

フラグメント分割に基づく 高速な化合物プレドッキング手法の開発

指導教員 秋山 泰 教授
計算工学専攻
14M38400 柳澤 溪甫

創薬では、大量の候補化合物から薬になりうる化合物を選別する作業が日常的に行われている。このうちコンピュータによる予測を利用してコスト削減および開発期間の短縮を目指す「バーチャルスクリーニング」と呼ばれる手法が近年盛んに用いられている。中でも、タンパク質や化合物の立体構造情報を用いたドッキングシミュレーション（以下ドッキング）を行う SBVS（Structure-Based Virtual Screening）は標的タンパク質に対する既知の薬剤情報がなくても適用できる手法であり、創薬の現場で大きく期待されている。

一方で、ドッキングは標的タンパク質と化合物との最適な複合体構造の探索を必要とするが、相対的な 3 次元位置、回転および、化合物内部の結合の回転という多くの探索パラメータが存在するため計算コストが高く、大量の化合物すべてを評価することは困難な場合が多い。この問題を解決するため、化合物を何らかの方法でフィルタリングし、数を減らした化合物サブセットについてドッキングを行う、という段階的な手法が多く実践されている。しかし従来のフィルタリング手法は既知の薬剤情報を用いるため、SBVS と組み合わせた時に SBVS の利点が生かされないという問題が存在していた。

そこで本研究では、ドッキングに基づいた上で、化合物の部分構造を用いることでより高速にフィルタリングを行う手法（プレドッキング）を提案する。提案手法では、まず全ての候補化合物をフラグメントと呼ばれる内部に回転可能な結合を持たない部分構造に分割し、標的タンパク質とフラグメントとの間でドッキングを行う。このとき、フラグメントへの分割により回転自由度がなくなるため、ドッキングの最適化問題の探索パラメータが減少し、計算の高速化が可能となる。さらに、フラグメントのスコアから化合物のスコアを高速に計算する方法を検討することで、高速だが粗い探索を行うドッキングである Glide HTVS モードに比べ、提案手法は一般的なベンチマークデータセット（DUD-E）を用いた

ときに精度は劣るものの平均して約9倍の高速化を達成した。フラグメントごとのドッキング結果は化合物間で再利用が可能であるため、高速化率は評価対象の化合物数が多いほど高くなる。

また、現実の用途に基づいてフィルタリング後にドッキングを行った場合の速度や精度を評価することは重要であるので、ドッキング計算も含めたフィルタリング手法の評価を行った。その結果、提案手法は Glide HTVS モードに比べて精度が最大約 25%、速度が最大約 40%向上させるケースが存在することが示された。