

創薬と超高速コンピュータ

大正製薬株式会社
北村一泰



医薬品*の研究開発プロセス



- ・標的分子探索

- ・スクリーニング系構築
- ・HTS
- ・リード化合物の創出

- ・リード化合物の最適化
- ・動物での薬効確認(POC)

- ・開発候補物質の選択

- ・GLP試験

- ・薬物動態の把握(単回と反復)
- ・安全性の確認(単回と反復)
- ・薬効確認(POC)
- ・用量反応性の確認
- ・最適投与量の決定
- ・既存薬・プラセボとの比較
- ・長期安全性の確認

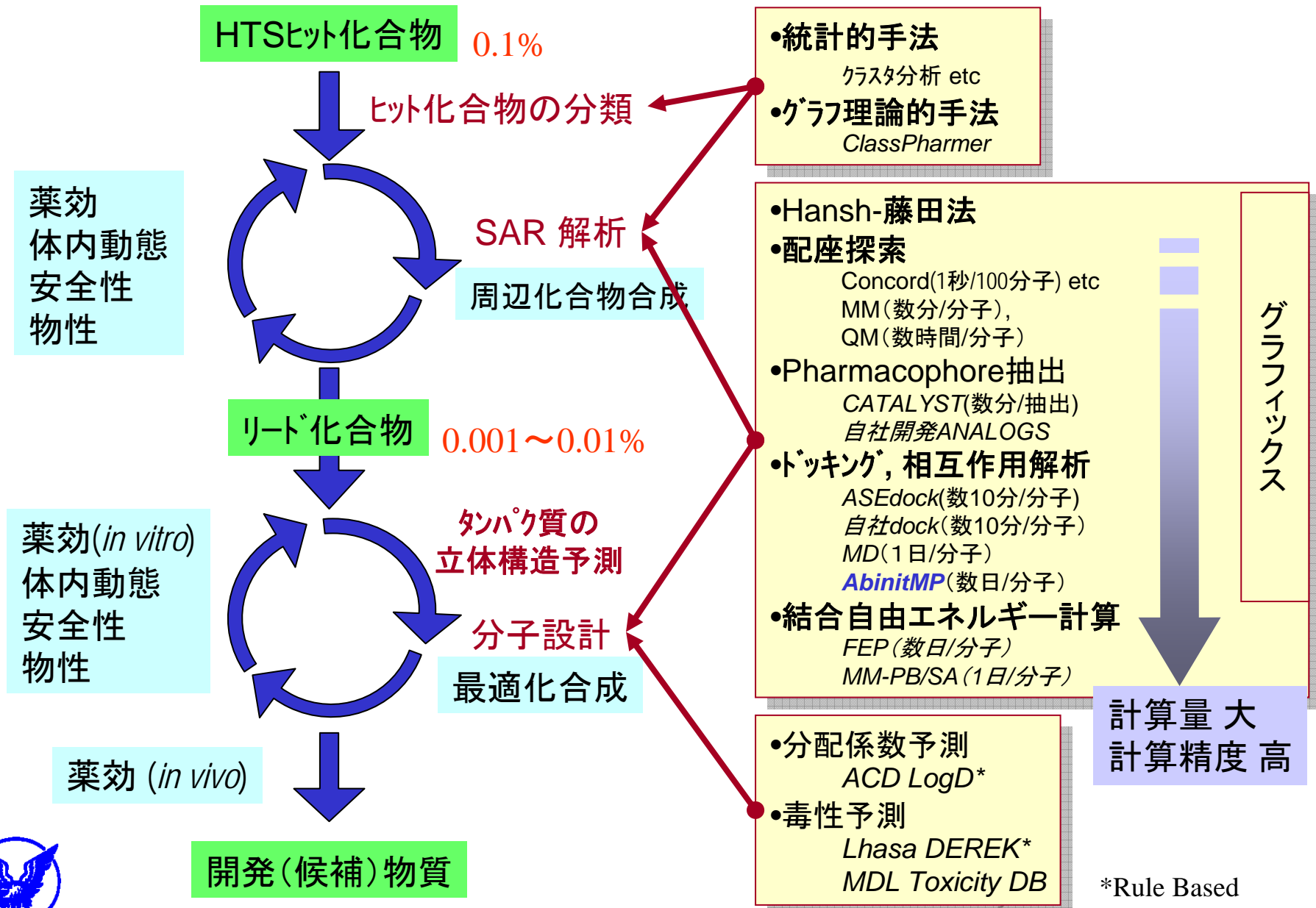
*低分子医薬品



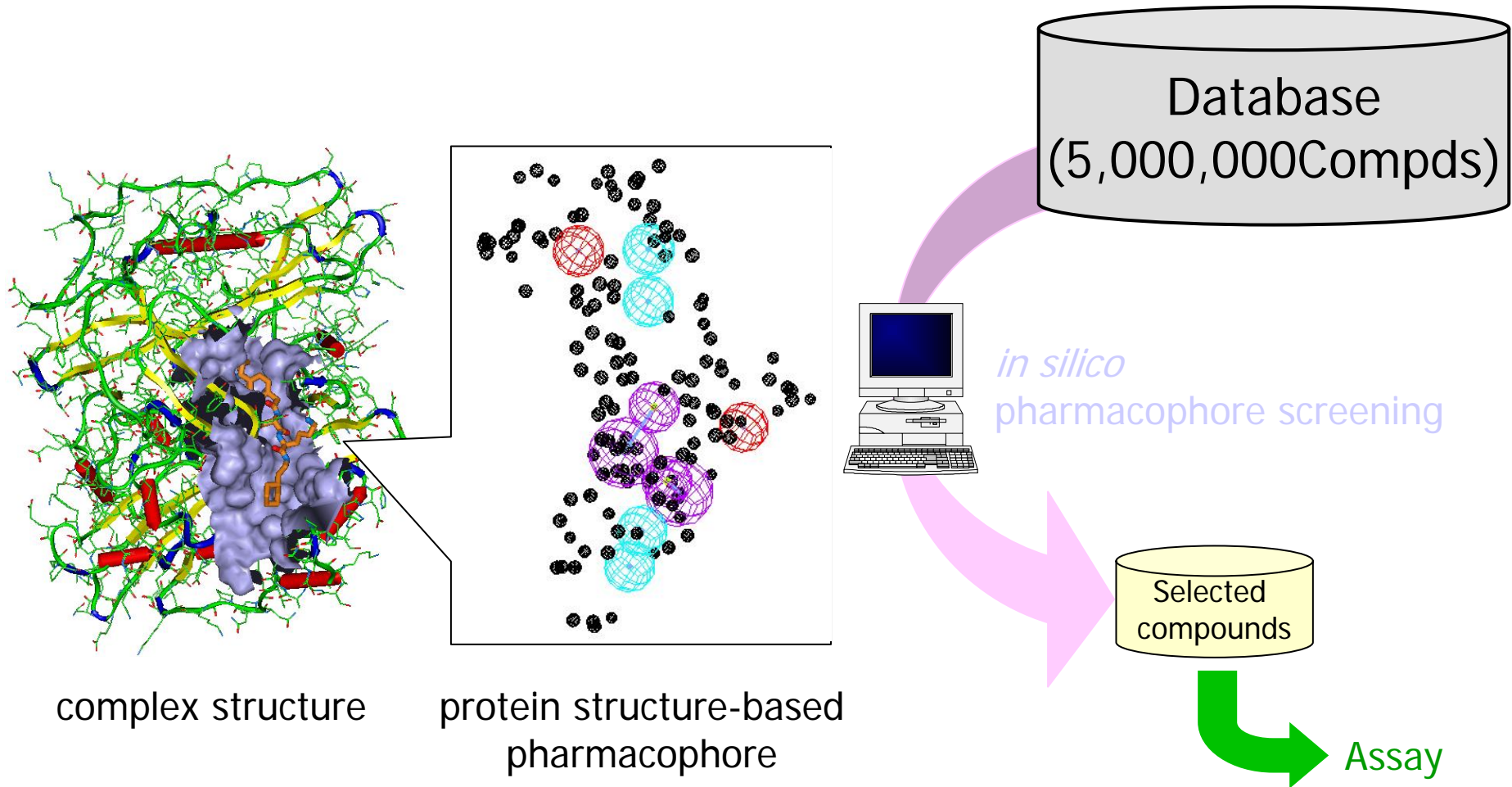
創薬における 分子シミュレーションの現状



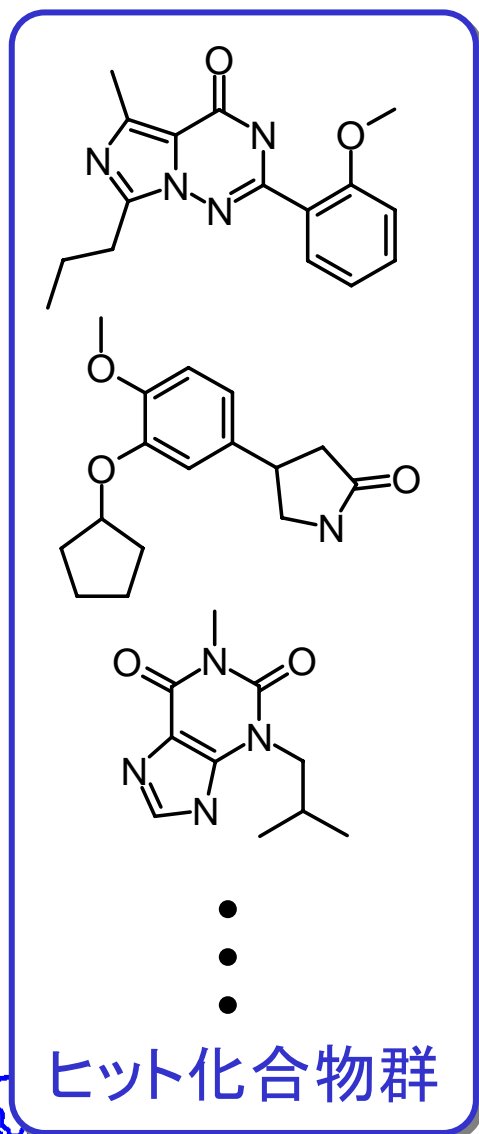
HTSヒットから開発(候補)物質を得るまでの 計算化学のかかわり(現状)



