

ITが切り拓く創薬研究の新時代

Innovation in Drug Discovery through Information Technology

あらまし

医薬の開発は、一般に、疾患と関連の深い体内物質（標的タンパク質）を同定し、この働きを制御する小さな化合物を、既知の化合物ライブラリから探してくることから始められる。したがって、その探索範囲は初めから限定され、新しい構造を持った化合物（新薬）の創出が次第に難しくなっている。近年、コンピュータの処理能力向上により、コンピュータを用いた医薬の研究開発、すなわち「IT創薬」が可能となった。IT創薬では、タンパク質や化合物の3次元立体構造情報と分子シミュレーション技術を駆使することで、既知の化合物にとらわれることなく、探索範囲が劇的に広げられるようになり、仮想的な未知物質を含む医薬候補化合物を設計することが可能である。

本稿では、コンピュータ上の網羅的大量計算を基盤として医薬設計のブレークスルーを達成したIT創薬の概要を紹介する。

Abstract

Traditional drug discovery begins by identifying biological substance (target protein) related to a disease and finding a small chemical compound that can control that function in a library of known chemical compounds. This limits the search space from the start, making it difficult to create chemical compounds with new structures (new drugs). In recent years, improved performance in computer processing has made it possible to research and develop drugs using computers and information technology (IT) in a process called "IT-based drug design" that goes beyond existing chemical compounds and expands the search space dramatically. It uses the three-dimensional structures of proteins and chemical compounds and molecular simulations to enable the design of drug candidates that include unknown virtual substances.

This paper provides an overview of IT-based drug design that makes breakthroughs in drug design possible through exhaustive, high-speed search techniques and molecular simulations.



松本俊二（まつもと しゅんじ）

バイオケミカルプロジェクト室
所属
現在、医薬品・一般化学材料の研究
開発に関する情報創出・ライセンス
ング、コンサルティング、ソフト
ウェアパッケージ製品の開発・販売
に従事。

まえがき

「いつまでも健康であり続けたい」と願いながらも、^{がん}癌や糖尿病など様々な疾患とのかかわりを持ちつつ生きることは、現代人の避け難い現実である。近年の医療技術の進歩は目覚ましいものの、生体の多様性と意外性によって解き尽くすことのできない生命の神秘は、最先端の科学をも^{あざむ}嘲笑うようにさえ思える。

一方、コンピュータは、古くはミサイルの弾道計算に用いられたが、今や、オフィス業務の効率化のみならず、インターネットを介して世界中の人々と情報交換ができ、手のひらに乗るほどのゲーム機でリアルでダイナミックな描写とスピードが楽しめるようになった。その根底には、科学理論と大量情報を高速処理する先進テクノロジーが存在している。

このようなコンピュータのシミュレーション能力を、生体の世界に適用しようという試みが始まった¹⁾。生物化学実験に基づく実データと、科学理論に基づくシミュレーションを駆使してコンピュータ上に人体を再現し、疾患メカニズムの解明や、薬物の作用・副作用の予測、新しい治療法の開発などに活用しようとする意欲的な国家プロジェクトである。

富士通は、その一翼を担うべく、コンピュータを用いた医薬の研究開発、すなわち「IT創薬」に取り組んでいる。それはまさに、原子レベルのマイクロ領域で、高精度・高速・リアリティを追求する高度

シミュレーションの世界にはほかならない。

本稿では、まず創薬研究の現状と課題を述べ、つぎにIT創薬の中核技術と実践、今後の方向について述べる。

創薬研究の現状

現在販売されている医薬品の多くが、2010年ころに特許切れとなる。これらは、最近テレビCMでも耳にするようになった「ジェネリック医薬」に取って代われ、オリジナル医薬品事業を展開している製薬企業の利益の源泉を脅かすこととなる。しかも、「後続品としての新薬の開発が思うように進んでいない」とも言われ、「2010年問題」として取りざたされている。

医薬の研究開発は、疾患と関連の深い体内物質(標的タンパク質)を同定した後、その働きを制御する化合物を、一般には、既知の化合物ライブラリから探し出し、合成化学者が手を加えて新しい物質に改良していくという過程を経る。したがって、その探索範囲は化合物ライブラリと合成化学者の経験に強く依存し、これが、新しい物質(新薬)の創出を難しくしている理由の一つと考えられる。

医薬研究開発の一般的な流れを図-1に示した。数百万件の化合物ライブラリからたった一つの医薬品が生み出されるまでに、10年以上の時間と数百億円のコストがかかると言われている。新規物質が作れたとしても、「薬効が出ない・毒性や副作用が大き

