

タンパク質表面との結合親和性を考慮した 長距離フラグメントリンキング手法の開発

津嶋 佑旗¹ 柳澤 溪甫¹ 大上 雅史¹ 秋山 泰^{1,a)}

概要:近年、フラグメントと呼ばれる分子量が小さい分子をもとにリード化合物を設計する Fragment-Based Drug Design (FBDD) の方法論が注目されている。なかでも、離れたポケットを占めるフラグメント同士を結合させる Fragment Linking は、複数の結合部位を有効に活用できる利点があるものの、他の FBDD 手法と比べて難しいことが指摘されている。また、距離のあるリンキングへ対応できる汎用的な手法は知られていない。本研究では、長距離のリンキングを可能にするため、リンカーの部品となるリンカー要素を集めたライブラリを予め作成し、その中から複数のリンカー要素を逐次接続し、立体的な配置を探索するフラグメントリンキング手法を提案する。また、リンカー選択に用いる評価関数として、標的とのドッキングスコアを組み込んだ複数の関数を比較検討を行った。その結果、例題として用いたタンパク質チロシンホスファターゼ 1B を標的とした阻害剤設計実験では最大 10.4 Å 離れたフラグメント間のリンキングに成功した。また、リンカー要素の選択に用いる評価関数を 6 種類設計し、それらの効果を検証した。

1. 導入

Fragment-Based Drug Design (FBDD) は、フラグメントと呼ばれる、一般的にリード化合物となる化合物に比べて小さな化合物をもとに薬剤分子を設計する方法論である。フラグメントの定義は文脈によって異なるが、FBDD に用いるフラグメントとしては、“Rule of Three”と呼ばれる定義が提案されており [1], これを満たすものを指すことが多い。実験的にフラグメントを検出したりそのフラグメントからリード化合物を設計する手法はいくつか存在するが、フラグメントの活性自体が通常のリード化合物に比べて数桁低いことが多いため、従来の実験手法では検出することが難しい [2]。しかし、分子ドッキング計算による仮想的なフラグメントスクリーニングが可能になったこと、従来よりも高感度で実験を行う手法が開発されたことなどにより、FBDD は近年注目を集めつつある方法論となっている [2]。

実験的手法または計算的手法によって発見された活性をもつフラグメントからリード化合物を構成する基本方針として、Fragment Growing, Fragment Merging, Fragment Linking の 3 つがある。これらの概念図を図 1 に示す。

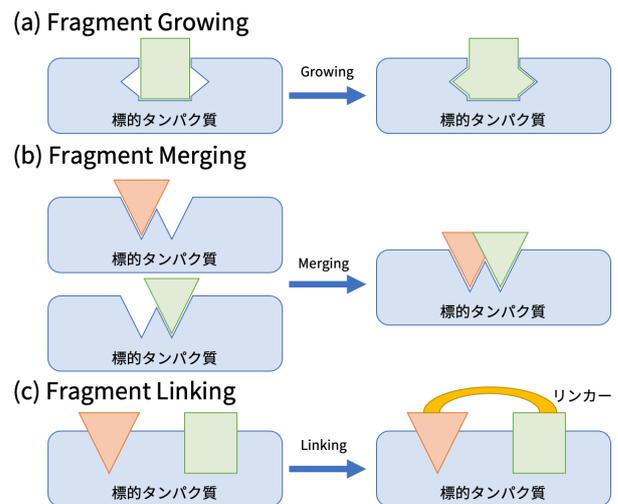


図 1 FBDD における 3 つの手法の概念図

(a) Fragment Growing

Fragment Growing は、結合ポケットの一部を占めるフラグメントを発見した場合にとられる方法で、フラグメントの部分構造を改変したり化学修飾を行ったりして活性を向上させる。化学構造の改変は、まだ使用できていないポケットの残りの領域の物理化学的性質や既知の活性化合物の情報をもとに行う [2]。この手法では、単一の結合ポケットのみ利用できる。

¹ 東京工業大学情報理工学院情報工学系
Department of Computer Science, School of Computing,
Tokyo Institute of Technology, Meguro, Tokyo 152-8550,
Japan

^{a)} akiyama@c.titech.ac.jp

(b) Fragment Merging

Fragment Merging は、重なり合う複数のポケットを占めるフラグメントから共通部分を見つけてハイブリッド化する方法である [3], [4]。フラグメント同士だけでなくフラグメントと既知活性化合物の間でマージを行うこともできる。この手法では、隣接した位置にある結合ポケットを利用できる。

