

安全性評価とリスク評価のためのプラットフォーム ChemTunes・ToxGPS V4.2022 リリース

化合物の安全性評価とリスク評価のための毒性・安全性に関連するデータベース（ChemTunes）と知識ベースの予測・ワークフローシステム（ToxGPS）を統合したプラットフォームの最新バージョン、ChemTunes・ToxGPS V4.2022 がリリースされました。この最新バージョンでは、インターフェースの利便性の向上、データ解析の新機能、毒性・安全性データベースの増強など、多くの機能強化が行われています。詳しいリリース情報は、2 ページをご覧ください。

ソフトウェア機能

- ChemTunes・ToxGPS
（化学物質の安全性評価）

- ChemTunes Express
（毒性、安全性、代謝予測）


データベース

- 新規データベース
 - 発がん性 CPDB/NTP
 - NOAEL データベース
 - Tox21/CAST in vitro DB
- 健康ベースのガイダンス値の更新
 - MOS (SCCS)
 - ADI, TDI, etc. (EFSA)
 - RfD (US EPA)

CONTENTS

新製品情報

安全性・リスク評価プラットフォーム ChemTunes・ToxGPS	ChemTunes・ToxGPS V4.2022 リリース 2
遺伝子発現データベース GENEVESTIGATOR	GENEVESTIGATOR アップデート 3

技術情報

BioSolveIT 社製創薬支援ツール	SeeSAR・infiniSee 新機能紹介—FastGrow 機能搭載、ケミカルスペース拡充 6
材料設計支援統合システム MedeA	MedeA Phonon による振動特性解析 8
計算化学統合パッケージ AMS	有機 EL 関連のワークフローツール 10
創薬研究情報共有クラウドシステム CDD Vault	CDD Vault の製品概要 11

セミナー情報

統合計算化学システム MOE	Biologics By Design Asia 2022 開催報告 4
----------------	------------------------------------	---------

ChemTunes・ToxGPS V4.2022 リリース



ChemTunes・ToxGPS は、化合物の安全性評価とリスク評価のための毒性・安全性に関連するデータベース (ChemTunes) と知識ベースの予測・ワークフローシステム (ToxGPS) を統合したプラットフォームです。医薬品、化粧品、食品、工業用およびその周辺化合物を対象としており、化合物の毒性学研究・安全性研究全般で利用することができます。ここでは、ChemTunes・ToxGPS V4.2022 で行われたアップデート情報を紹介します。

■ インターフェースの統合

これまで、毒性・安全性データベースの検索やリードアクロス解析など、機能別に分かれていたインターフェースが統合されました。ユーザーは、統合インターフェースから、Data Manager、Data Search、Data Upload、ChemTunes Express の各機能にアクセスすることができます (図 1)。



図 1. ChemTunes-ToxGPS のメニュー画面。

■ データベース検索

■ 毒性・安全性データベース

以下のデータベースが新たに追加されました。

・エンドポイント

【発がん性データベース】

- CPDB dose-level data (1,593 substances, 6,426 studies)
- NTP dose-level data (736 substances, 1,704 studies)

【反復投与毒性】

- EFSA opinions (920 substances, 1,882 studies)
- SCCS opinions updates

・規制データベース

- IUCLID-6 data (6,538 substances / 75,752 studies)
- EFSA OpenFoodTox (560 substances with NOEL/ADI)
- SCCS Update (New MOS and updates for nearly 150 substances)

・アドオンオプション

- Metabolism Database
- RepDose (Repeated-dose toxicity data for 970 organic industrial chemicals with NOEL/LOEL values (2,971 studies))

ユーザーは、これらの豊富なデータベースから、分子構造や化合物 IDなどをクエリーとして検索し、データソース別、用途別 (抗菌剤、化粧品、食品添加物など)、使用機能別 (防食、着色、デオドラントなど) に絞り込んだり、また、毒性試験情報で絞り込んだりすることが

できます。

■ 代謝データベース

代謝データベースが更新され、内在性代謝物として、原核生物、動物、植物、酵母による 640 のパスウェイのデータから、14,540 化合物に対する 3,912 種類の代謝反応のデータが含まれています。また、異物代謝データベースとして、600 化合物に対して、3,000 以上の代謝反応と 3,000 以上の代謝物のデータが含まれています。

■ 毒性・安全性予測

化合物の毒性・安全性予測のインターフェースが刷新され、使いやすくなりました。ユーザーは、腫瘍形成性や薬物肝障害、皮膚感作性など、9 種類のエンドポイントから予測したいものを選択するだけで、予測結果が見やすく表示されます (図 2)。

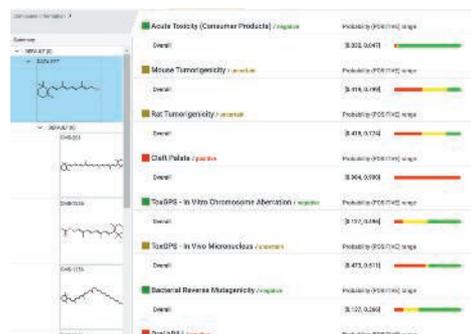


図 2. ToxGPS によるレチナルとそのアナログ化合物の毒性予測結果

■ ChemTunes Express

化合物の毒性・安全性を予測する新しい機能、ChemTunes Express Service が追加されました。ChemTunes Express では、以下の予測機能を使うことができます。

- NOEL Bounds Estimation¹⁾
- EC3 Bounds Estimation¹⁾
- QSAR Predictions
 - Bioavailability
 - Human intestinal absorption / Blood brain barrier / Human plasma protein binding / Skin permeability
 - Toxicity (machine learning)
 - Human DILI²⁾ / Preclinical DILI²⁾ / Skin irritation
- Liver BioPath Metabolizer

1) Yang, C.; et al. *Chem. Res. Toxicol.*, **2021**, *34*, 616–633.

2) Rathman JF; et al. *Chem. Res. Toxicol.*, **2021**, *34*, 601–615.

遺伝子発現データベース GENEVESTIGATOR

GENEVESTIGATOR アップデート

GENEVESTIGATOR は遺伝子発現データベースのオンライン解析ツールです。公共データベースに登録されたマイクロアレイや次世代シーケンサー（NGS）の膨大な遺伝子発現データをキュレートすることで、様々な研究者により登録された大量の実験結果を統合して解析可能にします。また、GENEVESTIGATOR は使いやすいインターフェースと高速な検索エンジンを搭載しているため、標的遺伝子の探索や遺伝子発現解析などを行う際に、注目する遺伝子の同定や発現変動遺伝子の優先順位付けなどを簡単かつ正確に行うことができます。本稿では新しく追加された Cell Types tool の使用例や追加収載されたデータを紹介します。

Cell Types tool

GENEVESTIGATOR に特定の細胞型 / 細胞状態 / 解剖学的起源を解析するための新規ツールである Cell Types tool が追加されました。Cell Types tool は Condition Search tools や Gene Search tools から使用するツールで、着目する遺伝子や実験条件から細胞型を検索することが可能です。

