

# 構造ベース創薬支援システム, HMHC および DSHC の開発

## Development of the Structure-based Drug Design Systems, HMHC and DSHC

辻 一徳<sup>a</sup>

Motonori Tsuji

### 1. はじめに

ポストゲノム時代を迎え、遺伝子がコードするアミノ酸配列情報、さらにはタンパク質の立体構造情報が急速に蓄積されつつある。また、生体内分子ネットワークなどの解析が進むにつれ、創薬ターゲットも多様化しはじめている。このような状況下、これまでに蓄積されたタンパク質の立体構造を利用して原子・電子レベルで合理的に薬物設計しようとするニーズはますます高まってきている。ここでは、生体高分子、特にタンパク質の立体構造を利用して薬物設計する、いわゆる構造ベースドラッグデザイン (SBDD) を支援するために著者が最近開発、製品化した Homology Modeling for HyperChem (HMHC) および Docking Study with HyperChem (DSHC) についてそれらの概要を紹介する。

### 2. Homology Modeling for HyperChem

#### 2.1 ホモロジーモデリング

立体構造既知タンパク質のアミノ酸配列との相同性を利用して任意のアミノ酸配列に対する立体構造を予測モデリングすることをホモロジーモデリングという。これは、アミノ酸配列の相同性が比較的高いと、これらの立体構造も共通のフォールドを採用していることが多く観測されるという実験事実に基づいている。さらに、アミノ酸配列の相同性がかなり低い場合でも、これらタンパク質がファミリーの関係にあれば、同一のフォールドを採用している可能性が極めて高くなる。このため、結晶化が困難なタンパク質の立体構造はホモロジーモデリングによって予測することが可能である。

ホモロジーモデリングは大きく、1) ホモロジー検索、2) 配列アラインメント、3) モデル構築、という3つの過程から成っている。このうち、1) および 2) はアミノ酸配列に対するより数学的な文字列処理の過程であるのに対し、3) は純粋な分子モデリングの過程である。1) のホモロジー検索は、選定した鋳型の主鎖構造がモデルの主鎖構造を決定づけてしまうという意味で非常に重要である。分子モデリングの観点からは、鋳型に選定したタンパク質分子の主鎖構造をそのままモデルの主鎖構造の初期構造として利用する。そのため、ここではいかにモデルにとって

最適な主鎖の初期構造を検索できるかがモデルの最終構造の決め手となる。ただし、ホモロジー検索に関しては、BLASTやFASTAといった大規模生物学データベースを効率的に検索するための手段が確立しており、通常はこれらの手段を用いることになる。これに対して、2) の配列アラインメントでは鋳型と標的配列のアラインメントに100%の精度が要求される。これはモデル作成において、主鎖構造とアミノ酸配列の位置関係が1残基でもずれてはいけないということを意味している。しかしながら、アラインの最適化作業は単に文字列を一致させるというのではなく、立体構造上での構造要請まで考慮して実施する必要がある、最も不確定性の高い作業でもある。3) のモデル構築では、特に鋳型と異なるアミノ酸の側鎖立体配座をいかに精度よくモデリングするかの一点に集約される。

#### 2.2 Homology Modeling for HyperChem の特徴

タンパク質の立体構造を予測モデリングする方法はいくつか知られるが、Homology Modeling for HyperChem (HMHC) はその中でも化学ロジックで論理的にモデルを構築していくことができるホモロジーモデリングの手法を採用する。HMHC ではホモロジー検索を除いた2) と3) の過程、特に分子モデリングに特化したプログラムパッケージであり、パッケージでは構造ベース創薬で要求される高度な分子モデリングを論理的に実施するための全機能が提供されている。HMHC の特徴として、2) の配列アラインメントに対しては、アライン最適化をよりロジカルに実施するために、標的配列に対して実施した二次構造予測結果と鋳型タンパク質分子から抽出した二次構造情報を利用する独自の手法を採用している。また、標的配列に無制限長の挿入配列がある場合でも、アサインした二次構造を維持したままこの部分をモデリングすることもできる。3) のモデル構築に対しては、HMHC は低分子モデリング分野において世界的に定評のある HyperChem をフロントエンド、Gaussian をバックエンドとすることで、これらプログラムがサポートする分子力学 (MM) 計算、量子化学 (QM) 計算、QM/MM 計算、あるいは分子動力学 (MD) 計算をタンパク質分子システムなどの巨大分子モデリングで容易に駆使できる。このため、例えば、MM 計算では取り扱えない活性部位での結合生成、解裂あるいは励起状態解析なども取り扱える。また、HMHC ではモデリング

<sup>a</sup>分子機能研究所

連絡先 〒341-0037 埼玉県三郷市高州 4-8-1 木下コーポ 202  
電子メール motonori@molfuction.com

対象がタンパク質分子に限定されておらず、あらゆる分子種が混在したままあるいは低分子がタンパク質分子と共有結合したまま、これら分子が互いに影響しあった状態で分子モデリングするといったことも極簡単に実施できる。

