

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6089829号
(P6089829)

(45) 発行日 平成29年3月8日(2017.3.8)

(24) 登録日 平成29年2月17日(2017.2.17)

(51) Int.Cl.

F I

G 0 6 F 17/50 (2006.01)

G 0 6 F 17/50 6 3 8

請求項の数 8 (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願2013-54667 (P2013-54667)
 (22) 出願日 平成25年3月18日 (2013.3.18)
 (65) 公開番号 特開2014-182423 (P2014-182423A)
 (43) 公開日 平成26年9月29日 (2014.9.29)
 審査請求日 平成27年10月7日 (2015.10.7)

(73) 特許権者 000005223
 富士通株式会社
 神奈川県川崎市中原区上小田中4丁目1番
 1号
 (74) 代理人 100107515
 弁理士 廣田 浩一
 (72) 発明者 谷田 義明
 神奈川県川崎市中原区上小田中4丁目1番
 1号 富士通株式会社内
 審査官 松浦 功

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬剤候補化合物の設計方法、設計装置、及び合成方法、プログラム、並びに記録媒体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造ベース薬剤設計方法を用いてタンパク質に適合する薬剤候補化合物の構造を設計する工程と、

前記薬剤候補化合物の安定構造を計算する工程と、

前記構造ベース薬剤設計方法を用いて設計された前記薬剤候補化合物の構造と、前記薬剤候補化合物の安定構造との平均自乗偏差を求める工程と、

安定構造の前記薬剤候補化合物と前記タンパク質との水素結合数を計算する工程と、

前記平均自乗偏差及び前記水素結合数を指標にして薬剤候補化合物を選択する工程とを含み、

前記選択する工程が、前記平均自乗偏差及び前記水素結合数にそれぞれ閾値を設けて、求められた前記平均自乗偏差がその閾値内であり、かつ計算された前記水素結合数がその閾値を超える場合に、設計された前記薬剤候補化合物を選択する工程である、

ことを特徴とする薬剤候補化合物の設計方法。

【請求項 2】

前記安定構造が、分子軌道計算を用いて計算される請求項 1 に記載の薬剤候補化合物の設計方法。

【請求項 3】

前記平均自乗偏差が、前記構造ベース薬剤設計方法を用いて設計された前記薬剤候補化合物の構造の重心と、前記薬剤候補化合物の安定構造の重心とを重ねて、前記薬剤候補化

合物の構造における原子（ただし、水素原子を除く。）と、前記原子に対応する前記薬剤候補化合物の安定構造における原子との距離の二乗和を計算することにより求められる請求項 1 から 2 のいずれかに記載の薬剤候補化合物の設計方法。

【請求項 4】

前記水素結合数を計算する工程が、分子動力学法を用いて行われる請求項 1 から 3 のいずれかに記載の薬剤候補化合物の設計方法。

【請求項 5】

コンピューターに、
構造ベース薬剤設計方法を用いてタンパク質に適合する薬剤候補化合物の構造を設計する工程と、

10

前記薬剤候補化合物の安定構造を計算する工程と、
前記構造ベース薬剤設計方法を用いて設計された前記薬剤候補化合物の構造と、前記薬剤候補化合物の安定構造との平均自乗偏差を求める工程と、

安定構造の前記薬剤候補化合物と前記タンパク質との水素結合数を計算する工程と、
前記平均自乗偏差及び前記水素結合数を指標にして薬剤候補化合物を選択する工程とを
実行させ、

前記選択する工程が、前記平均自乗偏差及び前記水素結合数にそれぞれ閾値を設けて、求められた前記平均自乗偏差がその閾値内であり、かつ計算された前記水素結合数がその閾値を超える場合に、設計された前記薬剤候補化合物を選択する工程である、
ことを特徴とするプログラム。

20

【請求項 6】

請求項 5 に記載のプログラムを記録したことを特徴とするコンピュータが読み取り可能な記録媒体。

【請求項 7】

請求項 6 に記載のコンピュータが読み取り可能な記録媒体と、前記記録媒体から前記プログラムを読み出して実行する CPU とを備えることを特徴とする薬剤候補化合物の設計装置。