3Dファーマコフォアスクリーニング

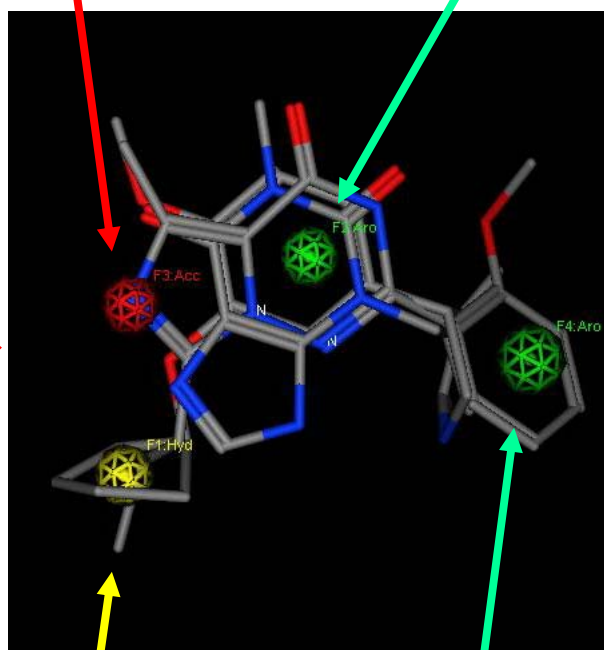


活性発現に必須な官能基の抽出と空間配置の推定



Hydrogen Bond Acceptor

$\pi - \pi$

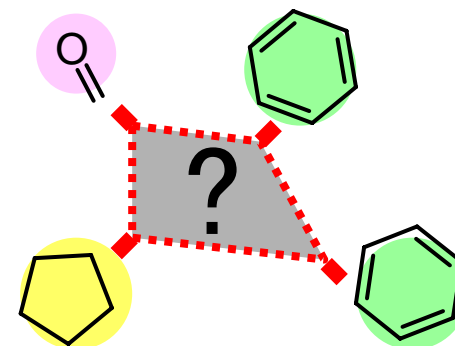


Hydrophobic
/Aliphatic

Hydrophobic
/Aromatic

Hydrogen Bond
Acceptor

$\pi - \pi$