Condition Search tools は、1 つまたは複数遺伝子の発現が高い実験条件を検索する目的で使用します。例えば各細胞型において 1 つまたは複数の遺伝子発現を可視化し、組織や細胞の状態による詳細な分類が可能です。また細胞型や細胞状態、解剖学的起源における遺伝子 / 遺伝子シグネチャーの特異性を解析することもできます。図 1 はヒトの single cell RNA-Seq データを用いて CXCL13、BEST4、ZNF114、TRAV39、IL21、PCNA、CD3E の 7 遺伝子を発現している細胞型を検索し、Cell Types tool で各遺伝子の発現量が多い細胞型を表示した結果です。

Gene Search tools は、特定の実験条件で発現している遺伝子を検索する目的で使用します。例えば特定の細胞状態での遺伝子発現 / 遺伝子シグネチャーの算出が可能です。また様々な組織において起源が同じ細胞型のシグネチャーを算出することも可能です。図 2 はヒトの single cell RNA-Seq データを用いて CD4 陽性 T 細胞の増殖状態と他の細胞状態とがどの程度似ているのかのスコアリング結果を Cell Types tool で表示した画面です。

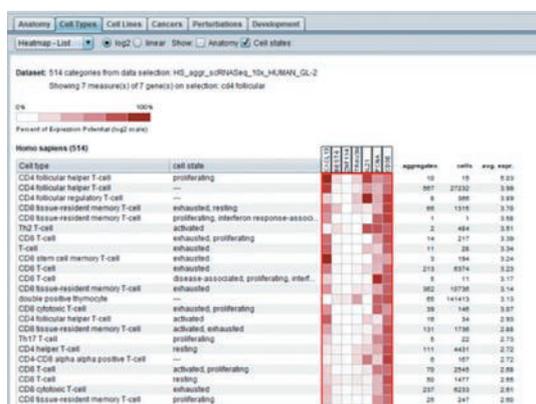


図 1.7 遺伝子の発現が多い細胞型を検索

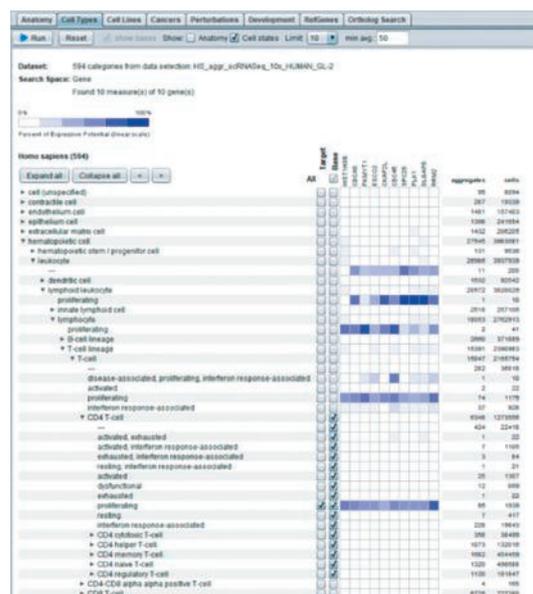


図 2. CD4 陽性 T 細胞に類似した細胞型を検索

遺伝子発現データの追加収載

GENEVESTIGATOR は、公共データベースに登録されたバルク組織のマイクロアレイや RNA-Seq などの遺伝子発現データや、single cell RNA-Seq の遺伝子発現データをキュレートし、統合したデータを利用した解析が可能です。2022 年 6 月には 226 研究、計 9,291 サンプルのバルク組織の遺伝子発現データと 13 研究の single cell RNA-Seq の遺伝子発現データが新たに追加されました。例えばバルク組織には循環器系 (Cardiovascular System)、発生・再生系 (Developmental and Regenerative Systems)、消化器・内分泌系 (Digestive and Endocrine Systems)、免疫系 (Immune System)、神経系 (Nervous System)、がん (Oncology)、生殖器・腎臓系 (Reproductive and Renal Systems)、呼吸器系 (Respiratory System) などのデータが含まれています。

ご試用

GENEVESTIGATOR は、無償トライアルにより 30 日間で評価いただけます。遺伝子発現解析をされる方はぜひ GENEVESTIGATOR をお試しください。トライアルをご希望の方は弊社ウェブサイトよりお問い合わせ下さい。

<https://www.molsis.co.jp/contact/>

統合計算化学システム MOE

Biologics By Design Asia 2022 開催報告

去る7月28日に「Biologics By Design Asia 2022」をMOEの開発元であるCCG、MOLSIS、中国の代理店であるCloudScientificと共同でウェビナー開催しました。前半は、英語、日本語、中国語でワークショップを実施し、後半は生命科学、創薬研究の分野の最先端で活躍されている国内外の6名の先生方にご講演いただきました。CCGは、MOEを用いた生物製剤の開発可能性の最適化方法について講演しました。

■ワークショップ

以下の2種類のワークショップを、CCG、MOLSIS、CloudScientificがそれぞれ英語、日本語、中国語で同時に実施しました。

- Antibody Modeling and Protein Engineering
- Biologics: Protein Alignments, Modeling and Docking

これらの内容は、弊社のMOEトレーニングコースに含まれています。トレーニングコースはバーチャル空間oVice上のオンラインセミナー室(図1)にて動画配信しており、MOEユーザーであれば、無料でいつでも全コースを視聴できます。



図1. オンラインセミナー室。自身を示す丸いアバターを操作して、動画の視聴、トレーニング資料のダウンロード、技術スタッフへの質問ができます。

■招待講演

■ Recent Progress in the Development of FMO DB: A Database of QM-based Interaction Data of Biomolecules for Drug Discovery and Protein Functional Analysis

大阪大学 高谷大輔 先生

初めにフラグメント分子軌道(FMO)法について紹介された後、その応用例をご紹介いただきました。キナーゼCaMKK2インヒビターの化合物スクリーニングの例では、最終的に得られたヒット化合物のいくつかのX線結晶構造について、FMOのエネルギーと pI_{C50} を比較し相関係数0.89の高い相関が得られました。次に、FMOデータベース(FMODB)について紹介されました。FMODBは生体高分子のFMO計算結果をまとめたデータベースで、2022年2月時点で約1万5千件のデータが登録されており、構造の前処理にはMOEが使用されています。ウェブインターフェース上では、相互作用エネルギー成分分割解析機能(PIEDA)の結果を詳細に可視化できることを示されました。PIEDAは、タンパク質ドメインと1アミノ酸残基間相互作用の解析にも適用できることから、これを抗体とSARS-CoV-2の受容体結合部位間の相互作用解析に適用した例を紹介されました。最後にFMODBのフラグメント間相互エネルギー解析(IFIE)とMOEでの相互作用エネルギーを比較した

