

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6094667号  
(P6094667)

(45) 発行日 平成29年3月15日 (2017. 3. 15)

(24) 登録日 平成29年2月24日 (2017. 2. 24)

(51) Int. Cl.

F I

G O 6 F 19/16 (2011. 01)  
C O 7 B 61/00 (2006. 01)G O 6 F 19/16 Z T D  
C O 7 B 61/00 Z

請求項の数 6 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2015-506442 (P2015-506442)  
 (86) (22) 出願日 平成25年3月19日 (2013. 3. 19)  
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2013/057807  
 (87) 国際公開番号 W02014/147744  
 (87) 国際公開日 平成26年9月25日 (2014. 9. 25)  
 審査請求日 平成27年9月14日 (2015. 9. 14)

(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 100104190  
 弁理士 酒井 昭徳  
 (72) 発明者 松本 俊二  
 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  
 (72) 発明者 朝永 惇  
 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  
 (72) 発明者 紙谷 希  
 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

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化合物設計プログラム、化合物設計装置および化合物設計方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

コンピュータに、

シミュレーション空間上に配置されたタンパク質、フラグメントおよび仮想単原子と衝突しない位置に仮想単原子を配置し、

配置した前記仮想単原子がフラグメント内の原子もしくは他の仮想単原子と構成する原子間距離および角度が、結合長および結合角として所定の範囲内であれば結合を形成し、

結合を形成した仮想単原子を含む連続する3原子の組に対して、仮想単原子を追加した場合に、それらの原子が化学的に妥当な環を構成しうる閉環条件を満たすか否かを判断し、

前記閉環条件を満たすと判断した場合に、前記3原子の組に対して、仮想単原子を追加することにより、環を生成する閉環処理を行い、前記閉環条件を満たさないと判断した場合には、前記3原子の組に対して、仮想単原子を追加しない、

処理を実行させることを特徴とする化合物設計プログラム。

【請求項 2】

前記判断する処理は、

前記3原子の組のうち、第1原子から第2原子への第1ベクトルと、前記第2原子から第3原子への第2ベクトルとがなす角度が所定の角度となる場合に、前記閉環条件を満たすと判断することを特徴とする請求項1に記載の化合物設計プログラム。

【請求項 3】

前記閉環処理を行う処理は、

前記 3 原子とともに化学的に妥当な環を構成しうる位置に仮想単原子を配置して、それら原子間の結合を形成することにより前記環を生成することを特徴とする請求項 2 に記載の化合物設計プログラム。

【請求項 4】

前記コンピュータに、

前記生成した環と前記フラグメントとをつなぐ部分または / および前記生成した環同士をつなぐ部分の仮想単原子の数が所定数以下の場合に、前記閉環処理を行う処理を終了させることを特徴とする請求項 3 に記載の化合物設計プログラム。

【請求項 5】

シミュレーション空間上に配置されたタンパク質、フラグメントおよび仮想単原子と衝突しない位置に仮想単原子を配置する配置部と、

前記配置部によって配置された前記仮想単原子がフラグメント内の原子もしくは他の仮想単原子と構成する原子間距離および角度が、結合長および結合角として所定の範囲内であれば結合を形成する結合部と、

前記結合部によって結合が形成された仮想単原子を含む連続する 3 原子の組に対して、仮想単原子を追加した場合に、それらの原子が化学的に妥当な環を構成しうる閉環条件を満たすか否かを判断する判断部と、

前記判断部によって前記閉環条件を満たすと判断された場合に、前記 3 原子の組に対して、仮想単原子を追加することにより、環を生成する閉環処理を行い、前記判断部によって前記閉環条件を満たさないと判断された場合には、前記 3 原子の組に対して、仮想単原子を追加しない処理部と、

を有することを特徴とする化合物設計装置。

【請求項 6】

コンピュータが、

シミュレーション空間上に配置されたタンパク質、フラグメントおよび仮想単原子と衝突しない位置に仮想単原子を配置し、

配置した前記仮想単原子がフラグメント内の原子もしくは他の仮想単原子と構成する原子間距離および角度が、結合長および結合角として所定の範囲内であれば結合を形成し、

結合を形成した仮想単原子を含む連続する 3 原子の組に対して、仮想単原子を追加した場合に、それらの原子が化学的に妥当な環を構成しうる閉環条件を満たすか否かを判断し、

前記閉環条件を満たすと判断した場合に、前記 3 原子の組に対して、仮想単原子を追加することにより、環を生成する閉環処理を行い、前記閉環条件を満たさないと判断した場合には、前記 3 原子の組に対して、仮想単原子を追加しない、

処理を実行することを特徴とする化合物設計方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、化合物設計プログラム、化合物設計装置および化合物設計方法に関する。

【背景技術】

【0002】

従来、コンピュータ上で医薬候補分子を設計する技術がある。例えば、タンパク質の活性部位に対して、フラグメントを配置し、さらに、仮想単原子を配置して、その仮想単原子がフラグメントもしくは他の仮想単原子と構成する原子間距離および結合角が立体化学的に許容範囲であれば結合を形成する技術がある。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献1】特開2005-187374号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

しかしながら、従来技術によれば、フラグメント間をつなぐリンカとして、環構造を含むリンカよりも、鎖状のリンカが生成されることが多い。フラグメント間をつなぐリンカとしては、鎖状のリンカよりも環構造を含むほうが熱力学的にタンパク質と有利な相互作用を得ることができるため、環構造を含むリンカが生成されることが望まれる。

【0005】

一つの側面では、本発明は、タンパク質と相互作用する低分子化合物を効率的に設計することができる化合物設計プログラム、化合物設計装置および化合物設計方法を提供することを目的とする。

10

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明の一側面によれば、シミュレーション空間上に配置されたタンパク質、フラグメントおよび仮想単原子と衝突しない位置に仮想単原子を配置し、配置した前記仮想単原子がフラグメント内の原子もしくは他の仮想単原子と構成する原子間距離および角度が、結合長および結合角として所定の範囲内であれば結合を形成し、結合を形成した仮想単原子を含む連続する3原子の組に対して、仮想単原子を追加した場合に、それらの原子が化学的に妥当な環を構成しうる閉環条件を満たすときに閉環処理を行う化合物設計プログラム、化合物設計装置および化合物設計方法が提案される。

20

【発明の効果】

【0007】

本発明の一態様によれば、タンパク質と相互作用する低分子化合物を効率的に設計することができるという効果を奏する。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】図1は、実施の形態にかかる化合物設計方法の一実施例を示す説明図である。

【図2】図2は、化合物設計装置100のハードウェア構成例を示すブロック図である。

【図3】図3は、化合物設計装置100の機能的構成例を示すブロック図である。

30

【図4】図4は、第1の閉環条件を示す説明図である。

【図5】図5は、第2の閉環条件を示す説明図である。

【図6】図6は、化合物設計装置100の化合物設計処理手順の一例を示すフローチャートである。

【図7】図7は、フラグメント選択処理の具体的処理手順の一例を示すフローチャートである。

【図8】図8は、フラグメント配置処理の具体的処理手順の一例を示すフローチャートである。

【図9】図9は、分子骨格構築処理の具体的処理手順の一例を示すフローチャートである。

40

【図10】図10は、仮想原子配置可否の条件例を示す説明図である。

【図11】図11は、図10に示した条件(5)の内容を示す説明図である。

【図12】図12は、ヘテロ原子置換処理の具体的処理手順の一例を示すフローチャートである。

【図13】図13は、低分子化合物の分子骨格の構築例を示す説明図(その1)である。

【図14】図14は、低分子化合物の分子骨格の構築例を示す説明図(その2)である。

【発明を実施するための形態】

【0009】

以下に図面を参照して、本発明にかかる化合物設計プログラム、化合物設計装置および化合物設計方法の実施の形態を詳細に説明する。

50

## 【 0 0 1 0 】

(化合物設計方法の一実施例)

図 1 は、実施の形態にかかる化合物設計方法の一実施例を示す説明図である。図 1 において、化合物設計装置 1 0 0 は、フラグメントライブラリ 1 1 0 を有し、タンパク質と相互作用する低分子化合物を設計するコンピュータである。ここで、低分子化合物は、標的となるタンパク質 ( 標的タンパク質 ) と相互作用して薬として機能する化合物である。

## 【 0 0 1 1 】

例えば、体の中には糖を分解するタンパク質がある。このタンパク質に他のタンパク質が結合すると、糖を分解する機能が低下して糖尿病などの疾患を惹起してしまう場合がある。低分子化合物は、標的タンパク質の活性部位に結合して他のタンパク質と結合 ( 反応 ) しないように邪魔をすることで薬として働く。

10

## 【 0 0 1 2 】

フラグメントライブラリ 1 1 0 は、例えば、実原子 ( 炭素、ヘテロ原子 ) による第 1 ライブラリと、第 1 ライブラリのうちの実原子をすべて単一の仮想原子 ( 仮想単原子 ) にした第 2 ライブラリとを含む。フラグメントとは、化合物の部分構造であり、1 以上の原子により構成される分子または原子を表す。