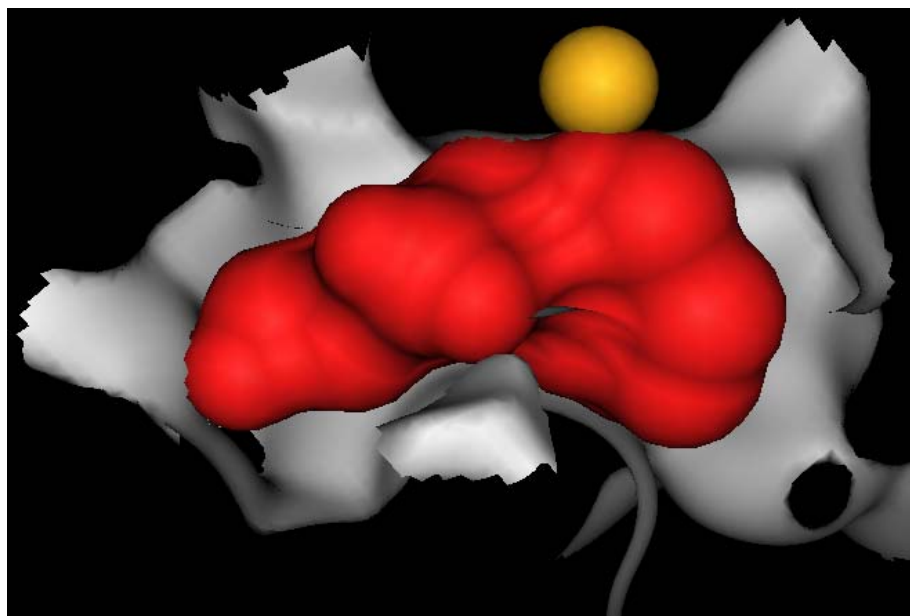


Hydrophobic
/Aliphatic

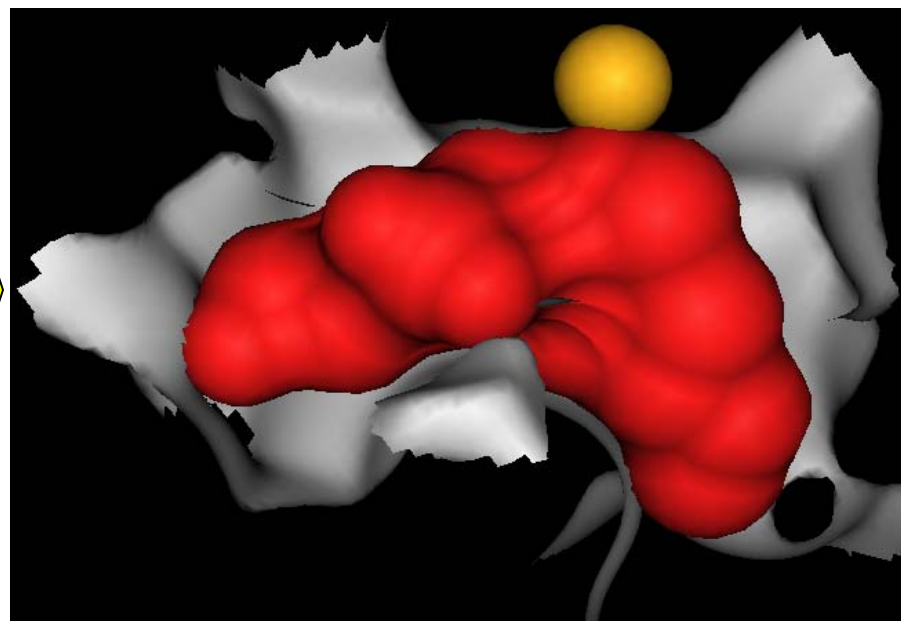
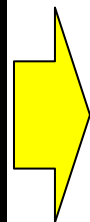
Hydrophobic
/Aromatic

官能基を結ぶ骨格
を考える

リード化合物の創出(成功例)



基質のC末部分2残基の結合様式を示す
化合物を探した(1600nM)

