

2012年8月28日

株式会社京都コンステラ・テクノロジーズ

化合物 *de novo* デザインシステム「CzeekD」の技術特許申請のお知らせ ～革新的な新規化合物デザイン技術の実用化に向けて～

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における次世代技術として *de novo* デザインシステム「CzeekD」を開発し、その技術に関する特許の出願申請を行いました(特願 2012-186072、平成 24 年 8 月 27 日)。今後はこの CzeekD の技術を活用した新たな創薬支援サービスを展開していく予定です。

【新規開発技術 CzeekD の特徴】

CzeekD システムおよびそのデザイン応用の特徴について、下記に記します。

- 化合物と標的タンパク質との相互作用予測の評価関数として相互作用マシンラーニング法(CGBVS)を利用しています。手法としては、他の評価関数を適応することも可能です。
- RECAP ルールに基づいた化合物フラグメント化と再構築のサイクルを経る事で、合成実現可能性を重視したデザインを行います。
- 群知能最適化アルゴリズム(PSO)*を応用した仮想空間での分子進化ステップを経る事により、目的の新規化合物を膨大な数の化合物構造パターンの中から超効率的にデザインします。
- デザインされた候補構造を基にコンビナトリアル合成のスキームを設計する事により、標的タンパク質毎にフォーカスした化合物ライブラリを構築する事が可能です。

*PSO: Particle Swarm Optimization

PSO の特徴は、仮想空間において群れを形成している粒子が、各々の発見した最良解について情報交換することにより、群れ全体として最適解を目指す所にあります。解の収束が早いので、近年様々な分野での応用に用いられています。

【CGBVS について】

CGBVS(Cheical Genomics-Based Virtual Screening)は、京都大学大学院薬学研究科システム創薬科学 奥野恭史教授により開発された高速かつ高い予測精度を誇る計算手法であり、コンステラ社が京都大学より技術特許の独占実施権を付与されて実施するものです。コンステラ社は、2008 年の設立より CGBVS 技術を用いた受託計算サービスを製薬企業等との受託研究・共同研究として実施し、実績と高い評価を得ています。

【研究開発の体制について】

本技術は、科学技術振興機構(JST)プログラム研究成果最適展開支援事業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。本特許の出願人は(株)京都コンステラ・テクノロジーズと国立大学法人京都大学となります。