【請求項 8】

薬剤候補化合物を設計する工程と、
設計された前記薬剤候補化合物を合成する工程とを含み、
前記薬剤候補化合物を設計する工程が、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の薬剤候補化合物の設計方法であることを特徴とする薬剤候補化合物の合成方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本件は、タンパク質との結合活性が高い薬剤候補化合物を効率的に設計する薬剤候補化合物の設計方法、及び設計装置、前記薬剤候補化合物の設計方法を用いた薬剤候補化合物の合成方法、前記薬剤候補化合物の設計方法を実行するプログラム、並びに前記プログラムを備えた記録媒体に関する。

【背景技術】

40

【0002】

近年、薬剤候補分子を実験的に探索するのに要する膨大な費用と労力を削減するため、各種の計算機によるシミュレーションが行われている。薬剤候補分子の探索とは、標的疾患（ターゲットとする疾患）に關与するタンパク質に対して強く相互作用する化合物（リガンド）を薬剤候補として探索することである。そこで、計算機によるタンパク質立体構造に基づく化合物のスクリーニングが活発に行われている。

【0003】

特に利用されている方法として、構造ベース薬剤設計方法（Structure - Based Drug Design, SBDD）が挙げられる（例えば、非特許文献 1 参照）。この方法は、標的タンパク質や受容体の立体構造情報に基づいた分子設計法である。

50

【 0 0 0 4 】

一般に、溶媒中での標的タンパク質と薬剤候補化合物との結合位置での結合反応は、(1) タンパク質の結合位置からの水分子の脱離(脱水和)、(2) 標的タンパク質及び薬剤候補化合物の構造の変化、(3) 薬剤候補化合物からの水分子の脱離、及び(4) 標的タンパク質と薬剤候補化合物との結合と考えられている。ここで、前記(1) ~ (3) は、エネルギー的には損をする事象であり、エネルギー的に得をするのは前記(4) の事象である。

【 0 0 0 5 】

従来の化合物の設計方法では、前記 S B D D などを利用し、標的タンパク質と薬剤候補化合物との結合後の構造を想定して、エネルギーが得する要因である静電相互作用、ファンデアワールス相互作用などを考慮するようにして行われている。

10

しかし、前記 S B D D を利用した従来の化合物の設計方法では、前記(1) ~ (3) の事象を考慮していないため、標的タンパク質に対して大きな結合活性を有する化合物を選択的に設計することが難しく、前記 S B D D のみでは薬剤候補化合物の絞り込みを十分に行うことが困難であるという問題がある。また、前記 S B D D のみでは多くの薬剤候補化合物が得られ、それらの薬剤候補化合物を合成及び評価するには、膨大な時間を要するという問題がある。

【 0 0 0 6 】

したがって、構造ベース薬剤設計方法を用いた薬剤候補化合物の設計を精度よくかつ効率的に行うことができる薬剤候補化合物の設計方法、及び設計装置、前記薬剤候補化合物の設計方法を用いた薬剤候補化合物の合成方法、前記薬剤候補化合物の設計方法を実行するプログラム、並びに前記プログラムを備えた記録媒体の提供が求められているのが現状である。

20

【 先行技術文献 】

【 非特許文献 】

【 0 0 0 7 】

【 非特許文献 1 】 The Process of Structure - Based Drug Design, A. C. Anderson, Chemistry & Biology, 10, 787 (2003)

【 発明の概要 】

30

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 8 】

本件は、従来における前記諸問題を解決し、以下の目的を達成することを課題とする。即ち、本件は、構造ベース薬剤設計方法を用いた薬剤候補化合物の設計を精度よくかつ効率的に行うことができる薬剤候補化合物の設計方法、及び設計装置、前記薬剤候補化合物の設計方法を用いた薬剤候補化合物の合成方法、前記薬剤候補化合物の設計方法を実行するプログラム、並びに前記プログラムを備えた記録媒体を提供することを目的とする。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 9 】

前記課題を解決するための手段としては、以下の通りである。即ち、
開示の薬剤候補化合物の設計方法は、
構造ベース薬剤設計方法を用いてタンパク質に適合する薬剤候補化合物の構造を設計する工程と、
前記薬剤候補化合物の安定構造を計算する工程と、
前記構造ベース薬剤設計方法を用いて設計された前記薬剤候補化合物の構造と、前記薬剤候補化合物の安定構造との平均自乗偏差を求める工程と、
安定構造の前記薬剤候補化合物と前記タンパク質との水素結合数を計算する工程と、
前記平均自乗偏差及び前記水素結合数を指標にして薬剤候補化合物を選択する工程とを含む。