(c) Fragment Linking

Fragment Linking は、独立した異なる結合ポケットを占める複数のフラグメントの間にリンカーと呼ばれる化学構造を導入することで単一の分子として構成し、全体として高い活性を得る方法である。Fragment Linking に特有の利点として、離れた位置に存在する複数の結合ポケットを活用できること、また、リンクされた分子の結合自由エネルギーは使用したフラグメントの結合自由エネルギーの和になるが、分子運動に制約が生じることでさらに強力で結合させることも可能であること [5] が挙げられる。しかし、複数のフラグメントを単一分子に組み立てるためにリンカーを導入した際に各フラグメントの結合様式を変化させてしまった場合、組み立てた分子の結合自由エネルギーが不利になってしまう。

2. 関連研究

既存の Fragment Linking 手法として、大きく分けて以下の2つの方法が知られている。これらの手法とその課題について述べる。

2.1 既存手法1 単純な化学構造を繰り返し用いる方法

Fragment Linking によって化合物の新規設計を行った例として、複数の事例が報告されており、Ichihara らの研究 [5] で代表的な事例がまとめられている。これによれば、報告された例では対象となるフラグメント同士を直接結合させるか、飽和炭化水素鎖などの極めて単純な構造を繰り返し用いて接続している。この方法は、化学合成が容易である点 [5]、立体構造が不明な場合でも適用できる点 [6] からよく用いられる。

2.2 既存手法2 多様な化学構造から検索し1つだけ選択する方法

コンピュータによる設計支援のもとに Fragment Linking を行う方法として、リンカーとして数万から数百万種類程度の化学構造を予め用意しておき、リンクすべきフラグメントが持つ、他の構造との接続点となる原子（以降アタッチメントポイントと呼称）の位置関係を用いて適したリンカーを検索するというものが知られている。この方法により、人力では網羅することができない多様な既知の部分構造を利用することが可能になる。この手法を実装したコン

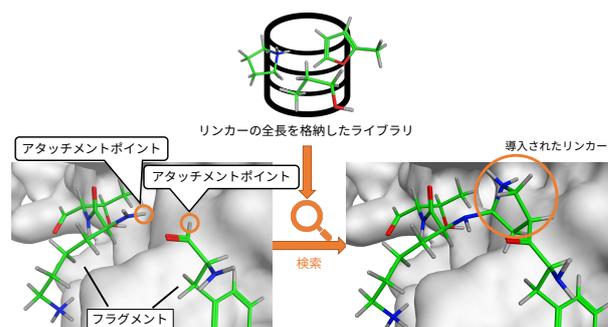


図2 MOEのlinking/scaffold replacement toolの動作イメージ図

ピュータソフトウェアの例として、Chemical Computing Group (CCG) 社が開発する統合計算化学システムであるMOE[7]に実装されている、linking/scaffold replacement toolがある。図2にその動作イメージを示す。この手法の利点は、プログラムの実際の動作はリンカーライブラリからの検索のみであることから極めて高速に大量の化学構造を試すことができる点である。

2.3 既存手法の課題点

Fragment Linking には、標的タンパク質上の、離れた位置にある複数の結合ポケットを活用できる可能性があるが、ポケット同士の距離が長い場合にはいずれの既存手法でも対応することが難しい。既存手法1を用いた場合、飽和炭化水素鎖のような単純な構造を追加すると分子内の柔軟性が大きく増加するため薬剤としての特性を損ねると考えられる。また、既存手法2では、リンカーライブラリから単一の既知構造を選択するため、原理的にリンキングの成否がリンカーライブラリの構築に強く依存している。そのため、長距離のリンキングに用いるような巨大なリンカー候補を多数保持するためには膨大な数のエントリーが必要となる。

3. 提案手法

複数のポケットを組み合わせて活用できる Fragment Linking の利点をより活用するため、既存手法による対応が難しい、離れた位置にあるフラグメント同士をリンクする方法が必要である。本研究では、2つのフラグメント間をリンクする、長距離にも対応可能な手法を提案する。既存手法1が持つ、単純な構造を繰り返すことによって柔軟性が高くなりすぎるといった問題点に対しては、直鎖よりも硬い構造である環構造を含む数原子程度の大きさのリンカー要素からなるリンカーライブラリから、ブームサーチによる組み合わせ探索を行うことで対応する。また、既存手法2が持つ、リンキング成否がリンカーライブラリに強く依存し、長距離においては莫大な件数を要するという問題に対しては、リンカー要素の組み合わせ探索を行うことにより、大型のリンカー要素を予め用意する必要をなくす