## 【 0 0 1 3 】

第 1 ライブラリは、既存医薬品などの生理活性物質に高頻度で出現するフラグメントを分子構造式 ( 3 次元座標 ) の形式で格納したデータベースである。また、アミノ酸も医薬品の構成要素としてはよく適用されるので、第 1 ライブラリはアミノ酸 2 0 種の側鎖も格納してもよい。第 1 ライブラリに格納される最小の部分構造は、例えば、アラニン側鎖の C ( 炭素原子 1 個 ) になる。また、第 2 ライブラリは、第 1 ライブラリのうちの実原子をすべて単一の仮想原子にしたフラグメントを格納したデータベースである。第 2 ライブラリは、例えば、3 , 4 , 5 , 6 , 7 員環、縮合環、鎖状骨格、単原子などのパターンを含む。

20

## 【 0 0 1 4 】

なお、フラグメントライブラリ 1 1 0 は、例えば、後述の図 2 に示す R A M 2 0 3、磁気ディスク 2 0 5 などの記憶装置により実現される。また、フラグメントライブラリ 1 1 0 は、例えば、後述の図 2 に示す I / F 2 0 6 を介してネットワーク 2 1 0 によって接続される他のコンピュータが有することにしてもよい。

30

## 【 0 0 1 5 】

ここで、低分子化合物を設計する場合、例えば、シミュレーション空間上の標的タンパク質の活性部位にフラグメントを安定配置し、フラグメント間をリンカと呼ばれる部分構造でつなぐことにより、低分子化合物の分子骨格が構築される。この際、フラグメント間をつなぐリンカとして、鎖状のリンカよりも環構造を含むリンカのほうが熱力学的にタンパク質と有利な相互作用を得ることができるため、環構造を含むリンカが生成されることが望まれる。すなわち、フラグメント間が環構造を含むリンカでつながれた低分子化合物を設計することにより、低分子化合物が他のタンパク質よりも早くかつ強く標的タンパク質と結合する確率を高めることができる。

## 【 0 0 1 6 】

そこで、本実施の形態では、化合物設計装置 1 0 0 は、シミュレーション空間上に配置されたフラグメント間をつなぐリンカ上の 3 原子の組に対して、仮想単原子を追加した場合に、それらの原子が化学的に妥当な環を構成しうるときに閉環処理を行う。これにより、熱力学的にタンパク質と有利な相互作用を得られる低分子化合物の分子骨格を効率的に構築する。以下、化合物設計装置 1 0 0 の化合物設計処理例について説明する。

40

## 【 0 0 1 7 】

( 1 ) 化合物設計装置 1 0 0 は、シミュレーション空間上に配置されたタンパク質 1 2 0 の活性部位 1 2 1 にフラグメントを配置する。具体的には、例えば、化合物設計装置 1 0 0 は、フラグメントライブラリ 1 1 0 から選ばれた複数のフラグメントをタンパク質 1 2 0 の活性部位 1 2 1 に安定配置する。

50

## 【 0 0 1 8 】

安定配置とは、全体がエネルギー的に安定な配置である。配置探索のためには分子力学計算を適用することができる。分子力学計算としては、例えば、MD ( M o l e c u l a r D y n a m i c s ) 法、MM ( M o l e c u l a r M e c h a n i c s ) 法、MC ( M o n t e C a r l o ) 法などを適用することができる。

## 【 0 0 1 9 】

図1の例では、タンパク質120の活性部位121にフラグメント130, 140が安定配置されている。フラグメント130, 140は、実原子を仮想単原子とした六員環のフラグメントである。より具体的には、例えば、まず、化合物設計装置100は、タンパク質120の活性部位121にフラグメント130, 140を配置する。

10

## 【 0 0 2 0 】

つぎに、化合物設計装置100は、エネルギー的に近づくと反発し、離れると引き合う力場を用いてMD計算によっていわゆる揺すりをかけ、活性部位121におけるフラグメント130, 140を安定させる。なお、フラグメント130, 140を活性部位121に安定配置させるために、フラグメント130, 140の活性部位121に対する「位置」、「配向」を定める。

## 【 0 0 2 1 】

(2) 化合物設計装置100は、シミュレーション空間上に配置されたタンパク質120、フラグメント130, 140および仮想単原子と衝突しない位置に仮想単原子を配置する。図1の例では、タンパク質120およびフラグメント130, 140と衝突しない位置に仮想単原子151が配置されている。

20

## 【 0 0 2 2 】

(3) 化合物設計装置100は、配置した仮想単原子151がフラグメント130, 140内の仮想単原子もしくは他の仮想単原子と構成する原子間距離および角度が、結合長および結合角として所定の範囲内であれば結合を形成する。ここで、結合長とは、結合を形成する原子間の距離である。結合角とは、ある原子からの2本の結合の角度である。

## 【 0 0 2 3 】

結合長および結合角の所定の範囲は、それぞれ予め設定されている。結合長の所定の範囲は、例えば、0.12 nm ~ 0.16 nm程度の範囲に設定される。結合角の所定の範囲は、例えば、100° ~ 130°程度の範囲に設定される。

30

## 【 0 0 2 4 】

図1の例では、仮想単原子151がフラグメント130内の仮想単原子131と構成する原子間距離および角度が、結合長および結合角として所定の範囲内のため、仮想単原子151と仮想単原子131との間に結合が形成されている。以降、化合物設計装置100は、上記(2)および(3)と同様の処理を繰り返す。

## 【 0 0 2 5 】

ここでは、シミュレーション空間上に仮想単原子152 ~ 155が順次配置された結果、フラグメント130, 140間がリンカLによってつながれて、低分子化合物の分子骨格が構築されている。ただし、この時点では、リンカLは、環構造を含まない鎖状のリンカである。

40

## 【 0 0 2 6 】

(4) 化合物設計装置100は、結合を形成した仮想単原子を含む連続する3原子の組に対して、仮想単原子を追加した場合に、それらの原子が化学的に妥当な環を構成しうる閉環条件を満たすか否かを判断する。ここで、閉環条件は、例えば、結合により連続する第1、第2および第3原子の組のうち、第1原子から第2原子へのベクトルと、第2原子から第3原子へのベクトルとがなす角度によって定義される。

## 【 0 0 2 7 】

一例として、仮想単原子151、仮想単原子152および仮想単原子153の組に着目する。この場合、化合物設計装置100は、例えば、仮想単原子151から仮想単原子152へのベクトルV1と、仮想単原子152から仮想単原子153へのベクトルV2とが

50

なす角度 が所定の角度の場合に閉環条件を満たすと判断する。

【 0 0 2 8 】

所定の角度は、予め設定されている、例えば、六角形の環の場合、所定の角度は  $60^\circ$  程度に設定される。ここでは、ベクトル  $V_1$  とベクトル  $V_2$  とがなす角度 が「  $60^\circ$  」である場合を想定する。この場合、化合物設計装置 100 は、仮想単原子 151 ~ 153 に対して、仮想単原子を追加した場合に、それらの原子が化学的に妥当な環を構成しうる閉環条件を満たすと判断する。

【 0 0 2 9 】

(5) 化合物設計装置 100 は、閉環条件を満たすと判断した場合、結合を形成した仮想単原子を含む連続する 3 原子の組に対して、閉環処理を行う。ここで、閉環処理とは、シミュレーション空間上の 3 原子の組に対して、仮想単原子を追加して環を生成する処理である。図 1 の例では、仮想単原子 151 ~ 154 に対して、仮想単原子 156, 157 が追加されて、フラグメント 130, 140 間をつなぐリンカ L 上に六角形の環 160 が生成されている。

【 0 0 3 0 】

このように、化合物設計装置 100 によれば、フラグメント間が環構造を含むリンカによってつながれた低分子化合物の分子骨格を効率的に構築することができる。これにより、熱力学的にタンパク質と有利な相互作用を得ることができる低分子化合物を効率的に設計することができる。

【 0 0 3 1 】

(化合物設計装置 100 のハードウェア構成例)

図 2 は、化合物設計装置 100 のハードウェア構成例を示すブロック図である。図 2 において、化合物設計装置 100 は、CPU 201 (Central Processing Unit) と、ROM (Read Only Memory) 202 と、RAM (Random Access Memory) 203 と、磁気ディスクドライブ 204 と、磁気ディスク 205 と、I/F (Interface) 206 と、ディスプレイ 207 と、キーボード 208 と、マウス 209 と、を有する。また、各構成部はバス 200 によってそれぞれ接続される。

【 0 0 3 2 】

ここで、CPU 201 は、化合物設計装置 100 の全体の制御を司る。ROM 202 は、ブートプログラムなどのプログラムを記憶する。RAM 203 は、CPU 201 のワークエリアとして使用される。磁気ディスクドライブ 204 は、CPU 201 の制御にしたがって磁気ディスク 205 に対するデータのリード/ライトを制御する。磁気ディスク 205 は、磁気ディスクドライブ 204 の制御で書き込まれたデータを記憶する。

【 0 0 3 3 】

I/F 206 は、通信回線を通じて LAN (Local Area Network)、WAN (Wide Area Network)、インターネットなどのネットワーク 210 に接続され、ネットワーク 210 を介して他のコンピュータに接続される。そして、I/F 206 は、ネットワーク 210 と内部のインターフェースを司り、他のコンピュータからのデータの入出力を制御する。I/F 206 には、例えば、モデムや LAN アダプタなどを採用することができる。