40

【 0 0 1 0 】

50

開示のプログラムは、
コンピューターに、
構造ベース薬剤設計方法を用いてタンパク質に適合する薬剤候補化合物の構造を設計する工程と、
前記薬剤候補化合物の安定構造を計算する工程と、
前記構造ベース薬剤設計方法を用いて設計された前記薬剤候補化合物の構造と、前記薬剤候補化合物の安定構造との平均自乗偏差を求める工程と、
安定構造の前記薬剤候補化合物と前記タンパク質との水素結合数を計算する工程と、
前記平均自乗偏差及び前記水素結合数を指標にして薬剤候補化合物を選択する工程とを実行させる。

10

【0011】

開示のコンピュータが読み取り可能な記録媒体は、開示の前記プログラムを記録してなる。

【0012】

開示の薬剤候補化合物の設計装置は、開示の前記記録媒体を備える。

【0013】

開示の薬剤候補化合物の合成方法は、
薬剤候補化合物を設計する工程と、
設計された前記薬剤候補化合物を合成する工程とを含み、
前記薬剤候補化合物を設計する工程が、開示の前記薬剤候補化合物の設計方法である。

20

【発明の効果】

【0014】

開示の薬剤候補化合物の設計方法は、構造ベース薬剤設計方法を用いた薬剤候補化合物の設計を精度よくかつ効率的に行うことができる方法を提供できる。

開示のプログラムは、構造ベース薬剤設計方法を用いた薬剤候補化合物の設計を精度よくかつ効率的に行うことができるプログラムを提供できる。

開示のコンピュータが読み取り可能な記録媒体は、構造ベース薬剤設計方法を用いた薬剤候補化合物の設計を精度よくかつ効率的に行うことができる記録媒体を提供できる。

開示の薬剤候補化合物の設計装置は、構造ベース薬剤設計方法を用いた薬剤候補化合物の設計を精度よくかつ効率的に行うことができる装置を提供できる。

30

開示の薬剤候補化合物の合成方法は、構造ベース薬剤設計方法を利用した薬剤候補化合物の合成の時間を短縮できる方法を提供できる。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】図1は、タンパク質の一例を示す図である。

【図2】図2は、図1に示すタンパク質に適合する化合物として、S B D Dを用いて設計された化合物の構造を示す図である。

【図3】図3は、図2に示す化合物の安定構造を示す図である。

【図4】図4は、図1に示すタンパク質に適合する化合物として、S B D Dを用いて設計された化合物の構造を示す図である。

40

【図5】図5は、図4に示す化合物の安定構造を示す図である。

【図6】図6は、開示の薬剤候補化合物の設計方法の一例のフローチャートである。

【図7】図7は、開示の薬剤候補化合物の設計装置のハードウェア構成例である。

【発明を実施するための形態】

【0016】

(薬剤候補化合物の設計方法)

開示の薬剤候補化合物の設計方法は、構造設計工程と、安定構造計算工程と、平均自乗偏差計算工程と、水素結合数計算工程と、選択工程とを少なくとも含み、更に必要に応じて、その他の工程を含む。

【0017】

50

構造ベース薬剤設計方法 (Structure - Based Drug Design, SBDD) では、水素結合がなるべく多くなることを指針にして薬剤候補化合物が設計されることが多い。水素結合は、距離及び結合している角度に依存するため、距離は水素結合の条件を満足していても、角度が水素結合の条件を満足していない場合には、水素結合は形成されない。そのため、構造のわずかな違いが水素結合の有無に影響する。そのことが、構造ベース薬剤設計方法 (SBDD) による分子設計の困難さに繋がっている。即ち、設計者は水素結合が形成できるものとして設計を行っているにも関わらず、実際には分子の構造が (より安定な構造になるために) 少し歪み、標的タンパク質と設計した薬剤候補化合物との間に水素結合が形成できず、結合活性が良くならないことが非常に多い。これは、次のような場合に、より顕著である。

10

通常、前記 SBDD を用いて薬剤候補化合物を設計する際、6 員環などの芳香族炭化水素を構成している炭素原子を窒素原子に置換することで、標的タンパク質と薬剤候補化合物との間の水素結合の数を増やそうとする試みが行われる。この時、設計者は結合構造が変化しないものと仮定して設計を行うが、窒素原子置換による電荷移動の影響は大きく、設計分子の安定構造を大きく変化させることが多い。そのため、6 員環などの芳香族炭化水素を構成している炭素原子を窒素原子に置換することによって、安定構造においては設計構造に対して 6 員環が反転していることなどが起こりえる。

