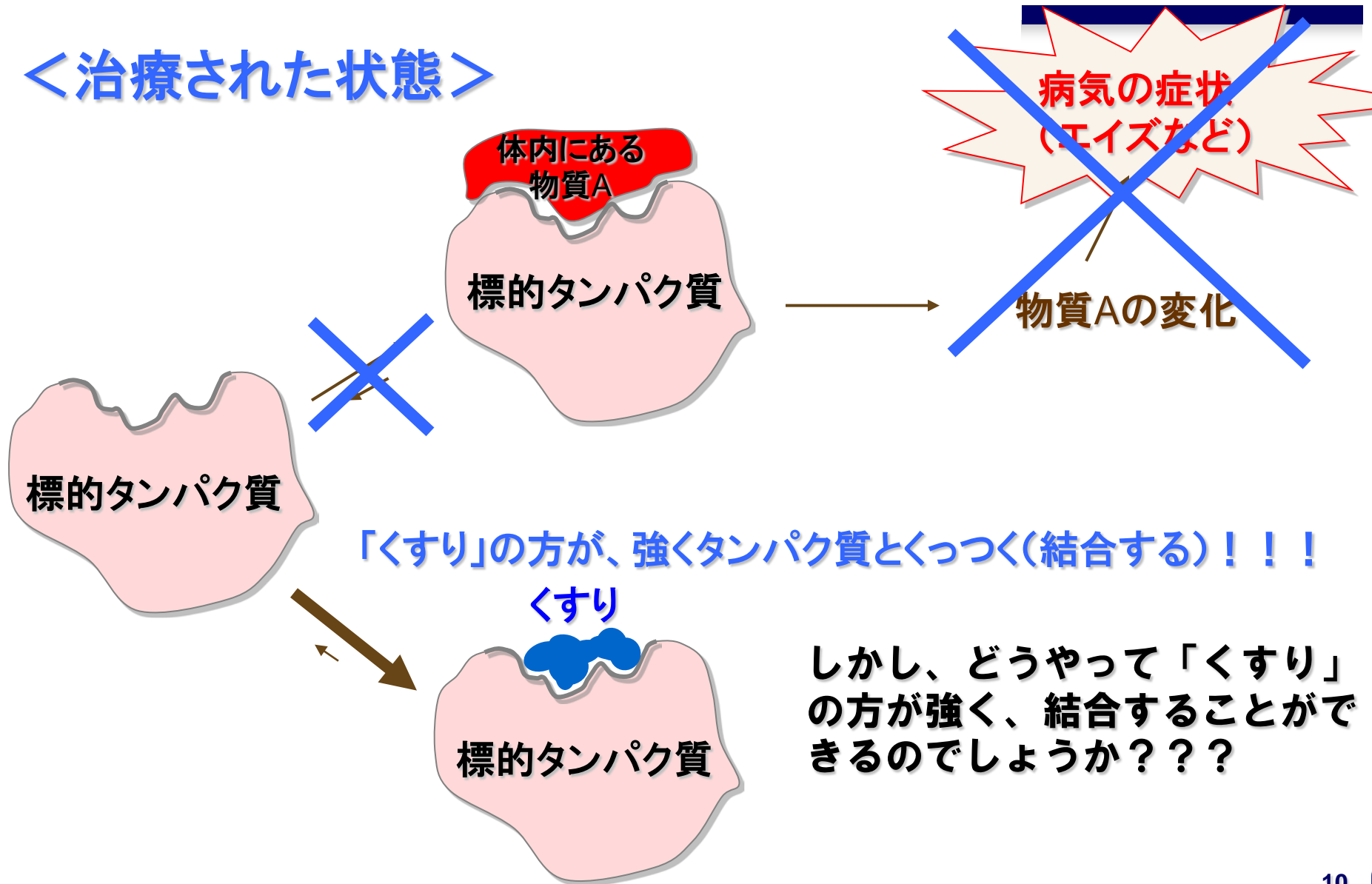
# 図解 くすりの働き（阻害タイプ）

＜病気の状態＞

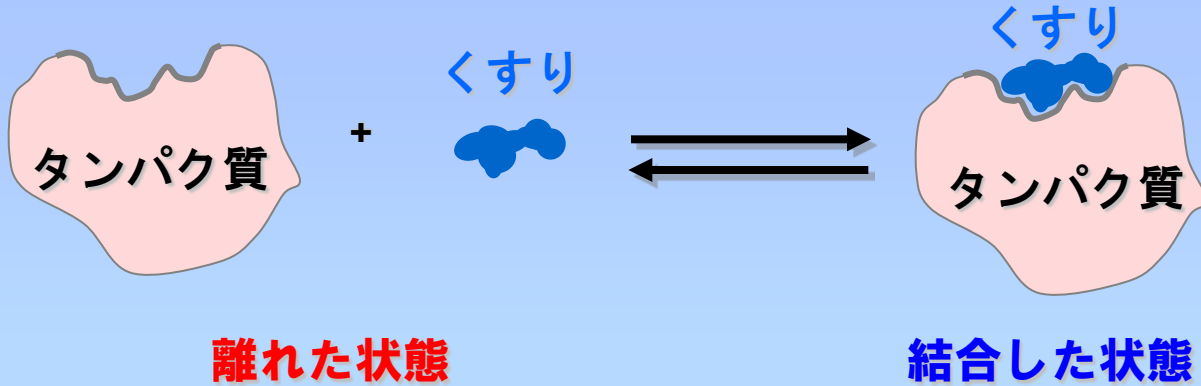


# 図解 くすりの働き（阻害タイプ）

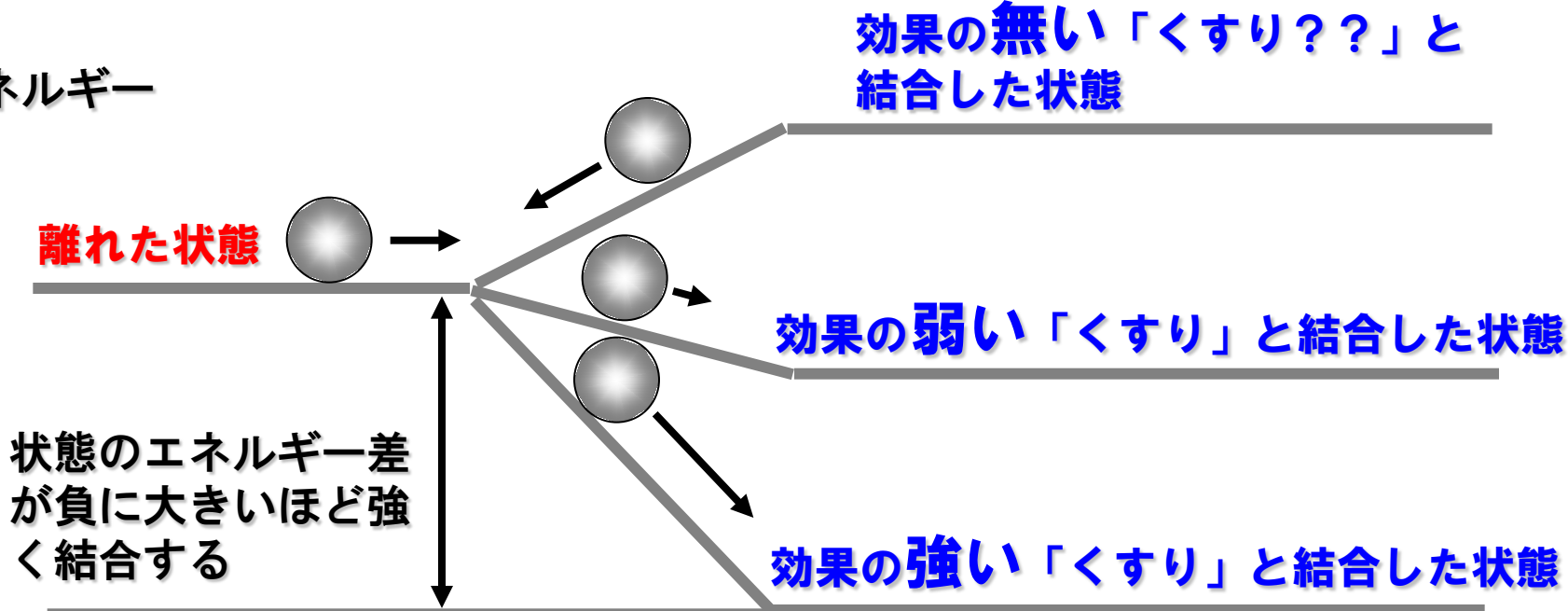
＜治療された状態＞



# どのようにして結合させるか？



状態のエネルギー





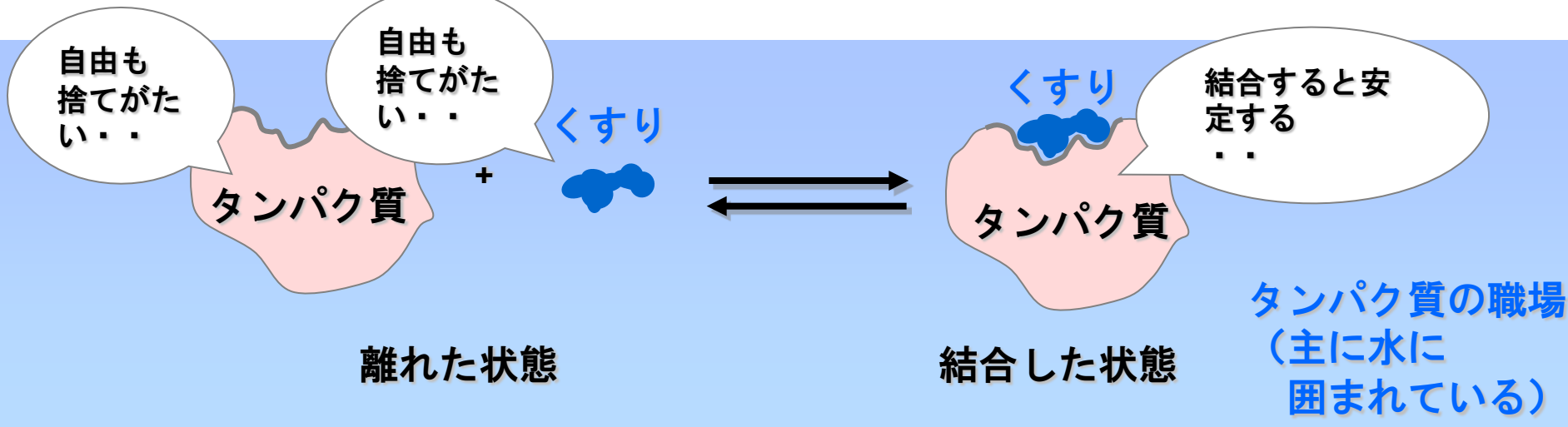
# 状態のエネルギーはエンタルピーとエントロピーで 決まります



エントロピー（自由度）派



エンタルピー（直接の結合力）派



状態のエネルギーはエンタルピーとエントロピーの  
兼ね合いによって決まります  $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$

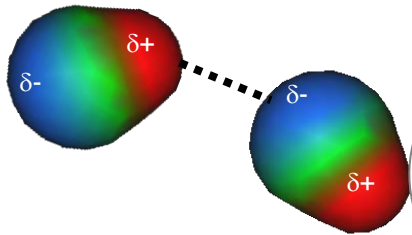
# 結合しやすい「くすり」の条件(1)

## エンタルピー

### 静電相互作用

+電荷と-電荷の引力。

例: 水素結合、イオン相互作用

