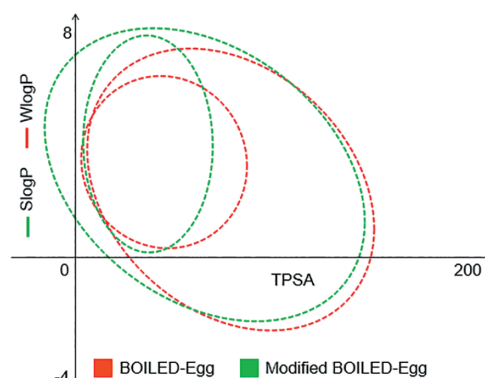


統合計算化学システム MOEsaic 機能紹介 —MMP 解析、カスタムプロパティモデル—

MOEsaic は、合成研究者が活性化合物の構造情報を用いて、構造活性相関 / 構造物性相関解析を行うための MOE/web アプリケーションです。ウェブブラウザから、MMP 解析や R-group 解析を簡単な操作で行いき、母核・置換基と活性・物性の関係について整理した結果を分かりやすく表示します。MOEsaic は柔軟にカスタマイズでき、独自のプロパティモデルを用いて化合物をリアルタイムに評価できます。ここでは、MOEsaic を用いた MMP 解析の応用事例と、腸管吸収と血液脳関門透過性を評価するカスタムプロパティモデル BOILED-Egg の組み込みについて紹介します。



MOEsaic のメイン画面（左）と、MOE の記述子に最適化した BOILED-Egg モデル（右）

CONTENTS

技術情報

統合計算化学システム MOE	MOEsaic 機能紹介	 2
研究情報共有システム CBIS	レシピ管理機能による配合研究データの管理	 4
研究情報管理統合プラットフォーム Scilligence	創薬モダリティの多様性への対応	 6
次世代シーケンサーデータ解析ソフトウェア Partek	Flow によるメタゲノム解析	 7
高精度分子シミュレーション支援ソフトウェア DFF	力場計算機能の紹介	 8
量子化学計算ソフトウェア ADF	熱活性化遅延蛍光材料の励起状態計算	 9
医薬品安全性情報サービス OFF-X	トランスレーショナルリサーチにおける医薬品安全性情報の活用	 12

新製品情報

創薬支援ツール FlexX	高速ドッキングツール FlexX 4 リリース	 10
材料設計支援統合システム MedeA	MedeA 3.0 リリース	 11

MOEsaic 機能紹介—MMP 解析、カスタムプロパティモデル

MOEsaic は、構造活性相関 / 構造物性相関解析を行うための MOE/web アプリケーションです。Matched Molecular Pairs (MMP) 解析や R-group 解析等の合成研究者に使用頻度の高い機能を統合しており、母核・置換基と活性・物性の関係を分かりやすくまとめウェブブラウザ上に可視化します。また、MOEsaic は柔軟にカスタマイズすることができ、例えば独自のプロパティモデルを MOEsaic 内に導入しリアルタイムに化合物の物性を評価できます。本稿では、MOEsaic に搭載されている MMP 解析機能とカスタムプロパティモデル BOILED-Egg の導入事例を紹介します。

■ MOE/web

MOE/web とは、ウェブブラウザを介して MOE のプログラムを実行するための MOE の使用モードです。シンプルな操作で結果が得られ、実験研究者を中心に利用されています。利用者の PC には MOE をインストールする必要がなく、計算リソースを MOE/web サーバーに集約することができます。

■ MOEsaic 概要

合成研究者は、生物活性の向上だけでなく、化合物の溶解度、脂溶性、膜透過性等のさまざまなパラメータを最適化しながら、母核や置換基を入れ替えて新規構造をデザインします。そのためには、多くの化合物の中から部分構造や物性値などの基準で必要な情報を抽出し、母核・置換基と活性・物性との関係性を評価できるツールが有用です。MOEsaic は、既知の活性化合物の構造情報からの構造展開を支援する MOE/web アプリケーションです (図 1)。MMP 解析や R-group 解析、類似構造 / 部分構造検索、分子フィルター、散布図、プロパティモデルによる評価等の合成研究者に有用な機能を統合しています。研究者間での結果の共有や、進行中のプロジェクトから日々得られる新規構造と活性データを追加した解析も可能です。

