

RD04

## GRID 技術を用いた創薬プラットフォームの構築

○中馬 寛<sup>1</sup>、長嶋 雲兵<sup>2</sup>

<sup>1</sup>徳島大学薬学部薬学科(〒770-8505 徳島市庄町 1-78)

<sup>2</sup>産業技術総合研究所グリッド研究センター(〒110-0015 台東区東上野 6-9-3 住友不動産上野 8号ビル 7階)

### 【緒言】

構造生物学の発展, ゲノム解析からの薬物受容体に関するデータの集積など, 創薬を取り巻く状況は変化してきている。この結果, 新しい実験技術に対応した新しい解析技術が要求されている。新たに必要な要素分野・技術は, 大規模精密分子科学計算, 分子情報科学とこれらを実現するための計算科学である。これにより, 薬物-受容体相互作用の電子・原子レベルの理解, 大規模データ処理に基づく新しいアプローチが可能となる。

### 【方法】

化合物構造・活性データ→ コンビナトリアル合成などによるライブラリー構築・デザイン→HTS → 種々の方法による定量的構造活性相関解析等によるデータマイニング→ 次の候補化合物出力→ 化合物構造・活性データが現在の創薬のサイクルの概要である。データマイニング, 構造候補出力, ライブラリーデザイン等での大量分子構造データ処理を行うのが創薬プラットフォームである。本研究では, このシステムのプロトタイプを用いて HIV プロテアーゼのファーマコフォアの同定および結合配座の推定とその妥当性の検証を目的とした評価を行った。

### 【結果】

X 線結晶解析により HIV プロテアーゼとの複合体構造が明らかにされている阻害剤から構造多様性の大きな阻害剤を選び, それらの3次元構造の探索から構造特性抽出を行い, ファーマコフォアの同定および結合配座の推定を行った。その結果, 阻害剤の2次元構造情報のみからファーマコフォアおよび結合配座を高確度で予測可能なことが示されている。現在 Grid 上で稼動する種々の分子科学計算の構築とともに, 統合創薬プラットフォームの構築を鋭意努力進めている。

以上の研究は, 科学技術振興調整費総合プロジェクトおよび科学技術振興事業団計算科学活用型特定研究推進事業に基づいて遂行されている。

おわり