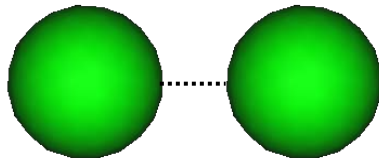


束縛されるのはいやだけど、これらを持っている「くすり」には魅力を感じるわ

### 分散力

電荷を持たない原子同士の引力。

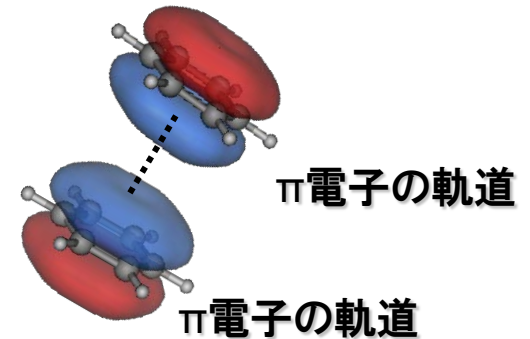
例: ファンデルワールスカ



### 分子間軌道相互作用

特殊な軌道同士の相互作用

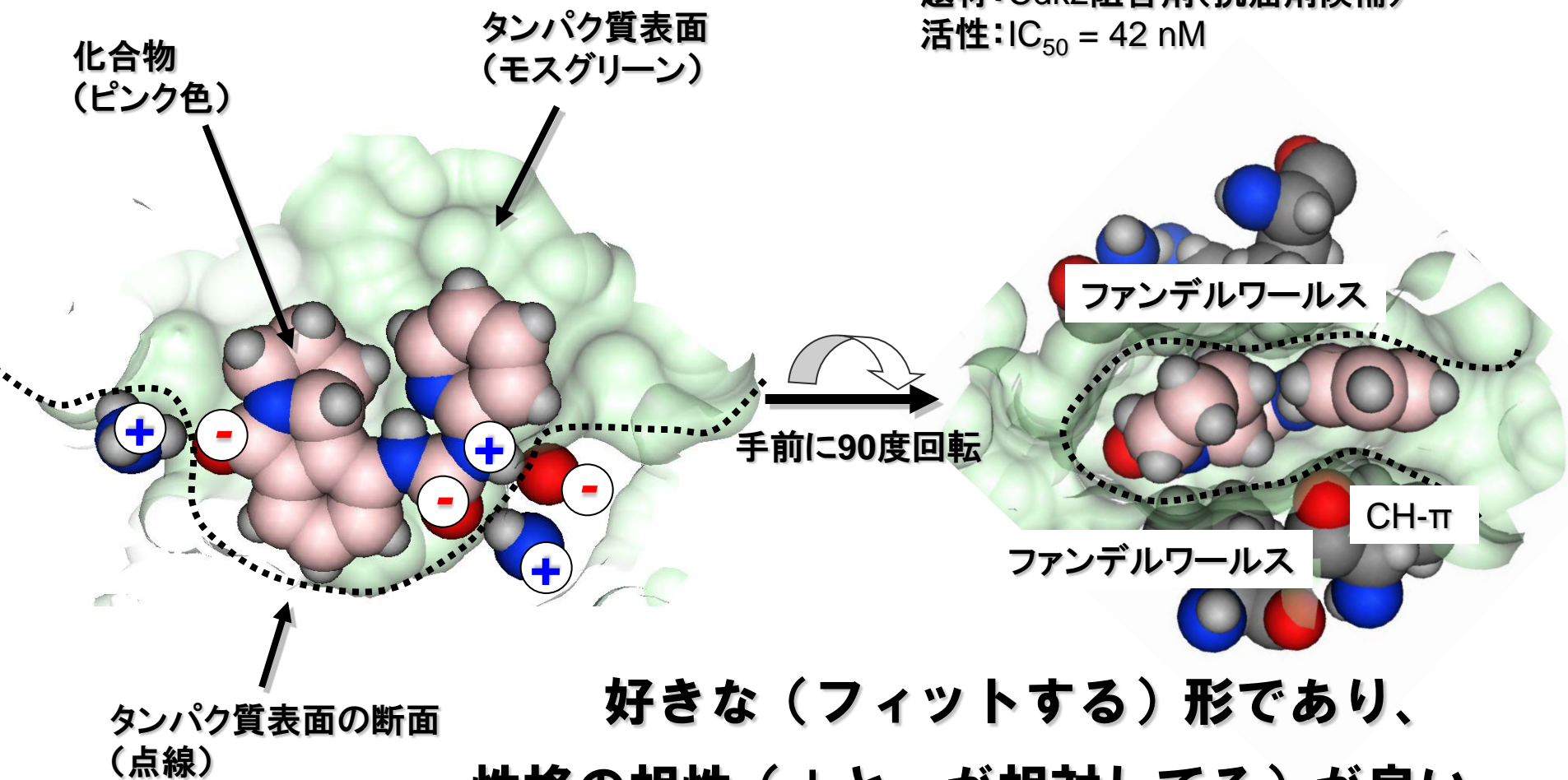
例:  $\pi$ 相互作用, S 軌道相互作用



電子の通り道を「軌道」と呼ぶ

# エンタルピー 「形」と「性格」、両方が重要です

題材: Cdk2阻害剤(抗癌剤候補)  
活性:  $IC_{50} = 42 \text{ nM}$

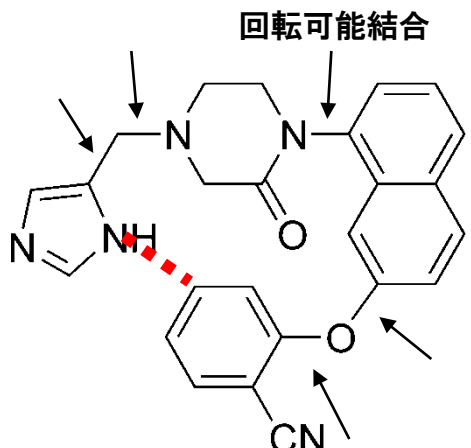


好きな (フィットする) 形であり、  
性格の相性 (+と-が相対してる) が良い

# 結合しやすい「くすり」の条件(2)

## エントロピー

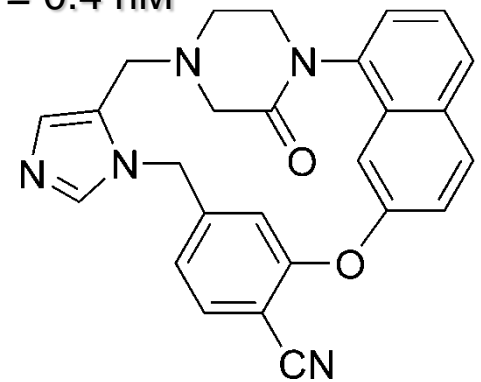
題材: Farnesyl transferase(抗癌剤候補)  
活性:  $IC_{50} = 0.4 \text{ nM}$