【 0 0 3 4 】

ディスプレイ 207 は、カーソル、アイコンあるいはツールボックスをはじめ、文書、画像、機能情報などのデータを表示する。ディスプレイ 207 は、例えば、CRT (Cathode Ray Tube)、TFT (Thin Film Transistor) 液晶ディスプレイ、プラズマディスプレイなどを採用することができる。

【 0 0 3 5 】

キーボード 208 は、文字、数字、各種指示などの入力のためのキーを有し、データの入力を行う。キーボード 208 は、例えば、タッチパネル式の入力パッドやテンキーなどであってもよい。マウス 209 は、カーソルの移動や範囲選択、あるいはウィンドウの移

10

20

30

40

50

動やサイズの変更などを行う。なお、化合物設計装置 100 は、上述した構成部のほかに、例えば、光ディスクドライブ、光ディスク、スキャナ、プリンタなどを有することにしてもよい。

#### 【0036】

(化合物設計装置 100 の機能的構成例)

図 3 は、化合物設計装置 100 の機能的構成例を示すブロック図である。図 3 において、化合物設計装置 100 は、取得部 301 と、選択部 302 と、配置部 303 と、第 1 の判断部 304 と、結合部 305 と、第 2 の判断部 306 と、閉環処理部 307 と、置換部 308 と、出力部 309 と、を含む構成である。取得部 301 ~ 出力部 309 は制御部となる機能であり、具体的には、例えば、図 2 に示した ROM 202、RAM 203、磁気ディスク 205 などの記憶装置に記憶されたプログラムを CPU 201 に実行させることにより、または、I/F 206 により、その機能を実現する。各機能部の処理結果は、例えば、RAM 203、磁気ディスク 205 などの記憶装置に記憶される。

10

#### 【0037】

取得部 301 は、標的となるタンパク質の立体構造情報 310 および活性部位情報 320 を取得する機能を有する。ここで、立体構造情報 310 は、シミュレーション空間上に配置されるタンパク質の立体的構造を表す情報である。また、活性部位情報 320 は、タンパク質の活性部位を表す情報である。活性部位情報 320 は、例えば、シミュレーション空間上に配置されるタンパク質の活性部位を含む立方体を表す情報である。

#### 【0038】

具体的には、例えば、取得部 301 は、図 2 に示したキーボード 208 やマウス 209 を用いたユーザの操作入力により、タンパク質の立体構造情報 310 および活性部位情報 320 を取得する。また、取得部 301 は、例えば、ネットワーク 210 を介して、他のコンピュータからタンパク質の立体構造情報 310 および活性部位情報 320 を取得することにしてもよい。

20

#### 【0039】

選択部 302 は、フラグメントライブラリ 110 からフラグメントを選択する機能を有する。具体的には、例えば、選択部 302 は、原子数が所定数 N 以上あるいは体積が所定体積 V 以上のフラグメントを選択し、その後、原子数が所定数 N 未満あるいは体積が所定体積 V 未満のフラグメントを選択する。

30

#### 【0040】

フラグメントの原子数は、フラグメントを構成する原子の総数である。また、フラグメントの体積は、例えば、フラグメントを囲む最小空間の体積である。フラグメントの原子数および体積は、例えば、フラグメントライブラリ 110 に記憶されている。所定数 N および所定体積 V は、例えば、予め設定されて ROM 202、RAM 203、磁気ディスク 205 などの記憶装置に記憶されている。

#### 【0041】

また、選択部 302 は、キーボード 208 やマウス 209 を用いたユーザの操作入力により、フラグメントライブラリ 110 からフラグメントを選択することにしてもよい。なお、選択対象となるフラグメントは、第 1 ライブラリに格納されたフラグメント、すなわち、実在するフラグメントであってもよく、第 2 ライブラリに格納されたフラグメント、すなわち、実原子を仮想単原子として抽象化したフラグメントのいずれであってもよい。

40

#### 【0042】

以下の説明では、原子数が所定数 N 以上あるいは体積が所定体積 V 以上のフラグメントを「大フラグメント」と表記し、原子数が所定数 N 未満あるいは体積が所定体積 V 未満のフラグメントを「小フラグメント」と表記する場合がある。

#### 【0043】

配置部 303 は、選択部 302 によって選択されたフラグメントを、シミュレーション空間上に配置されたタンパク質の活性部位に配置する機能を有する。具体的には、例えば、配置部 303 は、タンパク質の立体構造情報 310 および活性部位情報 320 に基づい

50

て、分子力学計算（例えば、MD計算）を用いて配置位置探索を行うことにより、全体がエネルギー的に安定な配置となるように、タンパク質の活性部位にフラグメントを配置する。これにより、タンパク質の活性部位にフラグメントを安定配置させることができる。

#### 【0044】

また、配置部303は、シミュレーション空間上に配置されたタンパク質の活性部位に仮想単原子を配置する機能を有する。具体的には、例えば、配置部303は、シミュレーション空間上に配置されたタンパク質、フラグメントおよび他の仮想単原子と衝突しない位置に仮想単原子を配置する。

#### 【0045】

第1の判断部304は、シミュレーション空間上に配置されたフラグメント同士、フラグメントと仮想単原子、および仮想単原子同士の結合可能性を判断する機能を有する。具体的には、例えば、第1の判断部304は、配置された仮想単原子が、少なくとも配置済みのフラグメントもしくは他の仮想単原子と構成する原子間距離および角度が、結合長および結合角として所定の範囲内であれば結合可能性があると判断する。なお、結合長および結合角の所定の範囲は、例えば、それぞれ予め設定されてROM202、RAM203、磁気ディスク205などの記憶装置に記憶されている。

#### 【0046】

結合部305は、第1の判断部304によって判断された判断結果に基づいて、シミュレーション空間上に配置されたフラグメント同士、フラグメントと仮想単原子、および仮想単原子同士を結合する機能を有する。具体的には、例えば、結合部305は、第1の判断部304によって結合可能性があると判断されたフラグメント同士、フラグメントと仮想単原子、および仮想単原子同士を結合する。

#### 【0047】

なお、配置部303、第1の判断部304および結合部305による一連の処理は、例えば、選択部302によって選択されたフラグメント同士がリンカによってつながれて、低分子化合物の分子骨格が構築されるまで繰り返し実行される。

#### 【0048】

第2の判断部306は、結合部305によって結合が形成された仮想単原子を含む連続する3原子の組に対して、仮想単原子を追加した場合に、それらの原子が化学的に妥当な環を構成しうる閉環条件を満たすか否かを判断する機能を有する。具体的には、例えば、第2の判断部306は、3原子の組のうち、第1原子から第2原子へのベクトルと、第2原子から第3原子へのベクトルとがなす角度が所定の角度となる場合に、化学的に妥当な環を構成しうる閉環条件を満たすと判断することにしてもよい。

#### 【0049】

所定の角度は、例えば、予め設定されてROM202、RAM203、磁気ディスク205などの記憶装置に記憶されている。より具体的には、例えば、第2の判断部306は、3原子の組に対して、後述する第1の閉環条件または第2の閉環条件を満たすか否かを判断する。なお、第1の閉環条件および第2の閉環条件についての詳細な説明は、図4および図5を用いて後述する。

#### 【0050】

閉環処理部307は、第2の判断部306によって閉環条件を満たすと判断された3原子の組に対して、仮想単原子を追加することにより、環を生成する閉環処理を行う機能を有する。具体的には、例えば、閉環処理部307は、シミュレーション空間上の3原子とともに化学的に妥当な環を構成しうる位置に仮想単原子を配置して、それら仮想単原子間の結合を形成することにより、環を生成する。なお、閉環処理の具体的な処理内容については、図4および図5を用いて後述する。

#### 【0051】

また、閉環処理部307は、生成した環とフラグメントとをつなぐ部分またはノおよび生成した環同士をつなぐ部分の仮想単原子の数が所定数以下の場合に、閉環処理を終了することにしてもよい。所定数は、例えば、予め設定されてROM202、RAM20

10

20

30

40

50

3、磁気ディスク 205 などの記憶装置に記憶されている。

【0052】

具体的には、例えば、所定数  $n$  は、環とフラグメントとをつなぐ部分（鎖状部分）または  $n$  および環同士をつなぐ部分（鎖状部分）の仮想単原子の数が所定数  $n$  以下となれば、タンパク質と相互作用しやすい程度に低分子化合物に含まれる原子の自由度が低下したと判断できる値に設定される。これにより、タンパク質と相互作用しやすい程度に低分子化合物に含まれる原子の自由度が低下した場合に閉環処理を打ち切ることができる。

【0053】

置換部 308 は、仮想単原子をヘテロ原子または炭素原子に置換する機能を有する。具体的には、例えば、置換部 308 は、静電相互作用のエネルギー値の増減に基づいて、ヘテロ原子への置換が有効か否かを判断し、その結果に基づいて、仮想単原子をヘテロ原子に置換する。より具体的には、例えば、置換部 308 は、閉環処理部 307 によって生成された環を含む分子骨格内の仮想単原子を 1 つずつヘテロ原子に置換し、置換後の静電相互作用のエネルギー値が減少する場合にヘテロ原子置換を確定する。