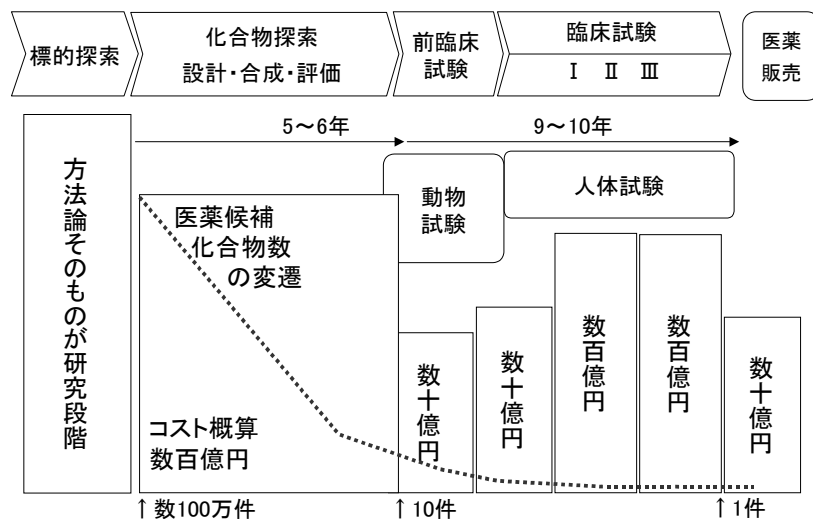


図-1 医薬研究開発の一般的プロセス
Fig.1 Traditional flow of drug discovery.

い」などの理由で、ほとんどの医薬候補化合物が途中で脱落してしまう。「薬効・毒性・副作用がなるべく早い段階で正確に予測できれば…」と誰もが考えるが、生体の多様性と意外性は、これを許してくれない。医薬品の巨大な利益の背景には、このようなリスクが厳存している。

IT創薬の中核技術

● 標的探索

医薬研究の最初の重要なステップは、どの物質が、体内のどこで、何と、どのように反応すると、どのような現象が生じるかを体系的に把握し、これを疾患と関連させて、最も効果的な手段を案出することである。このように書くとは簡単であるが、生体の反応は一目で体系的にとらえられるほど単純ではない。世界中の科学者たちが、長年にわたって積み重ねてきた、動物実験を中心とする地道な仮説・検証の成果を読み解いて新たな仮説を立て、実験による検証を繰り返さなければならない。この作業は、量的にも時間的にも膨大なものとなるために、ITを駆使することにより科学者を支援する技術確立することが望まれてきた。

著者らは、NCBI (National Center of Biotechnology Information, US) が運用している医学文献データベースなどから、物質の相互作用情報や疾患との関連性を精度よく自動抽出する「テキストマイニング技術」⁽²⁾を確立し、動的パスウェイ解析ソフトウェア“P2P Inspector”⁽³⁾の販売を開始した。本ソフトウェアは、2007年現在で、約1700万件登録されている医学文献から400万件以上の相互作用情報を自動抽出し、研究目的に応じて情報を選別・関連付けることで、生体内反応の体系的な理解を支援する。

これにより、膨大な量の文献を読むことなく、同時に、個々の文献だけからでは読み取れない複雑な関連をも視覚的にとらえることで、独自の創薬コンセプトが効率良く構築できるようになった。さらに、既知の副作用についても、ある程度想定できるようになった。もちろん、新しい仮説は、実験によって検証される必要がある。

● 化合物の設計

標的として同定されたタンパク質の働きを制御することで、疾患の発症や進行を抑えることができる。

これが医薬の基本的な働きの一つで、花粉症のパンフレットなどでおなじみの「鍵と鍵穴の関係」がよく知られている。アレルギーに関連するタンパク質の反応性の高い部分(鍵穴)に原因物質(鍵)が結合すると、かゆみを誘発する物質が出てくるので、原因物質よりも早く、強くタンパク質に結合して鍵穴をふさいでしまう物質ができれば、花粉症薬となり得る。

IT創薬では、タンパク質や化合物の3次元立体構造情報(各原子の座標など)と分子シミュレーション技術を駆使し、コンピュータ上で、仮想的な未知物質を含めた化合物を設計する。とはいえ、理論的に 10^{26} 個以上もあると試算される化合物を、いかに効率的かつ効果的に設計するかは、やはり、一筋縄ではいかない。

著者らは、医薬を構成する分子を部分構造に分解し、さらに、これらを抽象化した部品として扱うことによって、少数の抽象部品の組合せで膨大な組合せを探索する技術OPMF (Optimum Packing of Molecular Fragments)⁽⁴⁾を確立した。個々の抽象部品について標的タンパク質と結合しやすい安定位置を求め、複数の抽象部品をつなぎ合わせることで化合物の骨格構造を形成し、最終的に具体的な原子への置換を施して現実の世界に引き戻すという画期的な手法である。設計の途中では、目的に応じて複数の分子シミュレーション手法を使い分け、医薬としての妥当性も考慮して、医薬候補化合物を選別している。

これにより、標的タンパク質との結合の様子を原子レベルで確認しながら、仮想的には化合物空間を網羅探索し、最終的には数100~数個の医薬候補として絞り込めるようになった。

● 薬効の予測

設計した化合物がどの程度効くかを精度良く予測できれば、実際に合成するための意思決定に貢献できる。しかし、「薬効が高い」とは「低濃度で強く反応する」ということであり、ほとんど水のような状態での反応を精密に予測することは、これまた極めて困難である。