結果を示されました。水素結合の比較では、両方ともある1つの原子間距離で極小点を持つ分布でしたが、IFIEの方が絶対値が大きいことが示されました。

■ Target Proteins and Mode of Actions of Bioactive Marine Natural Products

名古屋大学 北将樹 先生

抗腫瘍マクロライド化合物であるアプリロニンA(ApA)のケミカルバイオロジー研究についてご講演いただきました。始めにApAが細胞内でアクチンと複合体を形成すること、そしてこの複合体がチューブリンと相互作用し、微小管を崩壊させることを話されました。MOEのタンパク質-タンパク質ドッキングと分子動力学計算(MD)を組み合わせて、ApA-アクチン複合体と α/β チューブリンのヘテロ二量体との安定な複合体を予測した結果、安定な複合体では、ApAの活性に必須であるトリメチルセリン基がチューブリンの2つのヘリックスと相互作用しており、これによりヘリックスの向きが変わることを見出されました。また、ヘテロ二量体を構成しているチューブリンでも相互作用により全体の配座変化が生じていることが分かりました。この配座変化が微小管の構築におけるチューブリンの規則正しい配置を阻害し、結果として微小管の崩壊につながり、抗腫瘍活性を示すという作用機序を提唱されました。

■ Structure Analysis of RNA Viruses by Computational Science

国立感染症研究所 横山勝 先生

初めにHIV-1外皮糖タンパク質三量体のMDにおける中和抗体耐性株と感受性株(JR-FL)との比較についてご講演いただきました。HIV-1外皮糖タンパク質三量体はgp120とgp41のヘテロ二量体3つからなり、gp120には中和抗体が対象とするエピトープのV1/V2とV3が存在します。この三量体のMDの結果から、V3の配置や変動の違いを見出し、これらが中和感受性の制御因子である可能性があることを見出されました。次にgp120のG310R変異によるヒトとサル細胞への感染力の違いを解明するために、感染の初期段階であるgp120と2つの細胞受容体の相互作用についてMDにより解析されました。結合自由エネルギーを計算した結果、ヒトの場合よりサルの場合の方が、G310R変異体で2つの細胞受容体への親和性が高いことが示されました。最後にインフルエンザA(H3N2)のクレイド3C.2aの急速な感染拡大を解明するために、グリコシル化ヘマグルチニン三量体のMDについて話されました。MDの結果、3C.2aは他のクレイドと比較して、糖鎖の再配置により抗体結合部位をより狭めて、抗体の結合を阻害していることを見出されました。

■ Enhanced Sampling for Antibody Affinity Maturation

Viva Biotech (Shanghai) Ltd. Yue Qian 先生
インシリコでの抗体の親和性成熟の方法と適用例についてご講演いただきました。抗体の親和性成熟の方法では、初めに抗体配列から立体構造をモデリングされました。モデリングでは、MOE や IgFold などさまざまなモデリングソフトウェアを検討されました。次に抗体と抗原のドッキングでは、低解像度の複合体を得るのに HadDock、高解像度の複合体を得るのに SnugDock と MD が使用されました。最後に CDR の変異体モデリングと親和性の評価には Rosseta、MMGBSA、PSSM が使用されました。その後、抗体とリゾチームの複合体への適用例について紹介されました。IgFold は、最近の AlphaFold と同等の精度で高速にモデリングでき、適用例の抗体では 7 残基で構成される H3 を結晶構造と比較して RMSD が 0.65 Å の精度でモデリングできました。次に、HadDock を使用した抗体とリゾチームのドッキングでは、結晶構造と比較して RMSD が 4.6 Å の複合体構造が得られました。その後、SnugDock と Amber による MD を実施され、結晶構造と比較して RMSD が 2.1 Å の複合体構造が得られました。最終的に、真陽性率 90% で親和性の高い変異体を予測されました。

■ Computational Profiling of Pharmacokinetics for Multi-specific Antibodies

Sanofi Pep Amengual-Rigo 先生
多特異性抗体である CODV-Ig (cross-over dual variable Ig) のタンパク質表面パッチを使用した薬物動態の予測についてご講演いただきました。CODV-Ig とは、1 つの抗体分子が複数の標的と結合できるように 1 つの Fab 領域中に 2 種類の可変領域をもつように設計された抗体分子です。インハウスの複数の配列データから CODV-Ig モデルを構築後、側鎖構造のサンプリングを行い、それを考慮したタンパク質表面パッチを計算し、抗体の領域ごとにそのプロファイリングを行いました。この際、CODV-Ig モデルの構築には、CCG が作成したスク립トを使用されました。その結果、CODV-Ig のクリアランスとの間に、1 つ目の軽鎖の CDR1 および CDR3 における正電荷パッチの占める割合では決定係数 0.62、2 つ目の可変領域の FR における疎水性パッチ面積では決定係数 0.31 の相関があることが分かりました。さらに、これら 2 つを組み合わせたスコアを提案し、このスコアによりマッシュアップ相関係数 0.78 でクリアランスが良いものと悪いものをよく分離できることを示されました。

■ Post-antibody Drugs: Generation of a Novel Class of Drug Modalities Based on Molecular-Targeting Helix-Loop-Helix (HLH) Peptides

大阪公立大学 藤井 郁雄 先生
分子標的ヘリックス-ループ-ヘリックス (HLH) ペプチドの紹介およびその応用例についてご講演いただきました。分子標的 HLH ペプチドは、分子量約 4,000 の比較的小さな分子でありながら、標的分子に対して抗体と同等の結合親和性を持ち、また生体内の酵素分解に対して安定です。応用例では、VEGF を標的とする 2 種類の

HLH ペプチドについて話されました。まず、VEGF 受容体と競合する HLH ペプチドの例では、in vivo で既存の抗体医薬であるアバスチンと同程度のがん細胞増殖抑制作用があることを示されました。次に、VEGF 受容体とは競合しない HLH ペプチドの例では、HLH ペプチドに結合させた薬剤が VEGF 受容体を介したエンドサイトーシスによりペプチドとともに細胞内に取り込まれ、細胞内に局在化している様子を示されました。また、X 線結晶解析により、これら 2 つのペプチドは、それぞれ VEGF 受容体結合部位、および結合部位以外で VEGF と結合していることを示されました。

■ Chemical Computing Group 社講演

■ Computational Approaches for Optimizing the Developability of Biotherapeutics

Chemical Computing Group Andrew Henry
バイオ医薬品の開発可能性を最適化するための計算化学的手法について講演しました。初めにタンパク質 GB1 の 6 残基のパーチャル・ファージディスプレイの例を紹介しました。熱安定性スコアに基づいて、各残基の上位 10 種類のアミノ酸に限定した変異体ライブラリーを構築した場合、約 86% に熱安定性が向上する変異体が含まれることを示しました。次に、MOE のタンパク質表面パッチを紹介しました。タンパク質表面パッチはタンパク質表面における疎水性、正電荷、負電荷の傾向が強く、表面積が閾値以上の領域として定義されます。適用例として、インターロイキン 13 のモノクローナル抗体における変異体の溶解度向上は、MOE の疎水性表面パッチの減少で説明できることを示しました。さらに、750 件の抗体と抗原の相互作用界面を解析した結果、抗体の約 90%、抗原の約 80% において、疎水性表面パッチが関与していることを示しました (図 2)。その後、Northern Biologics との共同研究で、インテグリン α 11 のモノクローナル抗体の疎水性相互作用クロマトグラフィー (HIC) の保持時間 (RT) を最適化した例を紹介しました。疎水性表面パッチに関与する CDR の 11 残基について変異体を構築した結果、抗原への親和性を保持したまま、重鎖の変異体の 73% について HIC の RT の減少を確認できました。また、決定係数 0.47 の HIC の RT の予測モデルが作成できました。最後に、31 個のアドネクチン変異体の溶解度予測では、各変異体の予測モデルにおける疎水性表面パッチの総面積のアンサンブル平均が決定係数 0.7 の高い相関を示しました。