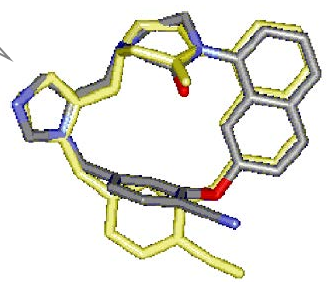
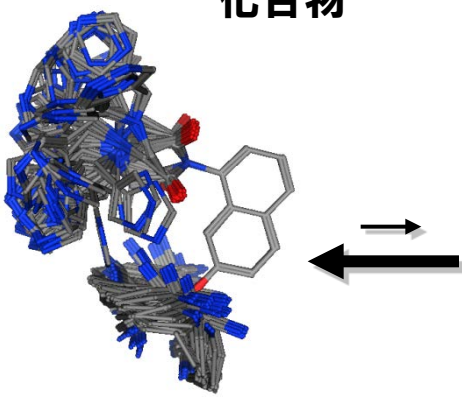
ふらふらした化合物

**閉環**

**5万倍も効く薬になる**



何事にも動じない  
落ち着いた化合物

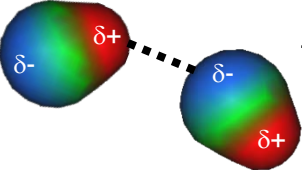
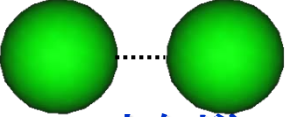
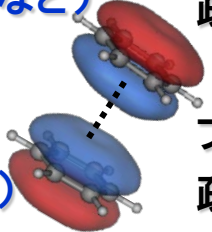


水溶液中で数千・数万  
といった種類の「形」を  
いったりきたりする。

タンパク質が好きなのは  
特定の「形」

いつでもタンパク質が  
好きな「形」

# 結合安定化エネルギー まとめ

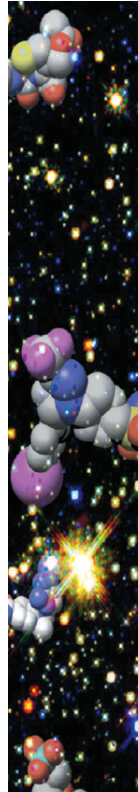
		相互作用例	$ \Delta G $ (kcal/mol)	$IC_{50}$ の 向上値(倍)	
$\Delta H$ (エンタルピー寄与)	静電相互作用		水素結合	0.6–1.8	数~10倍
		$\Delta G_{elec} = \frac{q_1 q_2}{4 \pi \epsilon_0 \epsilon_r r}$	イオン相互作用	2.4–4.8	数10 ~1000倍
	疎水相互作用		メチル基全面が 疎水相互作用	1.4	10倍
$\Delta S$ (エントロピー寄与)			フェニル基全面が 疎水相互作用	3.4	数100倍
		軌道相互作用 ( $\pi$ 軌道、S原子など)			
		溶媒のエントロピー変化			
		リガンドのエントロピー変化	1結合の回転が制限される	0.5–1.2	数~10倍
		タンパク質のエントロピー変化			

**「くすり」をどのように  
発見・設計するか**

---



# 「くすり」の候補は何個ある??



insight review articles

## Navigating chemical space for biology and medicine

Christopher Lipinski<sup>1</sup> & Andrew Hopkins<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pfizer Global Re-D, Groton Laboratories, Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, USA (e-mail: christopher\_a\_lipinski@groton.pfizer.com)

<sup>2</sup>Pfizer Global Re-D, Sandwich Laboratories, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, UK (e-mail: andrew.hopkins@pfizer.com)

Despite over a century of applying organic synthesis to the search for drugs, we are still far from even a cursory examination of the vast number of possible small molecules that could be created. Indeed, a thorough examination of all 'chemical space' is practically impossible. Given this, what are the best strategies for identifying small molecules that modulate biological targets? And how might such strategies differ, depending on whether the primary goal is to understand biological systems or to develop potential drugs?

**T**he relationship between chemistry, biology and medicine has been remarkably productive over the past century, since Paul Ehrlich pioneered the idea of systematically searching for drugs. By screening just over 600 synthetic compounds, Ehrlich discovered arsphenamine (Salvarsan)<sup>1</sup>, which greatly improved the treatment of syphilis. Researchers now routinely screen millions of compounds in the search for some that are biologically active. Yet even the compound files of the largest pharmaceutical companies (which typically contain approximately  $10^6$  compounds) offer only a cursory

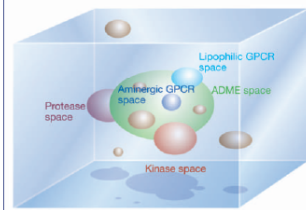
examination of all the possible organic compounds that comprise 'chemical space' (Box 1). Chemical space is for all practical purposes infinite and limited only by the chemist's imagination.

Not all biologically active compounds have the desired physicochemical properties to be a drug. A biologically active compound may be too lipophilic (greasy) to be orally absorbed, too polar to cross the gastrointestinal wall or may have too much vulnerable chemical functionality that can be attacked by metabolizing systems in the liver, and therefore not remain intact for long enough to have a useful *in vivo* effect.

Box 1

### Chemical space

Chemical space can be viewed as being analogous to the cosmological universe in its vastness, with chemical compounds populating space instead of stars. For example, there are more than  $10^{26}$  possible derivatives of *n*-hexane — if we use a list of only 150 substituents and consider mono- to 14-substituted hexanes<sup>2</sup>. However, not all theoretically postulated compounds fall within the limits of what is synthetically feasible to produce, even with our current, extensive knowledge of organic chemistry. To navigate the vast diversity of chemical space, the concept of 'chemography', which is akin to a global positioning system, has been proposed. This involves mapping compounds onto coordinates of chemical descriptors of various physicochemical or topological properties<sup>3,4</sup>. Given the vastness of chemical space, the challenge for chemical



Box 1 Figure The figure depicts a cartoon representation of the

Lipinsky, Nature (2004), 432(16), 855

## ちなみに

観測可能な宇宙にある「星」(恒星)の数  
1000億個の銀河 \* 1000億個の星 =  $10^{22}$

観測可能な宇宙に陽子をすきまなく埋めた場合の数  
 $10^{60}$

100万 1兆  $10^{60}$

網羅的に計算すると  $10^{60}$  個程度は  
あるらしいです

すごい数ですね!!

ただし実際にこれまで人間が天然・人工で

入手した化合物は  $10^7 \sim 10^8$  個程度



# くすりを作り出すのは大変です

標的タンパク質  
の発見

12-15年 300-1000億円!!

くすり



くすりの候補を  
見つけ出す

患者さんに投与して薬効・  
副作用を確かめる

この部分を効率化するのが、「くすり」を  
設計する科学の役割！

# 例えば、金メダルへの道は、



金メダル

オリンピック決勝

オリンピック予選

国の代表選考

国内・国際大会での  
実績

体調管理

競技用品の分析・新開発

競技場の調査

ライバルの強さ・弱点の調査・分析

競技能力の科学的分析

競技のルールの調査・研究

オリンピック選手を  
志す

# 医薬品への道



医薬品

ヒトでの評価

動物での最終評価

「種」を改良していく

「医薬品」に化ける  
可能性のある「種」を探す

創薬標的の候補を探す

化合物ライブラリー

手持ちのシードの情報  
先行品の情報

目的の疾患の情報

治療メカニズムの信頼性CIM / POC

ターゲットのメカニズムの情報

ターゲットの基本情報

創薬標的の  
同定・解析

医薬品  
シードの  
創出

シード  
の最適  
化

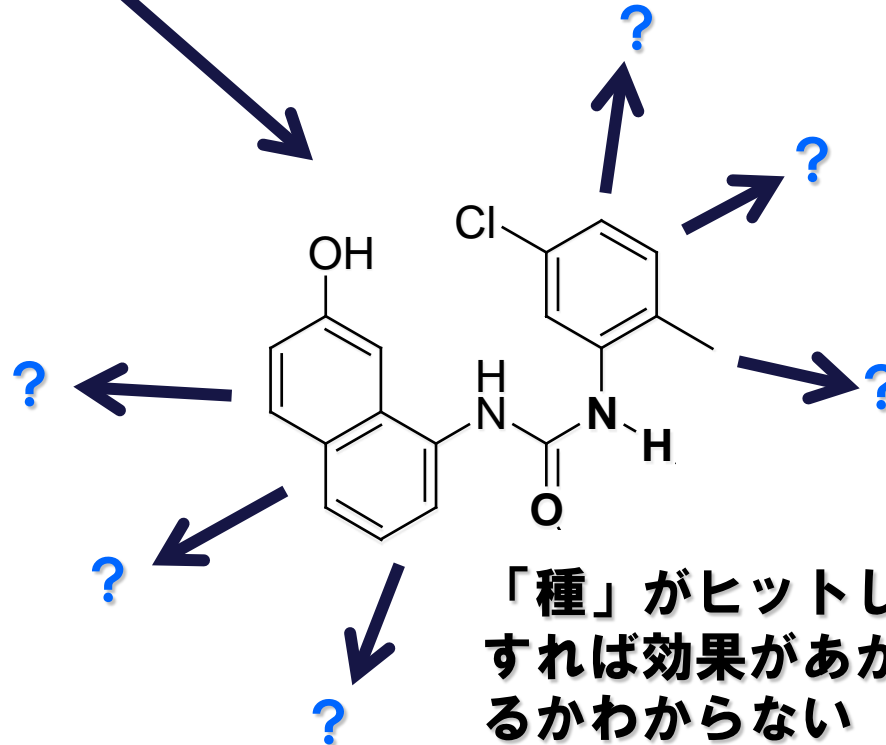
前臨床

臨床  
試験

# 従来の方法は、「犬も歩けば棒にあたる」方式



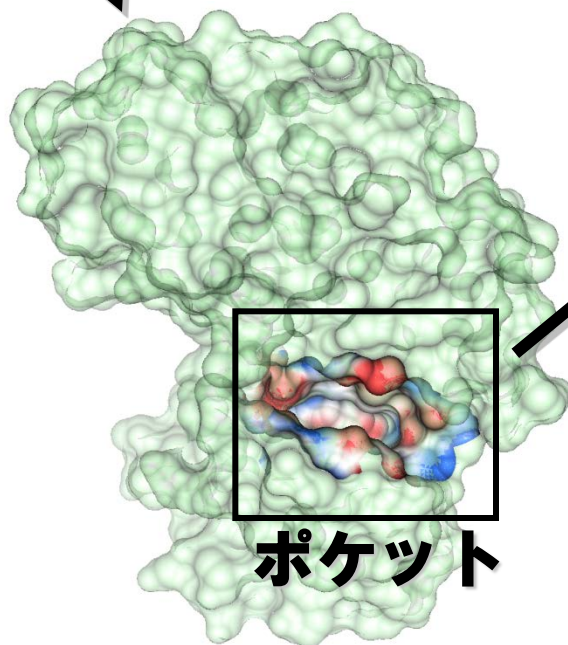
無作為に数万、数十万個を選んで、  
薬効があるか評価する。  
(ヒット率、0.1%以下)



