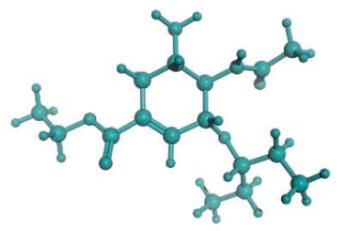


# コンピュータで薬をつくるーIT創薬とは？

「IT創薬」とは、インシリコ創薬とも呼ばれ、コンピュータ上で仮想的に医薬品候補物質を設計・評価するものです。コンピュータによる理論的な創薬によって、新薬を開発するコストを削減することができます。これにより、これまで患者数が少なく介入することが困難だった稀少疾患への介入が促されることが期待されています。ではコンピュータで薬をつくるとはどういうことでしょうか？ 私たちになじみのある鼻炎や花粉症薬、インフルエンザ治療薬「タミフル」を例に、立体的な構造図をみてみましょう。



たとえば、現在あるさまざまな鼻炎薬の主成分の構造式をコンピュータで重ねてみると、鼻炎薬に共通した特徴を見つけることができます。この特徴を押さえた上でシミュレーションをしていくと、既存の薬とは違うものが作れるかもしれないし、まだ人が知らない、効果的な物質を見つけられるかもしれないのです。このほかにも、「鍵と鍵穴の理論」を利用した創薬もあります。これは薬を鍵、薬物受容体であるタンパク質を鍵穴にたとえた考え方です。

花粉症の場合、発作時にはヒスタミンが分泌されますが、これは薬物受容体（鍵穴）にヒスタミンがおさまると症状が出る仕組みです。ということは、ヒスタミンが鍵穴におさまるより先に、阻害物質である薬（鍵）をおさめてしまえば症状を抑えることができます。鍵と鍵穴理論を利用したIT創薬では、数億円のコスト削減が見込まれ、結合メカニズムの根本的な理解を進め、目で見て確認できるというメリットがあります。しかしながら、化合物は静止しているのではなく、溶液の中で動いていること、「鍵」の差し込む方向にはいくつもの選択肢があること、本来ターゲットにしたい受容体以外にも作用する可能性があることなど、さまざまな問題があります。これらの問題をコンピュータを使って解決していくのです。

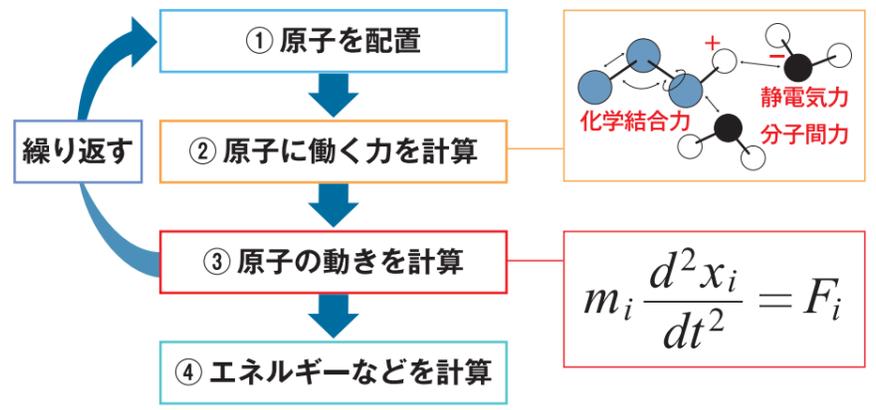
「バーチャルスクリーニング」という手法は、コンピュータの中に病気の原因分子である薬物受容体の鍵穴を作っておき、そこに化合物を当てはめる「ドッキング法」によって鍵穴にちょうど合う化合物を探します。今では製薬会社もドッキング法のソフトウェアを使ってバーチャルスクリーニングを行っています。バーチャルスクリーニングで得られた化合物と受容体の結合状態をより精密に計算するためには、実際は体の中でゆらゆらと動いている受容体の構造や化合物との結合の際に起こる構造の変化を無視することはできません。

そこで分子動力学シミュレーションという方法が使われています。分子を作っている原子を一つずつニュートンの運動方程式に基づいて動かしていく方法により、薬物受容体と化合物の結合を精密に計算することが可能になりました。このようにコンピュータを使って安全な薬を作るためには、生物学を学んでいなければならないし、化学物質の骨格も知らなければならない、そのほかにも、生物物理学、計算科学など様々な学問の複合領域を知っていなければなりません。



コンピュータを使って薬をつくるという研究に取り組んでいる研究者・広川貴次さんにお話を聞いてみました。そもそも生物を好きになったきっかけは、小学生時代の自由研究だったといいます。沖縄で育った広川少年は、コオロギ日記、リンゴの変色、樹木調べ、池の微生物観察などに明け暮れ、この頃から科学者になりたいと思い始めたそうです。科学熱が少し冷め、部活に熱中する中学時代を経て、高校時代。細胞融合によって作られたジャガイモとトマトの雑種「ポマト」の存在とともにバイオテクノロジーという言葉を知り、遺伝子工学、生体高分子などに興味を持ちました。タンパク質の「かたち」をはじめ見た時には感動したそうです。

**広川貴次**  
産業技術総合研究所創薬分子プロファイリング研究センター 分子シミュレーションチーム 研究チーム長、筑波大学大学院 人間総合化学研究科 医学系専攻 生命医科学域 教授



分子動力学シミュレーションの流れ ©RIKEN

大学は、東京農工大学工学部分子工学科に進学しました。大学時代は、「もっとも勉強した時間」。入学後に学力不足を痛感し、なかでも、化学をしっかり習得しなくてはならないと実感したそうです。その後、生体高分子実験に興味を持ち、美宅成樹教授（当時）の研究室に。バブル景気の只中だった当時、大学院への進学を志望していたのは研究室で2人だけ。これからのために計算機を使う研究をしてほしいと美宅先生から告げられた広川さんは、計算科学について右も左も分からない中、電子情報工学科に飛び込んだり、ソフトウェアベンチャーで修行をしたり、苦戦しながら卒業論文を仕上げたといいます。この苦難を救ったのは、1冊のプログラミング入門書でした。