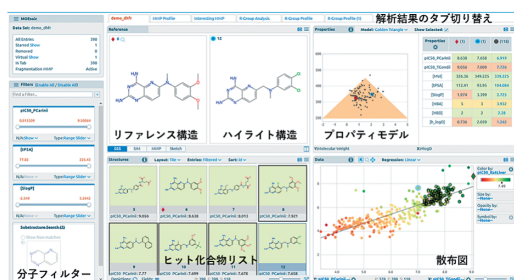


図 1. MOEsaic のメイン画面。

■ MMP Profile によるマジックメチル効果の探索

MMP 解析とは、化合物間の局所的な置換基の違いを探索し活性や物性の差を解析する手法です。一部の構造置換により、活性が大きく異なる関係 (Activity Cliff) を探索できます。例えば、メチル基の導入により大きく活性が向上する現象はマジックメチル効果と呼ばれています。MOEsaic の MMP 解析はデータセットの中からマジックメチル効果を即座に探索できます。

397 件のジヒドロ葉酸レダクターゼ阻害剤について、MMP 解析と MMP Profile 解析を実行し、マジックメチル効果を確認しました。MMP 解析は置換基をマウスで選択することで、選択部分のみが置換された構造を即座に出力します (図 2)。MMP Profile 解析は、置換ルールをスケッチャーで定義し、ルールに適合する構造を網羅的に探索します (図 3 左)。プロットはメチル基の導入による活性値変化を示しています (図 3 右)。水素原子 (赤のプロット) をメチル基 (緑のプロット) に置換することでほとんどの場合で活性が向上しています。

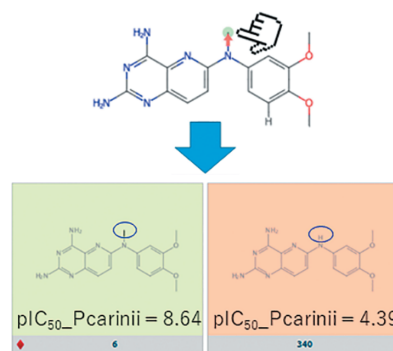


図 2. MMP 解析によるマジックメチル効果の探索。値は活性値を示し、活性値で背景色を色分け (緑: 高活性、赤: 低活性)。

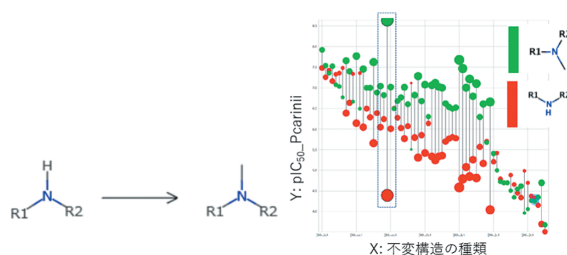


図 3. MMP Profile 解析による網羅的なマジックメチル効果の探索。置換ルール (左図) と変換構造の種類と活性値変化のプロット (右図)。破線内は最も大きい活性値変化の組み合わせ (図 2 で示したマジックメチル効果の構造)。

■ Interesting MMP による Activity Cliff の探索

Interesting MMP は、明示的な置換ルールを指定せず、重原子の数や割合の変化を指定するだけで、網羅的な MMP 解析が行われ活性値変化をプロットします (図 4)。Interesting MMP では、新しい置換基効果を探索できます。

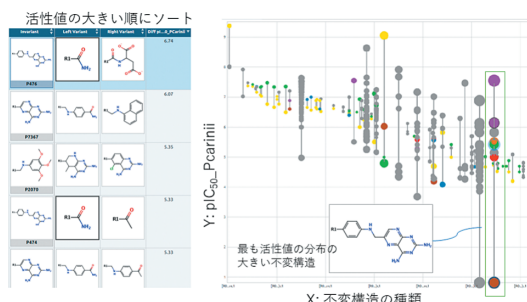


図 4. Interesting MMP による Activity Cliff 探索。MMP の組み合わせを活性値変化 (ΔpIC_{50}) の大きい順にソート (左図)。不変構造の種類と活性値変化のプロット (右図)。

■ カスタムプロパティモデル

MOESaic では、さまざまな物理化学的性質をプロットし視覚化することで、薬としての物性評価ができるプロパティモデルによる解析が行えます。プロパティモデルとして Oral Drug、Sweet Spot、Golden Triangle が標準で搭載されています。さらに、MOE の開発環境を使用して、ユーザー独自のカスタムプロパティモデルを構築して MOESaic に追加できます。開発元である CCG 社では、MOE の分子記述子に最適化した BOILED-Egg¹⁾ をカスタムプロパティモデルとして提供しています。