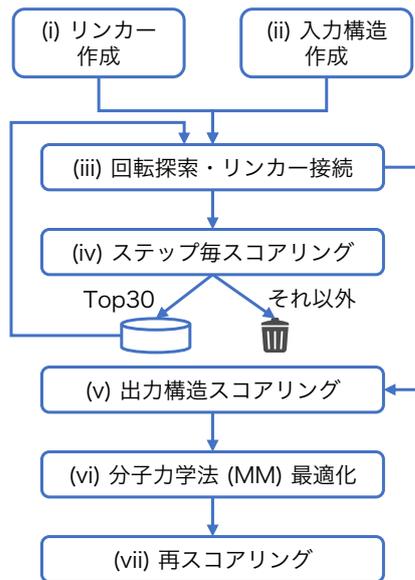


図3 提案手法の大きな流れ

ことで解決する。さらに、長距離のフラグメントリンキングにおいては得られる分子においてリンカーに由来する原子の割合が相対的に大きくなることを考慮し、リンカー同士の選択と配置を行う際に、標的タンパク質との間の相互作用を検討することで、より高い結合力を得られるようにする。

提案手法による Fragment Linking は大まかに図3に示す流れで行う。

3.1 リンカーの準備 (図3(i))

3.1.1 立体構造の発生

本プログラムではリンカーとして使用する部分構造の立体構造が必要となるため、予めリンカーの立体構造を用意しておく必要がある。

3.1.2 フラグメントの座標の設定

リンカーの回転移動と平行移動の際に、他の構造と接続を行う点であるアタッチメントポイント (以下 AP と略記する) の位置がすべての構造で揃っていると都合が良い。リンカーは2つの分子の間の橋渡しを行うので2つの AP をもつ。一方の AP を AP1, 他方の AP を AP2 として、AP1 が原点に、AP2 が x 軸上に配置されるように全てのリンカーに対し座標変換を実施する。

3.2 タンパク質とフラグメントの準備 (図3(ii))

3.2.1 結合ポーズの取得

標的となるタンパク質とそれに結合する複数のフラグメントの立体情報を用意する必要がある。この結合ポーズは、X線結晶構造解析などの実験的手法で求めたものや、ドッキングシミュレーションによって予想された構造が使用できる。

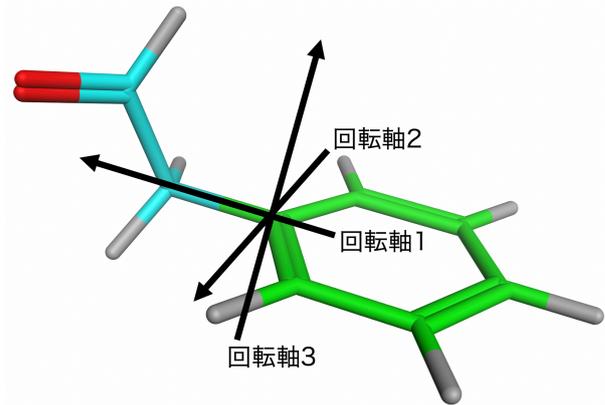


図4 回転探索軸のイメージ図
緑色がフラグメント、水色が導入されるリンカーを表す

表1 標準で許容する回転角の一覧

変数	角度 [°]
θ	0 から 350 まで 10 刻み 36 通り
ϕ	-25 から 25 まで 5 刻み 11 通り
ψ	-25 から 25 まで 5 刻み 11 通り

3.2.2 タンパク質とフラグメントの分子系の座標変換

リンカーの座標を固定したのと同様に、標的タンパク質とフラグメントの分子系についても座標変換を実施する。リンクする2つのフラグメントのアタッチメントポイント (AP) が x 軸上に配置されるように変換を行う。

3.3 リンカーの回転探索 (図3(iii))

図4に、リンカーの回転探索を行う軸のイメージを示す。リンカーは原点を中心として、フラグメントとリンカーの化学結合を中心とする軸 (図4回転軸1) と、それに直交する2つの軸 (図4回転軸2および3) の周りに一定の範囲で回転することを許容する。この回転移動を行ったあとにリンカーをフラグメント1のアタッチメントポイントに移動させて結合させる。またこのとき、新たに追加したリンカーのアタッチメントポイントと他方のフラグメントが 1 \AA 以内にある場合、終端までリンク成功と判断して全て結合し、出力する。化学結合の軸およびそれに直交する2つの軸のまわりの回転角をそれぞれ θ , ϕ , ψ として、標準では表1に示す角度を使用する。

3.4 スコアリング手法 (図3(iv))