【0054】

出力部 309 は、閉環処理部 307 によって生成された環を含むリンカによってフラグメント同士がつながれた低分子化合物の分子骨格を表す分子骨格情報を出力する機能を有する。また、出力部 309 は、置換部 308 によって低分子化合物の分子骨格に含まれる仮想単原子がヘテロ原子または炭素原子に置換された置換後の分子骨格を表す低分子化合物情報を出力することにしてもよい。

【0055】

なお、化合物設計装置 100 は、置換部 308 を有さないことにしてもよい。この場合、他のコンピュータにおいて、閉環処理部 307 による閉環処理が施された低分子化合物の分子骨格に含まれる仮想単原子をヘテロ原子または炭素原子に置換する処理を行うことにしてもよい。

【0056】

（閉環条件の具体例）

つぎに、図 4 および図 5 を用いて、化学的に妥当な環を構成しうる閉環条件の具体例について説明する。

【0057】

< 第 1 の閉環条件 >

図 4 は、第 1 の閉環条件を示す説明図である。図 4 において、 $A_s$ 、 $A_{s+1}$ 、 $A_{s+2}$  は、シミュレーション空間上に配置された連続する 3 つの仮想単原子を表す。ここでは、仮想単原子間の結合上にベクトルを引き、二つのベクトルが形成する法線ベクトルの方向が逆転する点を始点  $A_s$  および終点  $A_{s+2}$  とする。

【0058】

ここで、ベクトル  $v_1$  は、仮想単原子  $A_s$  から仮想単原子  $A_{s+1}$  へのベクトルである。ベクトル  $v_1$  は、例えば、下記式 (1) を用いて表すことができる。ただし、 $v_s$  は、原点から仮想単原子  $A_s$  へのベクトルである。 $v_{s+1}$  は、原点から仮想単原子  $A_{s+1}$  へのベクトルである。また、ベクトル  $v_2$  は、仮想単原子  $A_{s+1}$  から仮想単原子  $A_{s+2}$  へのベクトルである。ベクトル  $v_2$  は、例えば、下記式 (2) を用いて表すことができる。ただし、 $v_{s+2}$  は、原点から仮想単原子  $A_{s+2}$  へのベクトルである。

【0059】

$$v_1 = v_{s+1} - v_s \quad \cdots (1)$$

$$v_2 = v_{s+2} - v_{s+1} \quad \cdots (2)$$

【0060】

第 2 の判断部 306 は、ベクトル  $v_1$  とベクトル  $v_2$  とがなす角度  $\theta$  が「 $72^\circ$ 」のとき、五角形 ( $m = 5$ ) の環が生成される可能性があるとして判断する。具体的には、例えば、第 2 の判断部 306 は、角度  $\theta$  が「 $71^\circ < \theta < 73^\circ$ 」程度の範囲内にある場合に、五角形の環が生成される可能性があるとして判断する。

## 【 0 0 6 1 】

また、第2の判断部306は、ベクトル $v_1$ とベクトル $v_2$ とがなす角度が「 $60^\circ$ 」のとき、六角形( $m=6$ )の環が生成される可能性があると判断する。具体的には、例えば、第2の判断部306は、角度が「 $59^\circ < \theta < 61^\circ$ 」程度の範囲内にある場合に、六角形の環が生成される可能性があると判断する。

## 【 0 0 6 2 】

また、第2の判断部306は、ベクトル $v_1$ とベクトル $v_2$ とがなす角度が「 $51^\circ$ 」のとき、七角形( $m=7$ )の環が生成される可能性があると判断する。具体的には、例えば、第2の判断部306は、角度が「 $50^\circ < \theta < 52^\circ$ 」程度の範囲内にある場合に、七角形の環が生成される可能性があると判断する。

10

## 【 0 0 6 3 】

なお、図4中、仮想単原子を表すの中に付された×印(ねじの頭)および印(ねじの先)は、法線ベクトルの方向を示している。の中に×印が付されている場合は、右回りに回ってベクトル $v_1$ とベクトル $v_2$ とがなす角度を特定する。一方、の中に印が付されている場合は、左回りに回ってベクトル $v_1$ とベクトル $v_2$ とがなす角度を特定する。

## 【 0 0 6 4 】

第2の判断部306は、 $m$ 角形の環が生成される可能性があると判断した場合、 $v_1, v_2$ 平面に対して、ベクトル $v_3$ がなす角度が所定の範囲内となり、かつ、ベクトル $v_4$ がなす角度が所定の範囲内となるか否かを判断する。なお、所定の範囲は、例えば、予め設定されてROM202、RAM203、磁気ディスク205などの記憶装置に記憶されている。

20

## 【 0 0 6 5 】

ここで、ベクトル $v_3$ は、仮想単原子 $A_{s-1}$ から仮想単原子 $A_s$ へのベクトルである。ベクトル $v_3$ は、例えば、下記式(3)を用いて表すことができる。ただし、 $v_{s-1}$ は、原点から仮想単原子 $A_{s-1}$ に向かうベクトルである。また、ベクトル $v_4$ は、仮想単原子 $A_{s+2}$ から仮想単原子 $A_{s+3}$ へのベクトルである。ベクトル $v_4$ は、例えば、下記式(4)を用いて表すことができる。ただし、 $v_{s+3}$ は、原点から仮想単原子 $A_{s+3}$ へのベクトルである。

## 【 0 0 6 6 】

$$v_3 = v_s - v_{s-1} \quad \cdots (3)$$

$$v_4 = v_{s+3} - v_{s+2} \quad \cdots (4)$$

30

## 【 0 0 6 7 】

第2の判断部306は、ベクトル $v_3$ がなす角度が所定の範囲内となり、かつ、ベクトル $v_4$ がなす角度が所定の範囲内となるとき、「 $u = -v_1$ 」として、始点 $A_s$ からベクトル $u$ を $N_s$ 軸に $\theta$ 回転させながら、 $n$ 個( $n = m - 3$ )の頂点 $P_i$ を生成する。なお、 $N_s$ 軸は、始点 $A_s$ における法線ベクトルと同じ方向に伸びる軸である。

## 【 0 0 6 8 】

第2の判断部306は、距離 $|P_n - A_{s+2}|$ が結合長の所定の範囲内であれば、連続する3つの仮想単原子 $A_s, A_{s+1}, A_{s+2}$ の組が第1の閉環条件を満たすと判断する。この場合、閉環処理部307は、連続する3つの仮想単原子 $A_s, A_{s+1}, A_{s+2}$ の組に対して、環を生成する閉環処理を行う。具体的には、例えば、閉環処理部307は、仮想単原子 $A_s \sim P_1, P_i \sim P_j$  ( $i > 1, i < j, j < n$ )、 $P_n \sim A_{s+2}$ の間に結合を形成することにより、 $m$ 角形の環を生成する。

40

## 【 0 0 6 9 】

一例として、五角形( $m=5$ )の環を生成する場合を想定する。この場合、まず、閉環処理部307は、「 $u = -v_1$ 」として、始点 $A_s$ からベクトル $u$ を $N_s$ 軸に $72^\circ$ 回転させた頂点 $P_1$ に仮想単原子 $P_1$ を配置する。そして、閉環処理部307は、仮想単原子 $A_s$ と仮想単原子 $P_1$ とを結合する。

## 【 0 0 7 0 】

つぎに、閉環処理部307は、頂点 $P_1$ からベクトル $u$ を $N_s$ 軸に $72^\circ$ 回転させた頂点

50

$P_2$ に仮想単原子 $P_2$ を配置する。ただし、このベクトル $u$ は、始点 $A_s$ から頂点 $P_1$ へのベクトルである。そして、閉環処理部307は、仮想単原子 $P_1$ と仮想単原子 $P_2$ とを結合するとともに、仮想単原子 $P_2$ と仮想単原子 $A_{s+2}$ とを結合する。これにより、連続する3つの仮想単原子 $A_s$ 、 $A_{s+1}$ 、 $A_{s+2}$ の組を用いて、五角形の環を生成することができる。

【0071】

<第2の閉環条件>

つぎに、第2の閉環条件について説明する。第2の閉環条件は、シミュレーション空間上に配置されたフラグメント内の仮想単原子を用いて化学的に妥当な環を構成しうるか否かを判断するための条件である。

【0072】

10

図5は、第2の閉環条件を示す説明図である。図5において、 $A_s$ 、 $A_0$ は、シミュレーション空間上に配置されたフラグメント内の仮想単原子を表す。また、 $A_1$ 、 $A_2$ は、シミュレーション空間上に配置された連続する2つの仮想単原子を表す。

【0073】

第2の判断部306は、「 $u = v_s - v_0$ 」として、ベクトル $v_1$ とベクトル $u$ とが形成する法線ベクトル $N$ が、ベクトル $v_1$ とベクトル $v_2$ とが形成する法線ベクトル $N_1$ と同方向か否かを判断する。ここで、ベクトル $v_s$ は、原点から仮想単原子 $A_s$ へのベクトルである。ベクトル $v_0$ は、原点から仮想単原子 $A_0$ へのベクトルである。ベクトル $v_1$ は、仮想単原子 $A_0$ から仮想単原子 $A_1$ へのベクトルである。ベクトル $v_2$ は、仮想単原子 $A_1$ から仮想単原子 $A_2$ へのベクトルである。

