



構造活性相関部会・ニュースレター <1 October, 2019>

SAR News No.37

「目次」

//// Perspective/Retrospective ////

低分子創薬の未来

JT 医薬総合研究所 大川滋紀 … 1

低分子創薬の未来像 ～アカデミアの立場から～

北里大学薬学部 名誉教授 広野修一 … 10

//// Cutting Edge ////

多モダリティー時代における低分子創薬比較論

理化学研究所 大田雅照 … 20

//// Activities ////

<報告>

構造活性フォーラム 2019「創薬アプローチの多様性を考える～創薬モダリティとは～」
開催報告

東京大学 津本浩平 … 30

<会告>

第 47 回構造活性相関シンポジウム 会告

熊本大学 杉本 学 … 33

//// Perspective/Retrospective ////

低分子創薬の未来

JT 医薬総合研究所 大川 滋紀

1. はじめに

医薬品には歴史的に実績のある低分子医薬に加え、がんや免疫領域で画期的な治療薬として使用されている抗体医薬やワクチンなどの生物製剤、タンパクをコードする遺伝子そのものに働きかけるアンチセンスや siRNA などの核酸医薬、iPS 細胞での組織再生を狙った細胞医療、さらには遺伝子治療などが注目を浴びている。これらにはそれぞれに特徴があり、目的とする疾患や患者さんの状態、あるいは創薬標的の種類などによってどれを選択すべきかを考えるべきであり、一概に優劣をつけることはあまり意味がない。また、昨今の生物製剤の売り上げが医薬品売り上げの上位を独占している状況から低分子の時代は終わったなどという極端な意見も見られる中、医薬品の承認数やパイプラインに占める割合では依然低分子医薬品がトップの座にあることも事実である^[1]。本稿では低分子創薬の高いポテンシャルについて述べるとともに、今後の発展性についても言及したい。

2. 低分子医薬品のポテンシャル

表 1 は 2017 年の世界医薬品売上トップ 10 を示したものである^[2]。特に抗体医薬はその薬効の高さと標的タンパクに対する選択性の高さから、がんや自己免疫疾患を中心に抗サイトカイン抗体として多くの製品が開発、承認され疾患治療に大きなインパクトを与えている。その結果、10 品目中 6 品目が抗体医薬で、ワクチンやインスリン製剤まで入れると生物製剤が 8 品目を占めるまでになっている。低分子は多発性骨髄腫治療薬のレプリミドと神経障害疼痛の治療薬リリカの 2 品目のみで、その割合は一昨年と比べても大きな変化はない。ただ生物製剤は単価が高いため売上ランキングでは上位に来るが、処方数という観点から見ると違った見え方になることを注意すべきである。

Ranking	Product	Modality	Company	Sales(US\$ billions)
1	Humira	Mab	AbbVie	18.4
2	Revlimid	Small molecule	Celgene	8.2
3	Rituxan	Mab	Roche	7.5
4	Herceptin	Mab	Roche	7.1
5	Avastin	Mab	Roche	6.8
6	Remicade	Mab	J&J	5.8
7	Prevnar	Vaccine	Pfizer	5.6
8	Enbrel	Decoy receptor	Amgen	5.4
9	Lantus	Long-acting Insulin	Sanofi	5.2
10	Lyrica	Small molecule	Pfizer	5.1

表 1. 2017 年世界の医薬品売上高ランキング

以下に低分子創薬の優位点をまとめてみた。

1. 生物製剤に比べ細胞内のタンパクなど多様な創薬標的を選択可能
2. ファースト・イン・クラス (FIC) の新薬を見出すのに有効なフォワード・ファーマコロジーによる新規メカニズムの発見とそれに基づく創薬
3. 複数の創薬標的に作用することにより優れた薬効を示す薬剤の創出
4. ドラッグ・リポジショニングによる新たな疾患治療薬の開発
5. 再生医療など創薬の最先端分野における低分子医薬品の必要性

この5項目については次のサブセクションでももう少し詳しく見ていきたいと思うが、これら以外にも比較的良好に知られている低分子医薬品の優位点がある。すなわち経口剤を始めとした多様な剤型に対応可能なこと、抗体における特許は基本的に抗原で規定されるのに対し、低分子では物質特許が中心で化合物ごとに特許が取れること、生物製剤に比して製造費が低いこと、安定性が高く冷蔵保存等が不必要なこと、品質管理が容易であること、通常、免疫原性が無いことなどである。

これからもモダリティの多様化は進んでいくと考えられるが、低分子が過去、現在、未来においても重要な新薬のモダリティであるという事に変わりはない。

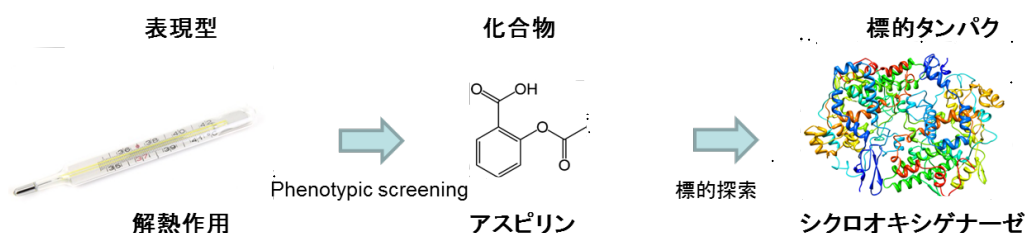
2.1 多様な創薬標的

低分子はその特性上、膜タンパクなど細胞外の創薬標的に加え、細胞内の核内受容体、キナーゼや転写因子など多様な創薬標的に適用が可能である。ヒト遺伝子の解析からドラッグブルなタンパクをコードする遺伝子が約 3000、そして疾患関連遺伝子が同じく 3000 ぐらい、両方を満たし治療効果が期待できる低分子の創薬標的は 600 から 1500 ぐらいあると考えられている^[3]。この内実際に臨床で使用されている薬の標的は約 300 であることを考えると、低く見積もってもその倍、実際には 1000 を超える創薬標的が残されていることになる。これに対して抗体の創薬標的が細胞表面や分泌タンパクに限られ、2016 年の政策研のデータ^[4]によると承認された抗体医薬の標的抗原は 31 種類、開発中の抗体の標的抗原は約 232 種類ということである。この 200 余りの抗体医薬品の創薬標的は 1985 年から 2004 年に見出されたもので、2005 年から 2015 年まで報告がないことから決して潤沢といえる状況ではなく、ADC (抗体・薬物複合体) や血友病の治療薬エミシズマブで話題となっているバイスペシフィック抗体など創薬標的を拡大する努力が続けられているのが現状である。