大学院でも計算科学に関する研究に取り組み、計算科学関連システムの会社に就職します。アメリカで先端コンピュータを用いて分子設計技術を習得したり、異分野交流をはかったりと、充実した会社員生活を送っていた広川さんにひとつの転機が訪れます。1990年にスタートした国際プロジェクト「ヒトゲノム計画」。2003年にヒトゲノムの解読が完了すると、その膨大な遺伝データを有効活用できる生物情報科学者の不足が課題として浮かび上がりました。ヒトゲノム情報から創薬研究への橋渡しが重要であるという世間のニーズが見えてきたのです。

こうして産総研から広川さんに声がかり、一度は断念した研究者への道が再びひらかれました。転職を相談した研究室時代の先輩には「一度きりの人生だからね」という言葉をかけられたそうです。苦手だった化学、不意の要請でゼロから取り組んだ計算科学、多分野に抵抗を持つことなく学んできた経緯が今につながったといいます。

広川さんの研究のゴールは、「ひとつでいいから、ちゃんとお医者さんが処方する、みなさんに届く薬をつくること」。そして最後に、「これまでの、そしてこれから遭遇する境遇に、無理なく、でも精一杯、丁寧に取り組んでみてください。将来、その中のいくつかが相まって、新しい道が生まれると思います」とメッセージをいただきました。

(一部、三田国際学園高等学校キャリア教育講演会 記事 <http://www.mita-is.ed.jp/news/detail.html?id=727> より)

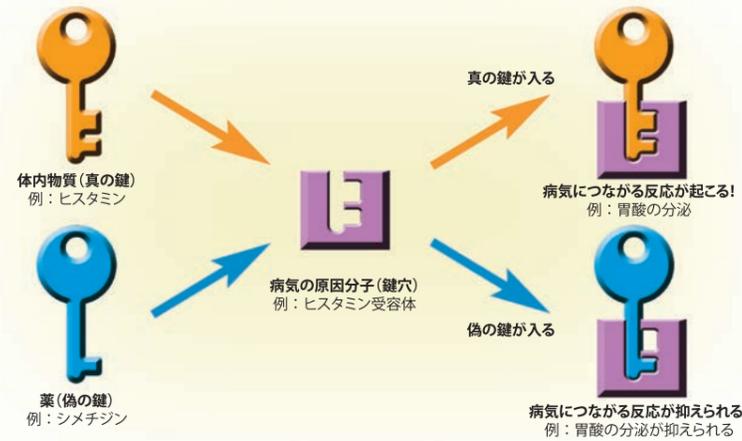
**■ 創薬とスパコン**  
ここで紹介した分子動力学法。実際には、薬物受容体を作っている何万もの原子を1個ずつ動かしていくので非常に計算量が多くなってしまいます。このため普通のコンピュータで計算する場合には原子がいくつか集まったグループを1つの原子のように扱って計算するなどの工夫をして計算量を減らす必要があります。また、体の中では薬物受容体は水に取り囲まれているのですが、水分子も計算するとさらに計算量が増えてしまうので水分子を採り入れるということが難しいという問題があります。

そこでスーパーコンピュータの登場です。理化学研究所計算科学研究機構が運用するスーパーコンピュータ「京」では薬物受容体と化合物に加え、周りの水分子も含むすべての原子についての分子動力学計算を行うことができました。

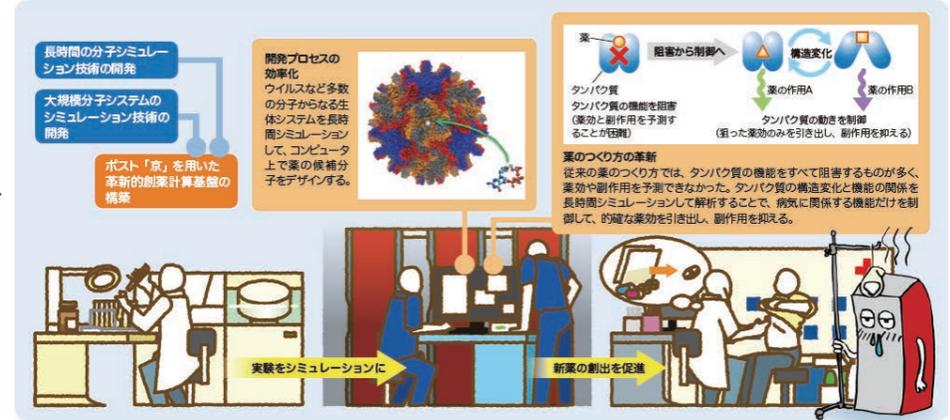
膨大なデータから科学的に読み解き、コンピュータ上で再現し、最適な解決策を導き出すというスーパーコンピュータを活用した高度なシミュレーションは、将来は製薬企業の現場で実際の薬の設計に使える強力な武器となる可能性を秘めているのです。

**スーパーコンピュータ「京」について**  
理化学研究所計算科学研究機構 <http://www.aics.riken.jp/jp/>

**ポスト「京」で計画されている創薬の研究について**  
重点課題1 生体分子システムの機能制御による革新的創薬基盤の構築 <http://scidd.riken.jp/>



©RIKEN



生体分子システムの機能制御による革新的創薬基盤の構築 (重点課題1)