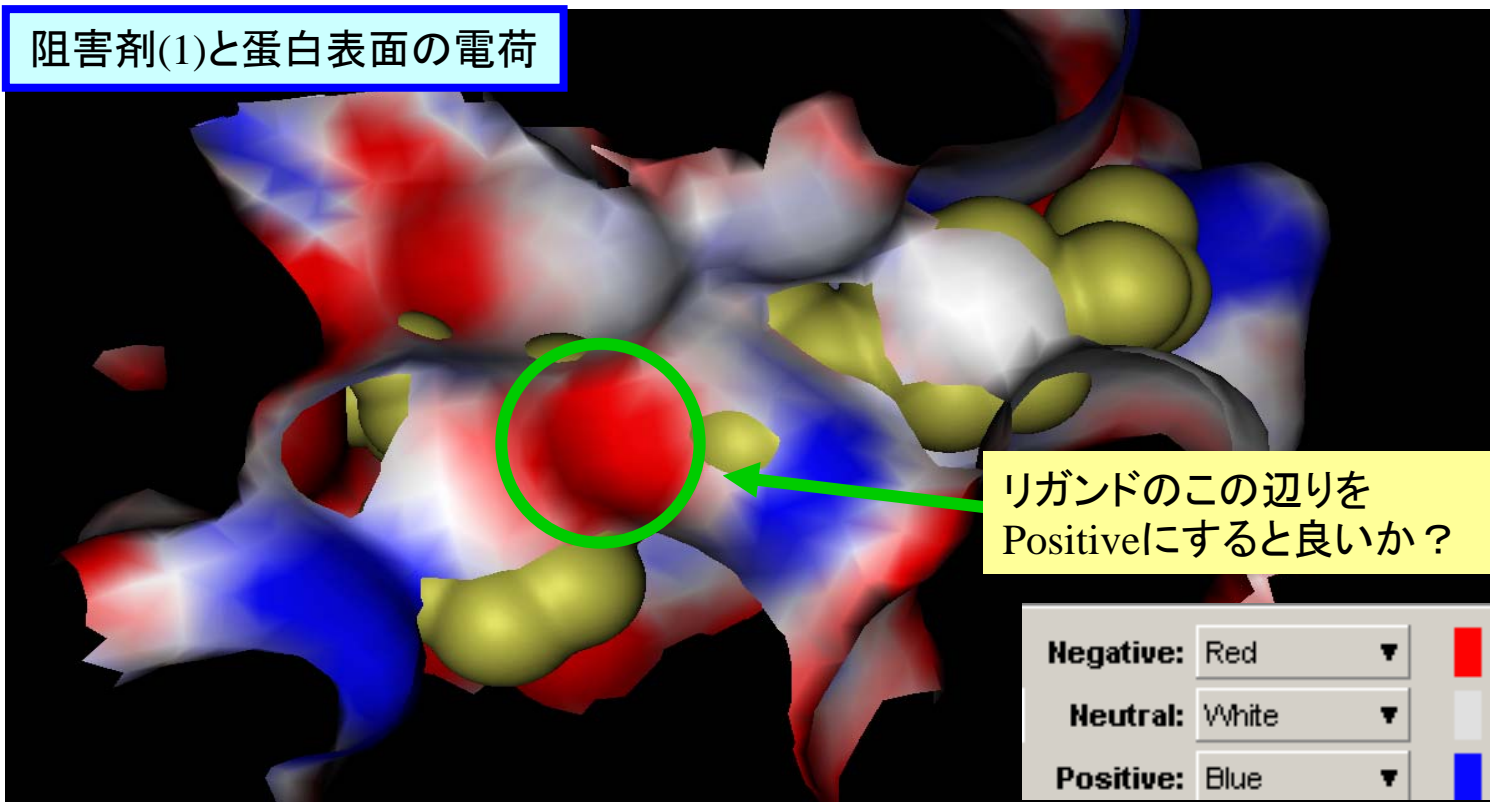


C末から4番目の残基の結合様式を示す
疎水基を導入した(117nM)

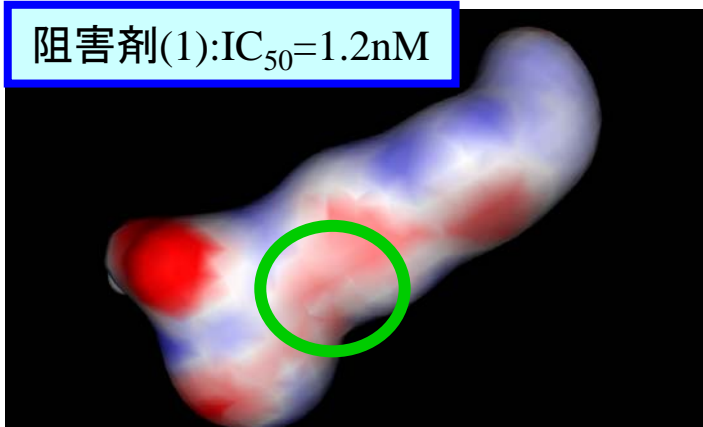


リード化合物の創出(失敗例)