2.2 フォワード・ファーマコロジーによる新規メカニズムの発見

創薬のアプローチに関しては、図 1 に示したようにフォワード・ファーマコロジーとリバーズ・ファーマコロジーという二つの流れがある。まずリバーズ・ファーマコロジーであるが、現在主流となっているのはこの方法で、創薬標的となる受容体や酵素などをあらかじめ見出し、これらに作用する化合物をスクリーニングしたり抗体を調製したりし、選び出した化合物や調整した抗体などのタンパクについて薬効を調べて適応疾患を決めていく手法である。これに対してフォワード・ファーマコロジーのアプローチでは、目的とする疾患に対する薬効を指標に既にある多様性に富んだ化合物のライブラリーをスクリーニングすることにより候補化合物を選び出す。その後ケミカルバイオロジーやバイオインフォマティクスなどの手法により候補化合物の標的タンパクを探索し、その作用メカニズムを明らかにしていく。フォワード・ファーマコロジーでは初めから作用の点で多様性に富んだライブラリーが用意できる低分子に有利な方法で、FIC 創薬として新しいメカニズムが見つかる可能性があるという点で非常に魅力的である。ここではアスピリンの例を挙げ、解熱作用で見出した化合物の作用メカニズムとしてシクロオキシゲナーゼ阻害が見出されるという流れを示した。フォワード・ファーマコロジーの例は BCR-Abl の例を示したが、その作用機作などからこのタンパクが疾患に関連していることを想定してこの酵素の阻害作用を有する化合物を見出し、選び出した化合物の薬効を調べて効果のあった白血病の治療薬として開発するという流れを示している。ただフォワード・ファーマコロジーでは創薬標的の同定が難しいことが多く、標的タンパクの同定手法に独自の工夫をしていく必要がある。

Forward Pharmacology



Reverse Pharmacology

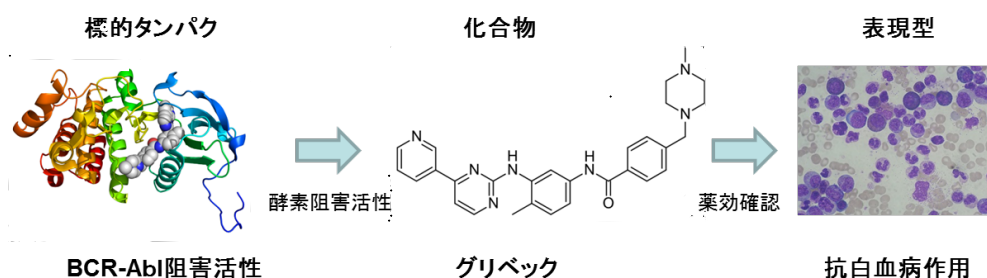
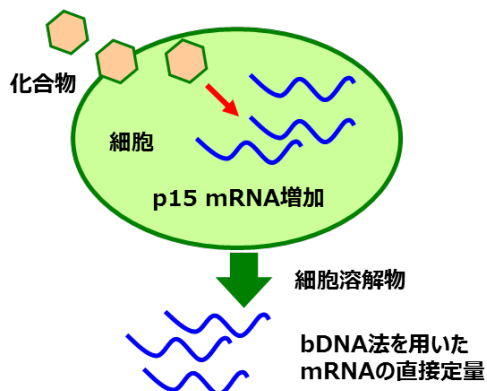


図 1. 創薬アプローチにおける二つの流れ

JT 医薬においてもこのフォワード・ファーマコロジーのアプローチで見出した新薬があるので、実例として示したい。トラメチニブは2013年5月に世界初のMEK阻害剤として B-raf V600E 変異陽性のメラノーマ治療薬として FDA で承認を受けた。続いて2017年6月に ダブラフェニブ (B-raf 阻害薬) との併用で肺がん (NSCLC) にも適用が拡大され、2017年10月に FDA からステージⅢの B-raf V600E 変異陽性のメラノーマに対する外科的完全切除後の術後補助療法として ダブラフェニブ との併用療法が画期的治療薬 (Breakthrough Therapy) の指定を受け、今年の4月に承認を受けた^[5]。同時に未分化甲状腺がん治療薬としても承認されている。

実際この化合物は当初 MEK の阻害を狙ったものではなく、がん細胞増殖抑制に関わる p15 というタンパクの誘導活性を指標に見出された化合物である。スクリーニングとしては幅広い作用機作の化合物を拾うために、最終的な p15 の mRNA の増加を見る Branched DNA 法^[6]を選択した (図2)。これは、微量で定量が難しい細胞内の mRNA を測定するために合成 branched DNA をシグナル増幅に用いる DNA ハイブリダイゼーションアッセイである。得られたリード化合物は、p15 INK4b プロモータに作用しないため、レポータージーンアッセイなどでは、トラメチニブは見出せなかったことになる。次にトラメチニブの標的分子探索であるが、これはケミカルバイオロジー的なアプローチで行った^[7]。トラメチニブを活性に影響の少ないアセチルアミノ基の部分でセファロースに結合させたビーズを釣り針として作製し (図3) HT-29 細胞溶解画分とトラメチニブセファロースを混合して、トラメチニブ 結合タンパクを釣り上げた。その結果 46kDa のタンパクが釣り上がってきたが、このタンパクは MEK1/2 と同定された。MEK は MAP キナーゼシグナル系に属し、細胞増殖や細胞分化に大きくかわる酵素で、シグナルカスケードの分析からも化合物の真の創薬標的であることが支持された。トラメチニブは MEK のアロステリック部位に結合し、Raf による MEK 自身のリン酸化と MEK による ERK のリン酸化を阻害することにより強い薬理効果を示すと考えられる (図4)。

Branched DNA (bDNA) 法



- 通常の細胞に化合物を添加する
- 細胞を溶解させ、溶解物中のp15 mRNA量を直接定量する
- 細胞内のmRNA量は微量のため、bDNA法による増幅⁷⁾によってシグナル感度を向上させる