そのため、前記 SBDD を用いた設計分子の構造と安定構造とが一致しないことが多く、前記 SBDD での薬剤候補化合物の絞り込みの精度が低く、かつ効率的ではないことが多い。

20

【0018】

上記の一例として、前記 SBDD を用いて設計したある化合物の構造と、分子軌道計算で計算されたその化合物の安定構造とを対比する。

図 1 に標的となるタンパク質を示す。

図 2 及び図 4 に、図 1 に示すタンパク質に適合する化合物として、前記 SBDD を用いて設計された化合物の構造を示す。なお、図 2 及び図 4 は同一の化合物である。

図 3 及び図 5 に、分子軌道計算で計算されたその化合物の安定構造を示す。なお、図 3 及び図 5 は、同一の化合物である。

図 2 及び図 4 に示す化合物の構造と、図 3 及び図 5 に示す化合物の安定構造とでは、シクロヘキセンが反転しており、平均自乗偏差が大きいという結果が得られる。この化合物の場合、水素結合数は、同じ数である。この化合物の場合、タンパク質に対する結合活性に関しては、安定構造の化合物の方が、4 kcal/mol 良い結果となる。

30

このように、前記 SBDD を用いて設計された化合物の構造と、その化合物の安定構造とは一致しないことが多い。

【0019】

一方、開示の技術では、前記 SBDD を用いて設計した薬剤候補化合物の構造と、前記薬剤候補化合物について計算した安定構造とから平均自乗偏差を求め、また安定構造における前記薬剤候補化合物とタンパク質との水素結合数を求め、前記平均自乗偏差及び前記水素結合数を指標にして薬剤候補化合物 (例えば、標的タンパク質との結合活性の大きい薬剤候補化合物) を選択することから、薬剤候補化合物の絞り込みが精度よくかつ効率的に行うことができる。

40

【0020】

< 構造設計工程 >

前記構造設計工程は、構造ベース薬剤設計方法を用いてタンパク質に適合する薬剤候補化合物の構造を設計する工程である。

ここで、前記構造とは、立体構造を意味する。

【0021】

前記構造ベース薬剤設計方法 (Structure - Based Drug Design, SBDD) は、タンパク質の立体構造に基づく薬剤設計方法である。

前記 SBDD を行うためのソフトウェアとしては、特に制限はなく、目的に応じて適宜

50

選択することができ、例えば、O P M F (O p t i m u m P a c k i n g o f M o l e c u l a r F r a g m e n t s、富士通株式会社製)、P r i m e (シュレーディンガー社製)、D i s c o v e r y S t u d i o (アクセラリス社製)、S Y B Y L (トライボス社製)などが挙げられる。

【0022】

前記構造設計工程では、前記S B D Dを用いて多数の薬剤候補化合物の構造を設計することができる。

【0023】

前記構造設計工程では、設計される薬剤候補化合物とタンパク質との水素結合の数がより多い前記薬剤候補化合物の構造を設計することが好ましい。特定のタンパク質に対して形成される水素結合の数がより多い薬剤候補化合物の構造を設計することで、前記構造設計工程において、薬剤としての可能性がより高い薬剤候補化合物の構造を設計することができる。

10

【0024】

前記構造設計工程においては、後述する平均自乗偏差及び水素結合数を参考にして、薬剤候補化合物の構造を設計することが好ましい。そうすることにより、前記構造設計工程において、薬剤としての可能性がより高い薬剤候補化合物の構造を設計することができる。

【0025】

<安定構造計算工程>

20

前記安定構造計算工程としては、前記S B D Dを用いて構造の設計がなされた前記薬剤候補化合物の安定構造を計算する工程であれば、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、分子軌道計算を用いて構造最適化をすることで安定構造を計算することができる。

【0026】

前記分子軌道計算は、例えば、G a u s s i a n、G A M E S Sなどのソフトウェアを用いて行うことができる。

前記分子軌道計算は、基底関数H F 6 - 3 1 G *を用いて行うことが好ましい。

前記基底関数H F 6 - 3 1 G *においては、例えば、“ # H F / 6 - 3 1 G * S C F = t i g h t P o p = M K i o p (6 / 3 3 = 2) i o p (6 / 4 2 = 6) o p t ” をオプションとして選択する。