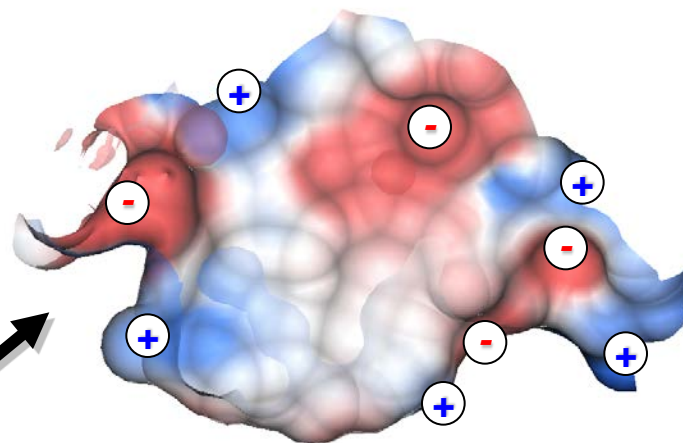
# 1990年代以降、相手(タンパク質)の形がわかるようになってきた

タンパク質

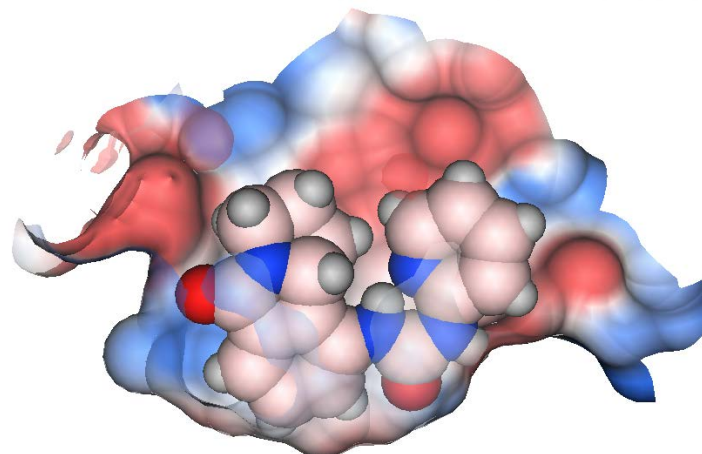
X線解析・  
NMR



ポケット



ポケットを横から見た断面図



タンパク質の構造  
例：Cdk2, 抗癌剤の標的

適合する構造を探索・設計していく



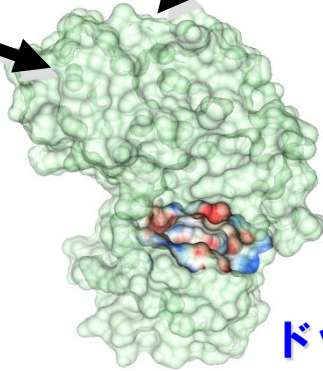
# タンパク質の「形」を利用した設計によって「くすり」の候補品ができるまで

情報収集・分析

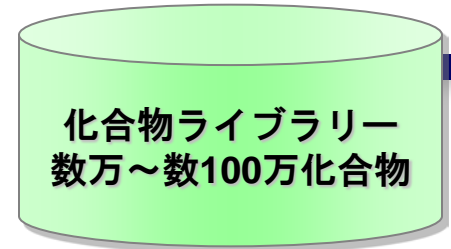
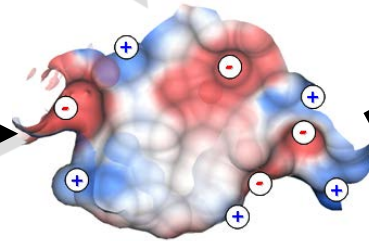
情報収集・阻害試験の立ち上げ



病気の原因になるタンパク質を発見！



ドッキング条件の検討



高速ドッキング

数1000から数万個

絞り込み

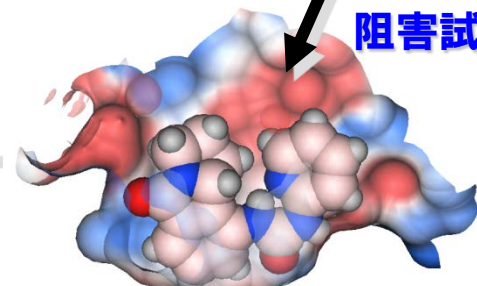
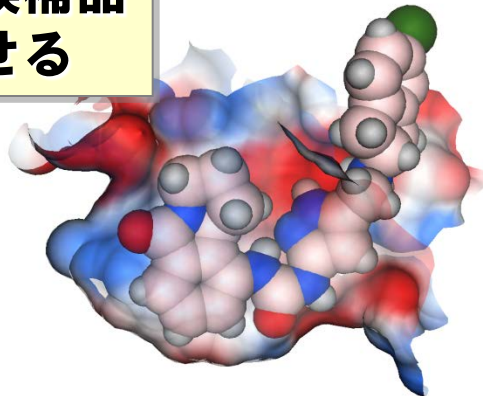
「くすり」の種探索