20

【0074】

第2の判断部306は、法線ベクトル $N$ が法線ベクトル $N_1$ と同方向の場合、ベクトル $v_1$ とベクトル $v_2$ とがなす角度が「 $72^\circ$ 」のとき、五角形( $m = 5$ )の環が生成される可能性があるとして判断する。また、第2の判断部306は、法線ベクトル $N$ が法線ベクトル $N_1$ と同方向の場合、ベクトル $v_1$ とベクトル $v_2$ とがなす角度が「 $60^\circ$ 」のとき、六角形( $m = 6$ )の環が生成される可能性があるとして判断する。また、第2の判断部306は、法線ベクトル $N$ が法線ベクトル $N_1$ と同方向の場合、ベクトル $v_1$ とベクトル $v_2$ とがなす角度が「 $51^\circ$ 」のとき、七角形( $m = 7$ )の環が生成される可能性があるとして判断する。

【0075】

30

第2の判断部306は、 $m$ 角形の環が生成される可能性があるとして判断した場合、頂点 $A_2$ (仮想単原子 $A_2$ )以降で法線ベクトルが逆転する点を終点とする。そして、第2の判断部306は、フラグメント上で頂点 $A_0$ (仮想単原子 $A_0$ )と隣接する頂点からベクトル $u$ を $-N$ 軸に $^\circ$ 回転させながら、 $n$ 個( $n = m - 4$ )の頂点 $P_i$ を生成する。

【0076】

第2の判断部306は、距離 $|P_n - A_2|$ が結合長の所定の範囲内であれば、連続する3つの仮想単原子 $A_0$ 、 $A_1$ 、 $A_2$ の組が第2の閉環条件を満たすと判断する。この場合、閉環処理部307は、連続する3つの仮想単原子 $A_0$ 、 $A_1$ 、 $A_2$ の組に対して、環を生成する閉環処理を行う。具体的には、例えば、閉環処理部307は、仮想単原子 $A_s \sim P_1$ 、 $P_i \sim P_j$ ( $i > 1$ 、 $i < j$ 、 $j < n$ )、 $P_n \sim A_2$ の間に結合を形成することにより、 $m$ 角形の環を生成する。

40

【0077】

一例として、六角形( $m = 6$ )の環を生成する場合を想定する。この場合、まず、閉環処理部307は、フラグメント上で頂点 $A_0$ (仮想単原子 $A_0$ )と隣接する頂点 $A_s$ からベクトル $u$ を $-N$ 軸に $^\circ$ 回転させながら生成された頂点 $P_1$ 、 $P_2$ に仮想単原子 $P_1$ 、 $P_2$ を配置する。そして、閉環処理部307は、仮想単原子 $A_s$ と仮想単原子 $P_1$ とを結合し、仮想単原子 $P_1$ と仮想単原子 $P_2$ とを結合し、仮想単原子 $P_2$ と仮想単原子 $A_2$ とを結合する。これにより、フラグメント内の仮想単原子 $A_s$ 、 $A_0$ を用いて、六角形の環を生成することができる。

【0078】

50

(化合物設計装置100の化合物設計処理手順)

つぎに、化合物設計装置100の化合物設計処理手順について説明する。

【0079】

図6は、化合物設計装置100の化合物設計処理手順の一例を示すフローチャートである。図6のフローチャートにおいて、まず、化合物設計装置100は、シミュレーション空間上に配置されるタンパク質の立体構造情報310および活性部位情報320を取得する(ステップS601)。

【0080】

つぎに、化合物設計装置100は、フラグメント選択処理を実行する(ステップS602)。フラグメント選択処理は、フラグメントライブラリ110から、配置対象となるフラグメントのフラグメントセットを選択する処理である。なお、フラグメント選択処理の具体的な処理手順については、図7を用いて後述する。

10

【0081】

そして、化合物設計装置100は、フラグメント配置処理を実行する(ステップS603)。フラグメント配置処理は、フラグメント選択処理において選択されたフラグメントを、シミュレーション空間上に配置されたタンパク質の活性部位に配置する処理である。なお、フラグメント配置処理の具体的な処理手順については、図8を用いて後述する。

【0082】

つぎに、化合物設計装置100は、分子骨格構築処理を実行する(ステップS604)。分子骨格構築処理は、タンパク質と相互作用する低分子化合物の分子骨格を構築する処理である。なお、分子骨格構築処理の具体的な処理手順については、図9を用いて後述する。

20

【0083】

そして、化合物設計装置100は、ヘテロ原子置換処理を実行して(ステップS605)、本フローチャートによる一連の処理を終了する。ヘテロ原子置換処理は、仮想単原子をヘテロ原子または炭素原子に置換する処理である。なお、ヘテロ原子置換処理の具体的な処理手順については、図12を用いて後述する。

【0084】

これにより、タンパク質と相互作用する低分子化合物を設計することができる。

【0085】

30

<フラグメント選択処理手順>

つぎに、図6に示したステップS602のフラグメント選択処理の具体的な処理手順について説明する。

【0086】

図7は、フラグメント選択処理の具体的な処理手順の一例を示すフローチャートである。図7のフローチャートにおいて、まず、化合物設計装置100は、図6に示したステップS601において取得された活性部位情報320に基づいて、シミュレーション空間上に配置されるタンパク質の活性部位を含む立方体の収容原子数を算出する(ステップS701)。

【0087】

40

つぎに、化合物設計装置100は、フラグメントに含まれる原子数が所定数N以上あるいはフラグメントの体積が所定体積V以上の大フラグメントを選択する(ステップS702)。そして、化合物設計装置100は、算出した収容原子数に対する、選択した大フラグメントに含まれる原子数の合計の割合が、例えば、30%程度の収容率になったか否かを判断する(ステップS703)。

【0088】

ここで、30%程度の収容率になっていない場合(ステップS703: No)、化合物設計装置100は、ステップS702に戻る。一方、30%程度の収容率になった場合(ステップS703: Yes)、化合物設計装置100は、フラグメントに含まれる原子数が所定数N未満あるいはフラグメントの体積が所定体積V未満の小フラグメントを選択す

50

る（ステップS704）。

【0089】

そして、化合物設計装置100は、算出した収容原子数に対する、選択した大フラグメントおよび小フラグメントに含まれる原子数の合計の割合が、例えば、50%程度の収容率になったか否かを判断する（ステップS705）。ここで、50%程度の収容率になっていない場合（ステップS705：No）、化合物設計装置100は、ステップS704に戻る。

【0090】

一方、50%程度の収容率になった場合（ステップS705：Yes）、化合物設計装置100は、選択した大フラグメントおよび小フラグメントをセグメントセットとして保存する（ステップS706）。そして、化合物設計装置100は、予め設定された所定数のセグメントセットが保存されたか否かを判断する（ステップS707）。

10

【0091】

ここで、所定数のセグメントセットが保存されていない場合（ステップS707：No）、化合物設計装置100は、ステップS702に戻る。一方、所定数のセグメントセットが保存された場合（ステップS707：Yes）、化合物設計装置100は、本フローチャートによる一連の処理を終了して、フラグメント選択処理を呼び出したステップに戻る。

【0092】

これにより、配置対象となるフラグメントのフラグメントセットを選択することができる。なお、上記30%、50%は一例であって、活性部位状況や投入するフラグメントの種類に応じて、最適の数値を選ぶようにすればよい。

20

【0093】

初期充填量の目安としては、例えば、ダイヤモンド型最密充填（密度 $3.51\text{ g/cm}^3$ ）で、 $180\text{ 個/nm}^3$ となるが、最密充填は詰まりすぎであり、 $30\text{ 個} \sim 90\text{ 個/nm}^3$ の範囲内と設定できる。また、HIVプロテアーゼ阻害剤（PDB：1D4H）の例では活性部位空間が約 $0.8\text{ nm}^3$ あって、阻害剤が44原子（水素以外）なので、 $55\text{ 個/nm}^3$ であり、多くの薬物（最終充填）はそのあたりが目安である。本実施の形態における初期充填では、さらに少なく、 $20\text{ 個} \sim 40\text{ 個/nm}^3$ 程度とし、そこから仮想単原子を詰めていくことになる。

30

【0094】

<フラグメント配置処理手順>

つぎに、図6に示したステップS603のフラグメント配置処理の具体的な処理手順について説明する。

【0095】

図8は、フラグメント配置処理の具体的処理手順の一例を示すフローチャートである。図8のフローチャートにおいて、まず、化合物設計装置100は、図7に示したステップS706において保存された所定数のフラグメントセットの中からフラグメントセットを抽出する（ステップS801）。

【0096】

40

つぎに、化合物設計装置100は、タンパク質の立体構造情報310および活性部位情報320に基づいて、シミュレーション空間上に配置されたタンパク質の活性部位に、抽出したフラグメントセットに含まれるフラグメント（大フラグメントおよび小フラグメント）をランダムに配置する（ステップS802）。

【0097】

そして、化合物設計装置100は、タンパク質とフラグメントの相互作用およびフラグメント間の相互作用に基づくMD計算を実行する（ステップS803）。つぎに、化合物設計装置100は、タンパク質とフラグメントの相互作用性のみを評価し、相互作用が所定の基準よりも高いか否かを判断する（ステップS804）。