30

【0027】

<平均自乗偏差計算工程>

前記平均自乗偏差計算工程は、前記構造ベース薬剤設計方法を用いて設計された前記薬剤候補化合物の構造と、前記薬剤候補化合物の安定構造との平均自乗偏差 (R o o t M e a n S q u a r e D e v i a t i o n、R M S D) を求める工程である。

【0028】

前記平均自乗偏差 (R M S D) は、タンパク質構造の非類似性や誤りの指標としてよく使われており、対応する2点の距離それぞれを二乗し、その相加平均の平方根として定義される。

40

【0029】

前記平均自乗偏差は、前記構造ベース薬剤設計方法を用いて設計された前記薬剤候補化合物の構造の重心と、前記薬剤候補化合物の安定構造の重心とを重ねて、前記薬剤候補化合物の構造における原子 (ただし、水素原子を除く。) と、前記原子に対応する前記薬剤候補化合物の安定構造における原子との距離の二乗和を計算することにより求められることが、異なる薬剤候補化合物に対しても、重心を重ねて他の原子をなるべく一致するようにして求めるため、構造の違いを比較することができる点で好ましい。

【0030】

前記平均自乗偏差は、例えば、g r o m a c sのツールであるg r m sを用いて求めることができる。

50

【 0 0 3 1 】

< 水素結合数計算工程 >

前記水素結合数計算工程は、安定構造の前記薬剤候補化合物と前記タンパク質との水素結合数を計算する工程である。

【 0 0 3 2 】

前記水素結合数を計算する工程は、分子動力学法 (M D) を用いて行われることが好ましい。

前記分子動力学法 (M D) を用いた前記水素結合数の計算方法としては、例えば、以下のような方法などが挙げられる。

前記タンパク質の結合位置に安定構造を取る前記薬剤候補化合物を置き、前記分子動力学法 (M D) を用いて前記結合位置における前記薬剤候補化合物の配置の最適化を行う (通常、 1 0 0 p s 程度の前記 M D によって前記薬剤候補化合物は最適な位置に落ち着く) 。このとき、前記薬剤候補化合物において、水素原子以外の原子は完全に固定しておく。続いて、前記薬剤候補化合物と前記タンパク質との水素結合数を計算する。前記水素結合数の計算は、例えば、 g r o m a c s のツールである g h b o n d を用いて行うことができる。

10

【 0 0 3 3 】

< 選択工程 >

前記選択工程は、前記平均自乗偏差及び前記水素結合数を指標にして薬剤候補化合物を選択する工程である。

20

【 0 0 3 4 】

前記選択工程は、例えば、平均自乗偏差及び水素結合数にそれぞれ閾値を設けて、求められた前記平均自乗偏差がその閾値内であり、かつ計算された前記水素結合数がその閾値を超える場合に、設計された前記薬剤候補化合物を選択する工程などが挙げられる。

【 0 0 3 5 】

前記選択工程において、前記平均自乗偏差及び前記水素結合数を指標にすることで、前記タンパク質との結合活性の大きい薬剤候補化合物を選択できる可能性が非常に高くなる。そのため、薬剤候補化合物の絞り込みを効率的に行うことができるようになる。その結果、開示の薬剤候補化合物の設計方法は、前記 S B D D を用いた薬剤候補化合物の設計を精度よくかつ効率的に行うことができる。

30

【 0 0 3 6 】

前記薬剤候補化合物の設計方法は、例えば、 C P U (C e n t r a l P r o c e s s i n g U n i t) 、 R A M (R a n d o m A c c e s s M e m o r y) 、ハードディスク、各種周辺機器等を備えた通常のコンピュータシステム (例えば、各種ネットワークサーバ、ワークステーション、パーソナルコンピュータ等) を用いることによって実現することができる。

【 0 0 3 7 】

(薬剤候補化合物の合成方法)

開示の薬剤候補化合物の合成方法は、薬剤候補化合物設計工程と、合成工程とを少なくとも含み、更に必要に応じて、その他の工程を含む。

40

【 0 0 3 8 】

前記薬剤候補化合物設計工程は、薬剤候補化合物を設計する工程であり、開示の前記薬剤候補化合物の設計方法である。

【 0 0 3 9 】

前記合成工程は、設計された前記薬剤候補化合物を合成する工程である。前記薬剤候補化合物を合成する方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。従来知られている有機合成方法などを用いることができる。

【 0 0 4 0 】

(プログラム)

