

平成 27 年度 委 託 研 究 成 果 報 告 書【公開版】

1. 研究課題名と研究代表者名

事業名		創薬支援推進事業・創薬支援インフォマティクスシステム構築
研究課題名		多階層データの統合モデリングによる薬物動態予測システムの構築
機関名		国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
研究担当者	所属 役職	バイオインフォマティクスプロジェクト プロジェクトリーダー
	氏名	水口 賢司

2. 研究成果の内容

本研究提案は、低分子化合物の化学構造から各種物性パラメータ（薬物の膜透過性や血漿タンパク質結合性など）を予測する構造活性相関モデルを開発し、さらにこれらの予測結果や実測値を基に薬物の体内動態を高性能で予測できるシステムを構築することを目標としている。

① 基礎データの収集とデータベース化

薬物動態の基礎データベース構築のため、論文や各種データベースの情報から対象とする化合物の抽出を開始した。これらについて薬物動態基礎データおよび物性パラメータを取得し、データベースの基本設計を作成した。またデータ拡充のため、被験化合物を選択し、統一した実験条件で新規のデータ収集を開始した。

② 化合物の物性パラメータを予測するインシリコモデルの構築

化合物の動態予測に向けたインシリコモデル構築のため、薬物の脳移行性に関連した既に報告されている構造活性相関モデル（化合物の物性パラメータから、組織に結合していないフリー型の化合物の脳と血漿における濃度比を予測する数式が得られている）を再現できることを確認した。その他の物性パラメータ（溶解度、透過性）については、モデル構築に向けてデータ収集を開始した。

③ 血漿中及び組織中濃度推移を予測するインシリコモデルの構築と検証

薬物動態のシミュレーションに用いる PBPK (physiology-based pharmacokinetics) モデルの簡易なバージョンを実装した。新規実験でデータを取得した化合物について、市販の薬物動態シミュレーションソフトウェアを用いた予測値と実測値との比較をおこなった。

④ 薬剤代謝酵素およびその代謝部位の経験則的な予測モデルの構築

基質テンプレートに基づく CYP1A2 代謝予測手法の調査・および入力ファイルの設計、テンプレートの設計、予測結果画面表示の設計を行った。さらに、アルゴリズム検証用のプロトタイプを作成し、全 45 化合物についての予測評価を行い、85%について予測可能との結果を得た。残り 15%は構造的特徴により予測できないという課題が生じた。

⑤ 分子シミュレーションによる薬剤代謝酵素チトクロム P450 に対する薬剤代謝安定性の予測法開発

CYP1A2 の 3 次元構造情報を利用し、準備したテスト基質化合物 (19 化合物) に対し、代謝部位を予測する計算手法の検討を行った。本研究では、CYP 代謝反応過程を“化合物の結合過程”と“化合物の触媒代謝反応過程”に分類し実施した。前者については、分子動力学シミュレーションと分子ドッキング計算を組み合わせ、化合物の反応部位への近づきやすさを評価検討した。また、後者については、量子化学計算に基づく手法 (SMARTCyp を使用) により化合物の代謝部位反応性を評価検討した。