

## [キーノート：分子コンピューティングと分子認識]

Columbia 大学化学科の Richard Friesner 教授から彼が共同設立した Schrödinger 社との最近の共同研究成果が報告された。内容は同教授が開発した Structure-Based Drug Design のためのソフトウェアの改良とその応用についての報告であった。現在、ほとんどの製薬企業は標的蛋白質が既知あるいはモデリングが可能な場合の分子設計戦略として、ドッキングによる Virtual Screening ないし分子シミュレーションを取り入れている。その成否は用いるソフトウェアの性能（精度と速度）に大きく依存すると言って過言ではない。すなわち、蛋白質側の構造予測とドッキングプログラムによるリガンド分子の結合状態の予測と結合エネルギーの評価がそれにあたる。彼らがドッキングと評価技術に関して過去数年間、改良に取り組んだ結果、著しく進歩した点として、1) 評価関数 (Scoring)、2) サンプリング法、3) ドッキング法と induced-fit が顕著なときの蛋白質構造の予測技術の融合の3つをあげている。評価関数の改良では分子認識の面で新たに “hydrophobic enclosure” と呼ぶ概念をパラメータ化し導入した。リガンドが蛋白質と結合する際の重要な原動力は疎水性領域に存在する水分子のリガンドによる置換であり、この効果を定量的に見積もるパラメータを評価関数に加え、大幅な改善が見られたと言う。更に、結合自由エネルギーに大きく貢献する水素結合 (“Special” Hydrogen Bonds) を検出し付加的なエネルギー項として追加している。受容体として Kinase を中心に 15 種の蛋白質構造を用い、ドラスティックな性能の改善が示された。p38 MAP Kinase を用いた Virtual Screening が事例として紹介されたが、ここで彼がとった一連の方法はそのまま医薬分子設計に携わる研究者の標準的なアプローチとして参考になったに違いない。講演の後半は蛋白質構造のモデリングソフトウェアとドッキングプログラムを用いて induced-fit が観測される受容体へのドッキング問題への取り組みが紹介された。事例の一つとして HERG イオンチャネルのホモロジーモデリングとその代表的リガンドの結合活性の相関が示されたが、阻害剤 Sertindole とその誘導体 4 分子の  $IC_{50}$  とドッキングスコア (XP Glide Score) の相関は驚くべきものであった。

同種のモデリングソフトウェアが轟く中で、彼の開発した Structure-Based Design のためのソフトウェアが最近、国内外の製薬企業に数多く導入され続けているのはやはりその高い性能とそれを使った研究者の評価の故であろう。

(大日本製薬株式会社 藤原 巖)