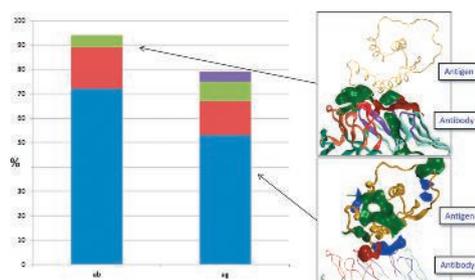


図 2. 抗体と抗原の相互作用界面において、疎水性表面パッチ (緑) が存在する割合。ab (左) が抗体、ag (右) が抗原に関する結果。

BioSolveIT 社製創薬支援ツール

SeeSAR・infiniSee 新機能紹介—FastGrow 機能搭載、ケミカルスペース拡充

独 BioSolveIT 社は SBDD 統合ツール SeeSAR とケミカルスペース高速探索ツール infiniSee を提供しています。SeeSAR 12.1 では、FastGrow 機能が搭載され、フラグメントデータベースの拡充がなされました。FastGrow は、受容体ポケットの形状記述子を用いて超高速にフラグメントベースの官能基付加あるいは置換を行います。フラグメントデータベースとして、magicrings3D が追加され、CCDC ReCore Index が増強されました。infiniSee 4.0.2 では、Analyzer モード機能が追加され、ケミカルスペースが拡充されました。また、これらのソフトウェアを活用して特定の標的タンパク質に対する新規リガンド設計を競う BioSolveIT Drugathon 2022 がオンライン開催されました。本稿では、各ソフトウェアのアップデートと、Drugathon 2022 の開催報告をいたします。

■ SeeSAR 12.1: FastGrow 機能の搭載とフラグメントデータベースの拡充

■ FastGrow

SeeSAR 12.1 に FastGrow が導入されました。FastGrow¹⁾ は、ハンブルク大学、Servier Paris、BioSolveIT で共同開発され、標的タンパク質構造の未占有結合キャビティを補完可能なリガンドの修飾や拡張を、超高速に実行します(図 1、2)。FastGrow の検証として、文献にある化合物シリーズに対応する複合体を再構築することができました。さらに、ヒット構造は、ファーマコフォア拘束を加えて絞り込むこともできます。

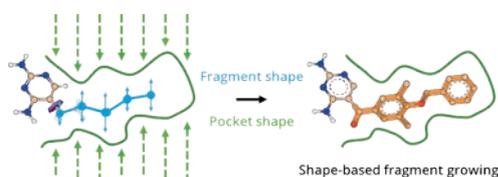


図 1. FastGrow の概念図。受容体ポケット表面の形状記述子 (Pocket Shape) をクエリーとして、超高速に伸長可能なフラグメントを探索します。フラグメント配座には事前に形状記述子 (Fragment Shape) を計算させてデータベース中に保存しておくことで検索を高速化させています。

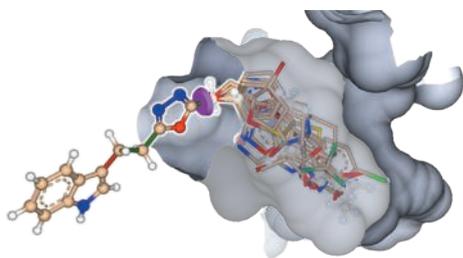


図 2. FastGrow の計算結果

SeeSAR 12.1 では、フラグメントの配座の形状記述子を予め計算した 12,000 件のフラグメントライブラリー (FastGrowDB) が FastGrow 用に標準搭載されています。より大規模で多様な 120,000 件のフラグメントライブラリーを BioSolveIT のウェブサイトからダウンロードできます。

■ フラグメントデータベースの拡充

▶ Magic Rings ライブラリー追加

Novartis の Ertl によって、10 億個の薬物様分子から生理活性環系とそれぞれの標的を抽出し、約 4 万個の母核を持つ環化合物空間 Magic Rings が創出されました。²⁾

環構造は、分子の形状を決定し、結合した官能基の配向に関与し、それ自身が結合親和性に寄与することが多いため、医薬化学において非常に重要なモチーフとなります。しかし、分子が柔軟すぎる問題や好ましくない物理化学的特性・毒性の問題を解決する、あるいは特許を回避するために、環構造の置換 (即ち母核置換) が必要になることがあります。このために Magic Rings ライブラリー (magicrings3D) が追加されました。SeeSAR の Inspirator モード上で、リガンドの母核置換・フラグメント置換・リンカー探索に使用することができます。

▶ CCDC ReCore Index の拡充

Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) と共同で、SeeSAR の Inspirator モードで用いる ReCore インデックスを更新しました。これにより、4,900 万以上の巨大な数の 3D フラグメントを利用できるようになりました。CCDC 契約機関ユーザーはこの CCDC ReCore Index を CCDC のウェブサイトからダウンロードすることができます。

■ 6 員環のコンフォメーション制御

Docking モードと Similarity Scanner モードで、6 員環のコンフォメーション (いす型、舟型、ねじれ舟型) を制御できるようになりました。

■ infiniSee 4.0.2: Analyzer モード機能追加

薄暗い化学物質から希望を見出すという意味を込めて名付けられた infiniSee 4.0 “Pandora” は、数百億もの分子の中から活性物質を見出すために開発されました。infiniSee Pandora は、今日、世界最大の化合物コレクションを提供しながら、標準的なハードウェアでも数分以内にスクリーニングすることができます。

infiniSee 4.0.2 では、SeeSAR でお馴染みの Analyzer モードが追加されました。Analyzer モードでは、infiniSee で見出されたすべての化合物について、分子量、

logP 値、TPSA、水素結合供与体および受容体の数、イオン電荷、立体中心原子数など、重要な物理化学的および ADME 特性を簡単に計算できるようになりました。計算された特性は infiniSee のテーブルに保存され、SD ファイル、SMILES、CSV、Excel ファイルとしてエクスポートして、SeeSAR などによるその後の解析に利用できます。

表中のデータを複数の方法でフィルタリングおよび選別することで、プロジェクトで最も興味深い分子のみに焦点を当てることができます。

さらに、infiniSee 4.0.2 では、ケミカルスペースが拡充されました。Freedom Space (1.5 億件、Chemspace 社) の導入、REAL Space (320 億件、Enamine 社) の 2 回のメジャーアップデート、および 5 倍の規模になった GalaXi (80 億件、WuXi LabNetwork 社) が拡充されています。