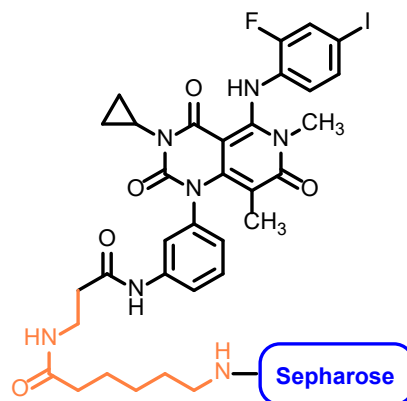


図 2. Branched DNA 法

図 3. 創薬標的の同定に用いた釣り針

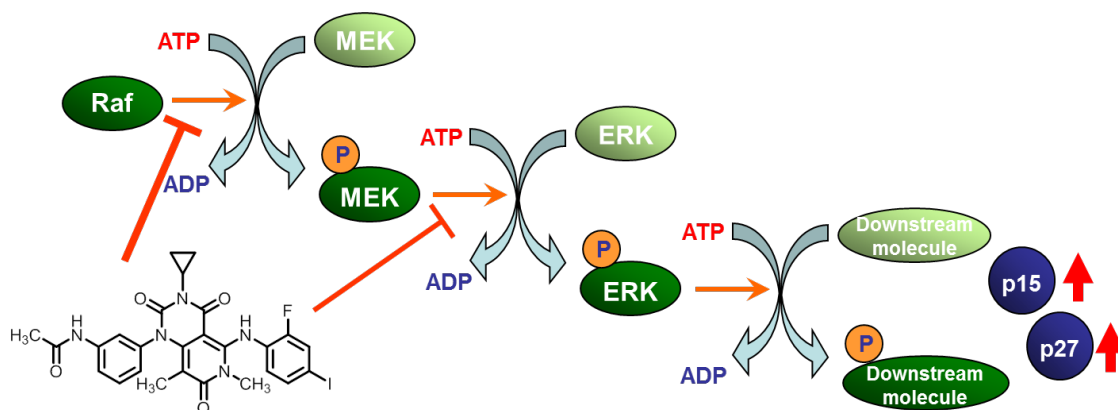


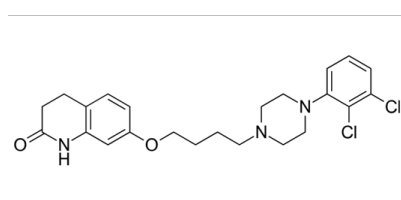
図 4. トラメチニブの作用点

2.3 複数の創薬標的に作用する薬剤

低分子はその作用選択性が十分でないためにオフターゲット作用が原因で副作用が避けられないことがある。特に初期のキナーゼ阻害薬の開発において問題となることが多くみられ、近年では治療に好ましくない作用を有するキナーゼに対する選択性には特に注意が払われている。一方、この選択性の緩さが薬効や副作用の軽減に有利に働くこともあり、特に中枢系薬剤などでは複数の創薬標的に複雑に作用する化合物が有用な新薬として使われている例が多くある。昨今疾患の治療という点において、単一の創薬標的を制御するだけでは限界があり、がんや HIV 感染症は言うに及ばず、糖尿病や循環器疾患においても複数のメカニズムの治療薬を併用することが一般的になってきている。

ここに挙げたアリピプラゾールはフォワード・ファーマコロジーの手法によって、キノリノン誘導体のライブラリーセットから見出された化合物で、セロトニンとドーパミンの受容体サブタイプに対してパーシャル・アゴニスト、アンタゴニスト、インバース・アゴニストとして複雑に作用して統合失調症の治療に有効に作用する^{[8]-[10])}。あらかじめこのようなプロファイルが治療に有効であることを予測することも、またたとえ予測できてもメディシナルケミストがこのよう

な化合物をデザインすることも困難である。またこのような組み合わせを考えると冒頭のドラッグブルな創薬標的はさらに増えることになる。



Site	Ki (nM)	Action
5-HT _{1A}	1.7-5.6	Partial agonist
5-HT _{2A}	3.4-35	Antagonist
5-HT _{2B}	0.36	Inverse agonist
5-HT _{2C}	15-180	Partial agonist
5-HT ₇	9.6-39	Antagonist
D ₂	0.45-3.3	Partial agonist
D _{2L}	0.34-0.74	Partial agonist
D ₃	0.8-9.7	Partial agonist

図 5. アリピプラゾールの各受容体に対する作用

2.4 ドラッグ・リポジショニング

最近話題になっているリポジショニングあるいはリパーバシングと呼ばれる手法は、既存の薬剤や研究開発パイプラインにある化合物の新規標的分子や作用機序の発見によって新たな薬としての価値を創造するものである。この手法では既に安全性などの創薬に必要な要件が揃っていることから通常より高い成功確率が見込め、費用や時間を大幅に短縮できる点が魅力になる。製薬会社にとっては条件が整えば用途特許などで特許期間を延長して製品のライフサイクルを延長することもできるが、物質特許自体は残存期間が少ないことが多いのでライフサイクルマネジメントとしては難しい戦略が求められることになる。元々の作用が別の疾患治療に有用な場合もあるが、低分子の持つオフターゲット作用によることも多く、そういう意味では低分子の活用に大きな期待がある。最近、CiRA からスタチンが軟骨無形成症の病態を回復させるとの報告^[1]があり話題になったが、それ以外の代表的な例を表 2 にあげた。変異原性で問題となって市場撤退を余儀なくされた睡眠導入薬サリドマイドが多発性骨髄腫の治療薬として開発されているが、その作用機序が後に述べるケミカルノックダウンと関係していることも興味深い。それ以外にも抗菌剤のセフトリアキソンが ALS の治療薬として、SNRI のデュロキセチンが腹圧性尿失禁の治療薬として開発されているなどの例がある。

薬剤名	作用メカニズム	元効能	リポジショニング
ロバスタチン	FGFR3シグナル抑制	抗コレステロール血症	軟骨無形成症
サリドマイド	血管新生抑制作用	睡眠導入剤	多発性骨髄腫
ブレキサフォール	CXCR4拮抗作用	抗HIV	多発性骨髄腫
セフトリアキソン	βラクタマーゼ阻害作用	抗菌剤	ALS
デュロキセチン	SNRI	抗鬱剤	腹圧性尿失禁
ミルナシプラン	SNRI	抗鬱剤	線維筋痛症

表 2. リポジショニングの実例

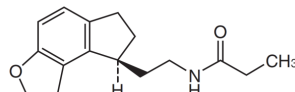
以前著者が直接研究開発に関わったラメルテオンのリポジショニングについても報告がある^[12]。ラメルテオンは既存の睡眠薬に見られる記憶障害や運動障害などの副作用を示さず自然睡眠を誘発する安全性の高い睡眠薬を目標に開発を進めたもので、米国で 2005 年に日本でも 2010

年に承認を受け、現在でも向精神薬・習慣性医薬品に分類されていない唯一の睡眠障害治療薬である^[13]。

このラメルテオンが夜間せん妄に効果があることが順天堂大のグループにより臨床研究で見出された。せん妄（Delirium）とは突然発生して変動する精神機能の障害で、注意力および思考力の低下、見当識障害、覚醒（意識）レベルの変動が特徴とされる疾患である。具体的な症状として、会話についていけない、質問に対して適切な返答ができない、自分のいる場所が分からない、安全に関わる重大な判断ができない、重要な事実を思い出せないなどがあり、急性疾患で入院してくる高齢者の場合、3割程度はせん妄を発症するといわれている。入院中の患者がせん妄を起こすことで、QOLの低下や入院期間の延長、死亡率の増加などが起こることに加え、夜間せん妄が多発すれば、それだけ医療スタッフは対応に追われることになる。

実施された臨床試験では、プラセボ群では34人中13人がせん妄のスコア DRS-R98 が基準値14.5を超え、せん妄を発症したと診断されたのに対し、ラメルテオン投与群ではわずか33人中1人という結果であった。またこの作用は認知症の有無にかかわらず認められ、認知機能に疑いのある被験者（CDR が 0.5 以上で認知機能に疑いありと診断）でプラセボ群13人中10人にせん妄がみられたのに対し、ラメルテオン投与群では16人中わずか一例に見られたのみであった（図6）。