■ BOILED-Egg

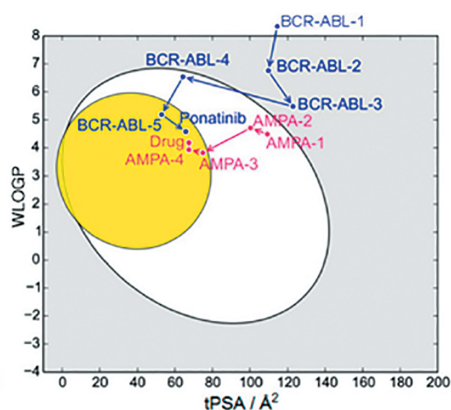


図 5. BOILED-Egg と BCR-ABL キナーゼ阻害剤／AMPA 受容体調節薬のプロット。それぞれのリード化合物で腸管吸収と血液脳関門透過性が良好になるまでの様子が確認できる¹⁾。

BOILED-Egg は、WLOGP と tPSA の二次元プロットに腸管吸収と血液脳関門透過性に優れた領域をそれぞれ白と黄色の楕円で表現し、重ね合わせたものです (図 5)。WLOGP はオクタノール／水分分配係数の対数値の予測値、tPSA はトポロジカル極性表面積です。このプロパティモデルを使用することで、腸管吸収と血液脳関門透過性に関して、リード化合物の最適化を直感的に行えます。

■ SlogP に最適化した BOILED-Egg

MOE には、WLOGP に類似した分子記述子として

SlogP があります。CCG 社では、WLOGP を SlogP に置き換え、原著のデータセットを使用して、二つの楕円を最適化した BOILED-Egg を作成しました (図 6)。腸管吸収と血液脳関門透過性の予測精度は、原著ではそれぞれ 91.6% と 87.8%、MOE ではそれぞれ 92.9% と 90.0% です。このことから、腸管吸収と血液脳関門透過性の予測では、原著と同等の精度が得られていることがわかります。このカスタムプロパティモデルは MOE のユーザーであれば、SVL Exchange から無償でダウンロードして使用できます。

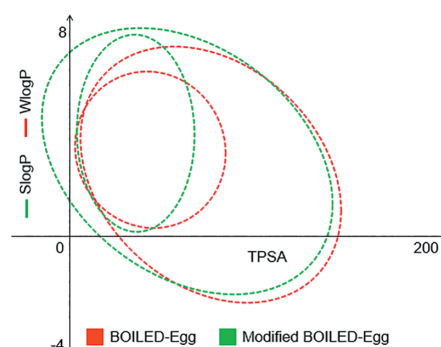


図 6. 原著の BOILED-Egg (赤) と CCG 社で SlogP に最適化した BOILED-Egg (緑)。

■ さまざまな分子記述子に最適化した BOILED-Egg

弊社でも原著を参考に、MOE の開発環境を使用して、二次元プロット上の楕円を最適化する MOE のプログラムを実装しました。このプログラムを使用して、さまざまな分子記述子を用いた BOILED-Egg を作成しました。例えば、分子量、疎水性原子数、水素結合ドナー／アクセプター原子数のような、より直感的な分子記述子を含むモデルを作成しました (図 7)。これらのモデルでも原著と同等の予測精度が得られました。

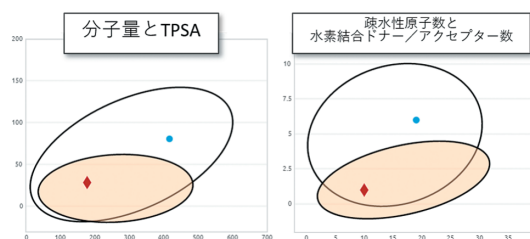


図 7. 分子量と tPSA を用いた BOILED-Egg (左) と疎水性原子数と水素結合ドナー／アクセプター原子数を用いた BOILED-Egg (右)。腸管吸収と血液脳関門透過性の予測精度は、前者のモデルではそれぞれ 92.4% と 90.4%、後者のモデルではそれぞれ 92.1% と 81.2%。

1) Daina, A.; Zoete, V. A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. *ChemMedChem* **2016**, *11*, 1117–1121.