【0098】

50

ここで、相互作用が所定の基準よりも低い場合（ステップ S 8 0 4 : N o ）、化合物設計装置 1 0 0 は、ステップ S 8 0 6 に移行する。一方、相互作用が所定の基準よりも高い場合（ステップ S 8 0 4 : Y e s ）、化合物設計装置 1 0 0 は、フラグメント配置情報を保存する（ステップ S 8 0 5 ）。フラグメント配置情報は、シミュレーション空間上に配置されたタンパク質の活性部位に配置されたフラグメントを表す情報である。

【 0 0 9 9 】

そして、化合物設計装置 1 0 0 は、所定数のフラグメントセットの中から抽出されていない未抽出のフラグメントセットがあるか否かを判断する（ステップ S 8 0 6 ）。ここで、未抽出のフラグメントセットがある場合（ステップ S 8 0 6 : Y e s ）、化合物設計装置 1 0 0 は、ステップ S 8 0 1 に戻って、所定数のフラグメントセットの中から未抽出のフラグメントセットを抽出する。

10

【 0 1 0 0 】

一方、未抽出のフラグメントセットがない場合（ステップ S 8 0 6 : N o ）、化合物設計装置 1 0 0 は、本フローチャートによる一連の処理を終了して、フラグメント配置処理を呼び出したステップに戻る。

【 0 1 0 1 】

これにより、フラグメントがタンパク質の内壁に比較的近い領域に配置された配置結果を得ることができる。なお、計算時間が短い場合、すべての可能性が探索できず、タンパク質の活性部位への初期配置（各フラグメントの相対位置、各フラグメントの向き）に結果が依存する可能性がある。このため、化合物設計装置 1 0 0 は、初期配置パターンが異なるものについて M D 計算を行うことにしてもよい。

20

【 0 1 0 2 】

また、上述した説明では、所定数のフラグメントセットを保存した後、フラグメント配置処理を実行する場合を例に挙げて説明したが、これに限らない。例えば、化合物設計装置 1 0 0 は、フラグメントセットを保存するたびに、その都度、フラグメント配置処理を実行することにしてもよい。

【 0 1 0 3 】

< 分子骨格構築処理手順 >

つぎに、図 6 に示したステップ S 6 0 4 の分子骨格構築処理の具体的な処理手順について説明する。

30

【 0 1 0 4 】

図 9 は、分子骨格構築処理の具体的な処理手順の一例を示すフローチャートである。図 9 のフローチャートにおいて、まず、化合物設計装置 1 0 0 は、図 8 に示したステップ S 8 0 5 において保存されたフラグメント配置情報を選択する（ステップ S 9 0 1 ）。

【 0 1 0 5 】

つぎに、化合物設計装置 1 0 0 は、選択したフラグメント配置情報を参照して、シミュレーション空間上に配置されたフラグメントのペアを選択する（ステップ S 9 0 2 ）。そして、化合物設計装置 1 0 0 は、選択したフラグメント同士で、結合長および結合角が立体化学的に許容範囲にあるか否かを判断する（ステップ S 9 0 3 ）。

40

【 0 1 0 6 】

ここで、立体化学的に許容範囲にある場合（ステップ S 9 0 3 : Y e s ）、化合物設計装置 1 0 0 は、許容範囲にあるフラグメント同士を結合し（ステップ S 9 0 4 ）、ステップ S 9 0 6 に移行する。一方、立体化学的に許容範囲にない場合（ステップ S 9 0 3 : N o ）、化合物設計装置 1 0 0 は、フラグメント同士が近すぎるか否かを判断する（ステップ S 9 0 5 ）。具体的には、例えば、化合物設計装置 1 0 0 は、フラグメント同士の最短原子間距離が所定距離以内の場合に、フラグメント同士が近すぎると判断する。

【 0 1 0 7 】

ここで、フラグメント同士が近すぎる場合（ステップ S 9 0 5 : Y e s ）、化合物設計装置 1 0 0 は、選択したフラグメント配置情報を候補から落として、ステップ S 9 1 4 に移行する。一方、フラグメント同士が近すぎない場合（ステップ S 9 0 5 : N o ）、化合

50

物設計装置 100 は、ステップ S906 に移行する。

【0108】

そして、化合物設計装置 100 は、シミュレーション空間上に配置されたフラグメントのうち選択されていない未選択のフラグメントのペアがあるか否かを判断する（ステップ S906）。ここで、未選択のフラグメントのペアがある場合（ステップ S906：Yes）、化合物設計装置 100 は、ステップ S902 に戻って、シミュレーション空間上に配置された未選択のフラグメントのペアを選択する。

【0109】

一方、未選択のフラグメントのペアがない場合（ステップ S906：No）、化合物設計装置 100 は、シミュレーション空間上に配置されたタンパク質、フラグメントおよび  
10 仮想単原子と衝突しない位置に仮想単原子を配置する（ステップ S907）。すなわち、フラグメントだけでは隙間がいたるところにあるので、それらを埋めるために、化合物設計装置 100 は、シミュレーション空間上に仮想単原子を投入して、結合可能性が期待できる配置を探す。

【0110】

つぎに、化合物設計装置 100 は、配置した仮想単原子と、配置済みのフラグメントのある原子（仮想単原子）もしくは配置済みの仮想単原子との間で形成される結合長および結合角が所定の範囲内か否かを判断する（ステップ S908）。なお、結合長および結合角が所定の範囲内か否かについては、例えば、化合物設計装置 100 は、後述の図 10 に示す仮想原子配置可否の条件に基づいて判断する。  
20

【0111】

ここで、結合長および結合角が所定の範囲内でない場合（ステップ S908：No）、化合物設計装置 100 は、ステップ S914 に移行する。一方、結合長および結合角が所定の範囲内の場合（ステップ S908：Yes）、化合物設計装置 100 は、配置した仮想単原子と結合する（ステップ S909）。

【0112】

そして、化合物設計装置 100 は、フラグメント同士が結合により接続されたか否かを判断する（ステップ S910）。ここで、フラグメント同士が結合により接続されていない場合（ステップ S910：No）、化合物設計装置 100 は、ステップ S907 に戻る。  
30 一方、フラグメント同士が結合により接続された場合（ステップ S910：Yes）、化合物設計装置 100 は、フラグメント同士が結合により接続された分子骨格上で閉環条件を満たす箇所があるか否かを判断する（ステップ S911）。

【0113】

ここで、閉環条件を満たす箇所がない場合（ステップ S911：No）、化合物設計装置 100 は、ステップ S914 に移行する。一方、閉環条件を満たす箇所がある場合（ステップ S911：Yes）、化合物設計装置 100 は、閉環条件を満たす箇所の閉環処理を実行し（ステップ S912）、分子骨格情報を保存する（ステップ S913）。

【0114】

つぎに、化合物設計装置 100 は、未選択のフラグメント配置情報があるか否かを判断する（ステップ S914）。ここで、未選択のフラグメント配置情報がある場合（ステップ S914：Yes）、化合物設計装置 100 は、ステップ S901 に戻って、未選択のフラグメント配置情報を選択する。  
40

【0115】

一方、未選択のフラグメント配置情報がない場合（ステップ S914：No）、化合物設計装置 100 は、本フローチャートによる一連の処理を終了して、分子骨格構築処理を呼び出したステップに戻る。

【0116】

これにより、フラグメント同士が環構造を含むリンカでつながれた低分子化合物の分子骨格を構築することができる。ここで、上述したステップ S908 において、結合長および結合角が所定の範囲内か否かを判断する際に用いられる仮想原子配置可否の条件につい  
50

て説明する。

【0117】

図10は、仮想原子配置可否の条件例を示す説明図である。図10に示す例では、化合物設計装置100は、結合長を0.12nm~0.16nmとし、結合角を100°~130°として、その範囲にある結合可能な相手原子をすべて探す。結合角については、化合物設計装置100は、新たに作られる結合とその先の元から存在した結合とが成す結合角についても、許容範囲内かを調べる。

【0118】

図11は、図10に示した条件(5)の内容を示す説明図である。図11において、(5)の条件は、配置試行位置をaとした場合に、Rab、Raeが許容範囲内であり、bae、abc、abd、aefが許容範囲内であり、Daj、Dakなどが制限距離以上(許容範囲内)であることを示している。ここで、Rab、Rae、Daj、Dakはそれぞれab間、ae間、aj間、ak間の距離を示し、bae、abc、abd、aefはそれぞれbaとea、abとcb、abとdb、aeとfeのなす角度を表す。

10

【0119】

つぎに、図6に示したステップS605のヘテロ原子置換処理の具体的な処理手順について説明する。

【0120】

図12は、ヘテロ原子置換処理の具体的処理手順の一例を示すフローチャートである。図12のフローチャートにおいて、まず、化合物設計装置100は、図9に示したステップS913において保存した分子骨格情報を選択する(ステップS1201)。

20

【0121】

つぎに、化合物設計装置100は、選択した分子骨格情報を参照して、タンパク質側のアミノ酸との対応関係をもとに、相互作用に都合がよいヘテロ原子へ置換する(ステップS1202)。具体的には、例えば、化合物設計装置100は、正電荷に対して負電荷を配置するまたはその逆、水素結合ドナーとなる原子に対して水素結合アクセプターとなる原子を配置またはその逆を行う。

【0122】

N、O、S、P、F、Cl、Brなどが置換候補であれば(ステップS1203:Yes)、化合物設計装置100は、そのまま置換し(ステップS1204)、それ以外(ステップS1203:No)は炭素原子に置換する(ステップS1205)。ヘテロ原子置換は、通常、多数の候補の可能性が考えられる。