この結果を受けて2015年に改定された「せん妄の臨床指針第2版」^[14]にラメルテオンがせん妄予防の選択肢として記載された。



DRS-R98 score	Placebo			Ramelteon (8mg)		
	Total	CDR ≥ 0.5	CDR < 0.5	Total	CDR ≥ 0.5	CDR < 0.5
>14.5 delirium	13/34	10/13	3/21	1/33	1/16	0/17
<14.5	21/34	3/10	18/21	32/33	15/16	17/17

図6. ラメルテオンのせん妄予防効果

2.5 細胞医療における低分子医薬

今日本が世界をリードして iPS や ES 細胞を活用した細胞医療が進んでいるが、このような場面においても iPS や ES から誘導した細胞や組織などの生着や増殖に低分子医薬品が必要だと考えられている。例えとして臓器移植を挙げるが、最近の心臓移植、腎臓移植、肝臓移植などの成功率の高さとその後の生存率の向上は、手術技術や周辺機器の機能向上などに加えてタクロリムスやシクロスポリンなどなどの免疫抑制剤が開発され、その使い方が長年の経験によって洗練されてきたことが大きな要因と考えられる。細胞医療においても確実な治療を目指す時に、病態で細胞や組織を壊すメカニズムを抑制する必要がある、目的に適った低分子医薬品の併用が必要と考えられる。

3. 新しい切り口での低分子創薬

ここからは今後発展していくであろう新しい切り口の低分子創薬について紹介する。細胞内でのタンパク-タンパク相互作用（PPI）の阻害に関しては、低分子では制御が難しく、もう少し分子量の大きい中分子を中心に検討が進められている。また、これまでの創薬では疾患関連の酵素や受容体などのタンパクの機能制御を標的とした薬物を目指していたが、タンパクそのものの合成や分解を低分子で制御する目的で、タンパクをコードする遺伝子に作用するもの、リボゾームにおけるタンパク合成を阻害するもの、標的タンパクを分解するものなど全く異なるアプローチでの低分子創薬への期待が高まっている。これらは従来アンドラッグブルと考えられていた創薬標的に対して低分子創薬の世界を大きく広げる可能性がある。

3.1 細胞内 PPI

今積極的に検討がなされている低分子医薬品のチャレンジ領域としてはタンパク-タンパク相互作用 (PPI) がある。細胞外の PPI は抗体などの生物製剤がカバーしているが、細胞内の PPI は生物製剤の守備領域からは外れるので、細胞内に入ることができる低分子 (中分子といったほうが良いかもしれないが) で阻害ができないかという検討が、マクロサイクリックな天然物類似の化合物や環状ペプチドなどを中心に行われている^[1]。一方抗体のほうでもその守備範囲を広げるべく膜透過可能なものを目指した研究がなされている^[15]。

3.2 選択的タンパク合成阻害薬

リボソームにおけるタンパク合成を遺伝子選択的に阻害する化合物の例が報告^[16]されている。合成阻害作用が認められたタンパクは LDL 受容体の分解に関わる PCSK9 で、既に抗体医薬のエボロクマブ等が開発され POC (Proof of concept) が得られている創薬標的である。化合物は図 7 に示した構造 (R-IMPP) で PCSK9 の蓄積抑制を観るフェノティピックアッセイによって見出された。次に作用機作について検討がなされ、リボソーム中の特異的な部分に結合してタンパクの合成を止め、その阻害活性は細胞系での $IC_{50}=4.8\mu M$ 、セルフリー系で $IC_{50}=0.52\mu M$ という結果で、調べた 4083 タンパク中 4 タンパクのみに影響があるという驚くべき選択性を示した。この阻害機構については引き続き検討がなされているが、このような選択性の高いタンパク合成阻害化合物が他の創薬標的においても見出されるのなら今までの薬剤とは全く異なる考え方で創薬が可能となる。

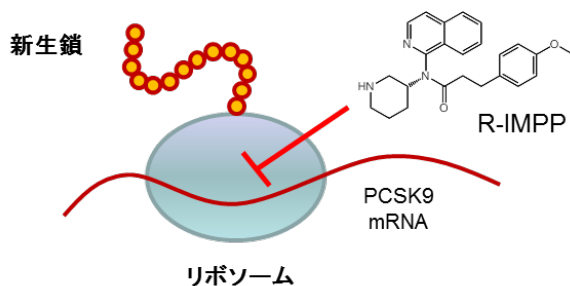


図 7. R-IMPP による選択的 PCSK 9 タンパク合成阻害

3.3 ケミカルノックダウン

ケミカルノックダウン法は化合物によって生体内のタンパク分解機構であるユビキチン・プロテアソーム系を利用して標的タンパクを特異的に分解する手法で、2010 年にサリドマイドとその類縁体の多発性骨髄腫などの血液がん治療に対する作用機序がユビキチン・リガーゼ系を介していることが明らかになり^[17]、近年注目を浴びている。原理としては化合物が標的とするタンパクのもとにタンパク分解系であるユビキチン・リガーゼ (E3) を引き寄せて E2 による標的タンパクのユビキチン化を引き起こし、最終的に標的タンパクの分解を引き起こす。ユビキチン化すべきタンパクは、約 600 種ある E3 リガーゼによる基質認識により厳密に調節されている。ケミカルノックダウンを起こす化合物の基本的な考え方は PROTAC (Proteolysis-targeting Chimera) としてサリドマイド系免疫調節薬の作用メカニズム解明よりも先に知られており、Cullin2 ユビキチン・リガーゼの基質認識タンパク VHL タンパクと結合するケミカルプローブを標的タンパクに結合するリガンドにリンカーで繋いで目的とするタンパクを分解する手法として報告されている (図 8 化合物 A-B)。また PROTAC 以外にもサリドマイドをユビキチン・リガーゼの構成タンパク celeberron と結合するケミカルプローブとして使う Degronimid 法や IPA (Cellular inhibitor of apoptosis protein) と結合する Sniper 法などが知られている。この手法では従来低分子では難しかった標的タンパクを標的にすることができることに加え、タンパクが分解された後に低分子が再利用されるので触媒的に機能することが期待される。リンカーを介してリガンド認識部位 A