開示のプログラムは、コンピュータに、構造設計工程と、安定構造計算工程と、平均

50

自乗偏差計算工程と、水素結合数計算工程と、選択工程とを少なくとも実行させるプログラムである。

【0041】

前記構造設計工程、前記安定構造計算工程、前記平均自乗偏差計算工程、前記水素結合数計算工程、及び前記選択工程は、それぞれ、開示の前記薬剤候補化合物の設計方法における前記構造設計工程、前記安定構造計算工程、前記平均自乗偏差計算工程、前記水素結合数計算工程、及び前記選択工程である。

【0042】

前記プログラムは、使用するコンピュータシステムの構成及びオペレーティングシステムの種類・バージョンなどに応じて、公知の各種のプログラム言語を用いて作成することができる。

10

【0043】

前記プログラムは、内蔵ハードディスク、外付けハードディスクなどの記憶媒体に記録しておいてもよいし、CD-ROM (Compact Disc Read Only Memory)、DVD-ROM (Digital Versatile Disk Read Only Memory)、MOディスク (Magnetooptical disk)、USBメモリ〔USB (Universal Serial Bus) flash drive〕などの記憶媒体に記録しておいてもよい。前記プログラムをCD-ROM、DVD-ROM、MOディスク、USBメモリなどの記憶媒体に記録する場合には、必要に応じて随時、コンピュータシステムが有する記憶媒体読取装置を通じて、これを直接、又はハードディスクにインストールして使用することができる。また、コンピュータシステムから情報通信ネットワークを通じてアクセス可能な外部記憶領域 (他のコンピュータ等) に前記プログラムを記録しておき、必要に応じて随時、前記外部記憶領域から情報通信ネットワークを通じてこれを直接、又はハードディスクにインストールして使用することもできる。

20

【0044】

(コンピュータが読み取り可能な記録媒体)

開示のコンピュータが読み取り可能な記録媒体は、開示の前記プログラムを記録してなる。

前記コンピュータが読み取り可能な記録媒体としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、内蔵ハードディスク、外付けハードディスク、CD-ROM、DVD-ROM、MOディスク、USBメモリなどが挙げられる。

30

【0045】

(薬剤候補化合物の設計装置)

開示の薬剤候補化合物の設計装置は、開示の前記コンピュータが読み取り可能な記録媒体を備える。

【0046】

図6に開示の薬剤候補化合物の設計方法の一例のフローチャートを示す。

まず、SBDをを用いてタンパク質に適合する薬剤候補化合物の構造を設計する (構造設計工程)。

40

次に、設計された前記薬剤候補化合物の安定構造を計算する (安定構造計算工程)。

次に、前記構造ベース薬剤設計方法を用いて設計された前記薬剤候補化合物の構造と、前記薬剤候補化合物の安定構造との平均自乗偏差を求める (平均自乗偏差計算工程)。

また、安定構造の前記薬剤候補化合物と前記タンパク質との水素結合数を計算する (水素結合数計算工程)。

ここで、前記平均自乗偏差計算工程と、前記水素結合数計算工程との順序は問わない。

次に、前記平均自乗偏差及び前記水素結合数を指標にして薬剤候補化合物を選択する (選択工程)。

【0047】

図7に、開示の薬剤候補化合物の設計装置のハードウェア構成例を示す。

50

薬剤候補化合物の設計装置 10 は、例えば、CPU 11、メモリ 12、記憶部 13、表示部 14、入力部 15、出力部 16、I/O インターフェース部 17 等がシステムバス 18 を介して接続されて構成される。

【0048】

CPU (Central Processing Unit) 11 は、演算 (四則演算、比較演算等)、ハードウェア及びソフトウェアの動作制御などを行う。

【0049】

メモリ 12 は、RAM (Random Access Memory)、ROM (Read Only Memory) などのメモリである。前記 RAM は、前記 ROM 及び記憶部 13 から読み出された OS (Operating System) 及びアプリケーションプログラムなどを記憶し、CPU 11 の主メモリ及びワークエリアとして機能する。

10

【0050】

記憶部 13 は、各種プログラム及びデータを記憶する装置であり、例えば、ハードディスクである。記憶部 13 には、CPU 11 が実行するプログラム、プログラム実行に必要なデータ、OS などが格納される。