■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

スクリーニングからデザインへ

最適化アルゴリズムと相互作用マシンラーニング法を
組み合わせ活性化合物を効率的にデザイン

これまでのインシリコ創薬



化合物構造、タンパク質構造

活性有/無

有限なライブラリーからの探索

当社の目指すインシリコ創薬



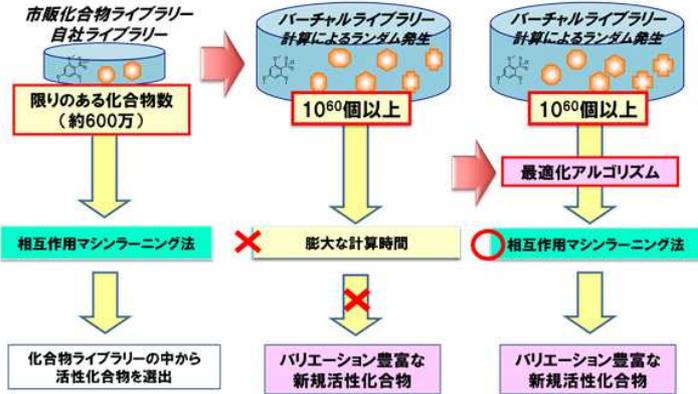
標的タンパク名のみ

化合物構造やタンパク質構造は不要

新規な活性候補化合物

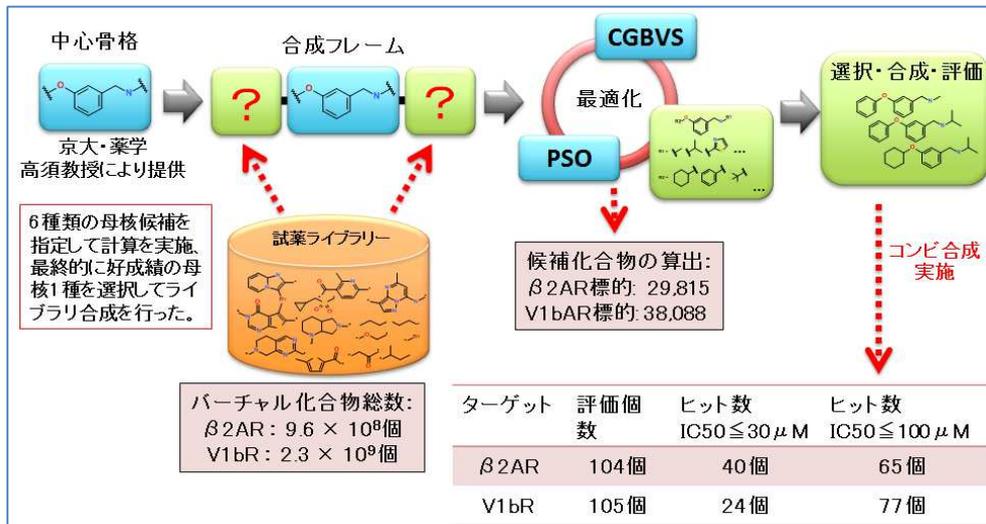
全く新しい医薬品リードをデザイン

膨大な相互作用情報
やアッセイ情報を
予め機械学習

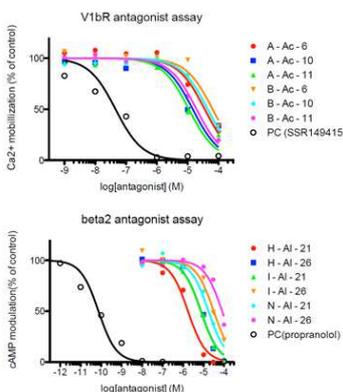


de novo デザインの実施例 (GPCR を標的とする化合物デザインの例)

新規にデザインした化合物を実際に合成し、in vitro アッセイ系を用いて評価を行った。
(β2AR リガンド: 104 個、V1bR リガンド 105 個)



代表化合物の反応曲線



SAR表 (側鎖構造と活性の相関性)

・アルキル化合物群 (R1:A~G × R2:1~15)
V1bRアンタゴニスト活性評価

R2	R1						
	A	B	C	D	E	F	G
1	22.4	34.7	-	36.3	50.9	28.0	47.3
2	-	94.5	19.1	10.2	44.9	31.8	33.8
3	17.7	43.1	-	54.9	-	79.2	-
4	-	-	-	52.6	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-
6	35.9	64.3	77.0	58.2	-	66.9	67.5
7	-	65.9	72.2	42.6	-	-	-
8	43.3	97.3	22.4	49.5	56.6	64.7	45.7
9	28.4	49.3	55.5	38.1	-	90.6	60.7
10	14.6	44.7	24.8	37.9	72.2	28.9	39.9
11	11.0	19.3	11.8	33.7	25.1	14.9	26.9
12	55.0	28.6	17.8	29.1	69.1	41.4	34.1
13	48.6	13.8	16.5	49.7	80.1	44.9	28.1
14	26.4	39.5	15.2	60.3	94.8	45.7	72.9
15	73.5	85.5	63.4	-	-	-	-

・アルキル化合物群 (R1:H~O × R2:16~28)
β2Rアンタゴニスト活性評価

R2	R1							
	H	I	J	K	L	M	N	O
16	5.2	6.0	11.0	13.7	-	59.6	9.0	-
17	3.2	5.1	26.1	20.7	-	70.3	12.2	-
18	1.2	3.3	-	-	-	44.0	42.1	-
19	3.4	5.1	22.8	-	-	52.1	16.2	-
20	2.7	18.4	-	-	-	16.7	22.5	-
21	1.7	7.9	84.7	56.9	54.9	24.9	1.8	-
22	4.4	19.2	92.5	-	-	83.0	-	-
23	2.9	5.2	13.7	-	100.0	72.2	18.5	-
24	3.3	22.2	56.8	-	-	55.8	53.9	-
25	2.8	9.0	41.3	-	-	60.4	35.3	-
26	7.5	31.6	-	-	-	-	81.6	-
27	6.8	17.7	37.7	-	-	64.1	26.9	-
28	4.2	22.9	-	-	66.8	43.2	39.2	-

活性に
プラス
マイナス
に作用する側鎖構造

本デザイン技術を活用してコンビ合成を実施する事によって、質の高い化合物ライブラリーを早期に取得し、リード最適化に必要な構造活性相関データを効率的に収集する事が可能となります。