とユビキチン・リガーゼの基質認識部位 B が必要になり比較的分子量が大きくなるので経口剤を目指すのであれば何らかの工夫が必要になるであろう。

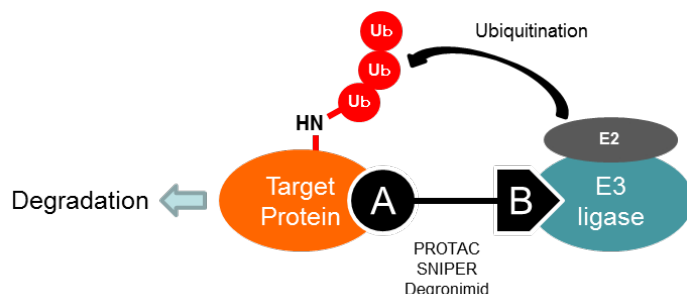


図 8. ケミカルノックダウンのメカニズム

4. おわりに

これまで低分子創薬のポテンシャルについて話をしてきたが、これを生かすも殺すもメディシナルケミスト次第という話題に触れて終わりにしたい。言うまでもなく薬理活性、薬物動態、安全性、さらには新規性、物性、製造コストなど数多くのデータや情報を統合して一つの分子の形にデザインするのはメディシナルケミストの役割である。最近では効率化のために機能別に特化した組織編成が多くなり合成の中でさえもテーマ設定、リード探索、最適化、合成法検討、大量合成、代謝物合成やラベル体合成など、一連の作業を経験できることが少なくなってきた。化合物と創薬標的との相互作用様式に常に思いを馳せ、また薬理実験に関しても薬理研究者任せではなく、自分の作った化合物がどのようなアッセイにかけられているのか、そのアッセイの人への外挿性や検出力などを理解することなどはドラッグデザインの質や本人のモチベーションに大きく影響してくる。是非若いメディシナルケミストの方々は自分が将来の画期的新薬を創るという気概を持って有機化学以外の創薬関連の知識や経験を増やしていただきたい。

謝辞

本稿を執筆する機会を与えていただきました摂南大学河合健太郎先生をはじめ SAR News 編集委員の皆様、一緒に創薬に取り組んだ武田薬品および JT 医薬総合研究所の皆様に感謝を申し上げます。

参考文献

- [1]戸邊雅則, 創薬科学の側面から見た低分子医薬品の将来像、医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ, No.72(2018 年 5 月).
- [2]Lisa, U., Top drugs and companies by sales in 2017, *Nature Review Drug Discovery*, **Vol.17**, 232 (2018).
- [3]Andrew, L. H., Colin, R. G., Druggable genome, *Nature Review Drug Discovery*, **Vol.1**, 727-730 (2002).
- [4]赤羽宏友, バイオ医薬品(抗体医薬品)の研究開発動向調査, *JPMA NEWS LETTER* **No. 172** (2016).
- [5]FDA HP, <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm564331.htm>.
- [6]Hiroyuki, A., Shinichi, K., Kazuhide, H., Tetsuya, I., Noboru, N., Katsuya, M., Johei, S., Noriaki, M., Tomoya, M., Koji, M., Noriyoshi, S., Takashi, I., Hisashi, K., Takayuki, Y., Reina, K., Toyomichi, N., Hironori, K., Yoshikazu, H., Takayuki, Y., Junya, K., Yoshihiro, W., Aidan, G. G., Mark C. R. Katherine, G. M., Sylvie, G. L., Discovery of a Highly Potent and Selective MEK Inhibitor: GSK1120212 (JTP-74057 DMSO Solvate), *ACS Med. Chem. Lett.*, **2**, 320-324 (2011).

- [7]Takayuki, Y., Junya, K., Takayuki, Y., Yoshiji, H., Nobuyuki, O., Toshiyuki, S., Yoshihiro, W., Motonao, N., Identification and Characterization of a Novel Chemotype MEK Inhibitor Able to Alter the Phosphorylation State of MEK1/2, *Oncotarget*, **3**, 1533-1545 (2012).
- [8]Shapiro, D.A., Renock, S., Arrington, E., Chiodo, L.A., Liu, L.X., Sibley, D.R., Roth, B.L., Mailman, R., Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology*, **28** (8), 1400–1411(2003).
- [9]Kroeze, W.K., Hufeisen, S.J., Popadak, B.A., Renock, S.M., Steinberg, S., Ernsberger, P., Jayathilake, K., Meltzer, H.Y., Roth, B.L., H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs, *Neuropsychopharmacology*, **28** (3), 519–526 (2003).
- [10]Keck, P.E. Jr, McElroy, S.L., Aripiprazole: a partial dopamine D2 receptor agonist antipsychotic. *Expert Opin Investig Drugs*, **12** (4) 655–662 (2003).
- [11]Akihiro, Y., Miho, M., Hiromi, K., Takeshi, K., Yasuhito, Y., Minoru, O., Kaori, F., Statin treatment rescues FGFR3 skeletal dysplasia phenotypes, *Nature*, **513**, 507-511 (2014).
- [12]Kotaro, H., Yasuhiro, K., Ken, W., Takashi, T., Toshinari, O., Chie, U., Hiroyuki, N., DELIRIA-J Group, Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry*, **71**, 397-403 (2014).
- [13]O. Uchikawa, K. Fukatsu, R. Tokunoh, M. Kawada, K. Matsumoto, Y. Imai, S. Hinuma, K. Kato, H. Nishikawa, K. Hirai, M. Miyamoto, and S. Ohkawa, Synthesis of a Novel Series of Tricyclic Indan Derivatives as Melatonin Receptor Agonists, *J. Med. Chem.*, **45**, 4222-4239 (2002).
- [14]2015年増補改訂 せん妄の臨床指針 せん妄の治療指針 第2版 日本総合病院精神医学会 せん妄指針改定班
- [15]Paul J. Carter, Greg A. Lazar, Next generation antibody drugs: pursuit of the 'high-hanging fruit', *Nature Review Drug Discovery*, **17**, 197-223 (2018).
- [16]Donna N. Petersen, Julie Hawkins, Wanida Ruangsiriluk, Kimberly A. Stevens, Bruce A. Maguire, Thomas N. O'Connell, Benjamin N. Rocke, Markus Boehm, Roger B. Ruggeri, Tim Rolph, David Hepworth, Paula M. Loria, Philip A. Carpino, A Small-Molecule Anti-secretagogue of PCSK9 Targets the 80S Ribosome to Inhibit PCSK9 Protein Translation, *Cell Chemical Biology*, **23**, 1362–1371 (2016).
- [17]Jan Krönkel, Emma C. Fink, Paul W. Hollenbach, Kyle J. MacBeth, Slater N. Hurst, Namrata D. Udeshi, Philip P. Chamberlain, D. R. Mani, Hon Wah Man, Anita K. Gandhi, Tanya Svinkina, Rebekka K. Schneider, Marie McConkey, Marcus Järås, Elizabeth Griffiths, Meir Wetzler, Lars Bullinger, Brian E. Cathers, Steven A. Carr, Rajesh Chopra, and Benjamin L. Ebert, Lenalidomide induces ubiquitination and degradation of CK1a in del(5q) MDS, *Nature*, **523**, 183-188 (2015).