前記プログラムは、記憶部 13 に格納され、メモリ 12 の RAM (主メモリ) にロードされ、CPU 11 により実行される。

【0051】

表示部 14 は、表示装置であり、例えば、CRT モニタ、液晶パネル等のディスプレイ装置である。

20

入力部 15 は、各種データの入力装置であり、例えば、キーボード、ポインティングデバイス (例えば、マウス等) などである。

出力部 16 は、各種データの出力装置であり、例えば、プリンタである。

I/O インターフェース部 17 は、各種の外部装置を接続するためのインターフェースである。例えば、CD-ROM、DVD-ROM、MO ディスク、USB メモリなどのデータの入出力を可能にする。

【0052】

以上の実施形態に関し、更に以下の付記を開示する。

(付記 1) 構造ベース薬剤設計方法を用いてタンパク質に適合する薬剤候補化合物の構造を設計する工程と、

30

前記薬剤候補化合物の安定構造を計算する工程と、

前記構造ベース薬剤設計方法を用いて設計された前記薬剤候補化合物の構造と、前記薬剤候補化合物の安定構造との平均自乗偏差を求める工程と、

安定構造の前記薬剤候補化合物と前記タンパク質との水素結合数を計算する工程と、

前記平均自乗偏差及び前記水素結合数を指標にして薬剤候補化合物を選択する工程とを含むことを特徴とする薬剤候補化合物の設計方法。

(付記 2) 前記安定構造が、分子軌道計算を用いて計算される付記 1 に記載の薬剤候補化合物の設計方法。

(付記 3) 前記平均自乗偏差が、前記構造ベース薬剤設計方法を用いて設計された前記薬剤候補化合物の構造の重心と、前記薬剤候補化合物の安定構造の重心とを重ねて、前記薬剤候補化合物の構造における原子 (ただし、水素原子を除く。) と、前記原子に対応する前記薬剤候補化合物の安定構造における原子との距離の二乗和を計算することにより求められる付記 1 から 2 のいずれかに記載の薬剤候補化合物の設計方法。

40

(付記 4) 前記水素結合数を計算する工程が、分子動力学法を用いて行われる付記 1 から 3 のいずれかに記載の薬剤候補化合物の設計方法。

(付記 5) コンピューターに、

構造ベース薬剤設計方法を用いてタンパク質に適合する薬剤候補化合物の構造を設計する工程と、

前記薬剤候補化合物の安定構造を計算する工程と、

前記構造ベース薬剤設計方法を用いて設計された前記薬剤候補化合物の構造と、前記薬

50

剤候補化合物の安定構造との平均自乗偏差を求める工程と、

安定構造の前記薬剤候補化合物と前記タンパク質との水素結合数を計算する工程と、

前記平均自乗偏差及び前記水素結合数を指標にして薬剤候補化合物を選択する工程とを
実行させることを特徴とするプログラム。

(付記 6) 前記安定構造が、分子軌道計算を用いて計算される付記 5 に記載のプログラム。

(付記 7) 前記平均自乗偏差が、前記構造ベース薬剤設計方法を用いて設計された前記
薬剤候補化合物の構造の重心と、前記薬剤候補化合物の安定構造の重心とを重ねて、前記
薬剤候補化合物の構造における原子(ただし、水素原子を除く。)と、前記原子に対応す
る前記薬剤候補化合物の安定構造における原子との距離の二乗和を計算することにより求
められる付記 5 から 6 のいずれかに記載のプログラム。

