

令和5年度AMED「創薬基盤推進研究事業」において本学申請課題 「新医薬品創出に資する生体高分子局所構造の低分子模倣技術の開発」が採択

本研究では人工知能の力を借りた革新的な低分子創薬の基盤技術開発を行います。これは以下の二つのステップを含んでいます。①薬理活性に優れたバイオ医薬品やその候補分子を対象に、薬理活性に関与する部分の構造を詳細に解析・抽出します。②この抽出された部分構造の形状を、全く異なる化学構造を有する新たな低分子で模倣し、活性を再現します。このアプローチにより、より高品質な医薬品候補化合物の供給を可能とします。



バイオ医薬品と比較して
製造コスト↓
細胞膜透過性↑
生体内安定性↑

従来の低分子医薬品開発法と比較して
ヒット率↑
開発コスト↓

- 背景** バイオ医薬品は医療用医薬品売上の上位10品目のうち約半数を占めるまでに成長していますが、製造コストの高さが主な問題となり、利用できる人々が限られてきました。一方で、低分子医薬品の多くは生産コストが低く、長期保存や口からの投与が可能のため、より多くの人々に利益をもたらしてきました。
- 目的** 本研究の目的は、優れた薬理活性を持つバイオ医薬品とその候補となるタンパク質やペプチドを基に、医薬品として有望な新しい低分子を設計する創薬技術の開発です。コンピューターとAIを利用して医薬品として有用なタンパク質やペプチドの部分構造を分析し、医薬品として開発しやすい低分子化合物に再設計します。
- 取り組み** これまでにも当グループでは、本方法論の開発の過程で新型コロナウイルス阻害剤など有望な低分子化合物を見出しており、海外の創薬ベンチャー企業に導出してきました。今回のAMED「創薬基盤推進研究事業」の支援を受け、AIの導入などにより本方法論のさらなる効率化を目指します。
- 波及効果** 本研究の達成は、新薬探索の大幅な効率化と安全・安価な医薬品開発を可能とし、より多くの患者様への医療アクセスの拡大に貢献します。

補足資料 1

従来の低分子医薬品開発との違い



図1. 化学空間をランダムに探索しても医薬品は簡単には見つからない (HTS)。

低分子医薬品開発の現状では、ハイスループットスクリーニング (HTS) が主要な手法として用いられてきました。HTSでは何千、あるいは何百万もの異なる化合物が一度にスクリーニングされ、それぞれが特定の生物学的ターゲット、例えば、特定のタンパク質や酵素等に対する反応性が試験されます。この方法により、研究者は迅速に大量のデータを取得し、特定の疾患の治療に可能性がある化合物を同定できます。

しかしながら、低分子の化学構造には 10^{60} 個程度の可能性 (化学空間) があると推定されています。この中から医薬品として利用できる化合物を見つけると考えると、例え数百万の化合物を使っても、HTSで優良なヒット化合物を見つけることが容易ではないことが直感的に分かると思えます (図1)。



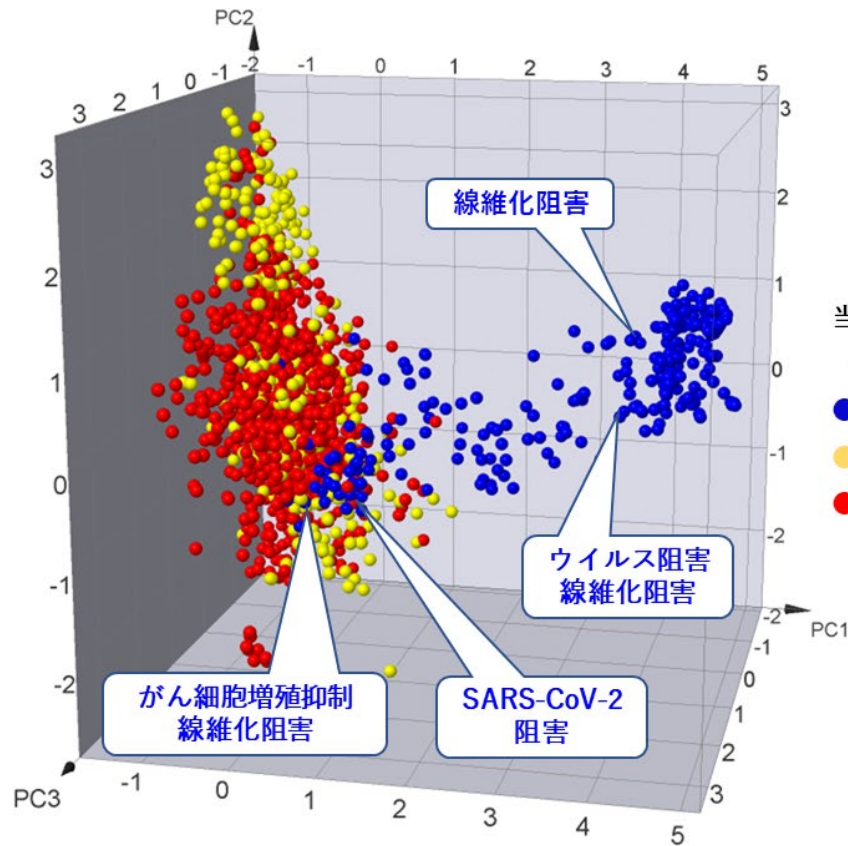
図2. バイオ医薬品やタンパク質・生理活性ペプチドを参考に、化学空間を効率的に探索して医薬品の“金鉱脈”を発見する。

一方、私たちは、独自のインシリコ技術を使用して、バイオ医薬品やタンパク質、生理活性ペプチドの形状に着想を得た、特別な構造を持つ新しい低分子を設計します。この技術により、広大な化学空間を効率的に探索し、有用な新しい分子を迅速に見出すことができます (図2)。本プロジェクトではこれに人工知能を取り入れることで、技術のさらなる先進化を図ります。

これまでも、私たちはこの技術開発の過程で小規模の化合物ライブラリを作製し、その中の数百分子、場合によっては数十分子の中から有望なヒット化合物を見つけることに成功しています (図3)。過去3年間で見つかった有望な化合物の一部 (ウイルス阻害化合物とSARS-CoV-2阻害化合物) は、シンガポールに拠点を置く創薬ベンチャー企業Albius Sciences (代表取締役社長ハインリヒ・グラブナー氏) に導出され、医薬品としての国際共同開発が進行中です。

補足資料 2

本研究で見出された新しい有望な化学空間



当グループが新たに切り拓いた化学空間

(Morgan Fingerprint 主成分分析)

- 当グループの設計・合成化合物 (R2-R4年度)
- 既知の抗ウイルス化合物 (ChEMBLデータベース)
- 既知の抗がん化合物 (ChEMBLデータベース)

図3. 化合物の構造的特徴を抽出し3成分 (PC1、PC2、PC3) で表現した化学空間。当グループの化合物は、既存低分子医薬品を出発構造としないため、独自の構造的特徴を持った化学空間を形成する新規化合物群となっている。

問合せ先

大分大学医学部臨床薬理学講座TCB研究室

担当：松岡 茂 (まつおか しげる) 役職名：特任教授

TEL：097-586-5208 E-mail：s-matsuoka@oita-u.ac.jp