//// Perspective/Retrospective ////

低分子創薬の未来像 ～アカデミアの立場から～

北里大学薬学部 名誉教授 広野修一

1. はじめに

新聞等で見かける創薬に関係した最近の記事は、もっぱらバイオ医薬品の開発・認可についてのものである。実際、2017年度ベストセラー薬トップ10のうち7つはバイオ医薬品であり、その浸透は2020年度までには世界市場の30%に達すると予想されている。「オプジーボ」に代表される抗体医薬や、「キムリア」に代表される CAR-T 細胞療法などバイオ医薬品は、特異性が極めて高いことから、副作用の少ない医薬品とされている。また血中における半減期は低分子医薬品と比べて長く、一回の投与で長時間の投与効果が期待できるなどの利点を持っている。このように、バイオ医薬品は低分子医薬品よりも圧倒的に魅力的に見え、確かに今後も医薬品開発の大きな一翼を担うものであることは間違いないが、経口投与ができないため静脈注射等で投与することになり、主に病院で医師から直接受ける治療手段にならざるを得ないというデメリットが伴う。更に大きな短所としては、標的タンパク質が細胞膜上タンパク質あるいは分泌型タンパク質に限られるため適用に制限があることや、製造に大掛かりな施設を要し、細胞培養などコストの掛かるステップを経るため、開発コストを回収するには薬の価格を高くせざるを得ない事が挙げられる。白血病治療薬としての「キムリア」の薬価は3000万円以上であり、こうした高額医薬品が増えれば医療財政を大きく圧迫することになる。

一方、低分子医薬品は、小さな分子であるため細胞内にも到達することができ、創薬ターゲットが増えて治療対象が広がることになる。また、胃や腸で分解されずそのまま血中へと運ばれるため、経口投与という手軽な治療手段がとれるメリットがある。さらに、化学合成で安価に大量生産できるためコストが低減でき、国民医療費に対する薬剤費率を下げることに貢献できることから、特異性の高い低分子医薬品の必要性はこれまで以上に増してきている。

本稿では、上に述べたバイオ医薬品の長所・短所、低分子医薬品の利点を踏まえて、(主として structure-based の) 低分子創薬の過去・現在を基に「低分子創薬の未来像」を思い浮かべてみたい。ただし、かなり独り善がりな未来像になっていることを予めお詫びしておく。

2. Structure-based drug discovery の現状と展望

医薬品開発において、標的タンパク質の立体構造が得られている場合には、その情報を最大限活用するのは当然である。タンパク質 X 線結晶学における放射光・X 線レーザー・結晶化技術等の画期的進展により、立体構造が解析される薬物標的タンパク質の数は著しく増大しているため、Structure-Based Drug Design (SBDD) は創薬研究におけるルーチンワークの1つとなっている。

SBDD 研究において一番難しい問題は、タンパク質の柔軟性の取扱いである。SBDD ではタンパク質の1個の静的構造を使用して医薬分子設計を進める事が多いが、柔軟なタンパク質の induced-fit に適切に対応するのは非常に難しい。部分的な問題解決法ではあるが、1つの標的タンパク質に対して複数の結晶構造解析や分子動力学 (MD) シミュレーションなどから生成されたタンパク質構造アンサンブルを活用するというのが、現状では最も実地的な対応である。

また、SBDD で良く用いられているコンピュータリガンドドッキング法では、(フラグメントサイズの) 小分子の場合、多数の pose が生成され過ぎるため、そこから有用な pose を絞り込むのがかなり困難であるという問題も抱えている。

これらのことを踏まえて、現時点での SBDD の最も実地的な研究手法であると私が考えている、*In Silico* Fragment Mapping 法の概要と応用について以下に述べる。

2.1 *In Silico* Fragment Mapping 法

今日までに、幾つかのフラグメントドッキング手法が開発されているが [1-5]、当研究室（北里大学薬学部創薬物理化学研究室）で開発された *In Silico* Fragment Mapping 法は、既知のタンパク質ーリガンド複合体 X 線結晶構造から抽出されたアミノ酸残基ー原子団相互作用情報を用いた知識ベースの非ドッキング手法である。主として、3 次元ファーマコフォアモデルの構築に必要な“タンパク質と相互作用する官能基セット”を得るために開発したこの *In Silico* Fragment Mapping 法は、標的タンパク質の相互作用アミノ酸残基（サブサイト）とリガンドの相互作用原子団（フラグメント）とのペアからなる Canonical Subsite Fragment DataBase (CSFDB) と、フラグメントを標的タンパク質上に配置する Fsubsite プログラムを組み合わせたものである [6-9]。以下に CSFDB および Fsubsite について概略を記述する。

CSFDB

Protein Data Bank (PDB) には、多数のタンパク質ーリガンド複合体の立体構造情報が蓄積されているが、その大部分は、X線結晶解析の容易さのため、球状酵素と阻害剤の複合体である。従って、そこに含まれるタンパク質ーリガンド相互作用は、主としてタンパク質中の深いポケット様のリガンド結合部位と阻害剤の相互作用に偏っており、それ以外のタイプの情報（例えば、タンパク質ータンパク質相互作用 (PPI) 阻害剤に見られるような比較的広くて平坦なタンパク質表面とリガンドの相互作用）は少ないのが現状である。しかし、化合物の構成原子団（フラグメント）に着目してみると、フラグメントとアミノ酸残基の相互作用は、リガンドやタンパク質の種類に依存しない純粋に物理化学的な相互作用と見なすことが出来る、いわば、“素な相互作用”と言えよう。このような“素な相互作用”が 3 次元的にいくつか組み合わさってリガンド全体の特徴的な相互作用が構成され、いろいろなタイプのタンパク質ーリガンド相互作用が現れていると考えられる。PDB はこのような“素な相互作用”に対しては現状でも充分多くの情報を提供していると言える。PDB 中のタンパク質ーリガンド複合体構造から得られる“素な相互作用”情報をサブサイトーフラグメント対の構造データとして蓄えたものが CSFDB である。CSFDB の構築は以下のように行った。

類似した原子団が結合するタンパク質上のサブサイトには、ある一定の共通特性構造が備わっていると考えられる。この考えに基づいて、既知のタンパク質ーリガンド X 線結晶構造データベースのリガンドをフラグメントに分割し、それらフラグメント近傍におけるアミノ酸残基を‘サブサイト’として抽出した。具体的には、まず PDBbind version 2013 core set 中のタンパク質ーリガンド複合体の立体構造を用いて、サブサイトーフラグメントデータベースを作成した。PDBbind version 2013 core set には、65 種のタンパク質群に関して 195 個のタンパク質ーリガンド複合体が含まれている。次に、Fragmenter (ChemAxon 社) [10]を用いて、データベース中のリガンドをフラグメントに分割後、SYBYL-X 2.1 [11]を用いて、各フラグメントから 4 Å 以内にあるアミノ酸残基セットをサブサイトとして定義し、構造（座標）を抽出した。最後に、サブサイトーフラグメントセットにおいて、類似のサブサイトを 1 つの代表サブサイトにグループ化し、計 482 個のサブサイトーフラグメントペアを CSFDB とした (図 1)。