30

【0123】

つぎに、化合物設計装置100は、ある1箇所に注目して、あるヘテロ原子置換が有効かを判断するために静電相互作用エネルギー値を計算する(ステップS1206)。そして、化合物設計装置100は、計算されたエネルギー値の増減で評価し、有利すなわちエネルギーが減少すれば(ステップS1207:Yes)、採用し、ヘテロ原子への置換を確定する(ステップS1208)。

【0124】

一方、不利であれば(ステップS1207:No)、化合物設計装置100は、採用せず、ステップS1209へ移行する。以降、化合物設計装置100は、別の場所について同様の操作を続け(ステップS1209:No)、すべての候補について終了した場合(ステップS1209:Yes)、低分子化合物情報を保存する(ステップS1210)。

40

【0125】

そして、化合物設計装置100は、未選択の分子骨格情報があるか否かを判断する(ステップS1211)。ここで、未選択の分子骨格情報がある場合(ステップS1211:Yes)、化合物設計装置100は、ステップS1201に戻って、未選択の分子骨格情報を選択する。一方、未選択の分子骨格情報がない場合(ステップS1211:No)、化合物設計装置100は、本フローチャートによる一連の処理を終了する。

50

## 【0126】

これにより、低分子化合物の候補構造を確定することができる。ここまで、2面角が考慮されていないので、化合物設計装置100は、異常な2面角を含むものを除く。また、タンパク質との全体的なドッキングを評価するため、化合物設計装置100は、結合自由エネルギー値を計算し、確認をする。また、化合物設計装置100は、例えば、LipinskiルールのようなDrug-likenessの指標で最終確認をすることで、候補として期待できないものを除外する。このようにして、最終候補の構造を確定することができる。

## 【0127】

(低分子化合物の分子骨格の構築例)

10

図13および図14は、低分子化合物の分子骨格の構築例を示す説明図である。図13の(13-1)において、シミュレーション空間上のタンパク質1301の活性部位1302にフラグメント1303~1305が配置されている。

## 【0128】

図13の(13-2)において、タンパク質1301の活性部位1302に対して、タンパク質1301およびフラグメント1303~1305と衝突しない位置に仮想単原子1306~1311が配置された結果、フラグメント同士がそれぞれ結合されている。具体的には、フラグメント1303とフラグメント1304とがリンカL1によってつながれている。また、フラグメント1304とフラグメント1305とがリンカL2によってつながれている。

20

## 【0129】

図14の(13-3)において、閉環条件を満たす連続する仮想単原子1307~1309に対して、仮想単原子1312~1314が追加された結果、リンカL1上に環1315が生成されている。この結果、環1315を含むリンカL1によってフラグメント1303, 1304同士がつながれた低分子化合物の分子骨格が構築されている。

## 【0130】

以上説明したように、実施の形態にかかる化合物設計装置100によれば、シミュレーション空間上に配置されたタンパク質、フラグメントおよび仮想単原子と衝突しない位置に仮想単原子を配置し、結合可能性があるフラグメント同士、フラグメントと仮想単原子および仮想単原子同士を結合することができる。これにより、タンパク質と相互作用する低分子化合物の分子骨格を構築することができる。

30

## 【0131】

また、化合物設計装置100によれば、結合を形成した仮想単原子を含む連続する3原子の組に対して、仮想単原子を追加した場合に、それらの原子が化学的に妥当な環を構成しうる閉環条件を満たすときに閉環処理を行うことができる。これにより、環を含むリンカによってフラグメント同士がつながれた低分子化合物の分子骨格を構築することができる。

## 【0132】

また、化合物設計装置100によれば、3原子の組のうち、第1原子から第2原子への第1ベクトルと、第2原子から第3原子への第2ベクトルとがなす角度が所定の角度となる場合に閉環処理を行うことができる。これにより、フラグメント同士をつなぐリンカ上に化学的に妥当な環を生成することができる。

40

## 【0133】

また、化合物設計装置100によれば、生成した環とフラグメントとをつなぐ部分または/および生成した環同士をつなぐ部分の仮想単原子の数が所定数以下の場合に、閉環処理を終了することができる。これにより、タンパク質と相互作用しやすい程度に低分子化合物に含まれる原子の自由度が低下した場合に閉環処理を打ち切ることができる。

## 【0134】

これらのことから、化合物設計装置100によれば、3次元構造が既知のタンパク質と相互作用する低分子化合物を効率的に設計することができる。具体的には、例えば、化合

50

物設計装置 100 によれば、低分子化合物のフラグメント同士をつなぐリンカとして環構造を含むものが生成される確率を高めて、タンパク質と有利な相互作用を得られる低分子化合物を設計する際の計算効率を向上させることができる。

【0135】

なお、本実施の形態で説明した化合物設計方法は、予め用意されたプログラムをパーソナル・コンピュータやワークステーション等のコンピュータで実行することにより実現することができる。本化合物設計プログラムは、ハードディスク、フレキシブルディスク、CD-ROM、MO、DVD等のコンピュータで読み取り可能な記録媒体に記録され、コンピュータによって記録媒体から読み出されることによって実行される。また、本化合物設計プログラムは、インターネット等のネットワークを介して配布してもよい。

10

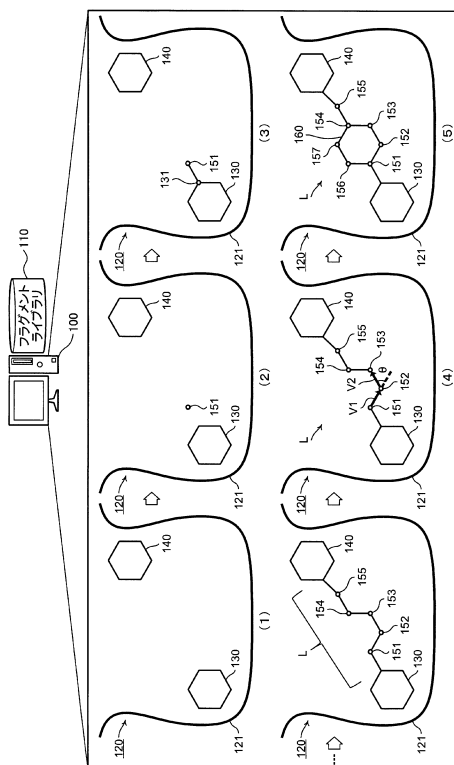
【符号の説明】

【0136】

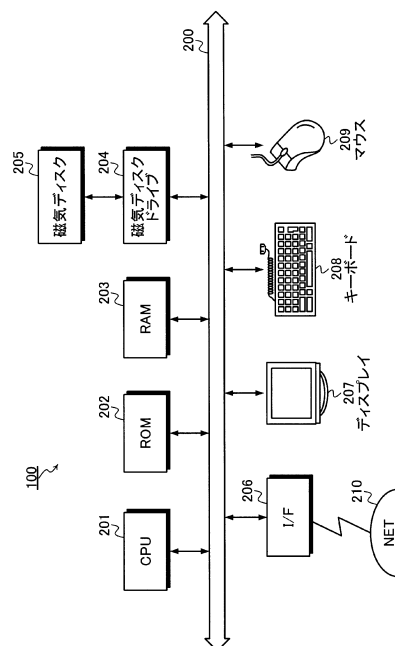
- 100 化合物設計装置
- 110 フラグメントライブラリ
- 301 取得部
- 302 選択部
- 303 配置部
- 304 第1の判断部
- 305 結合部
- 306 第2の判断部
- 307 閉環処理部
- 308 置換部
- 309 出力部