10

(付記 8) 前記水素結合数を計算する工程が、分子動力学法を用いて行われる付記 5 か
ら 7 のいずれかに記載のプログラム。

(付記 9) 付記 5 から 8 のいずれかに記載のプログラムを記録したことを特徴とするコ
ンピュータが読み取り可能な記録媒体。

(付記 10) 付記 9 に記載のコンピュータが読み取り可能な記録媒体を備えることを特
徴とする薬剤候補化合物の設計装置。

(付記 11) 薬剤候補化合物を設計する工程と、

設計された前記薬剤候補化合物を合成する工程とを含み、

前記薬剤候補化合物を設計する工程が、付記 1 から 4 のいずれかに記載の薬剤候補化合
物の設計方法であることを特徴とする薬剤候補化合物の合成方法。

20

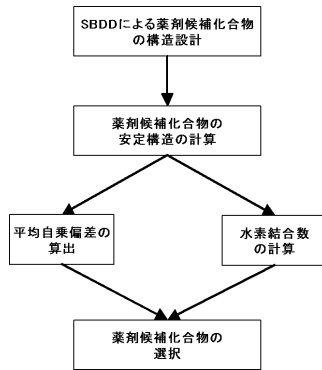
【符号の説明】

【0053】

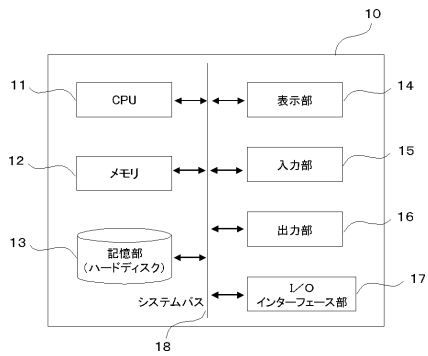
- 10 薬剤候補化合物の設計装置
- 11 CPU
- 12 メモリ
- 13 記憶部
- 14 表示部
- 15 入力部
- 16 出力部
- 17 I/Oインターフェース部
- 18 システムバス

30

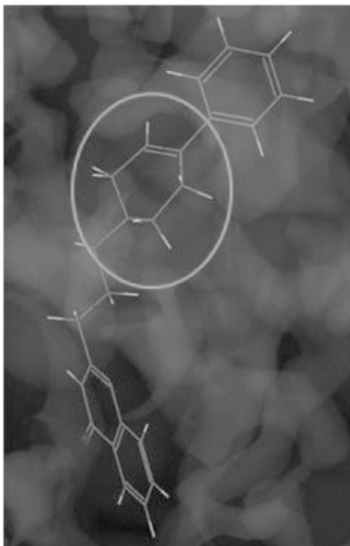
【図 6】



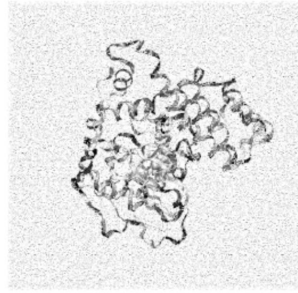
【図 7】



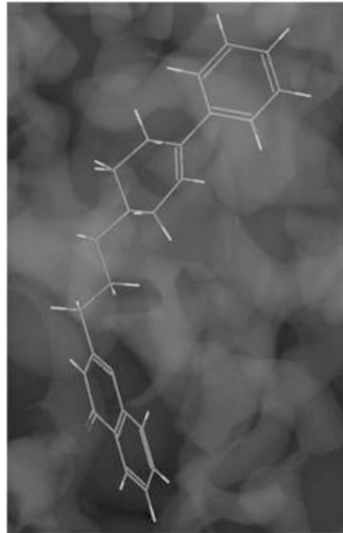
【図 3】



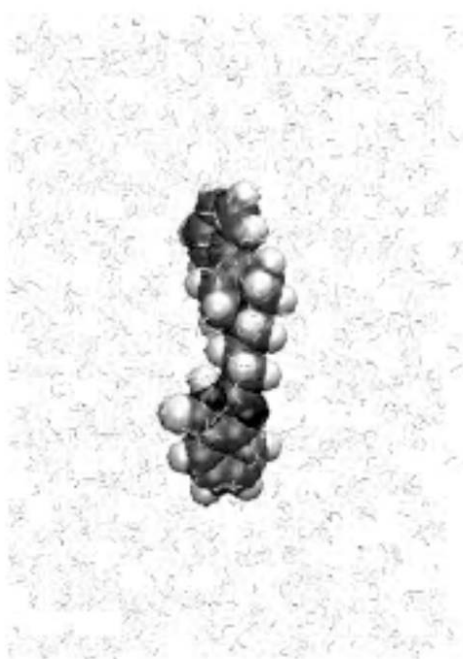
【図 1】



【図 2】



【図 4】



【図 5】



フロントページの続き

(56)参考文献 特開2005-122750(JP, A)

国際公開第2003/038672(WO, A1)

吉田元二, 計算機化学におけるシミュレーション, シミュレーション, 株式会社日鉄技術情報センター, 1991年 3月15日, 第10巻, 第1号, pp. 328-336

Discovery Studio 3.1 Basic Tutorials Version 1.0 [online], Accelrys Software Inc., 2011年, [2016年8月31日検索], インターネット, URL, http://accelrys.co.kr/customer-support/DiscoveryStudio31_BasicTutorials_DOC.pdf

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G06F 17/50

G06F 19/10 - 19/28

C40B 30/02

C40B 50/02