

## 化合物 *de novo* デザインシステム「CzeekD」リリースのお知らせ

このたび株式会社京都コンステラ・テクノロジーズ（以下、コンステラ社）は、医薬品研究開発分野の次世代インシリコ技術として京都大学との共同研究により開発した化合物 *de novo* デザインシステム「CzeekD(シーズーク ディー)」をリリースします。CzeekDは、ライブラリーからのスクリーニングを目的とした従来の技術とは異なり、標的タンパク質に対する新たな化合物デザインを提示してくれるメディシナルケミスト向けのツールです。製品の詳細は以下に記します。

### 【製品特徴】

#### ◆フラグメントベースの化合物設計

化合物断片（フラグメント）を組み合わせて豊富な化合物構造のバリエーションを生み出します。

#### ◆評価関数として CGBVS を採用

標的タンパク質に対する活性予測には高速で精度の高い独自の予測手法「相互作用マシンラーニング法（CGBVS）」を採用しています。

#### ◆最適化アルゴリズムの応用

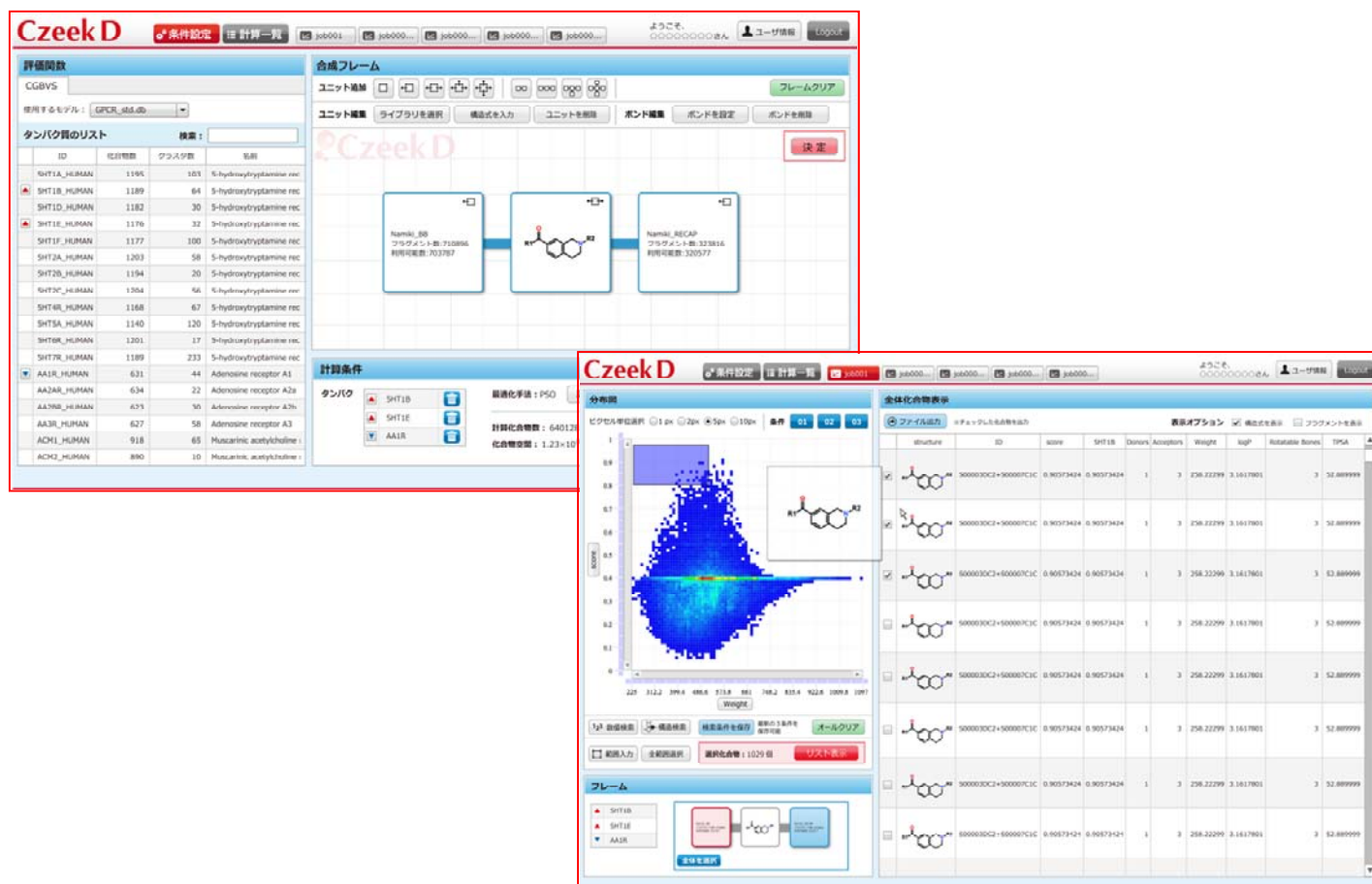
膨大な化合物バリエーションの中から高スコアの化合物を見出すために PSO（粒子群最適化）等の最適化アルゴリズムを応用しています。

