

ターゲット・作用機序予測プラットフォーム

Chemotargets CLARITY v2.0リリース

Chemotargets CLARITY (以下、CLARITY) は、医薬品開発において重要な候補化合物のターゲット、毒性、代謝物のプロファイルを精度良く予測するプラットフォームです。2018年2月に新バージョンCLARITY v2.0がリリースされました。CLARITY v2.0では、トレーニングセットに含まれる化合物やユーザーが登録した化合物について、ターゲット、毒性エンドポイントを検索・閲覧するExplorerが新機能として追加されました。ここでは、Explorerを用いてCLARITYのトレーニングセットを検索し、ターゲットおよび毒性の予測結果の表示例を紹介します。

■ 化合物の検索

Explorerでは、化合物名やターゲット名で目的の化合物を検索します。ターゲット名で検索した場合は、活性値や独自の信頼性スコア(0~1.0)で絞り込むことができます。また、既知データと予測データの両方を選択することができます(図1)。

検索結果のサマリーは、ダッシュボードに表示されます。例えばキーワード「D(3) dopamine receptor」で検索すると、ダッシュボードにはドーパミンD3受容体をターゲットとする化合物のリスト、それらのターゲットと毒性エンドポイント、また分子量やLogP、LogSなど登録されている各記述子による平面プロットが表示されます(図2)。

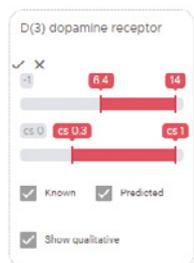


図1. Explorerの検索ウィンドウ。「D(3) dopamine receptor」による検索例。

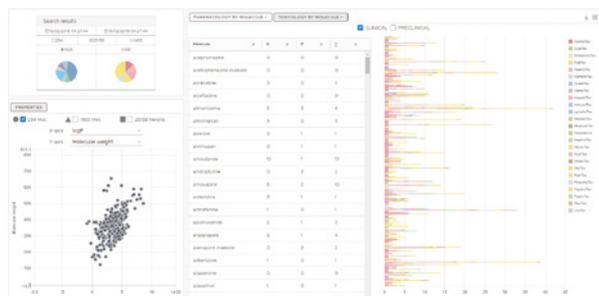


図2. Explorerのダッシュボード。ターゲットの各ファミリーの割合と、各毒性エンドポイントの割合を表す円グラフ(左上)、登録された記述子による平面プロット(左下)、化合物ごとの毒性エンドポイント(右)を表示。

検索結果の表示方法をカード表示に切り替えると、ヒットした化合物ごとにカード形式で化合物名、構造式、ターゲットと毒性エンドポイントの件数とその割合が表示されます(図3)。



図3. Explorerの検索結果のカード表示。1つの化合物を1枚のカードに表示。下段中央がブタペラジン。

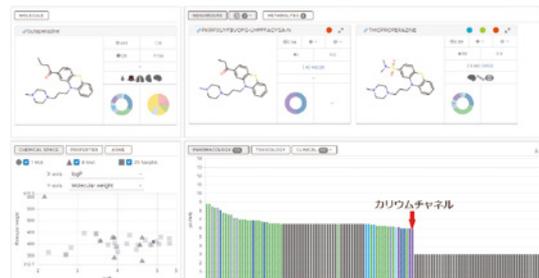


図4. ブタペラジンのターゲットに関する詳細情報。ブタペラジン(左上)に対する類似構造とそのターゲット情報(右上)、既知または予測されたターゲットとその活性値(右下)を表示。赤矢印はカリウムチャンネル。

■ 化合物のターゲット情報

例えばドーパミンD3受容体に作用する化合物としてヒットした統合失調症治療薬のブタペラジン(図3)の詳細情報を表示すると、ブタペラジンの類似化合物や、既知または予測されたターゲットリストが表示されます(図4)。このターゲットリストに含まれているカリウムチャンネルを選択すると、さらに活性値(実験値)、作用機序、予測値とその信頼性スコア、予測手法が表示されます。

■ 化合物の毒性情報

ターゲット情報から毒性エンドポイントに表示を切り替えると、予測された毒性エンドポイントをグラフで表示します(図5)。グラフの縦軸は頻度を表し、マウスオーバーすると、重篤度、信頼性などを表示します。さらに、グラフを選択することで、同様の毒性を持つ類似



図5. ブタペラジンの予測毒性エンドポイントリスト

パーティとその重み付けによるスコアを表示するので、毒性予測の根拠とその信頼性を評価することができます(図6)。

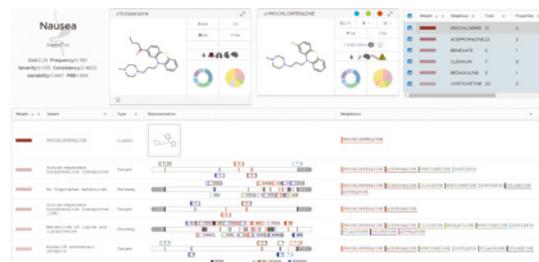


図6. ブタペラジンの消化管毒性予測。類似化合物と類似プロパーティを表示。