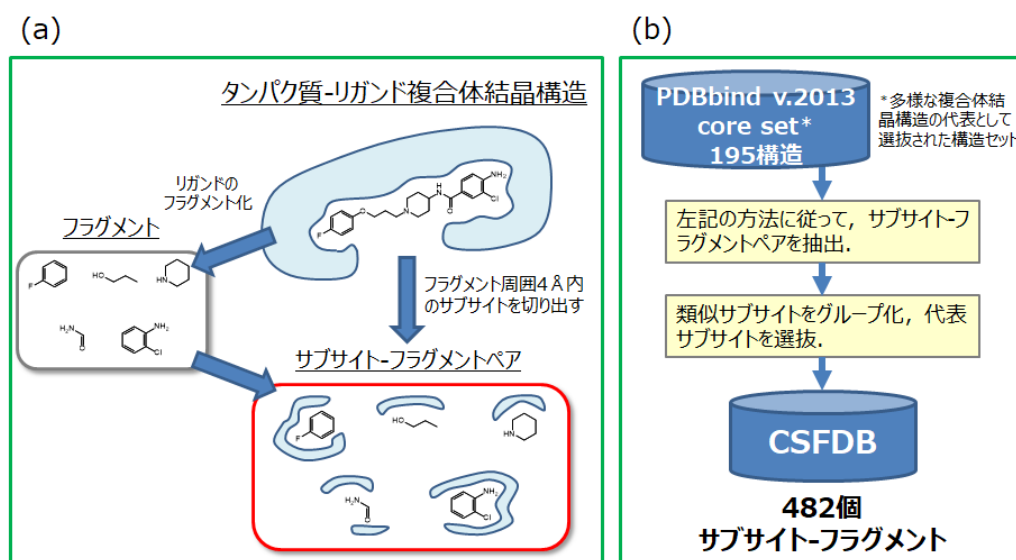


図 1. CSFDB 構築の概要

(a) サブサイト-フラグメントペア抽出の模式図、(b) CSFDB 構築の流れ

Fsubsite

Fsubsite は、SUPERPOSE アルゴリズム[12]を用いて、CSFDB に登録されている各サブサイトを標的タンパク質の表面に重ね合わせて、類似した表面部位に、対応するフラグメントを配置するプログラムである。もう少し具体的に説明すると、Fsubsite は、アミノ酸残基内の官能基を、それらの物理化学的性質に基づいて、疎水性、芳香環構造、水素結合供与体、水素結合受容体および水素結合供与体/受容体の 5 つのタイプの特性球として表現し、CSFDB データベースを対象として、標的タンパク質表面を検索する。サブサイト類似の表面部位が見出された場合には、CSFDB に登録されているサブサイト結合フラグメントが、標的タンパク質の該当部位に対してマッピングされる (図 2)。

Fsubsiteの手順

1. 標的タンパク質上に、マッピング表面を設定。
2. マッピング表面上で、CSFDB内のサブサイトと類似している部位を探索。
3. 類似部位が存在していた場合に、対応フラグメントを標的タンパク質表面にマッピング。

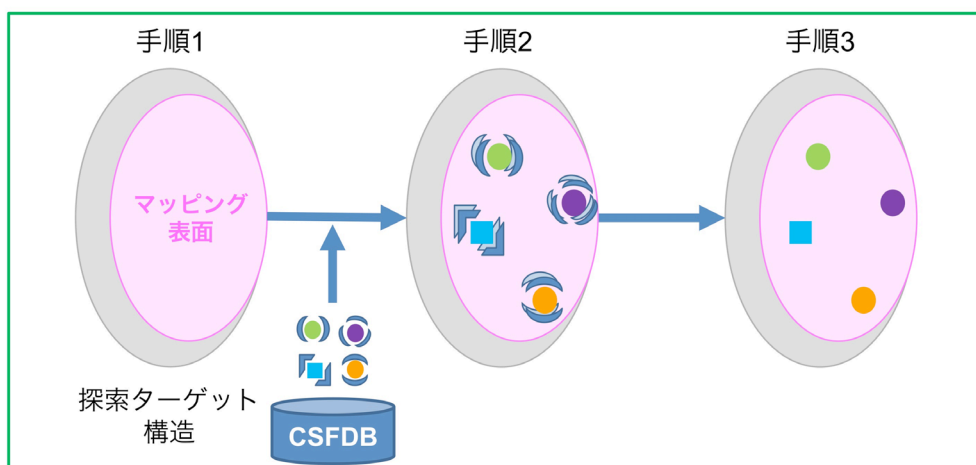


図 2. Fsubsite によるフラグメントマッピングの流れ

実際のイン・シリコ創薬プロセスにおけるこの知識ベース手法の有用性は、マッピングされたフラグメント群から生成される三次元ファーマコフォアモデルの構築容易性と高信頼性にある。CSFDB と Fsubsite を組み合わせた *In Silico* Fragment Mapping 法によるバーチャルスクリーニングの流れをまとめると図3のようになる。

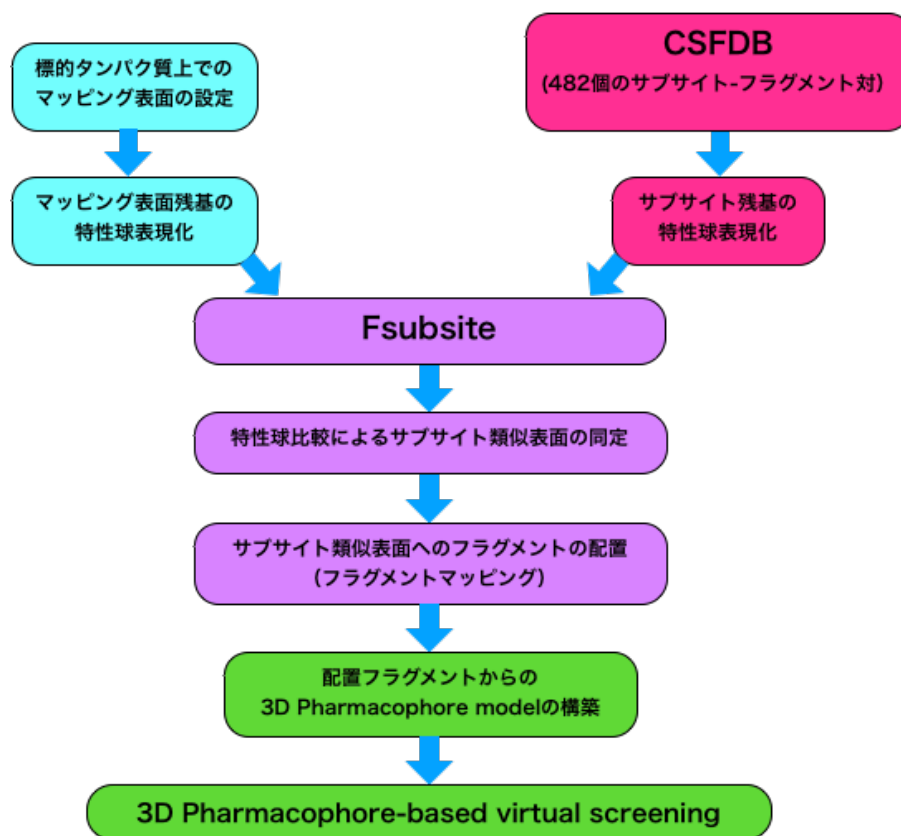


図3. *In Silico* Fragment Mapping 法によるバーチャルスクリーニングの流れ

2.2 *In Silico* Fragment Mapping 法の適用例

ここでは、*In Silico* Fragment Mapping 法の適用例を詳述する。この解析プロトコルでは、標的タンパク質の MD シミュレーションによる構造サンプリング（表面サンプリング）を通したタンパク質柔軟性の考慮、知識ベースのフラグメント配置(CSFDB+Fsubsite)アルゴリズムを用いた、‘小分子リガンドドッキングの難点’の回避等がなされており、SBDD による低分子創薬の近未来像にかなり近いものであると考えている。