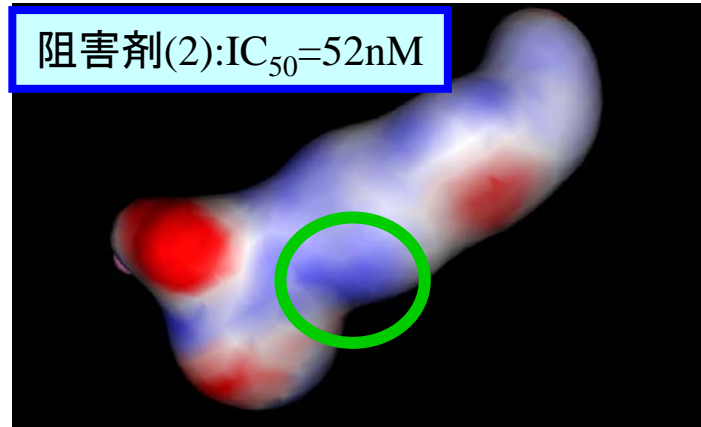
阻害剤(1)と蛋白表面の電荷



阻害剤(1): $IC_{50}=1.2nM$



阻害剤(2): $IC_{50}=52nM$

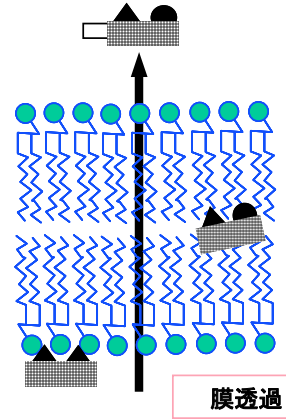
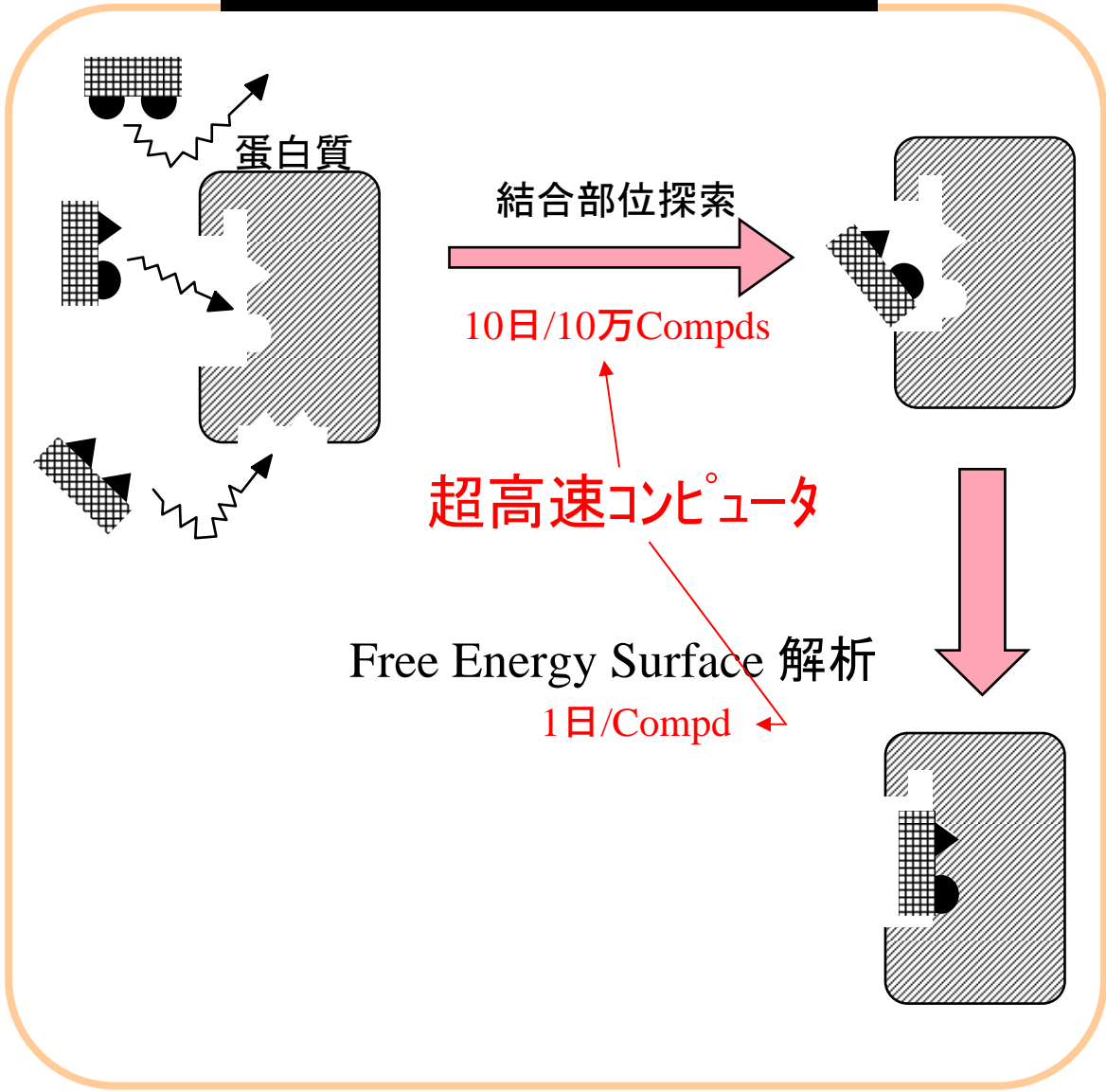