リンカー要素を新たに接続した構造のうち、次のリンカー要素を接続する探索を実施すべき対象を選択する。そのため、リンカーが接続された構造の良さを数値で評価し、その評価値が良いものを次の探索対象とすることを考える。標的タンパク質とリンク中の分子の間の物理化学的な相互作用が最も強い構造を選択するため、分子同士の相互作用を見積もる手法として、ドッキングソフトウェアで使用されている評価関数であるスコア関数を使用する。このスコ

表 2 設計した評価関数

s はドッキングスコア, w は分子量, d は残距離を表す。

番号	式	意味
0	$f = s$	Vina スコア (基準)
1	$f = \frac{s}{w}$	リガンド効率 (1)
2	$f = \frac{s}{\ln(w)}$	リガンド効率 (2)
3	$f = \frac{s}{d}$	距離効率
4	$f = \frac{\Delta s}{\Delta w}$	リガンド差分効率
5	$f = -\frac{s}{d}$	逆距離効率

アは化合物間の物理化学な相互作用のエネルギーを見積もる経験的な近似計算であり, 小さければ小さいほど相互作用が強いと推定される。本研究では, AutoDock Vina[8] のスコア関数を使用する。AutoDock Vina のスコア関数では分子内のエネルギーと分子間のエネルギーを両方とも計算可能であるが, 分子内のエネルギーが異常に大きい場合は分子内で構造が衝突していることが想定されるため, スコアリングの際に分子内のエネルギーが 5 kcal/mol より大きくなった場合にはその構造を破棄する。

さらに, このスコアリングに関して, ドッキングスコアに対して何らかの補正をかけることを考える。分子量や他方のフラグメントまでの残距離などを使用し, より良いドッキングスコアを出し, 無駄な構造の少ない, より優れた構造を出力できる可能性を探るため, 表 2 に示す 6 種類の評価関数を設計した。これらの評価関数によって得られる結果の違いについては実験で検証を行う。

3.4.1 リガンド効率

一般に, 分子量が大きい化合物ほど活性が高く, 標的と強く作用するが, “Rule of Five”[9] に代表されるように, 経口薬を開発するためにはむやみに大きい分子を用いることはできない。そのため, リード化合物の分子量を小さくすることは重要であると指摘されている [10]。そこで, 分子量が小さいわりに強い活性をもつ化合物を選択する指標として, 重原子数あたりの結合自由エネルギーを表すリガンド効率が提案され [10], 広く用いられている。本研究ではこの定義を元に, 分子量あたりのドッキングスコアを表す値を評価関数に加えることで, 分子量を抑えつつより良いドッキングスコアの構造が得られることを期待する。また, 評価関数 4 のリガンド差分効率は, リンカー導入前後の分子量変化とドッキングスコア変化を用いることで, 追加したリンカー要素に絞って評価することを期待する。

3.4.2 距離効率と逆距離効率

評価関数 3 として距離効率を用意した。これは, Vina スコアを, リンクすべき残り距離で除算した値である。この評価関数は, Vina スコアをできるだけ良くし, なおかつ残り距離をできるだけ短くすることでより良い値を示す。すなわち, 他方フラグメントまで回り道を避けてできるだけ短い距離でリンクすることが期待される。

一方, 評価関数 5 では, 評価関数 3 の -1 倍の値を使用

表 3 実装に使用したプログラム等

プログラム	バージョン
Python	3.7.7
rdkit	2020.03.2
CCG MOE	2020.0102

する。この関数を用いた場合, 残り距離をできるだけ減らさないようにしつつドッキングスコアを小さくする必要がある。これにより, 小型で, なおかつドッキングスコアが改善するリンカーを選択することで全体のドッキングスコアがより改善することを期待した。

3.5 出力構造の最終処理 (図 3(v),(vi),(vii))

リンカーの回転探索と接続においてリンク成功と判断された構造は, 2 つのフラグメントの間がリンクされた状態で出力される。これらは全ての候補構造のリンクが終了するまで一時的に保管した後, まとめてドッキングスコアの計算を行う。さらに, この時点で得られている構造は, 予めリンカーライブラリに登録された立体構造のリンカーのつなぎ合わせであり, 結合長や結合角などが最適ではない可能性がある。そのため, 標的タンパク質と出力構造の複合体に対し, 標的側の全原子を固定した状態で分子力学法 (MM) による最適化を行い, 分子内歪みを除去する。本研究では, CCG MOE に搭載された分子力学法に基づく最小化を標準設定で実行することにより実装している。最後に, MM 最適化後の構造について再度ドッキングスコアの計算を行う。

3.6 提案手法の実装

入力ファイルの前処理, リンカーの回転, 接続操作および分子力学法による最適化は, CCG MOE のスクリプトにより実装した。AutoDock Vina のスコア関数は, 久保田ら [11] により再実装されたものを使用した。その他の計算は Python で実装した。使用したプログラム等のバージョンは表 3 に示す。

