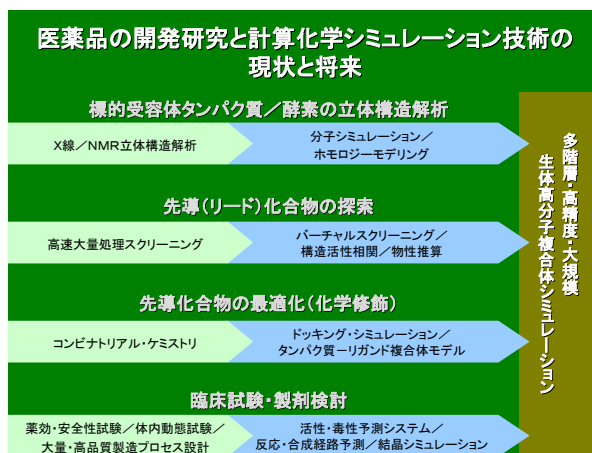


ディビジョン番号	3
ディビジョン名	理論化学・情報化学・計算化学

大項目	3. 計算化学
中項目	3-1. シミュレーション
小項目	3-1-12. 医薬品

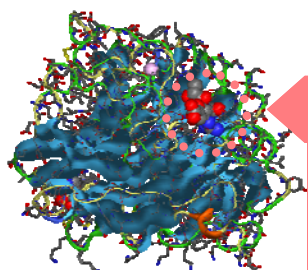
概要（200字以内）

製薬会社を中心とした医薬品の研究開発では、構造活性・毒性予測システムや、分子・反応設計支援システムなど様々な計算機実験法が利用されている。最近ではタンパク質-薬物複合体の分子シミュレーションから新規医薬品が開発される例も多く、より生体内に近い状態の高精度生体高分子シミュレーションの実現が望まれている。また、医薬分子の溶解度や体内動態に関連した結晶多形解析に分子シミュレーションの応用が期待されている。



現状と最前線

医薬品の研究開発は国民の安心・安全に直結する重要な分野であるが、その研究現場は膨大な毒物に囲まれており、万全な安全体制を整えているとは言え、不測の事態による危険に常にさらされている。このため製薬会社では、効率的かつ安全な計算機実験として、例えば、計算化学を基盤とした分子シミュレーション（量子力学法、分子力学法、分子動力学法）、情報化学を基盤とした構造活性相関、データベースを高度に利用した物性推算や反応合成経路予測など、様々なシミュレーション技術が利用されている。



GS4071(タミフル)

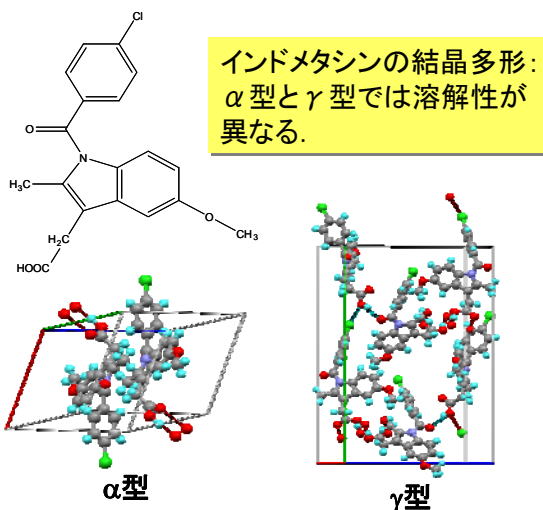
インフルエンザ・ウイルスのスパイクタンパク質(ノイラミニダーゼ)とGS4071(タミフルが変化)の複合体モデルによるドッキング・シミュレーション

分子シミュレーションの高度利用はこの10年間に急速に推進されている。これは標的受容体タンパク質（酵素）に対する膨大な医薬候補化合物（リガンド）の適合性を調べるためのバーチャル・スクリーニングや、タンパク質-リガンド複合体のドッキング・シミュレーションが、新薬開発に

大きく貢献した事例が増えたことによる。このため、医薬品研究におけるこれらのシミュレーション技術への期待は、より高速にかつより定量的に行えるかという点にある。さらに、最近では標的受容体タンパク質の生体内における生理活性作用機序（メカニズム）を明らかにする

ため、例えば細胞膜表面を局所的に切り出した大規模モデルの高精度生体高分子シミュレーションに関心が集まっている。これは、作用機序を明らかにすることによってより生体内環境に近い状態をモデル化できるだけでなく、副作用に関する知見を得られる可能性が期待されているからである。

一方、臨床段階における医薬品研究では、医薬候補化合物を製剤化する際に、化学的物理的安定性、可溶性、形態、吸湿性、体内動態に密接に関わる結晶多形現象が問題になる。有機化合物が形成する分子性結晶のシミュレーションは70年代後半から行われてきたが、分子の配座異性化や結晶内回転、分子パッキングに伴う結晶多形現象に関するシミュレーション研究は、最近になって本格的に行われ始めたばかりである。結晶多形解析、および予測に対する分子シミュレーション技術の応用は、計算機実験だけでなく、測定技術の革新にも貢献することが期待されている。



#### 将来予測と方向性

- ・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題
  - 糖鎖や細胞膜内外を含む生体内化学環境のモデル化と、大規模生体高分子複合体シミュレーション技術
  - 特定の医薬品化合物と任意のタンパク質（酵素）の生理活性結合部位の高速・高精度探索（*in Silico*スクリーニング）技術
  - 既知の医薬品化合物の結晶多形解析・予測技術と、その安定性評価法
- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題
  - 生命現象の作用機序を分子レベルで解析するための高精度大規模生体高分子複合体シミュレーション技術
  - 副作用を含む生理活性予測システム
  - 非経験的な有機化合物の結晶多形解析・予測技術、その安定性と物性の評価システム

#### キーワード

分子設計支援システム、生体高分子シミュレーション、タンパク質ーリガンド複合体ドッキング・シミュレーション、バーチャル・スクリーニング、結晶多形

（執筆者： 後藤 仁志 ）