創薬における

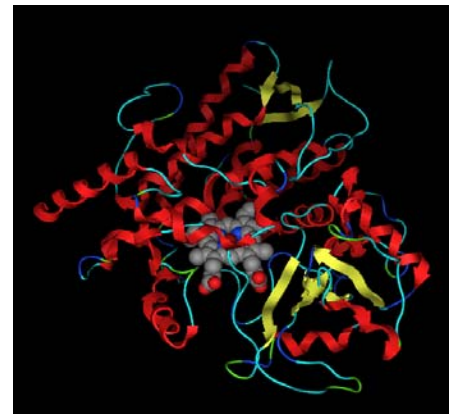
分子シミュレーションの**将来**



in Silico HTS 概念図



膜透過自由エネルギープロファイル
1日/Compd

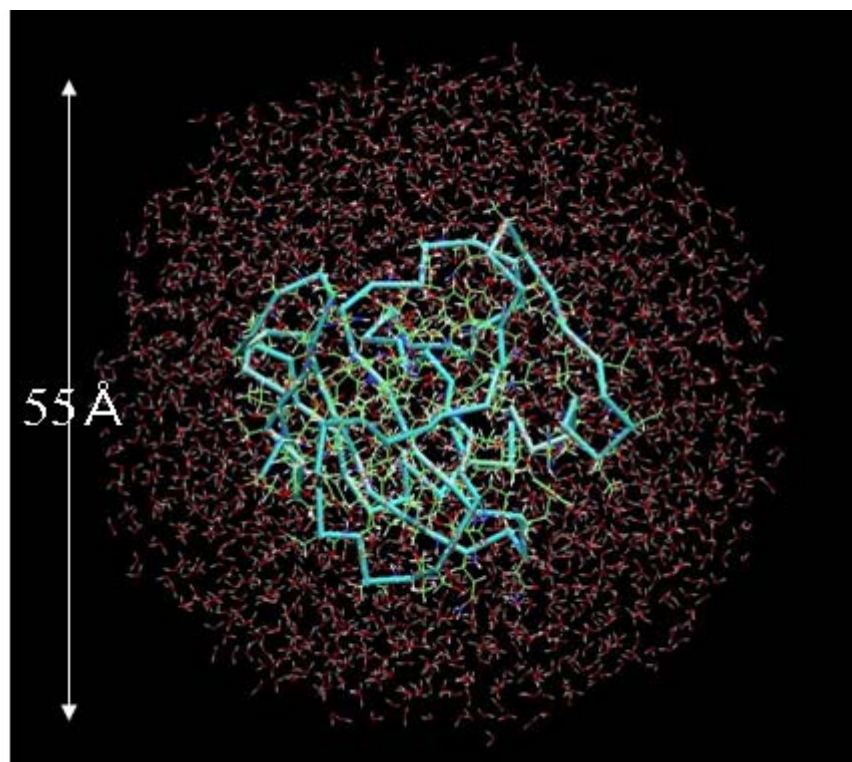


肝代謝:CYP相互作用解析
1日/Compd



MDエンジンの開発

1992年当時 コンピュータの演算速度は現在の1/1000(数MFLOPS)
水中で生体分子のシミュレーションが行われるようになったが、
クーロン力は10Å程度でカットオフしなければシミュレーションにならなかった。



10000原子、100ピコ秒 (dt=0.002)
カットオフなし: 512日
8Åカットオフ: 13日

クーロン力カットオフなしで
MDシミュレーションをするには

↓
コンピュータの高速化

↓
MD専用コンピュータの開発

2002年現在

10000原子、1ナノ秒 (dt=0.002)
MD EngineII C: 0.5日



結合部位探索シミュレーション

現在

1化合物: 10ns

計算時間: 10日

0.2TFLOPS (MDEngine)