選ばれた化合物

阻害試験

効果向上  
副作用低下

「くすり」候補品  
へ成長させる



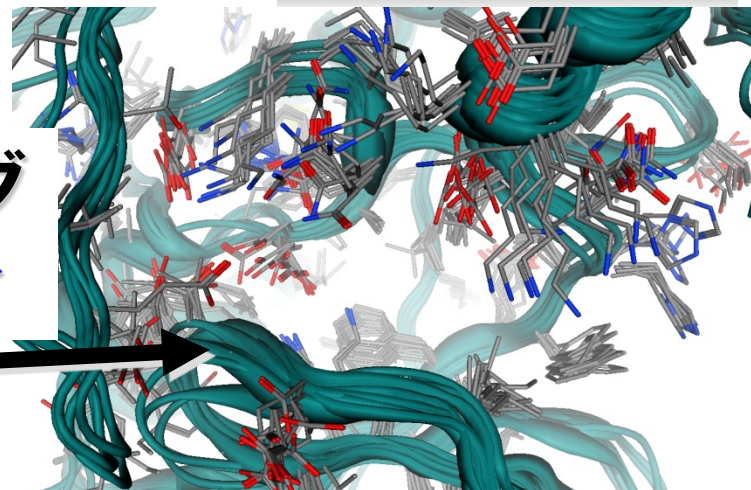
「くすり」の元となる化合物 4

# コンピュータ上での「ドッキング」と「相性診断」

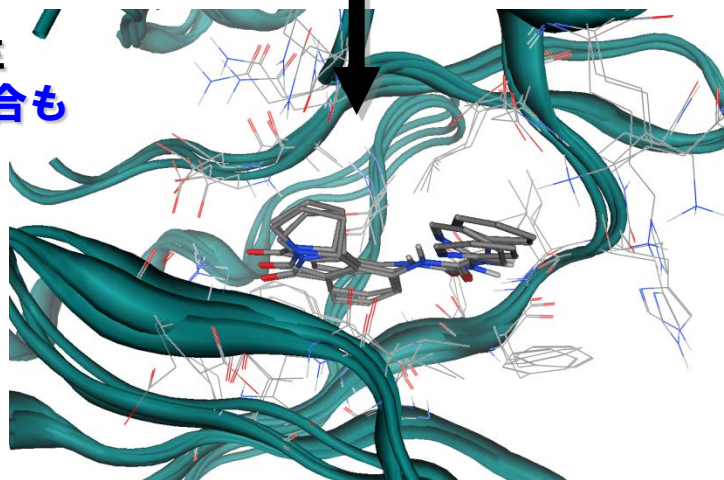
## 双方をドッキング

相対位置のパターンは数十個、  
数百個以上の場合も

「くすり」側の形を  
コンピュータ上で発生  
数百個、数千個以上の場合も



タンパク質側の形を  
コンピュータ上で発生

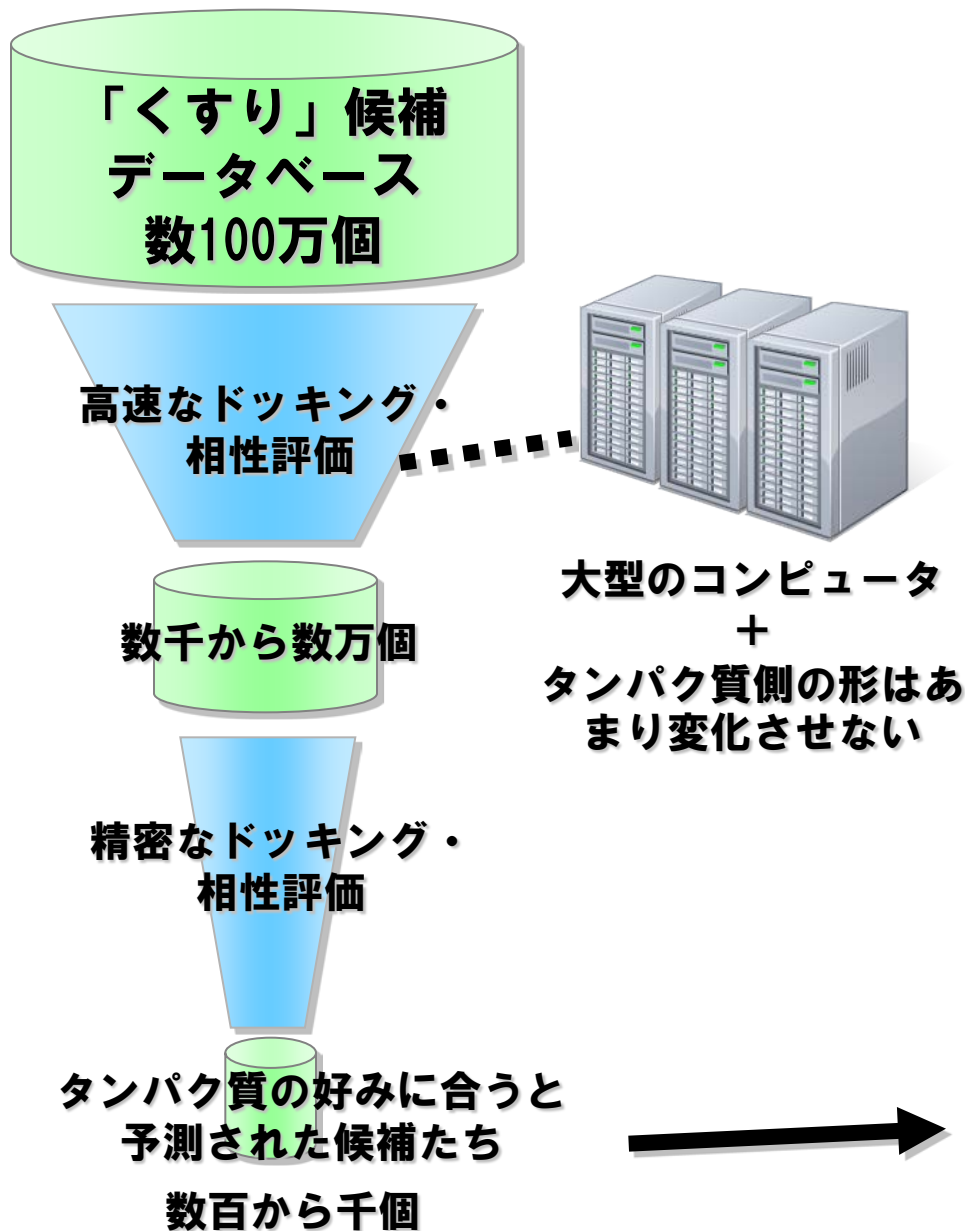


## ドッキング結果をもとに「相性診断」

さきほど紹介した相互作用が形成されているか



# 高速で「相性診断」(インシリコスクリーニング)



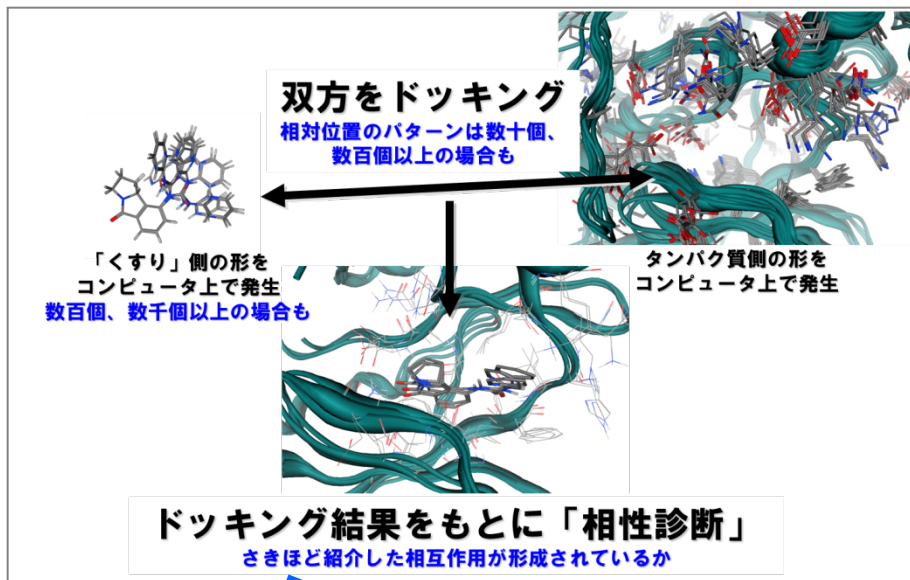
良く勘違いされますが、  
ボタン一つで、ポンと  
いうわけにはいきませ  
ん！！

熟練した研究者が丁寧  
に設定してやる必要が  
あります！

# 京コンピュータはどのように役に立つの??



# 医薬品候補を探す際に非常に役に立ちます！



これまでの研究室での  
コンピュータ

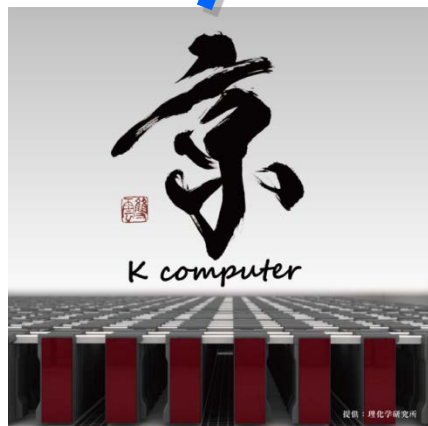


**1000** CPU coreくらい  
(家庭用PCの250台分くらい)

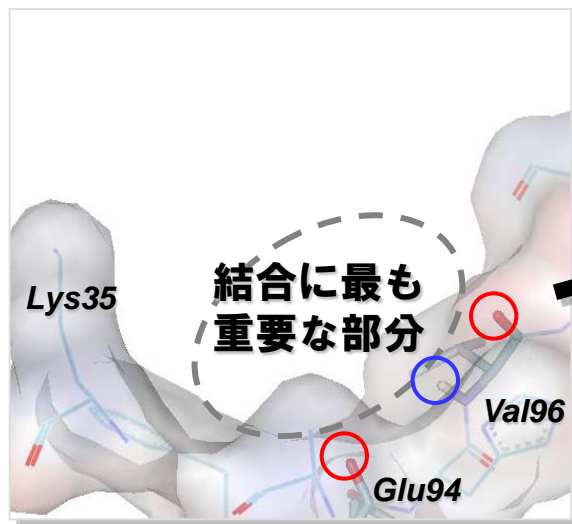
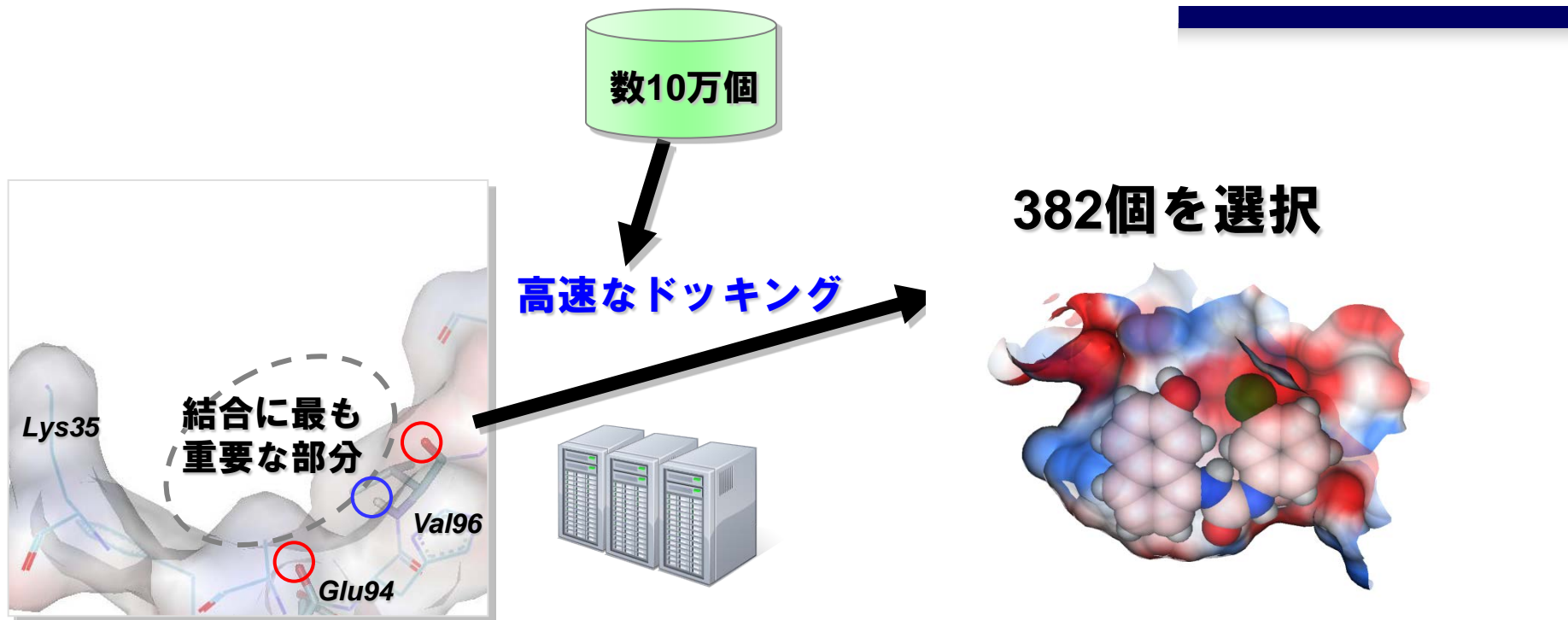
このような計算をかなり厳密に行おうとすると、従来の中規模コンピュータでは、**1化合物に2ヶ月以上**くらいかかってしまいます。普段は、近似計算(高速な方法)でもっと短時間で行います。