■ BioSolveIT Drugathon 2022 開催報告

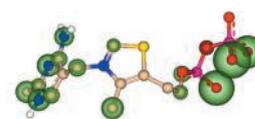
第 1 回 BioSolveIT Drugathon³⁾ が 2022 年 7 月 6 日～7 日に Gather 上でオンライン開催され、世界中から 400 人以上が参加しました (図 3)。このユニークな創薬イベントは、1 つの標的タンパク質構造に対して世界中の研究者が創造力と知識に基づいて SeeSAR と infiniSee を用いて共同で新規化合物を設計するものです。Anna Hirsch 教授のグループが、創薬研究の出発点として、Klebsiella pneumoniae 1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate synthase (DXPS) とチアミンニリン酸 (TPP) の複合体の未公開構造をボランティアで提供しました (図 4 上)。



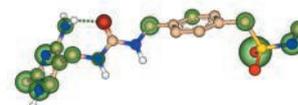
図 3. Gather 上で行われた BioSolveIT Drugathon 2022 の会場

会期中に 258 件の応募があり、合計で 7,000 化合物を超える提案がありました (例: 図 4 中下)。⁴⁾ BioSolveIT では、今後、候補化合物を検証し、フォローアップを行い、10,000 ユーロを提供して複数の有望な候補化合物を購入し、in vitro 試験を行う予定です。

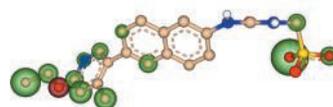
また、本イベントに先んじて 2022 年 5 月 6 日～24、25 日に行われた FBDD における膨大な化合物空間の探索に関するシンポジウム ReCap DrugSpace Symposium 2022 の動画と発表資料が公開されています⁵⁾ ので、ご参照ください。



TPP (starting point)



sulfonamide submission



replaced pyrimidine

図 4. Drugathon 2022 の標的タンパク質 DXPS に対する初期リガンド (TPP) (上) の部分構造をスルホンアミド (中) や、ピリミジン (下) へ置換した提案化合物の例

■ まとめ

SeeSAR 12.1 では、FastGrow 機能が追加され、さらにフラグメント DB が強化されたことで、より高速かつ多様なフラグメント創薬が行えるようになりました。infiniSee 4.0.2 では、Analyzer モードが追加されたことで、得られたリガンド候補の物性や ADME 特性を計算できるようになりました。

Drugathon 2022 は、参加者全員で新しい薬剤候補を探索する今までにない新しいイベントであり、参加者からは大変好評でした。BioSolveIT では次回の Drugathon イベント開催も検討しています。

- 1) Penner, P.; Martiny, V.; Gohier, A.; Gastreich, M.; Ducrot, P.; Brown, D.; Rarey, M. Shape-Based Descriptors for Efficient Structure-Based Fragment Growing. *J. Chem. Inf. Model.* **2020**, *60* (12), 6269–6281.
- 2) Ertl, P. Magic Rings: Navigation in the Ring Chemical Space Guided by the Bioactive Rings. *J. Chem. Inf. Model.* **2022**, *62* (9), 2164–2170.
- 3) <https://www.biosolveit.de/drugathon-2022/>
- 4) <https://www.biosolveit.de/2022/07/13/recap-drugathon-2022/>
- 5) <https://www.biosolveit.de/2022/06/17/recap-drugspace-symposium-2022-recordings-and-slides-available/>

MedeA Phonon による振動特性解析

MedeA は、第一原理計算や力場計算を基に材料のさまざまな物性を算出することができる分子シミュレーションの統合環境です。固体の振動特性を計算する MedeA Phonon を用いることで、熱振動に起因する熱力学諸量や IR/Raman スペクトルを算出することができます。本稿では、MedeA 3.4 から実装された MedeA Phonon の新しい解析機能を中心に解説します。

■ MedeA Phonon 概要

MedeA Phonon は、直接法¹⁾によって固体の振動特性を計算するソフトウェアです。直接法では、格子を構成する原子の座標を3次元各方向に微小変化させ、得られた原子上の力の変化量から、格子の固有振動ベクトルおよび振動数をはじめとした諸量を算出します。力の計算には MedeA VASP を用いることができ、第一原理計算の精度で振動特性を予測することができます。

■ MedeA Phonon で必要な入力

▶ 単体格子の構造モデル

バルクの単体格子モデルを入力として指定するだけで、必要な計算の設定（スーパーセルや変位構造の設定）や計算の投入・管理、および計算結果の集計・解析はすべてソフトウェアが自動で行います。

MedeA Phonon では調和振動子近似を用いているため、計算に用いる構造モデルは予め構造最適化を行っておく必要があります。

対称性が低い、あるいは単体格子が大きい場合は、原子変位の数が多くなり、計算が煩雑になります。MedeA Phonon では変位構造を自動的に生成し、JobServer/TaskServer 機能を用いて効率よく計算を実行できます。

■ MedeA Phonon で得られる出力・解析機能

- ・結晶の固有振動数
- ・フォノン分散図（振動モードのアニメーション表示）
- ・フォノン状態密度図
- ・熱力学諸量（振動エントロピー、ヘルムホルツ自由エネルギー、比熱）
- ・IR/Raman スペクトル

各出力や解析機能について、以降で解説します。

■ フォノン分散図および状態密度図

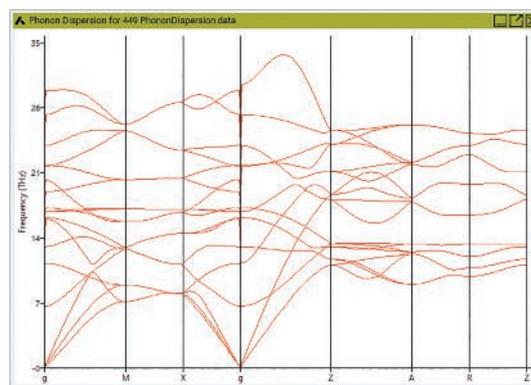
MedeA Phonon で計算された固有振動数を k 空間全体で積算するとフォノン状態密度（式1）が得られます。フォノン状態密度を用いて振動エントロピーや比熱、ヘルムホルツ自由エネルギーなどの熱力学諸量が計算できます。

$$g(\omega) = \frac{1}{nd\Delta\omega} \sum_{k,j} \delta_{\Delta\omega}(\omega - \omega(k,j)) \quad \text{式1}$$

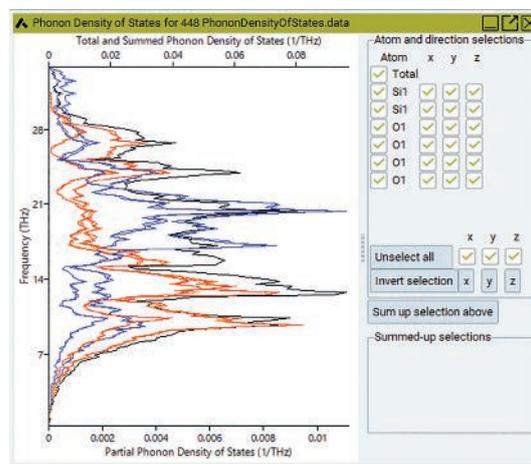
$$\text{where } \delta_{\Delta\omega} = \begin{cases} 1 & \frac{\Delta\omega}{2} < x \leq \frac{1}{2} \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