#### ◆メディシナルケミスト向けの高い操作性

GUI 画面により条件設定や計算結果の解析を簡単に行う事ができます。

#### ◆クラウドコンピューティング型のシステムサービス

web ブラウザとネットワーク環境だけで容易に利用可能なシステムサービスとして提供します。



The screenshot displays the CzeekD web application interface, divided into several functional areas:

- Fragment Selection (Fragmentation):** A central workspace where users can drag and connect fragments. The example shows a fragment with a benzene ring and a carbonyl group being connected to another fragment with a benzene ring and a methyl group.
- Target List (タンパク質のリスト):** A table listing various human proteins and their associated receptors.
 

ID	記号	クラス	名前
SHT1A_HUMAN	1195	103	5-hydroxytryptamine rec
SHT1B_HUMAN	1189	64	5-hydroxytryptamine rec
SHT1D_HUMAN	1182	30	5-hydroxytryptamine rec
SHT1E_HUMAN	1176	32	5-hydroxytryptamine rec
SHT1F_HUMAN	1177	100	5-hydroxytryptamine rec
SHT2A_HUMAN	1203	58	5-hydroxytryptamine rec
SHT2B_HUMAN	1194	20	5-hydroxytryptamine rec
SHT3C_HUMAN	1354	66	5-hydroxytryptamine rec
SHT4R_HUMAN	1168	67	5-hydroxytryptamine rec
SHT5A_HUMAN	1140	120	5-hydroxytryptamine rec
SHT6R_HUMAN	1201	17	5-hydroxytryptamine rec
SHT7R_HUMAN	1189	233	5-hydroxytryptamine rec
AA1R_HUMAN	631	44	Adenosine receptor A1
AA2AR_HUMAN	634	22	Adenosine receptor A2a
AA2BR_HUMAN	623	50	Adenosine receptor A2b
AA3R_HUMAN	627	58	Adenosine receptor A3
ACH1_HUMAN	918	65	Muscarinic acetylcholine
ACH2_HUMAN	890	10	Muscarinic acetylcholine
- Calculation Conditions (計算条件):** A sidebar where users can select the target (e.g., SHT1B, SHT1E, AA1R) and the optimization method (PSO).
- Results (結果):** A large scatter plot showing the distribution of generated molecules based on a fitness score (Y-axis) and a specific property (X-axis). A zoomed-in view of a molecule is shown.
- Final Molecule List (全体化合物表示):** A table of the top-scoring molecules.
 

structure	ID	score	SHT1B	Donors/Acceptors	Weight	logP	Rotatable Bonds	TPSA	
<chem>CC(=O)c1ccc(O)cc1</chem>	3000030C2+300007C1C	0.90573424	0.90573424	1	3	258.22299	3.1617801	3	52.889999
<chem>CC(=O)c1ccc(O)cc1</chem>	3000030C2+300007C1C	0.90573424	0.90573424	1	3	258.22299	3.1617801	3	52.889999
<chem>CC(=O)c1ccc(O)cc1</chem>	3000030C2+300007C1C	0.90573424	0.90573424	1	3	258.22299	3.1617801	3	52.889999
<chem>CC(=O)c1ccc(O)cc1</chem>	3000030C2+300007C1C	0.90573424	0.90573424	1	3	258.22299	3.1617801	3	52.889999
<chem>CC(=O)c1ccc(O)cc1</chem>	3000030C2+300007C1C	0.90573424	0.90573424	1	3	258.22299	3.1617801	3	52.889999
<chem>CC(=O)c1ccc(O)cc1</chem>	3000030C2+300007C1C	0.90573424	0.90573424	1	3	258.22299	3.1617801	3	52.889999
<chem>CC(=O)c1ccc(O)cc1</chem>	3000030C2+300007C1C	0.90573424	0.90573424	1	3	258.22299	3.1617801	3	52.889999
<chem>CC(=O)c1ccc(O)cc1</chem>	3000030C2+300007C1C	0.90573424	0.90573424	1	3	258.22299	3.1617801	3	52.889999
<chem>CC(=O)c1ccc(O)cc1</chem>	3000030C2+300007C1C	0.90573424	0.90573424	1	3	258.22299	3.1617801	3	52.889999
<chem>CC(=O)c1ccc(O)cc1</chem>	3000030C2+300007C1C	0.90573424	0.90573424	1	3	258.22299	3.1617801	3	52.889999