**60万** CPU coreくらい  
(家庭用PCの15万台分くらい)

京コンピュータでは、6000倍くらい速く、より正確に(**1日に100化合物以上を正確に予測できます**)、より多くの化合物の予測をできます。



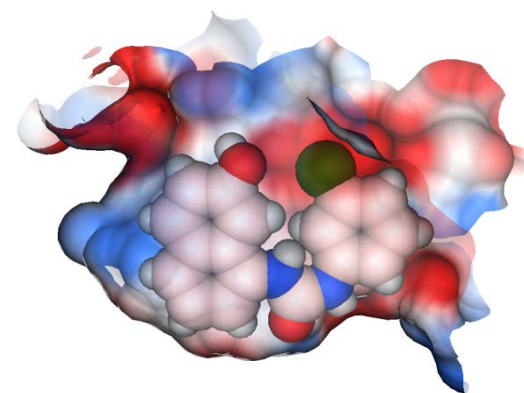
# インシリコスクリーニングの例



Cdk4のタンパク質構造

Honma, Hayashi et al. (2001). *J Med Chem* **44**(26): 4615-27.

Ikuta, Honma et al. (2001)  
*J Biol Chem* **276**(29): 27548-54.



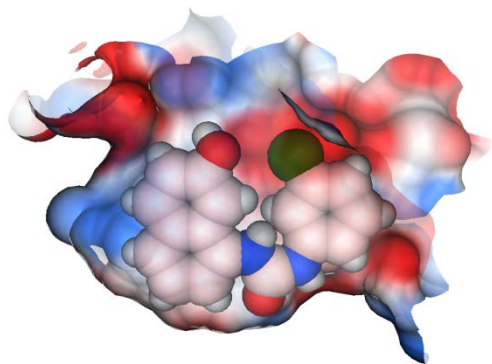
くすりの種

上に示した化合物を含む18個  
がタンパク質の機能を阻害！  
(ヒット率 5%)  
コンピュータで予測しないと  
0.1% 以下のヒット率

# 「くすりの種」を「くすり候補」に成長させる

「くすりの種」は「ダイヤの原石」「期待の新人」、そのままでは「くすり」になりません

磨いたり、成長させて、まずは「くすりの候補」にする必要があります

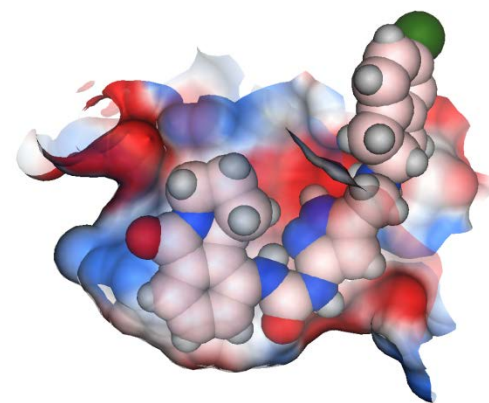


「くすりの種」

阻害活性が弱い

別のタンパク質にも結合する

物性が悪い



「くすりの候補」

阻害活性が強い（×1000倍）

別のタンパク質に結合しにくい

物性が良い



# 体内動態や毒性の悪い医薬品は通さないぞ！！

体内ですぐに分解してしまっ  
ては、一日何度も飲ま  
ないといけないじ  
ゃないか！

心臓の鼓動が  
不規則になっ  
たらダメです

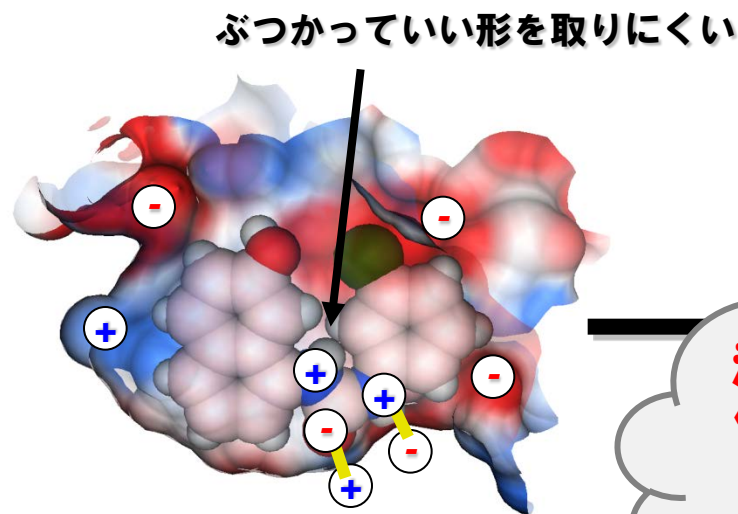
口から飲んで  
効果がないと  
通さない！

他の薬との飲  
み合わせで毒  
性が出たら許  
さないぞ！

「くすり」に  
できる？



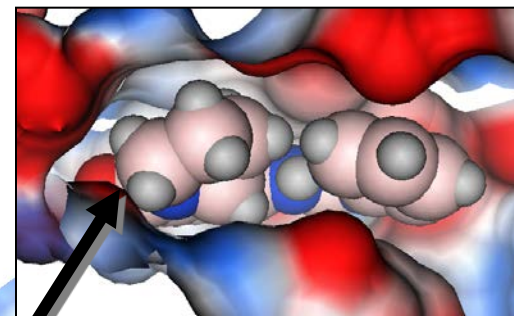
# 実例： まずは、阻害活性を強化する



$IC_{50} : 44,000 \text{ nM}$

半分程度、効く濃度、薄いほど効果の強い化合物

表面にフィット



形を安定化