ここで n は波数ベクトルの数、 d は固有振動モードの数、 k は波数ベクトル、 j は固有振動モード、 $\Delta\omega$ は $g(\omega)$ を求める際の振動数の刻み幅です。

図1に MedeA Phonon で得られたルチル型 SiO_2 のフォノン分散図およびフォノン状態密度図を示します。これらの図はフォノンの振動特性を解析する際の典型的なツールとして活用されます。



a)



b)

図1. ルチル型 SiO_2 の a) フォノン分散図と b) 状態密度図

フォノン分散図では、 Γ 点における音響モードの収束は計算精度が十分であるかの指標の一つとなります。また、虚の振動領域に分散がある場合は格子が不安定であることを示唆します。また、フォノン分散の各ブランチからマウス操作で固有振動モードのアニメーションを表示することができ、固有振動の様子を視覚的に理解する助けとなります。

フォノン状態密度図では、各原子の寄与が3次元方向別に部分状態密度としてプロットされますので、どの原子のどの方向への変位が、どの振動数の固有振動に寄与しているかを判断する助けとなります。

■ 熱力学諸量

MedeA Phonon インターフェースでは、各熱力学諸量の他、それらの各原子および変位方向の寄与への分割、原子の自乗平均変位の温度依存性をプロットすることができます。

図2にルチル型 SiO₂ の熱力学諸量のプロットを示します。ヘルムホルツ自由エネルギー A は他の諸量と以下の関係にあります (式2)。

$$A = E + pV - TS \quad \text{式2}$$

ここで、 E は内部エネルギー、 S はエントロピーです。

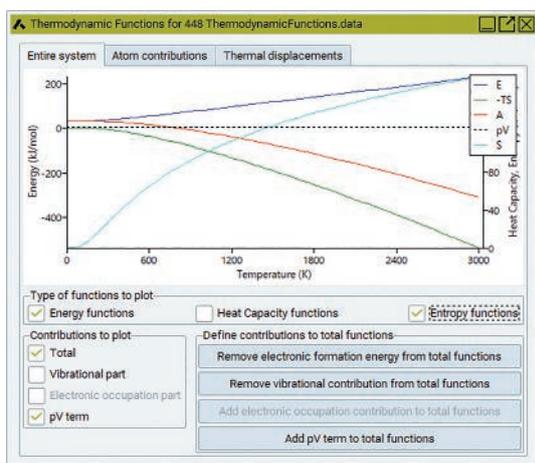


図2. ルチル型 SiO₂ の熱力学諸量。青：内部エネルギー、緑：-TS 項、赤：ヘルムホルツ自由エネルギー、黒点線：pV 項、淡青：エントロピー。

■ IR スペクトル

赤外線吸収 (InfraRed, IR) スペクトルの強度は、MedeA VASP による電場に対する応答計算から算出されます。この時に、ボルン有効電荷も同時に計算され、LO-TO 分裂が考慮されます。例として、MedeA Phonon で得られたルチル型 SiO₂ の IR スペクトルを図3に示します。

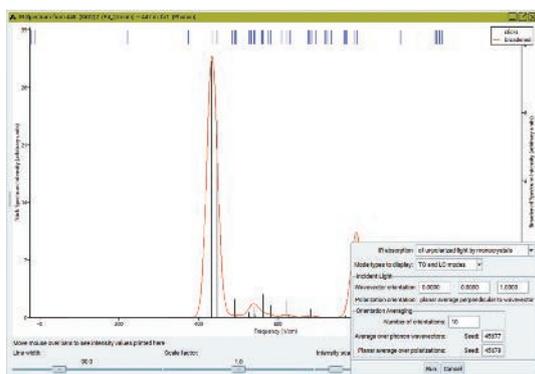


図3. ルチル型 SiO₂ の IR スペクトル

結果読み込み後、測定条件を変更して再計算する機能が搭載されています。入射光の偏光や散乱光の方向、単

結晶・多結晶の選択、平均化するサンプルスペクトルの数などを指定することができます。また、ブロードニング関数 (Gaussian または Lorentzian) の選択や半値幅の変更、スケーリングなどを行い、表示スペクトルの形状を編集することが可能です。

■ Raman スペクトル

Raman スペクトルの強度は、電場に対する2次微分に加えさらに原子座標での微分が必要になります。MedeA Phonon では、直接法の場合と同様に、原子座標を微小変化させ、その差分をもって微分値とします。従って、複数の構造に対して応答計算を行うため、多くの計算資源を必要とします。

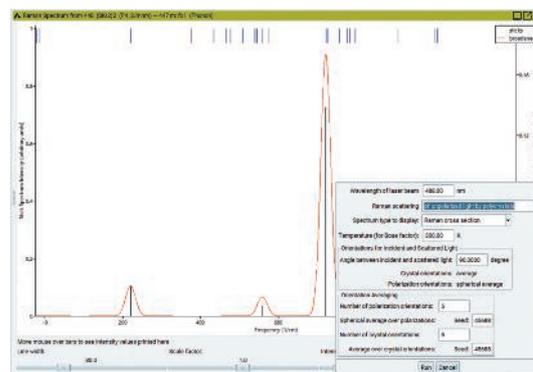


図4. ルチル型 SiO₂ の Raman スペクトル

MedeA Phonon で得られたルチル型 SiO₂ の Raman スペクトルを図4に示します。IR スペクトル表示機能と同様に、測定条件を変更した再計算機能、表示変更機能が実装されています。

■ まとめ

本稿では MedeA Phonon に搭載される解析機能について解説しました。熱力学諸量や IR/Raman の解析機能が強化され、フォノン計算の結果を利用しやすくなりました。MedeA Phonon で得られる情報は、本稿記載のような解析だけではなく、さまざまな応用が可能です。例えばヘルムホルツ自由エネルギーは、相安定性の検討や熱膨張率の算出に用いることができます。熱膨張率の計算については、RSI ニュースレター2016年4月号に関連記事を掲載しています。以下 URL から参照できますので併せてご参照ください。

https://www.molsis.co.jp/wp-content/themes/molsis/pdf/medea_201604.pdf

- 1) K. Parlinski, Z.Q. Li, and Y. Kawazoe, *Phys. Rev. Lett.* **1997**, 78, 4063.