著者らは、分子動力学(MD)シミュレーションを用いて、この課題を克服する手段MAPLE CAFEE (Massively Parallel Computation of Absolute Binding Free Energy with well

Equilibrated System)⁽⁵⁾を実現し、販売を開始した。反応に関与するタンパク質、化合物、水について、すべての原子の原子間力、静電力、エントロピーのエネルギー項への寄与などを厳密に計算するために、単一のMD計算では何十年もかかる計算を、大量同時MD計算と統計的推定とで置き換えることで、現実的な時間で計算可能とした。数千個のジョブを必要とするこの計算は、大規模なPCクラスタ環境と効率的なジョブ管理機構によって実現されている。

これにより、実際に合成・評価した値に匹敵する精度で結合強度が予測できるようになった。ほかの手法が類似化合物間の相対的な強度傾向を測るのにとどまっているのに対し、本手法は類似化合物の有無に関係なく結合強度の絶対値が高精度に算出できるところに特色がある。IT創薬で新規化合物を設計するために必須となる、重要な技術である。

IT創薬の実践

著者らは、手法の実用性を実証するために、構造や活性値が公表されている表-1に示す既存薬の再現を試みた。その結果、図-2に例示したように、すべての既存薬について、実測された結晶構造と非常によく一致する構造が創出できることを確認した。

これにより、性質の異なるタンパク質であっても本手法が適用できることが示せた。さらに、既存薬とは異なる構造で同程度の活性を持つと予測される化合物も見出した。つまり、新規化合物が設計できるだけでなく、既存薬を改変することもできるとい

表-1 再現実験対象の既存医薬

既存医薬	対象疾患	標的タンパク質
Gleevec	白血病	Bcr-Abl
Iressa	肺癌	EGFR
Viagra	ED	Phosphodiesterase5
Kaletra	HIV	HIV Protease

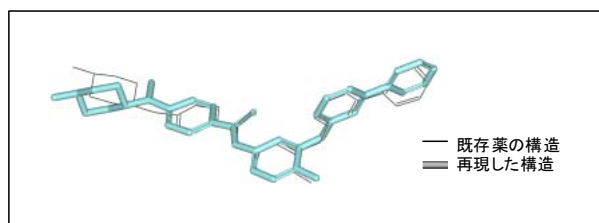


図-2 既存医薬Gleevecの再現例
Fig.2-Reproduction of Gleevec.

うことを意味している。この特性は、冒頭に述べた2010年問題の解消策として検討するに値すると考えている。

今後の方向

著者らのグループでは、現在、アレルギー疾患、乳癌、生活習慣病に関する創薬プロジェクトを進めている。

アレルギー疾患向け創薬プロジェクトは、化合物合成・評価試験・動物実験が行えるベンチャーとの共同事業として進めている。標的タンパク質に関しては既存薬が存在しておらず、多くの製薬企業の強い関心をひいている。

乳癌向け創薬プロジェクトは、自主研究として進めている。承認された医薬品はまだないものの、先行開発薬が5種類公開されているので、差別化ポイントを明確化していく必要がある。

生活習慣病向け創薬プロジェクトは大学との共同研究として進めている。当プロジェクトの標的は、前述のP2P Inspectorを用いて著者らが同定した新規性の高いタンパク質である。大学で標的としての妥当性を検証し、結晶構造解析を経た後、化合物設計に着手する予定である。

富士通は、1983年以来、計算化学ソフトウェアパッケージの開発・販売を続けてきた。今回紹介したIT創薬は、この間に醸成された人材およびノウハウの蓄積があって初めて実現できた、深みのある技術の集大成である。

今後は、ソフトウェア/ハードウェアの販売にとどまらず、実験パートナーとのアライアンス（共同研究や共同事業）そのもののビジネス化や、自ら設計した化合物のランセンシングなど、知財ビジネスの方向にも進みたいと考えている。

む す び

著者らは、コンピュータを活用することで医薬研究にブレークスルーをもたらし、科学と産業の橋渡しとして直接あるいは間接的に社会貢献することをミッションとしている。また、実験を中心とする研究者の方々にもコンピュータの有効性が理解され、研究加速に役立てれば至上の喜びである。

参考文献

- (1) 大阪大学臨床医工学融合研究教育センター：2007 Global COE program.
<http://www.mei.osaka-u.ac.jp/gCOE/index.html>
- (2) S. Kinoshita et al. : BioCreAtIvE Task 1A : entity identification with a stochastic tagger. *BMC Bioinformatics* 6 (Suppl. 1) : S4, 2005.
<http://www.biomedcentral.com/1471-2105/6/S1/S4>
- (3) 富士通：P2P Inspector.
<http://software.fujitsu.com/jp/p2pinspector/>
- (4) 「構造に基づく薬の設計法 (SBDD) の進歩」 + ソリューションガイド 2007年度版. (2007年3月16日編集：神沼二真 発行：CBI学会).
http://www.cbi.or.jp/cbi/advertise/ad_solutionSBDD.html
- (5) H. Fujitani et al. : Direct calculation of the binding free energies of FKBP ligands. *J. Chem. Phys.*, 123, 084108 (2005).

