

ポスト「京」重点課題解説

創薬とスパコン

新しい薬を生み出すには化学合成や動物での実験が必要です。でも、その前にスパコンの出番があります。薬の設計にスパコンがどのように役立つのか、ポスト「京」では何が計画されているのか、ご紹介しましょう。

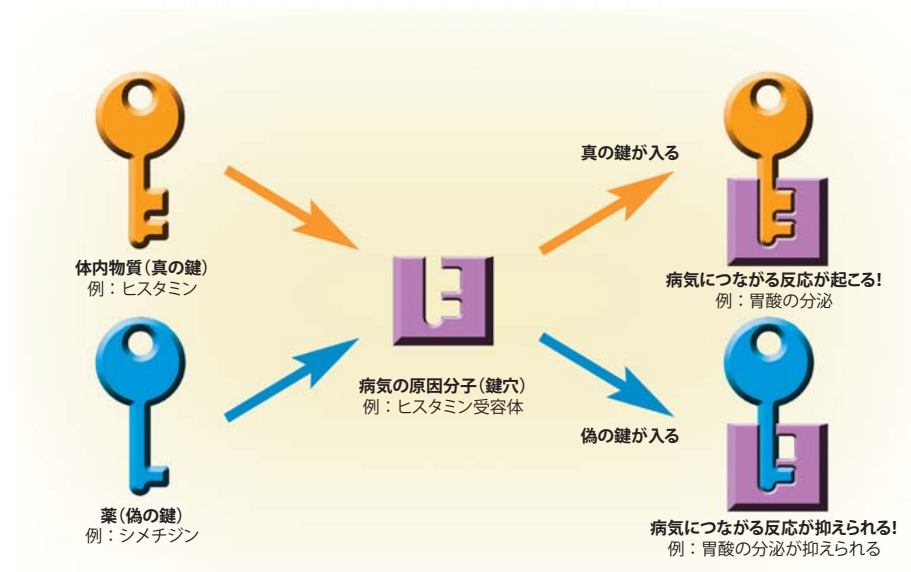
関連する課題：

重点課題(1)生体分子システムの機能制御による革新的創薬基盤の構築

薬はどのようにつくられるのか

病気になったとき、私たちの体の中では、病気の原因になる分子（おもにタンパク質）が活発に働いています。薬は、病気の原因分子に結合し、その働きを抑えます。薬と病気の原因分子の関係は、鍵と鍵穴の関係に似ており、最近の薬は、鍵穴をふさぐという方針で設計されています。

薬の設計は、まず、病気の原因となる分子を明らかにし（①ターゲットの決定）、それと結合する化合物を探し（②ヒット化合物の探索）、結合するものが見つかったら、それを、薬効、安定性、安全性などの面でよりよいものにしていく（③リード化合物の最適化）という順に進みます。



鍵と鍵穴

薬がなぜ効くのかは、病気の原因分子を「鍵穴」、そこに入る化合物を「鍵」にたとえるとわかりやすい。例えば、胃潰瘍の薬であるシメチジンは、ヒスタミン受容体という原因分子の鍵穴に入る。本来、この鍵穴にはヒスタミン（真の鍵）が結合し、胃酸の分泌を促すが、胃酸が分泌されすぎると胃潰瘍につながる。シメチジン（偽の鍵）は、ヒスタミンより先に鍵穴に入るので、ヒスタミンが結合できなくなり、胃酸の分泌が抑えられる。



薬の開発プロセス

リード化合物が最適化されたあと、動物やヒトでの試験が行われる。1つの薬を開発するのに、11～15年の歳月と、1000億円程度の費用がかかると言われる。

従来、薬の設計は細胞や動物などを使った実験によって行われてきましたが、コンピュータの中で分子の形や結合を計算する方法の進歩により、1990年代には、計算の力を借りて開発された薬が上市されるようになりました。現在では、計算は、薬の開発にとって欠かせない要素技術となっています。

鍵穴をふさぐ化合物を計算で探す

現在、製薬現場で計算がもっとも活躍しているのは、「②ヒット化合物の探索」の段階です。

実験では、非常に多くの種類の化合物を集めておき、専用の自動化装置で原因分子と化合物を次々に混ぜて、結合するかどうかを調べます。これをハイスループット・スクリーニングと呼びます。

この操作を計算で行うのが、バーチャル・スクリーニングです。コンピュータの中に、原因分子の鍵穴の形をつくっておき、そこに化合物を当てはめる「ドッキング法」によって、鍵穴にちょうど合う化合物を探します。