有機 EL 関連のワークフローツール



AMS (Amsterdam Modeling Suite) は、分子系 DFT 計算プログラムの ADF をはじめとする計算化学統合パッケージです。今春リリースされた AMS の新製品『Advanced Workflows』では、AMS 内の各計算エンジンを連携して利用する一連のワークフローツール群を提供します。その中でも OLED workflows は、ADF と高速タイトバインディング計算プログラムの DFTB を利用することで、有機 EL デバイスにおける有機分子の薄膜構造のモデリングを可能にし、そのプロパティ（イオン化ポテンシャル、電子親和力、電荷移動積分など）を計算します。本稿では OLED workflows における各ステップの計算手順を紹介します。

■ OLED workflows 手順①：蒸着プロセス

OLED workflows の蒸着プロセスでは、物理的な気相蒸着を模擬することで、分子の薄膜形成をシミュレートします。そこでは大まかに以下の手順で分子動力学法と force-bias モンテカルロ法（力場は UFF4MOF-II を使用）による計算が実行されます。

- AMS の molecule gun ツールによって基盤（デフォルト設定では単層グラフェン）に向けて分子を発射します。
- 分子が基盤や形成途中の薄膜に到達する際、force-bias モンテカルロ法を利用することで、基板や分子薄膜との安定した吸着サイトの探索を加速させます。このプロセスは指定した膜厚（例えば 120 Å）になるまで繰り返されます。
- 指定した厚みの薄膜が形成された後は、系全体の温度が常温（300 K）になるまで分子動力学によるアニリングが実行されます。

図 1 に、OLED workflows の蒸着プロセスによって形成された、典型的な正孔輸送材料である α -NPD (N,N'-ジ-1-ナフチル-N,N'-ジフェニルベンジジン) の薄膜構造の例を示します。図の例は単一の分子からなる薄膜ですが、蒸着させる分子の割合を変えることで、2 成分系の薄膜構造のモデリングも可能です。例えば、電荷輸送を担当するホスト分子（95% CBP）と発光を担当するゲスト分子（5% fac-Ir(ppy)₃）からなるホスト-ゲスト型の発光層を考えることもできます。

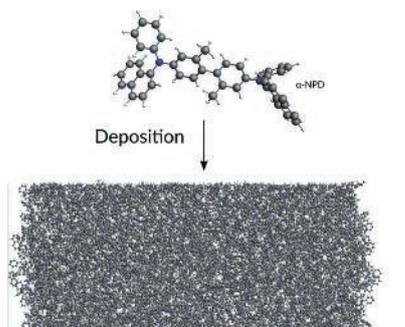


図 1. α -NPD の蒸着プロセス後の薄膜構造

■ OLED workflows 手順②：プロパティ計算

OLED workflows のプロパティ計算では、イオン化ポテンシャルや電子親和力といった分子プロパティの計算を実行し、それらの薄膜構造からの分布を求めることができます。そこでは薄膜構造から個々の分子をすべて抜き出すことで、各分子の DFT 計算を実行します。

より正確には、周辺分子の構造も一緒に抜き出すことで、下記手順に示す QM/MM 計算による周辺環境を考慮した計算を実行しています。

- 各分子の簡単な DFT 計算を実行し、後述の electrostatic embedding に必要となる、原子電荷の情報を求めます。
- 考慮する周辺分子の範囲を決めます（図 2）。
- 中性、カチオン、アニオン分子としての計算をそれぞれ実行します。
- まず周辺分子（MM 領域：力場は UFF4MOF-II を使用）の構造を固定した状態で、中心分子（QM 領域：DFTB の GFN1-xTB を使用）の構造最適化計算を electrostatic embedding による QM/MM 法で実行します。
- 次に得られた最適化構造に対して、PBE 汎関数による高精度な DFT 計算（中性分子の場合は TDDFT 計算も可能）を実行します。このときの周辺環境効果の取り込みには、分極を考慮できる DRF embedding を使用します。
- 得られた全エネルギーの差などからイオン化ポテンシャルや電子親和力を求めます。

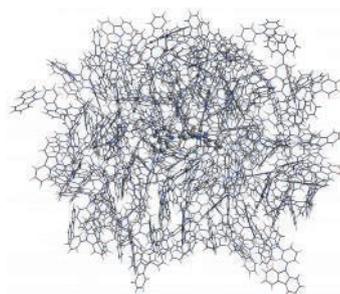


図 2. mCP 分子（中心の Balls & Sticks）と半径 15 Å 以内の周辺分子

計算された分子プロパティは集計されて、図 3 に示すような分布としてまとめられます。また、OLED workflows では、オプションとして、隣接する分子のペアをすべて抜き出すことで DFTB による各ペアの電荷移動積分の計算を実行することも可能です。

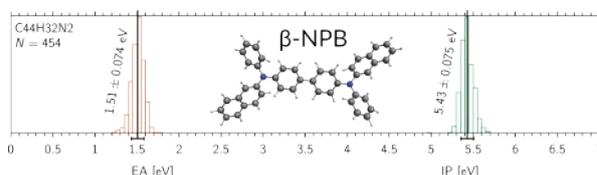


図 3. β -NPB のイオン化ポテンシャル (IP) と電子親和力 (EA) の分布

CDD Vault の製品概要 (1)



米国 Collaborative Drug Discovery 社 (CDD 社) により開発・運用されている CDD Vault は、化合物・抗体・細胞などのサンプル情報とアッセイ情報の管理・共有機能、電子実験ノート機能、および可視化機能を有するクラウドサービスです。創薬研究データの管理システムにおける導入や管理に要する手間を省き、システムをすぐに利用できるため、製薬企業やベンチャー企業、大学、公的研究機関などが共同研究を進めるためのプラットフォームとして多数の実績があります。本稿では、CDD Vault について概要を紹介します。

■ CDD Vault とは

創薬研究には所属・所在地・専門分野などが異なる多数の研究者が関与します。これらの研究者が扱う研究データは適切に管理し、相互に共有する必要があります。

CDD Vault は、ライフサイエンスの研究データを一元管理して相互に共有し、研究者同士のコラボレーションを実現するプラットフォームです。サンプルごとに共通の情報（物性値など）、それらのサンプルの在庫情報、および数値や画像などのアッセイデータを管理できます。また、オプションとして、合成実験や各種アッセイなどの様々な実験を記録できる電子実験ノート CDD Vault ELN も提供されています。

■ クラウドサービスであることの強み

CDD Vault はクラウドサービス (SaaS = Software as a Service) です。ソフトウェアは CDD 社が管理するクラウドサーバー上で実行され、ユーザーはこのソフトウェアにインターネット経由でアクセスして利用します。

- ・サーバーハードウェアやソフトウェアの購入・セットアップなどの作業なしに、契約するだけで研究データ管理システムを利用できます。ハードウェアなどの資産の保有が不要なので、期間限定のプロジェクトなどでも終了後の処分などを気にせず研究データ管理・共有の基盤として活用いただけます。
- ・バックアップやパッチ適用などのシステム管理もユーザーが作業する必要はありません。
- ・新機能の追加や機能改善は随時行われ、クラウドサーバー上のソフトウェアに適用されます。ユーザーはバージョンアップなどの作業なしで、これらの新機能などを利用できるようになります。
- ・クラウドサーバーは内部統制やセキュリティの各種規制・基準に準拠して運用されており、安心してサービスをご利用いただけます。

■ CDD Vault の構成

CDD Vault は、サンプルとアッセイデータの管理と解析・可視化を行う CDD Vault の本体と、オプションモジュールである電子実験ノート CDD Vault ELN で構成されています。

■ Vault と Project

Vault は契約ごとに構築される“データの保管庫”です。複数の Vault を契約してサンプルの種類や用途ごとに分けて管理することも可能です。複数の Vault にアカウント登録されているユーザーは、それらの Vault を横断的に閲覧・検索・解析できます。