4. 実験

4.1 リンカーライブラリの作成

キシダ化学株式会社が提供するビルディングブロックの化合物情報 5735 件を元に作成する。はじめに, CCG MOE を使用し, pH=7 条件で水素原子の付加と電荷の設定を行う。次に, rdkit に実装された BRICS[12] により, フラグメント分割を行う。この際, 切断点が 2 つ以上あるフラグメントのみを抽出する。最後に, 得られた構造から, 切断点をそれぞれアタッチメントポイント 1, 2 と設定し, リンカーとして用いる。リンカーライブラリに含まれる要素数が多くなるにつれて実行時間が増加するため, この方法で取得したもののうち, 分子量が小さい順に 30 件を取得

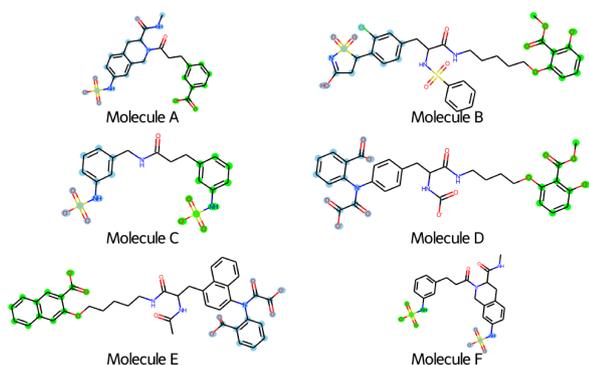


図 5 実験に使用する分子の構造とフラグメント
青色がフラグメント 1, 緑色がフラグメント 2 を表す

表 4 実験データに用いた分子の情報

分子	PDB ID	Vina スコア kcal/mol	フラグメント距離 Å
A	2F71	-10.10	4.12
B	2CNI	-10.85	6.12
C	2F70	-9.18	6.17
D	1PH0	-9.48	8.40
E	1NNY	-10.00	10.41
F	2F6Z	-10.94	11.00

し、本研究で用いるリンカーライブラリとする。

4.2 フラグメントデータの作成

RCSB PDB より、ヒトのタンパク質チロシンホスファターゼ 1B (PTP1B) と阻害剤の結晶構造のうち、解像度が 2.5 Å より良い構造を取得した。取得した構造から、大きな分岐をもたない直鎖状の阻害剤が結合しており、なおかつ IC₅₀ (50%阻害濃度) または K_i (阻害定数) の報告がある構造を抽出し、うち 6 件を本研究の実験用とした。最後に、阻害剤の結合ポーズの両端部分を目視でフラグメントと同定した。使用した分子の構造を図 5 に、使用した立体構造, Vina スコア, フラグメント間の距離は表 4 に示す。

5. 結果

5.1 リンカーライブラリの作成

最終的に得たリンカーライブラリの化学構造を図 6 に示す。ヘテロ原子を含む構造が 30 件中 16 件得られている。また、分子量が小さい順に取得した影響で重原子数が少ない直鎖構造が多いものの、四員環が 5 件含まれるほか、芳香属性をもつピラゾール環も含まれる。

5.2 リンキング出力

作成した 6 通りのフラグメント対について、提案手法でリンキングを行なった。ここでは、6 つのうちフラグメント間距離の長い分子 D, E, F の実験結果について、出力された構造の総数、そのうち表 4 に示したスコアよりも改善した構造の数、もっとも良いスコアを出した構造が表 4 の