活性は強いけど、似ているタンパク質にも効いちゃって、毒性が心配

$IC_{50} : 42 \text{ nM}$

他のタンパク質への阻害

良く似たタンパク質： 2倍

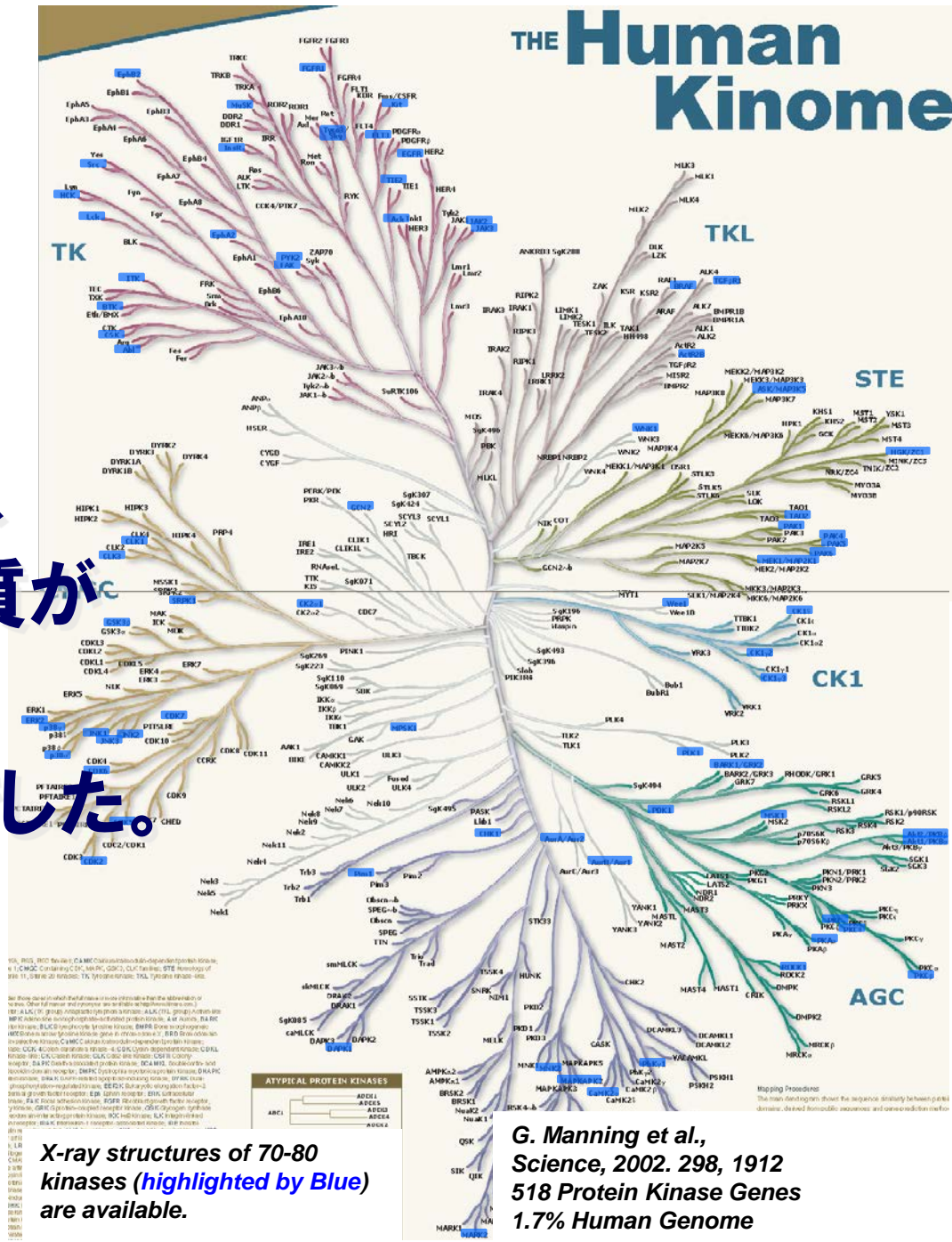
似たタンパク質： 50倍



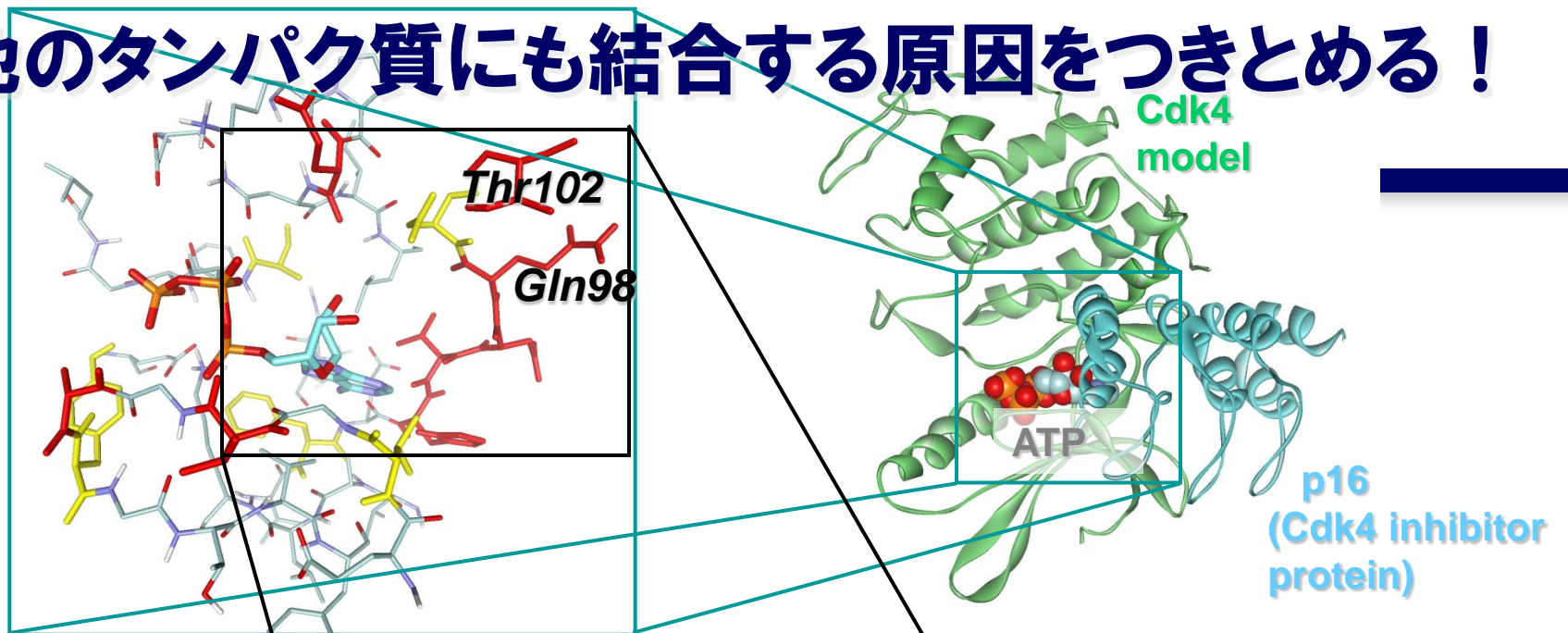
実は...

当時狙っていた  
ターゲットは、  
ゲノム解析の結果、  
似ているタンパク質が  
500個以上ある、  
大変なターゲットでした。

# THE Human Kinome



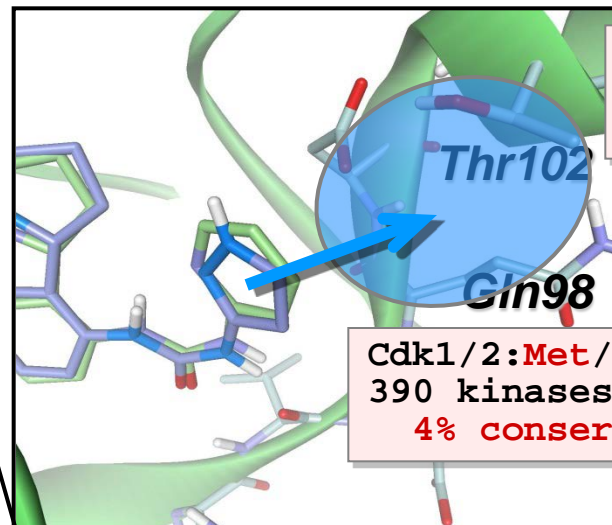
# 他のタンパク質にも結合する原因をつきとめる！



結合サイト

内因性の抗癌剤の結合サイト

他のタンパク質と違いのある部分に黄色と赤で色をつけた

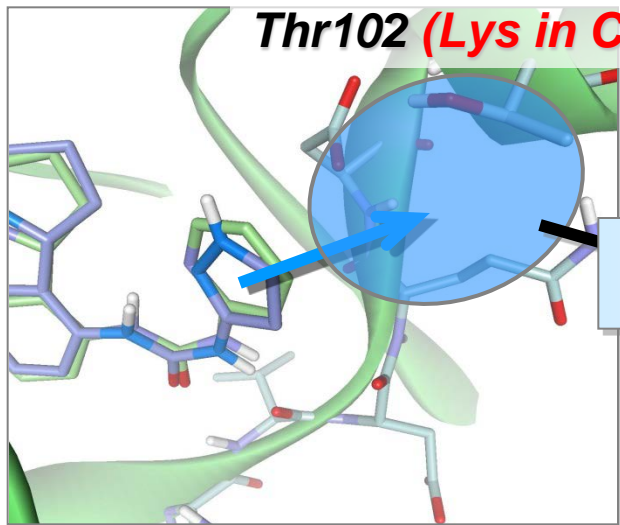


Cdk1/2: **Lys/Lys**  
390 kinases :  
**7% conserved**

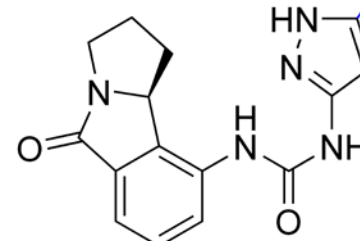
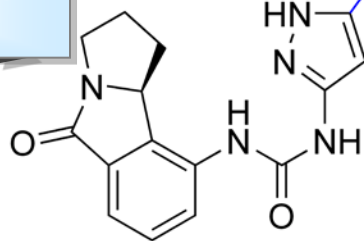
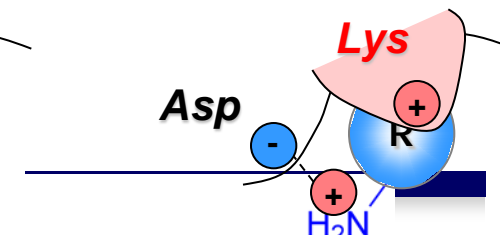
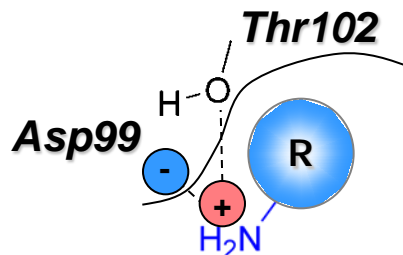
Cdk1/2: **Met/Gln**  
390 kinases :  
**4% conserved**

選択性向上の方向性

Thr102 (Lys in Cdk1/2)



コンピュータによる設計

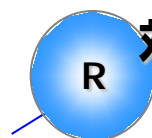


対象のタンパク質

良く似たタンパク質

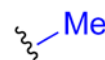
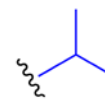
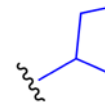
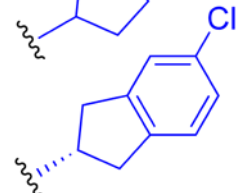
Honma, Yoshizumi et al. (2001).  
*J Med Chem* 44(26): 4628-40.