HMHC の一般的な使用方法としては、低分子モデリング同様に、まず全体構造に対して最善の初期構造を準備し、その後構造最適化あるいは MD アニールリングで最終構造を整えるというものである。すなわち、鋳型を利用して作成された標的タンパク質の予備的なモデルに、まず鋳型タンパク質分子システムに含まれる重要な成分を抽出しておく。次に、取り込んだ低分子の初期構造、結晶水水素原子の初期構造、およびアミノ酸側鎖立体配座の初期構造をエネルギー計算あるいは初期構造予測アルゴリズムに基づいて準備する。最後に、全体構造を MD アニールリングと構造最適化によって最良のエネルギー極小化構造に収束させ、最終モデルとする。なお、HMHC では上記手順をほぼ自動的に実施することも可能であるが、個々の研究者のロジックをモデルに反映できることを最優先にしており、細部に渡りユーザーがパラメータを調整できるようになっている。例えば、前者は結晶構造を予測する場合や機能解析する場合などに有効なモデルを提供し、後者は特定のアミノ酸残基に着目して薬物設計する場合などに有効なモデルを提供することができる。

### 3. Docking Study with HyperChem

#### 3.1 ドッキングシミュレーション

構造ベースドラッグデザイン (SBDD) で中心的役割を担っているのはドッキングスタディーやバーチャルスクリーニングに代表されるドッキングシミュレーション技術である。ドッキングスタディーは安定複合体構造の推定、あるいはリード最適化過程などで主に利用されるのに対し、バーチャルスクリーニングはリード探索過程などで主に利用される。ドッキングスタディーが精度重視であるのに対し、バーチャルスクリーニングでは高速性、活性化化合物や薬らしさの選別能力、あるいは化合物データベースとの連携といった追加技術を伴う。それぞれに要求される機能は異なるものの、ドッキングシミュレーション技術が抱える本質的課題は無数のコンフォメーションとドッキングモードから如何に効率よくかつ確実に安定複合体構造だけを選別できるかということに尽きる。

一方、ドッキングシミュレーション技術はデザインした後の化合物あるいは既存化合物を対象とした主にドラッグデザイン中盤以降の技術であり、ドラッグデザイン序盤で簡便、論理的に構造ベースで薬物設計できる有望なデノボデザイン法は今のところ見当たらない。

著者が開発した PIEFII (Potential Interaction Energy Field with Interaction Information) 法はこうした現状の SBDD 技

術が抱える問題を一気に解決する可能性がある。PIEFII はタンパク質分子システムの原子座標情報のみから、リガンドなどが複合体を形成する結合部位を正確に予測できるだけでなく、その結合部位中にリガンドなどの結合相手の潜在的なスキャッフールドならびにファーマコフォアまでも高精度に予測、視覚化できる。さらに、予測されたこれら情報を分子重ね合わせ技術に応用することで、非常に精度のよいドッキングシミュレーションが可能になる。

#### 3.2 Docking Study with HyperChem の特徴

Docking Study with HyperChem (DSHC) は HyperChem 搭載高信頼性分子力学計算エンジンをバックエンドとし、ドッキングスタディーおよびバーチャルスクリーニングに必要な全機能を提供するプログラムパッケージである。パッケージには、コアとなるドッキングシミュレーションプログラム以外にも、前述の複合体形成部位・ファーマコフォア予測プログラム、PIEFII をはじめ、平面構造データベース中の化合物を自動的かつ高精度に三次元化してシミュレーションに必要な全パラメータを準備するプログラム、ヒットした化合物の分子軌道や静電ポテンシャルまでも同時に表示できる洗練された複合体閲覧プログラムなどが含まれており、これらプログラムは共通の任意化合物 ID でシミュレーションを管理する仕組みとなっている。

DSHC の特徴は、1) インデュースドフィット効果を考慮したタンパク・リガンドフレキシブルドッキングができる、2) コンフォメーション毎に電子の再配置を考慮した電荷が利用できる、3) あらゆる分子種が混在したまま全系を対象として精密に相互作用エネルギーを見積もることができる、という先進機能の他に、HyperChem に搭載される 13 種類もの力場および 4 種類の極小化アルゴリズム、United Atom と All Atom 条件の様々な組み合わせ、リスタート機能、さらには分散処理機能と様々な付加価値のある機能がサポートされている。また、精度重視から速度重視の設定を様々な組み合わせでシミュレーションでき、精密なドッキングスタディーからスクリーニングまでをサポートしている。シミュレーションで得られた安定複合体構造は前述の HMHC と連携してリード最適化に利用することはもちろん、搭載される ONIOM インターフェイスを介して全体を量子化学的に処理して解析することも、用意されているボタンをクリックするだけで実施できる。

両製品は費用対効果にも優れており、ポストゲノム創薬を志向したドラッグデザインがその序盤から、より論理的に、そしてストーリー性をもって実施できる魅力ある製品といえる。両製品は株式会社ヒューリンクス (東京都渋谷区、代表取締役社長：滝沢治雄、電子メール：soft.sales@hulinks.co.jp) と提携し販売を展開している。

(受理日 2007年4月19日)