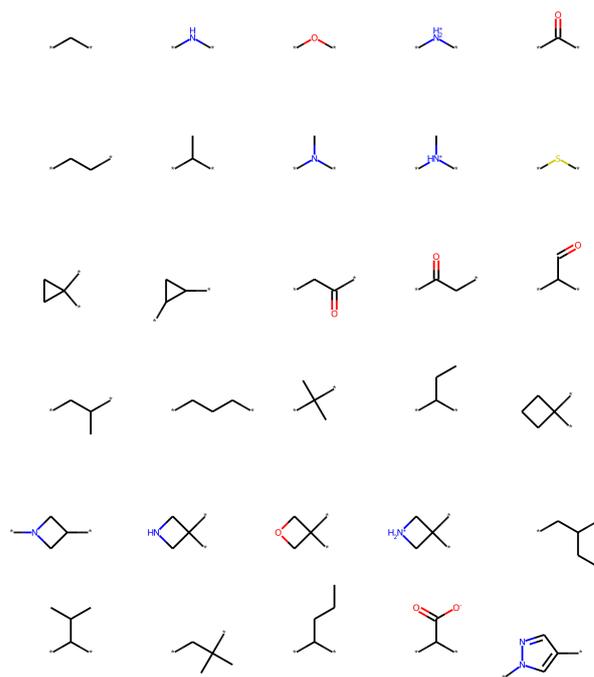


図 6 生成されたリンカーライブラリ
*はアタッチメントポイントを示す。

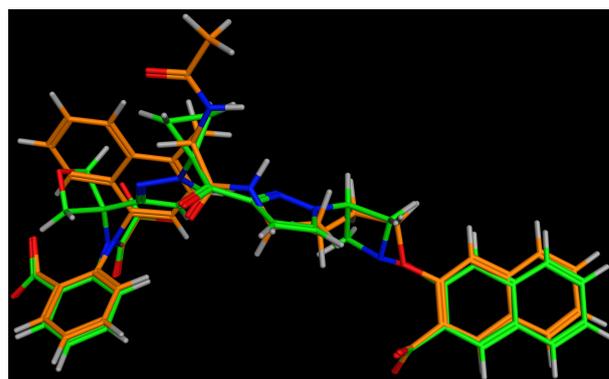


図 7 分子 E の元分子と最良出力分子の立体構造
元分子が橙色, 出力構造が緑色

Vina スコアよりどれだけ改善しているかを、表 5, 表 6, 表 7 に示す。最大改善幅は負の方向であれば良くなっており、正の値であればスコアが悪化している。今回実験したうち、分子 A から E までの実験では元となった分子よりも良いドッキングスコアをもつ構造を取得できた。

6. 考察

6.1 提案手法の出力立体構造について

分子 E での元の分子の結合ポーズと出力された中で最もスコアが良かった分子の立体構造を図 7 に示す。出力構造は元の分子と全く異なる構造をもつものの、立体的な配置は同様の場所をとっていることがわかる。

一方で、フラグメント間距離が最も長かった分子 F での実験では、フラグメント間を接続すること自体には成功し

表 5 分子 D の実験結果

評価関数	Vina スコア	リガンド 効率 (1)	リガンド 効率 (2)	距離効率	リガンド 差分効率	逆距離 効率
総出力構造数	39	1400	39	1400	12	417
うち改善数	12	0	12	0	1	18
最大改善スコア kcal/mol	-0.56	0.06	-0.56	0.06	-0.43	-0.43

表 6 分子 E の実験結果

評価関数	Vina スコア	リガンド 効率 (1)	リガンド 効率 (2)	距離効率	リガンド 差分効率	逆距離 効率
総出力構造数	79	261	79	261	50	605
うち改善数	31	0	31	0	36	191
最大改善スコア kcal/mol	-1.07	0.02	-1.07	0.02	-0.76	-1.07

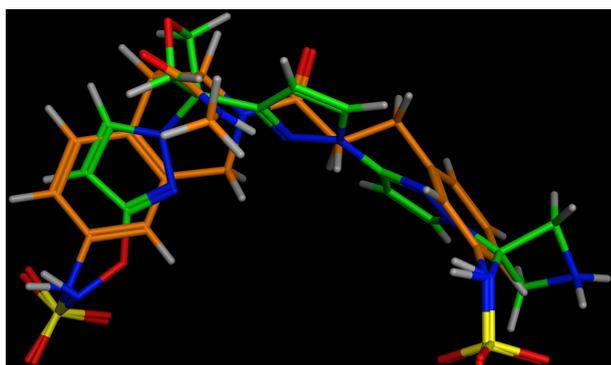


図 8 分子 F の元分子と最良出力分子の立体構造
元の分子が橙色、出力構造が緑色

ているものの、元となった分子よりも良いスコアを持つ構造は出力できなかった。この実験で得た中で最良のスコアを持つ分子と元の分子の立体構造の重ね合わせを図 8 に示す。こちら元分子と立体的に同様の位置にリンカー要素が配置されているが、リンカーライブラリ内にベンゼン環や縮合環等が含まれないため、芳香族性のあるピラゾール環が連続している。リンカーライブラリに変更を加えることでスコアを改善できる可能性がある。

6.2 評価関数の比較について

まず最大改善スコアについて比較する。6 実験中 4 実験において、評価関数 0 の Vina スコアを使用した場合が最良のスコアを出しており、特に、今回結果に示したフラグメント間距離の長い例でその傾向が強い。これは最終的な評価関数と途中構造の評価関数が同じであるため当然であるが、評価関数 2 のリガンド効率や 4 のリガンド差分効率などを使用した場合でも、評価関数 0 と同程度の最大改善スコアを達成できており、必ずしも Vina スコアを使用して途中構造を選択しなくてもよい可能性があるといえる。