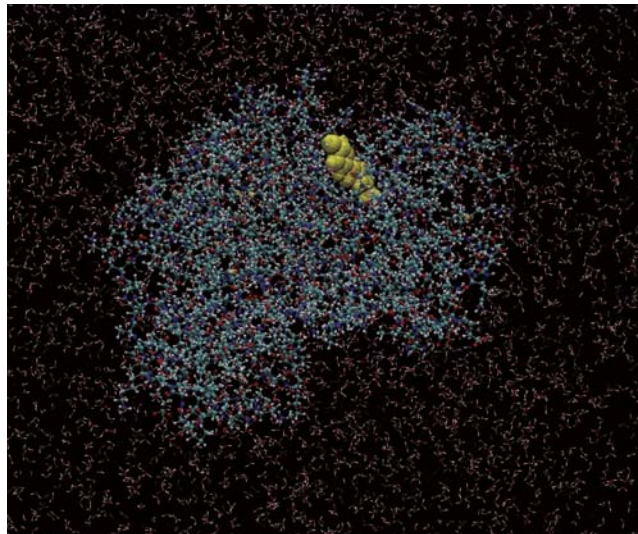
ドッキング法の最初のソフトウェアは、アメリカのクンツらが1982年に開発したDOCKです。その後、さまざまな原理によるソフトが開発され、現在では、製薬企業もこれらのソフトを利用してバーチャル・スクリーニングを行っています。

ハイスループット・スクリーニングは、設備と人手と時間が必要で、実際に集めた化合物しか調べることができない(せいぜい数万種)のに対し、バーチャル・スクリーニングなら、低コスト・短時間ですみ、データベースにある化合物をすべて調べることができます(数百万～数千万種)。

計算で候補化合物をブラッシュアップ

「③リード化合物の最適化」の段階は、おもに実験で行われています。ヒット化合物の構造を少し変えたものを実際に合成しては、それがより強い効果をもつかを調べます。

計算では、バーチャル・スクリーニングで得られたヒット化合物と原因分子の結合の強さを、②の段階よりも精密に計算することが必要になります。ドッキング法では通常、原因分子の構造は動かさず固定されているが、そこに入る化合物は変形可能だとし



京で行われた分子動力学シミュレーションの例(画像提供：京都大学奥野恭史教授)
CDK2という酵素(がんの原因分子の1つ)に化合物(黄色)が結合するようすを計算した(本来は動画)。酵素の周りに広がっているのは水分子。

て、計算を行います。しかし、体の中では、原因分子の構造はつねにゆらゆらと動いており、化合物との結合の際に構造が変わることもよくあります。こうした効果を無視しては、結合の強さを正確に見積もることが難しいのです。

そこで、分子動力学(MD)シミュレーションという方法が使われます。これは、分子をつくっている原子を1つずつ、ニュートンの運動方程式に基づいて動かしていくものです。1983年にアメリカのカープラスらが、生体分子を扱うのに適した分子動力学法のソフトウェアCHARMMを開発して以降、さまざまなソフトが開発されています。

しかし、分子動力学法では、原因分子をつくっている何万もの原子を1個ずつ動かしていくので計算量が非常に多くなります。また、体の中では、原因分子は水に取り囲まれているのですが、水分子も入れるとさらに計算量が増えるという問題もあります。

しかし、「京」では、原因分子と化合物に加え、周りの水分子も含むすべての原子についての分子動力学計算を行うことができました。5種類のタンパク質(病気の原因分子)に、それぞれ10種類程度の化合物が結合するようすを計算し、いちばん強く結合するものを予測したところ、正答率は50%以上になりました。この結果は、計算能力の高いスパコンで、ふんだんに分子動力学計算を行えば、最適なリード化合物を予測できる可能性を示しています。

薬の開発期間短縮への貢献が期待されるポスト「京」

ポスト「京」では、より「長時間」の分子動力学シミュレーションを「大規模」に行い、リード化合物の最適化に貢献することをめざします(重点課題(1)のサブ課題C 創薬ビッグデータ統合システムの開発)。

「長時間」とは、分子を動かす時間を「京」の10マイクロ秒から1ミリ秒程度にまで延ばすということです。これにより、結合の強さをより正確に計算できるようになると期待されます。一方、「大規模」とは、原因分子と化合物の組み合わせを1週間に数万通り計算するということです。これにより、化合物が別の分子に結合したり(副作用の可能性)、想定していなかった原因分子に結合する(別の薬効の発見)のが見つかるとかもしれません。

ポスト「京」では、これらのシミュレーションを、製薬企業の実際の薬の設計に使ってもらう計画です。その一方で、製薬企業が取り組むには難しい、新しいタイプの薬の設計にも取り組みます。

薬の開発は計算だけで行えるわけではありませんが、開発のスピードを上げるのに欠かせない最先端技術の1つとして、ポスト「京」は今後、重要性を増していくことでしょう。