将来

計算時間: 0.01日

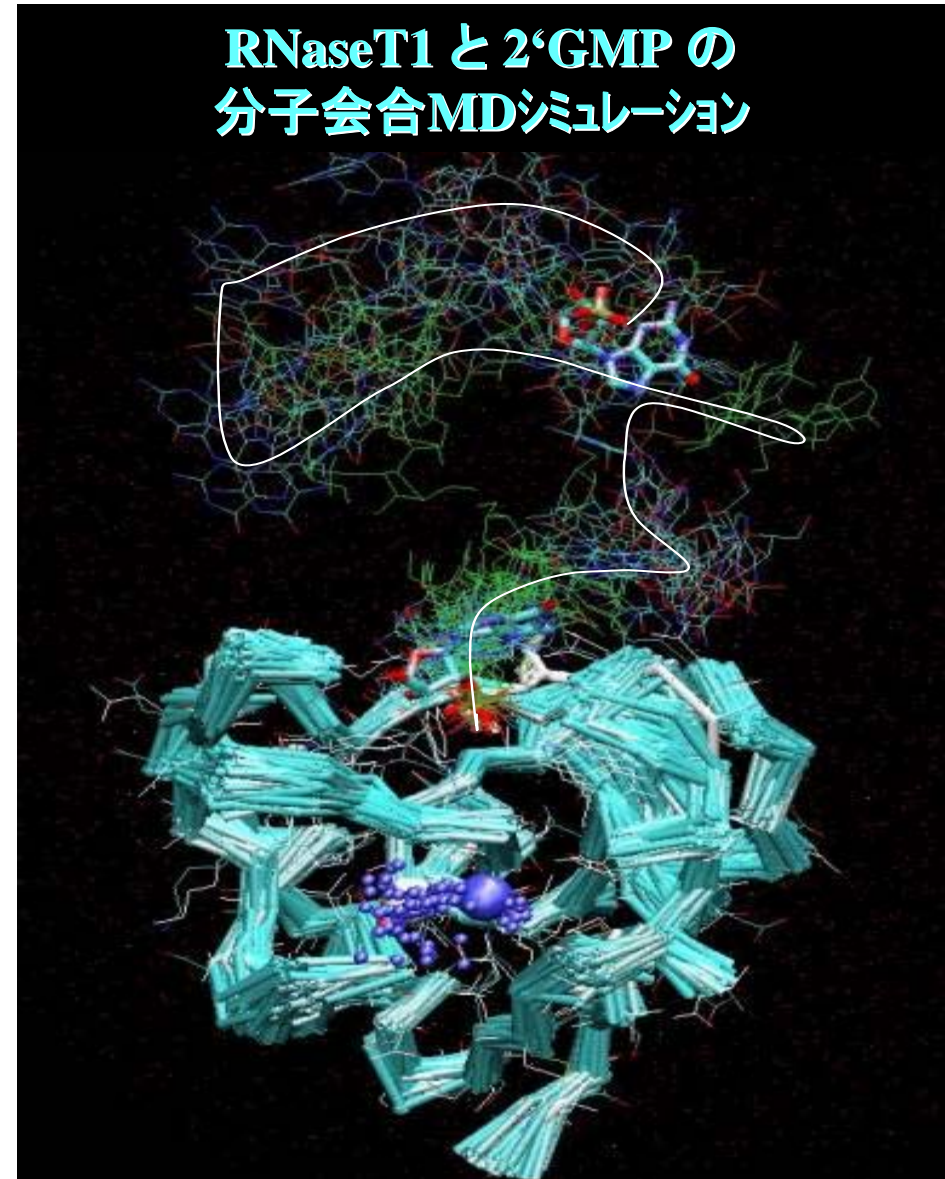
2.0PFLOPS (ペタコン)



10並列 & 1ヶ月

100,000化合物

RNaseT1 と 2'GMP の
分子会合MDシミュレーション



Free Energy Surface 解析

現在 1年 / Compd
経験的相互作用関数



将来 1日 / Compd
ab initio 相互作用関数

エクサコン
 10^{18}



エクサ (10^{18}) コンピュータ

開発費、開発期間、...

汎用計算機 >>> 分子軌道法専用計算機



HTSヒットから開発(候補)物質を得るまでの 計算化学のかかわり(将来)