分子 E を用いた実験の出力分子について、その分子量とドッキングスコアの分布を図 9 に示す。分子量とドッキングスコアは両方とも小さい左下の領域ほど望ましい構造であると言える。評価関数として 1 や 2 のリガンド効率を用

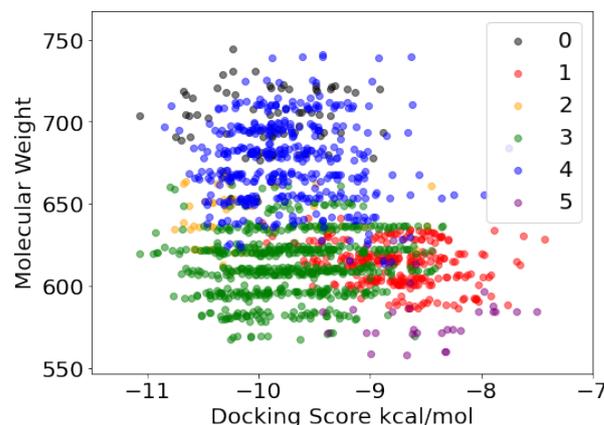


図 9 分子 E の実験における評価関数ごとのスコアと分子量の分布

いた場合よりも、3 の距離効率を用いた場合のほうがより分子量が小さく、かつドッキングスコアも良くなっていることがわかる。これはもう一方のフラグメントまでの距離による制約を受けることで、より短い経路でリンクしようとする傾向が生まれたためではないかと考えられる。

6.3 既存手法との比較

6.3.1 既存手法 1 単純な化学構造を繰り返し用いる方法との比較

本提案手法では、図 6 に示したような多様な化学構造を組み合わせて実際に分子の構築が行えることを示した。既存手法 1 で用いられるリンカー要素は、飽和炭化水素鎖や既知阻害剤のごく一部の部分構造であり、いずれも直鎖かつ合計でも数種類となる。よって、本研究により既存手法 1 に比べ、硬い構造である環を含む大幅に広い化学空間を探索することが可能となっている。

6.3.2 既存手法 2 多様な化学構造から検索し 1 つだけ選択する方法との比較

既存手法 2 の例として MOE の実装と比較する。MOE の標準設定では、リンカーライブラリとして既知化合物をフラグメント分割した構造のライブラリが使用され、バージョン 2020.0102 時点では 40626 件のリンカーが用意され

表 7 分子 F の実験結果

評価関数	Vina スコア	リガンド 効率 (1)	リガンド 効率 (2)	距離効率	リガンド 差分効率	逆距離 効率
総出力構造数	329	149	329	149	294	308
うち改善数	0	0	0	0	0	0
最大改善スコア kcal/mol	1.11	3.48	1.11	3.48	1.11	1.45

ている。既存手法 2 では、フラグメント間の位置情報から単一のリンカーを選択する手法であるため、探索可能な化学空間はリンカー件数と同等である。

今回の実験では 30 件のリンカーライブラリを使用し、分子 E や F を元にした特にフラグメント間距離の長い実験ではリンカー要素を 4~6 個程度組み合わせるリンキングを行なった。ビームサーチにより計算量削減を行なっているものの、本研究で探索した化学空間は $30^4 \sim 30^6$ 程度、さらに立体配座の探索においても多様な場合を探索できており、既存手法 2 と比べて桁違いに広い空間をカバーしていると言える。

7. まとめ

7.1 本研究の結論

既存のフラグメントリンキング手法は、ごく少数の単純な構造のつなぎ合わせか、膨大な構造データベースからの位置情報のみを用いた検索が提案されていた。しかし、フラグメントリンキングには離れた位置にある複数の結合ポケットを活用できるという利点があるにも関わらず、長距離のリンキングにおいては、前者はリンカーの内部自由度が、後者はリンカーライブラリの構築が課題となっている。本研究では、小型なリンカーからなる数十件程度のリンカーライブラリを構築し、それらを組み合わせる導入する手法を提案することで、フラグメント間の長距離リンキングを可能にした。また、フラグメントだけでなく導入したリンカーも標的と相互作用を持つため、その最適化のために導入するリンカーの選択にはドッキングスコアを考慮した 6 種類の評価関数を用意し、性能比較を行った。PTP1B と既知阻害剤の結晶構造を元にした実験より、提案手法により既知阻害剤の結合ポーズと同様の位置にリンカーを生成して分子構築が行えることを示した。また、リンカー選択に用いる評価関数を比較する実験では、ドッキングスコアをそのまま用いる場合が最終出力のスコアも良い傾向があるものの、出力構造の分子量も考慮した場合、距離効率を用いたほうがより低分子量かつドッキングスコアの良好な構造を出力できる可能性があることがわかった。