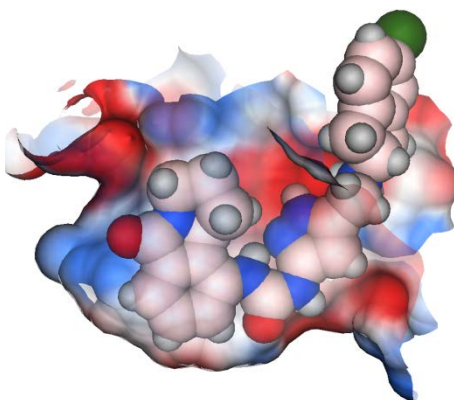
Nature Review Drug Discovery,  
2002, 1, 96-97 「Cycle Stopper」



対象のタンパク質の  
阻害活性  
IC<sub>50</sub> (nM)

選択性  
(倍)

	290	48
	130	130
	65	150
	2.3	190



IC<sub>50</sub> : 2.3 nM

良く似たタンパク質:

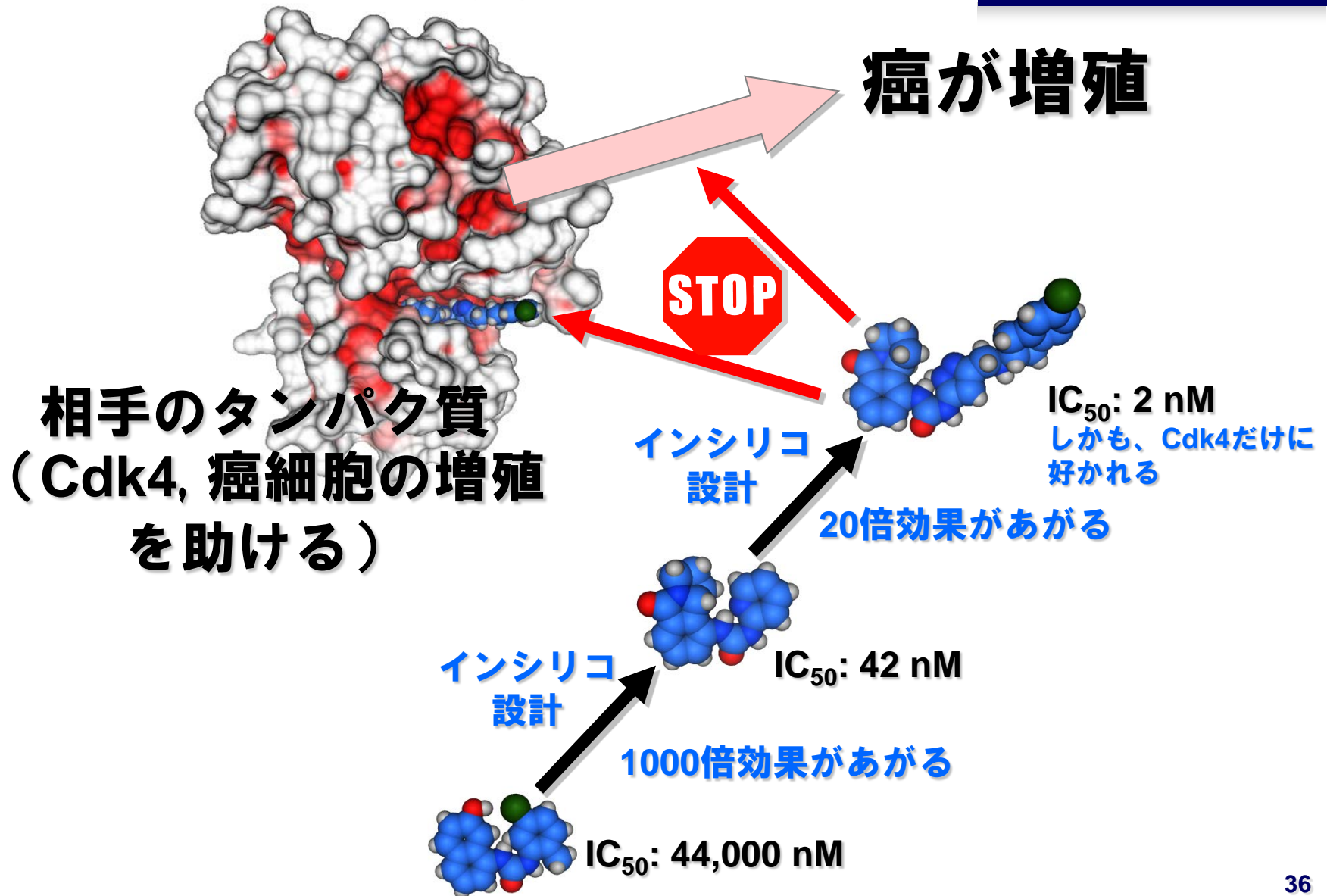
約190倍以上

他の13個のタンパク質:

約430倍以上



# タンパク質の「形」に基づいた「くすり」の設計 実例のまとめ



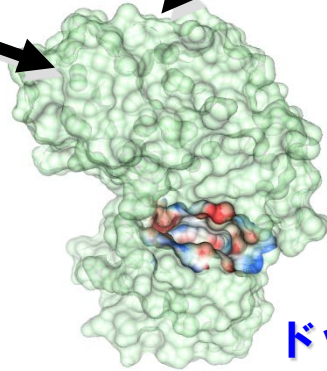
# タンパク質の「形」を利用した設計によって「くすり」の候補品ができるまで

情報収集・分析

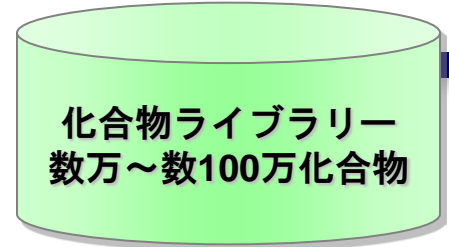
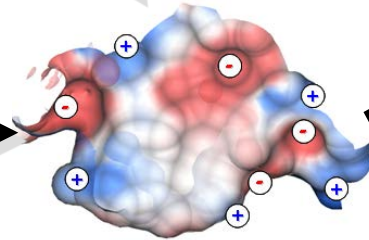
情報収集・阻害試験の立ち上げ



病気の原因になるタンパク質を発見！



ドッキング条件の検討



高速ドッキング

数1000から数万個

絞り込み

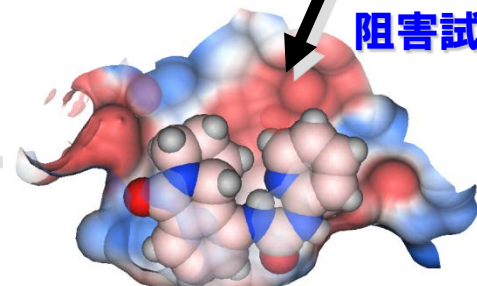
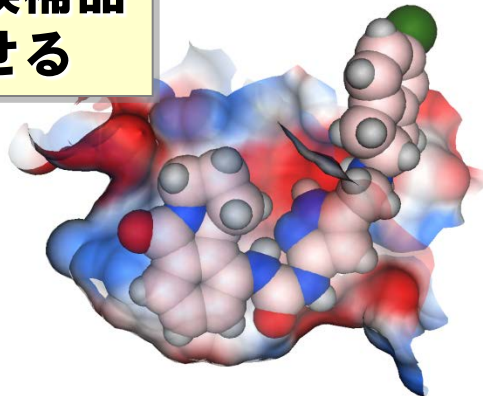
「くすり」の種探索

選ばれた化合物

阻害試験

効果向上  
副作用低下

「くすり」候補品へ成長させる



「くすり」の元となる化合物 7



# タンパク質の「形」を利用した設計によって「くすり」の候補品ができるまで

情報収集・分析

情報収集・阻害試験の

化合物ライブラリー  
数万～数100万化合物

従来のヒット率

0.01 - 0.3%

新しい設計方法の  
ヒット率

1 - 30%

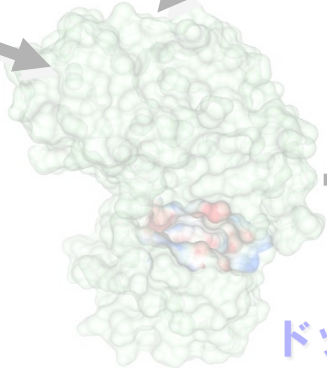
ング

数万個

「くすり」  
の種  
探索



病気の原因になるタンパク質を発見!



ドッキング条件の検討



効果向上

選ばれた化合物

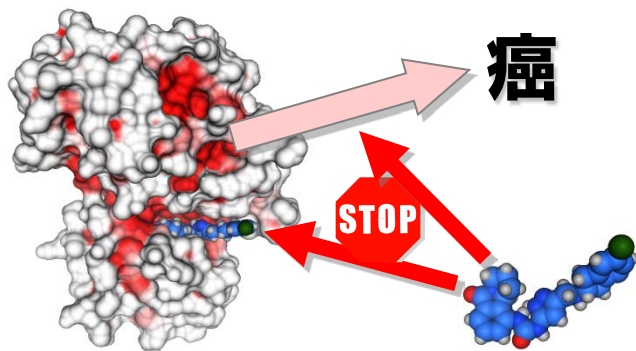
阻害試験

「くすり」候補品  
へ成長させる

少ない研究者・短い研究期間で  
画期的な新薬の開発が可能

# 生命現象の解明と革新的な薬の発見へ

タンパク質の機能を変える分子は「くすり」に結びつきます。



「くすり」だけではなく、まだ解明されていない生命現象（システム）を解明する「道具」になるのです。