図1：CzeekD システム操作画面

## 【技術概要】

CzeekD では、まず RECAP 法により化合物を断片化したフラグメントを作成し、それを材料としてつなぎ合わせることで、膨大な化合物バリエーションを生成します。さらに下記の3つのプロセスを循環的に繰り返し計算することにより、化合物デザインの最適化を実現します。(図2)

- ①化合物のバーチャル生成：RECAP 法のルールに従いフラグメントの組み合わせを発生させる
- ②スコアリング：CGBVS により標的タンパク質に対する予測スコアを算出する
- ③化合物空間探索：PSO アルゴリズム (図3) を用いて膨大な化合物バリエーションの中からより高スコアの構造を効率的に探索する

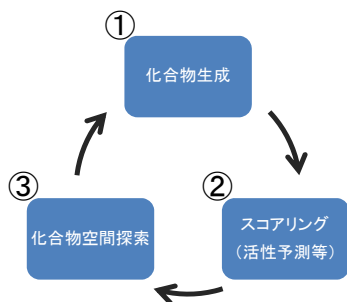


図2：化合物最適化サイクル

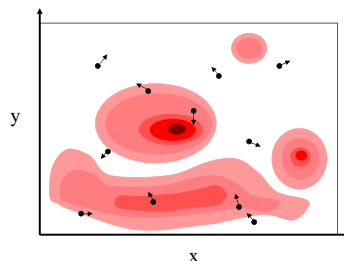


図3：PSO アルゴリズムの探索イメージ

なお、当該技術は京都大学との共同出願により特許申請中です。(特願 2012-186072 (PCT/JP2013/72630))

## 【用語説明】

1. CGBVS (Chemical Genomics-Based Virtual Screening)：京都大学・奥野恭史教授によって開発された高速かつ高い予測精度を誇る化合物スクリーニング手法であり、コンステラ社が京都大学より独占実施権を付与されて実施するものです。(特許第 5448447 号)
2. PSO (粒子群最適化法)：最適化アルゴリズムの一種で、その特徴は、群の各粒子が自身の発見した最良解について情報交換することにより、群全体として最適解を目指すところにあります。解の収束が早いので、近年様々な分野で応用されています。
3. RECAP 法：特定の有機合成反応のパターンに基づき化合物の切断・結合の箇所を制限することで、現実合成可能な化合物構造をデザインします。

## 【システム提供形態】

基本は web ブラウザ上で利用する ASP 型のシステムサービスとして提供します。その他、社内専用システムの構築やカスタマイズのニーズにも対応致します。

## 【研究開発の体制について】

本技術は、JST プログラム研究成果最適展開支援事業 (A-STEP) 実用化挑戦タイプの平成 21 年度採択課題「医薬品リード創製・最適化システム」の成果として、コンステラ社と京都大学との共同研究により開発されたものです。

## 【会社紹介】

株式会社京都コンステラ・テクノロジーズは、京都大学の医学領域発の創薬系ベンチャー企業として 2008 年 3 月に設立され、製薬企業や大学等研究機関の創薬研究サポートを使命として最先端の計算科学技術を提供しています。独自手法である CGBVS や *de novo* デザインをはじめ、ドッキング計算、ファーマコフォア、QSAR などの各種受託計算サービス、ならびに関連システムの提供を通して、総合的な創薬研究支援を行っています。URL: <http://www.k-ct.jp/>

## 本件に関する連絡先

株式会社京都コンステラ・テクノロジーズ

担当：山本佳宏 (E-mail: yamamoto@k-ct.jp)

〒604-8156 京都市中京区山伏山町 558 三洋室町ビル 304 号

Tel: 075-241-9672 Fax: 075-241-9673