20

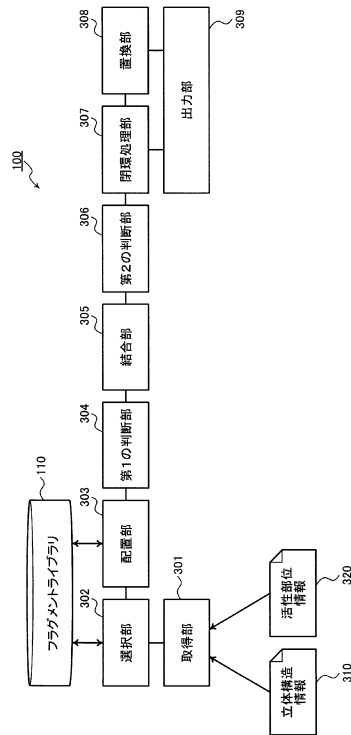
【図1】



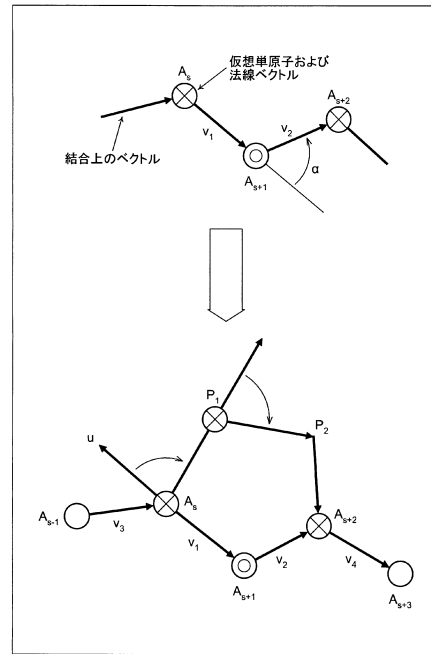
【図2】



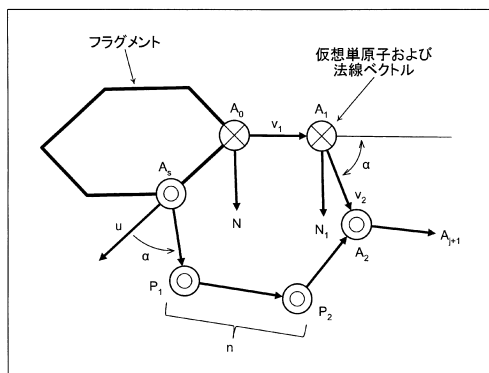
【図 3】



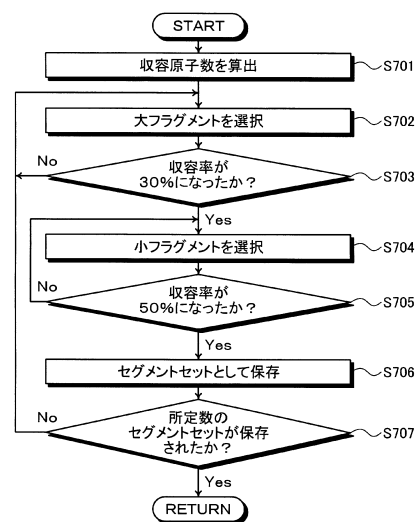
【図 4】



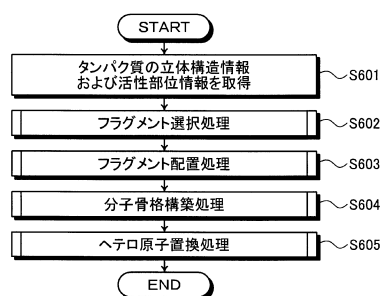
【図 5】



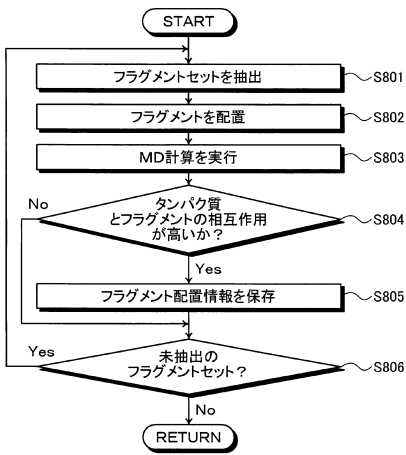
【図 7】



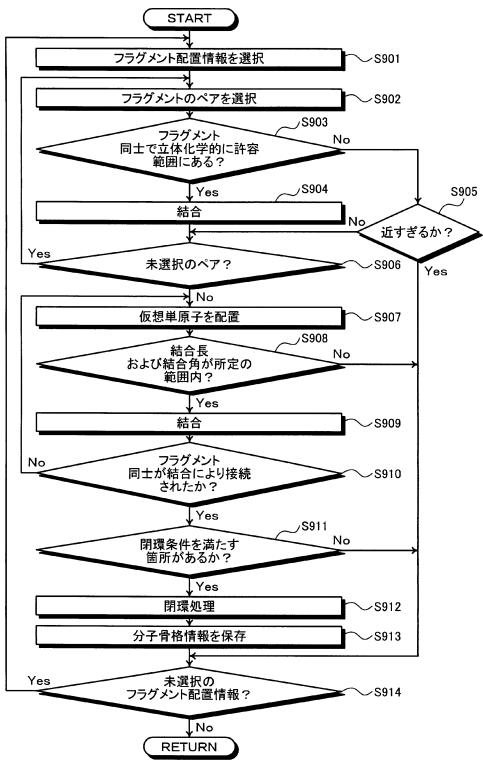
【図 6】



【図 8】



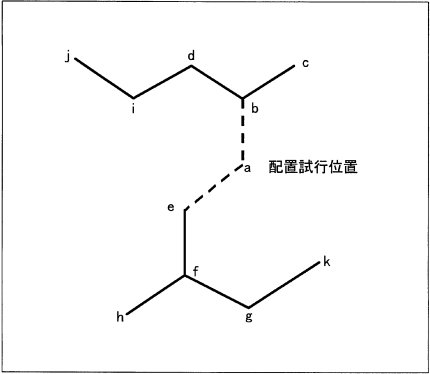
【図 9】



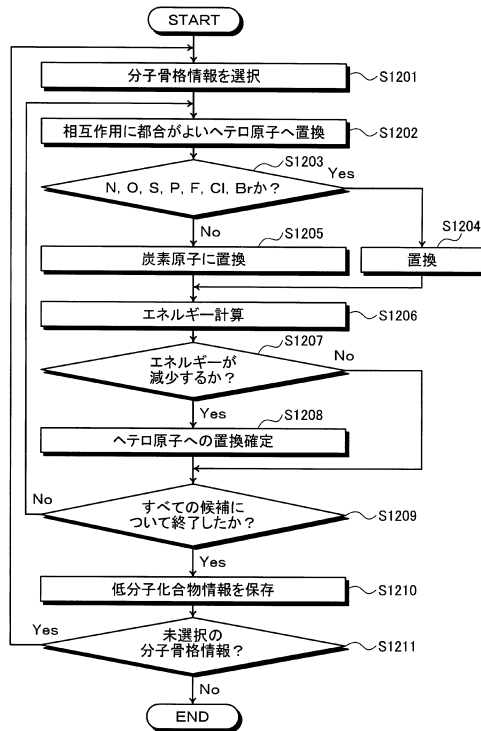
【図 10】

条件	具体例
(1) すべての蛋白原子との距離が限界値以上で、水素結合性原子と非水素結合性原子では異なる値であること	水素結合性0.26nm 非水素結合性0.33nm
(2) 既に配置されている原子のいずれかとの距離が、標準的結合距離範囲内であること	0.12nm~0.16nm
(3) 上記(2)に該当する原子の数が4以下であること	
(4) 生成する結合角が所定範囲内であること	100° 以上 130° 以下
(5) 既に配置されている原子の内、結合する原子、結合角、二面角を構成する原子以外との距離が制限値以上であること	0.33nm

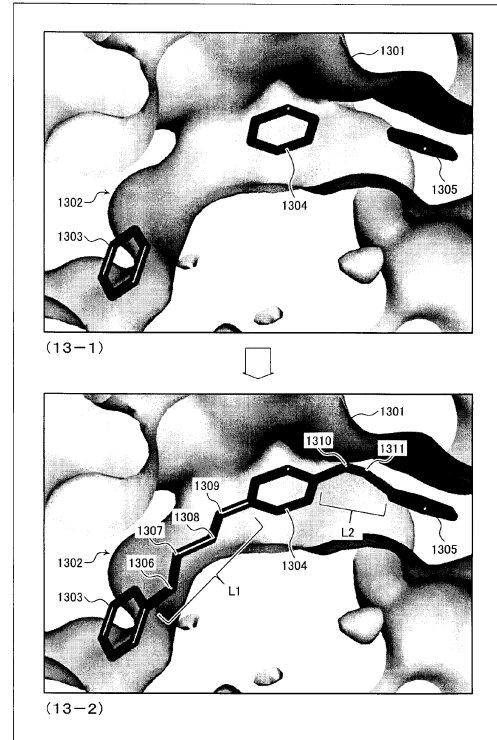
【図 11】



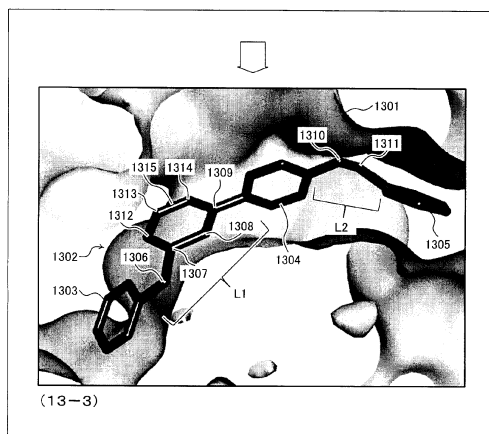
【図 12】



【図 13】



【図 14】



---

フロントページの続き

(72)発明者 杉山 肇

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 宮久保 博幸

(56)参考文献 特開2005-187374(JP,A)

特開平07-133233(JP,A)

Rotstein, S.H., GenStar: A method for de novo drug design, Journal of Computer-Aided Molecular Design, 1993年, Vol.7, No.1, p.23-43

Luo, Z., RASSE: A New Method for Structure-Based Drug Design, Journal of Chemical Information and Computer Science, 1996年, Vol. 36, No.6, p.1187-1194

Nishibata, Y., Automatic Creation of Drug Candidate Structures Based on Receptor Structure. Starting Point Artificial Lead Generation, Tetrahedron, 1991年, Vol.47, No.43, p.8985-8990

Daniel A. Erlanson, James A.Wells, and Andrew C. Braisted, TETHERING: Fragment-Based Drug Discovery, Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure, 2004年, Vol. 33

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G06F 19/16

C07B 61/00