Project は Vault 内でアクセスを制御する単位となり

ます。ある Project に属するデータは、その Project のメンバーであるユーザーだけが閲覧できます (図 1)。

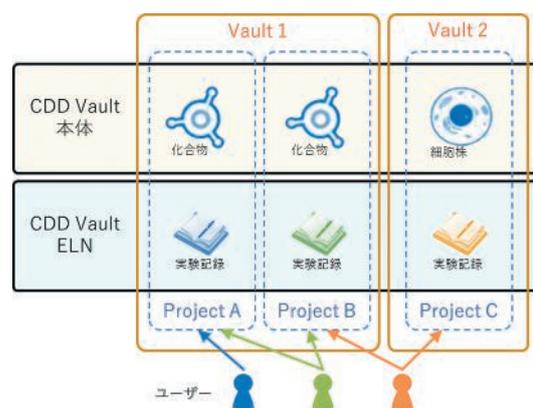


図 1. Vault と Project

■ サンプルとアッセイデータの管理

各種のサンプルとその在庫、それらのサンプルを用いたアッセイのデータを管理できます。

▶ サンプルの管理

構造式情報を持つ化合物 (Molecule)、配列情報を持つ DNA/RNA (Nucleotide) やペプチド (Amino acid)、構成成分情報を持つ混合物 (Mixture)、その他 (Other) のサンプルを管理します。各サンプルは、サンプル自体の情報である Overview と合成や購入などの入手単位ごとの情報である Batch を持ちます。

- ・化合物では分子量・分子式・分子記述子など、DNA/RNA やペプチドでは分子量・各モノマーの比率などが自動的に計算されます。
- ・各 Batch は入手日・入手元などの情報を持ちます。化合物の Batch では塩の情報 (フリー体、ナトリウム塩、塩酸塩など) も持ち、塩であればそれに合わせて分子量・分子式なども親化合物とは別に計算されます。
- ・Batch ごとに使用履歴・残量・保管場所などの在庫情報を管理できます。

▶ アッセイ情報の管理

実験内容の定義である Protocol と、行った実験である Run を管理します。

- ・Protocol では、実験名や概要などのメタデータと、結果データの種類 (EC₅₀/IC₅₀ など) やプレート配置の定義を管理します。
- ・Run は実際に行った実験に関する情報で、基づいた Protocol、実験実施日、使用したサンプルやプレート、結果データなどを管理します。

(次ページに続く)

CDD Vault の製品概要 (2)



(前ページから続く)

■ 電子実験ノート (CDD Vault ELN)

合成実験やアッセイ実験をはじめさまざまな種類の実験を柔軟に記録できる電子実験ノートです。

- ・大見出し・小見出し・本文・箇条書き・表などを記入できます。文字色の指定や、斜体・太字・下線などの文字修飾も可能です (図 2. ①)。
- ・参考文献・写真・分析機器の出力など実験に関係する電子ファイルをエントリー内に貼り付けられます。実験記録と関連するファイルを統一的に管理し、データの散逸を防止できます (図 2. ②)。
- ・CDD Vault 本体に登録済みのサンプルやアッセイデータ、ELN の他のエントリーへのリンクを作成できます。

▶ 化学量論表の自動生成

エントリー内に反応式を記入すると、Reactant や Product を自動的に抽出して化学量論表を作成します (図 2. ③)。

- ・量論表には、反応式に記載されていない溶媒や触媒などを追加できます。
- ・入力した使用量や収量から、物質質量・当量比・収率などが自動計算されます。
- ・Reactant や Product は、CDD Vault 本体のサンプルの既存 Batch に関連付けたり、新規 Batch として登録したりできます。

▶ アッセイ アノテーションの作成補助

所定の項目にキーワードを指定すると、アッセイ アノテーションの文面を生成します (図 2. ④、⑤)。キー

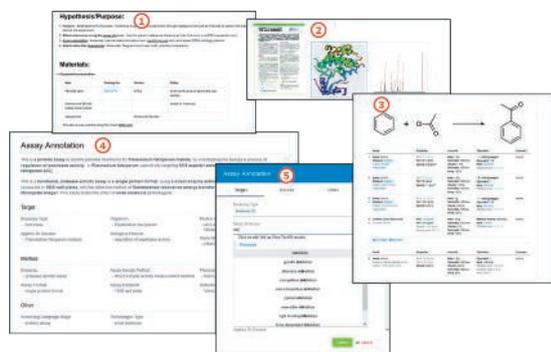


図 2. CDD Vault ELN での実験記録。① 箇条書きや表の記載
② ファイルや画像の貼り付け ③ 反応式と量論表
④、⑤ アッセイ アノテーションとキーワード指定

ワードは定評のあるオントロジーをもとに作成されています。

■ データの活用とコラボレーション

■ 登録データの検索

以下のような検索で必要なデータを素早く見つけ出すことができます。

- ・「指定の Protocol や Run で使用されたサンプル」、「アッセイ結果の値が条件を満たすサンプル」などの検索
- ・Molecule であるサンプルに対する、部分構造検索 / 完全一致構造検索 / 類似構造検索
- ・Nucleotide や Amino acid であるサンプルに対する、配列の部分一致検索
- ・サンプルや Batch の物性値や分子記述子に対する、数値検索およびキーワード検索
- ・ELN の記載内容に対する、キーワード検索および部分構造検索

■ 解析・可視化

サンプルの物性値・分子記述子やアッセイデータから、散布図・バーチャート・ヒストグラムなどを作成できます。

- ・CDD Vault の登録データを入力とするほか、ファイルをアップロードして解析することもできます。
- ・プロット内容はデータ項目や部分構造でフィルタリングできます。
- ・プロットの色やサイズをデータの値に応じて変更することができます。
- ・作成したプロットは画像や PDF ファイルとして出力できます。

■ コラボレーション

・サンプルの検索結果を Collection として保存して、個人的なヒットリストなどとして利用できます。各 Collection に割り当てられた URL を他のメンバーに連絡すれば、Collection を共有することができます。

- ・同じ Project のメンバー間でメッセージをやり取りする掲示板のような機能があります。メッセージにはファイルを添付することもできます。研究に関する業務連絡・測定データなどのファイルの共有・実験結果のディスカッションなどを一元的に行う場を提供し、研究者間のコラボレーションを促進します。

- ・弊社ウェブサイトには、取り扱い製品、最新のニュース、お客様向けサポート情報、他のサイトへのリンクなどを掲載しております。
- ・電子媒体でのニュースレターおよびバックナンバーは、弊社ニュースレターのウェブページ (<https://www.molsis.co.jp/newsletter>) をご覧ください。
- ・本ニュースレターは、弊社取り扱い製品をご購入いただきましたサイトのご担当者様にお送りしています。その他に発送のご希望がございましたら弊社までご連絡ください。
- ・記載されている会社名及び商品名は、各社の商標または登録商標です。

MOLSIS ニュースレター

No. 23, 2022.10

2022 年 10 月 1 日 発行

発行所 株式会社モルシス

Copyright © 2022 MOLSIS Inc.



株式会社モルシス

URL: <https://www.molsis.co.jp/>

TEL: 03-3553-8030 FAX: 03-3553-8031 E-mail: sales@molsis.co.jp