7.2 今後の課題

7.2.1 実験データセットの改善

本研究では、単一種類のタンパク質を標的として、複数のフラグメント対を実験データセットとした。提案手法の

より正確な性能と特性の評価のために、複数のタンパク質を標的とした実験データセットに拡充してさらに検証を進めることが考えられる。

また、リンカーライブラリについて、本報告では公知の化合物セットに対してフラグメント分割を行い、分子量の昇順で取得を行ったが、ライブラリ内のリンカー要素の組み合わせで別のリンカー要素が表現できる場合が存在すること、ベンゼン環など重要と思われる構造が含まれないことの 2 点の課題がある。フラグメント分割手法の検討や、分子量以外の選定基準の策定が必要である。

7.2.2 評価関数の組み合わせについて

本研究で比較を行った評価関数では、Vina ドッキングスコアのほかに、フラグメント間距離、分子量を考慮しているが、分子内のエネルギーや物性値など、これら以外の評価指標を組み込むことも考えられる。また、それらの考慮すべき項目を複数組み合わせる評価関数の設計を行うことができる。

謝辞 本研究の一部は、JSPS 科研費 (20H04280, 20K19917)、文部科学省地域イノベーション・エコシステム形成プログラム、AMED 創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS) の支援を受けて行われた。

参考文献

- [1] Congreve, M., Carr, R., Murray, C. and Jhoti, H.: A 'Rule of Three' for fragment-based lead discovery?, *Drug Discovery Today*, Vol. 8, No. 19, pp. 876–877 (2003).
- [2] Bian, Y. and Xie, X. Q. S.: Computational Fragment-Based Drug Design: Current Trends, Strategies, and Applications, *AAPS Journal*, Vol. 20, 58 (2018).
- [3] Schade, M., Merla, B., Lesch, B., Wagener, M., Timmermanns, S., Pletinckx, K. and Hertrampf, T.: Highly Selective Sub-Nanomolar Cathepsin S Inhibitors by Merging Fragment Binders with Nitrile Inhibitors, *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 63, No. 20, pp. 11801–11808 (2020).
- [4] Simon, S. C., Wang, F., Thomas, L. R., Phan, J., Zhao, B., Olejniczak, E. T., Macdonald, J. D., Shaw, J. G., Schlund, C., Payne, W., Creighton, J., Stauffer, S. R., Waterson, A. G., Tansey, W. P. and Fesik, S. W.: Discovery of WD Repeat-Containing Protein 5 (WDR5)-MYC Inhibitors Using Fragment-Based Methods and Structure-Based Design, *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 63, No. 8, pp. 4315–4333 (2020).
- [5] Ichihara, O., Barker, J., Law, R. J. and Whittaker, M.: Compound Design by Fragment-Linking, *Molecular Informatics*, Vol. 30, No. 4, pp. 298–306 (2011).
- [6] Bancet, A., Raingeval, C., Lomberget, T., Borgne, M. L., Guichou, J.-F. and Krimm, I.: Fragment Linking Strate-

- gies for Structure-Based Drug Design, *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 63, No. 20, pp. 11420–11435 (2020).
- [7] Molecular Operating Environment (MOE), 2019.01; Chemical Computing Group ULC, 1010 Sherbrooke St. West, Suite #910, Montreal, QC, Canada, H3A 2R7, 2019.
- [8] Trott, O. and Olson, A. J.: AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading, *Journal of Computational Chemistry*, Vol. 31, No. 2, pp. 455–461 (2009).
- [9] Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W. and Feeney, P. J.: Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 23, No. 1-3, pp. 3–25 (1997).
- [10] Hopkins, A. L., Groom, C. R. and Alex, A.: Ligand efficiency: a useful metric for lead selection, *Drug Discovery Today*, Vol. 9, No. 10, pp. 430–431 (2004).
- [11] 久保田 陸人, 柳澤 溪甫, 吉川 寧, 大上 雅史, 秋山 泰: 共通な部分構造の再利用による高速なタンパク質リガンドドッキング手法の開発, 情報処理学会研究報告バイオ情報学 (BIO), Vol. 2020-BIO-61, No. 4, pp. 1–8 (2020).
- [12] Degen, J., Wegscheid-Gerlach, C., Zaliani, A. and Rarey, M.: On the Art of Compiling and Using ‘Drug-Like’ Chemical Fragment Spaces, *ChemMedChem*, Vol. 3, No. 10, pp. 1503–1507 (2008).