2.2.1 *In Silico* Fragment Mapping 法による PD-1/PD-L1 低分子性阻害剤の探索[7]

【研究の背景と目的】

PD-1/PD-L1 のタンパク質-タンパク質相互作用 (PPI) を標的とした抗がん治療が近年脚光を浴びている。臨床現場において同 PPI を阻害するモノクローナル抗体によるがん免疫療法が、様々ながん種を抱えた患者に対して抗腫瘍（がん細胞の増殖・浸潤の抑制や減弱）や長期寛解の効果があることが認められている。一方、低分子化合物による PD-1/PD-L1 阻害剤の開発に関しては、抗体薬の開発状況と比べると大きな差があり、少数の阻害剤の報告例があるだけである。しかし、低分子薬には、製造コストが低く抑えられることや経口投与が望めること、また免疫原性の問題を排除できる可能性等の利点があるため、低分子化合物による PD-1/PD-L1 阻害剤の開発が注目されている。

このような背景の中、本研究では PD-1/PD-L1 の PPI を阻害する低分子化合物の探索を試みた。一般的に PPI 界面は、いくつかの浅い窪みをもつ広い表面であることが多く、コンピュータリガンドドッキングによる SBDD が難しい場合が多い。PD-1/PD-L1 についても同様であり、低分子医薬品標的としては高難度であるといえるが、前述の *In Silico* Fragment Mapping 法を用いて、PPI 界面におけるリガンドファーマコフォア仮説を立て、その情報に基づいて 3D pharmacophore-based virtual screening を行い、PD-1/PD-L1 の PPI 阻害剤を探索することにした。

【方法】

PD-1/PD-L1 の PPI 阻害剤を探索するために次の解析を行った。

① 探索ターゲット構造の選定

研究開始時に明らかにされていた X 線結晶構造を調査し、解析対象となる構造を選抜すると共にそのタンパク質構造の動的挙動を考慮するために MD シミュレーションによる表面構造サンプリングを実施して、選抜した X 線結晶構造と MD サンプリング構造を探索ターゲット構造として選定した。

② イン・シリコフラグメントマッピング

当研究室で開発された CSFDB および Fsubsite プログラムを用いて本解析を実施した。①の探索ターゲット構造について Fsubsite の解析対象となるマッピング表面を設定した後、イン・シリコフラグメントマッピングを実施した。そして、マッピングされたフラグメント集団の優先順位付けとして、エネルギー極小化計算 (macromodel、Schrodinger Suite 2015-2) および結合自由エネルギー (MM/GBSA) 計算を行い (prime_mmgsa、Schrodinger Suite 2015-2)、MM/GBSA の値が上位の 20 個を代表フラグメントとして選抜した。

③ 3D feature query の構築と探索プロトコルの設定

3D feature query の構築：Pharmacophore Editor (MOE 2012、CCG 社) を用いて、次に示す手順に従い 3D feature query を構築した。

手順Ⅰ：代表フラグメントをそれらの配置から集約し、個別のサイトに分類。

手順Ⅱ：分類された各サイトに属するフラグメントの脂溶性官能基が、すべて収まるような脂溶性 feature を各々配置。

手順Ⅲ：各フラグメントの極性官能基に対応する極性 feature を配置。この際、2.5 Å 内の半径の球でまとめられる同種の feature を 1 つに集約。

手順Ⅳ：マッピング表面に属するアミノ酸の重原子に排除体積 feature を配置。

探索プロトコルの設定：探索プロトコルを次のように設定した。

設定Ⅰ：手順Ⅰのサイト分類の結果に基づき必須サイトと任意サイトを設定。目視により中央にあるサイトを必須サイト、その他を任意サイトとした。

設定Ⅱ：必須サイトについては、脂溶性 feature と少なくとも 1 つの極性 feature を満たすことを条件に含めた。また任意サイトについてはいずれかの脂溶性 feature を 1 つ満たすことを条件に含めた。すなわち合計 3 点以上の feature を満たすものを後述の Virtual Screening (VS) におけるヒット化合物要件とした。

④ 3D pharmacophore-based VS

構築されたクエリーおよび探索プロトコルを用いて市販化合物を対象とした VS を実施した。多数化合物に対応するため多段階のスクリーニングを実施した。1 次スクリーニングとして OMEGA (version 2.4.6、OpenEye 社) により生成された立体配座集団を対象とした pharmacophore search (MOE 2012、CCG 社) を、2 次スクリーニングとしてドッキング (GOLD version 5.2、CCDC) を行い、3D feature query の要件を満たしつつ、ドッキングスコア上位化合物を抽出した。さらに、3 次スクリーニングとして、抽出された化合物と探索ターゲット構造との複合体モデルを構築し、エネルギー極小化計算および結合自由エネルギー (MM/GBSA) の算出を行った。そして、MM/GBSA 値の上位化合物について構造クラスタリング (Cluster Molecule module、Pipeline Pilot 9.1) を実施すると共に購入可能性を調査し、候補化合物を選抜した。

⑤ 候補化合物の *in vitro* アッセイ

選抜した候補化合物を購入し、hPD-1/hPD-L1 の PPI 阻害能を *in vitro* 評価 (ELISA 法) により実施した (BPS Bioscience 社に委託)。

【結果】

① 探索ターゲット構造の選定

結晶構造の調査の結果、PPI 界面において窪みがみられる PD-1 を探索ターゲットとすることが望ましいと考え、human PD-1 である PDB ID: 3RRQ を探索ターゲット構造に選定することにした (hPD-1 結晶構造と呼称)。同構造は PPI を形成していない apo 体構造である。PPI 阻害剤探索の戦略として holo 体構造を用いることが有効な手段と考えられるが、本研究では *In Silico* Fragment Mapping 手法の検証も兼ねて apo 体構造を用いることにした。また、hPD-1 結晶構造を用いて MD シミュレーションを実施した結果、4つのサンプリング構造が得られ (MD_cluster1 ~4 と呼称)、計 5 つを探索ターゲット構造として選定した。

② イン・シリコフラグメントマッピング

解析の結果、各ターゲット構造に対して以下の数のフラグメントがマッピングされた。hPD-1 結晶構造: 353 個、MD_cluster1: 353 個、MD_cluster2: 346 個、MD_cluster3: 353 個、MD_cluster4: 339 個。そして、フラグメントの優先順位付けを行った結果、図 4 に示す代表フラグメントが選抜された。

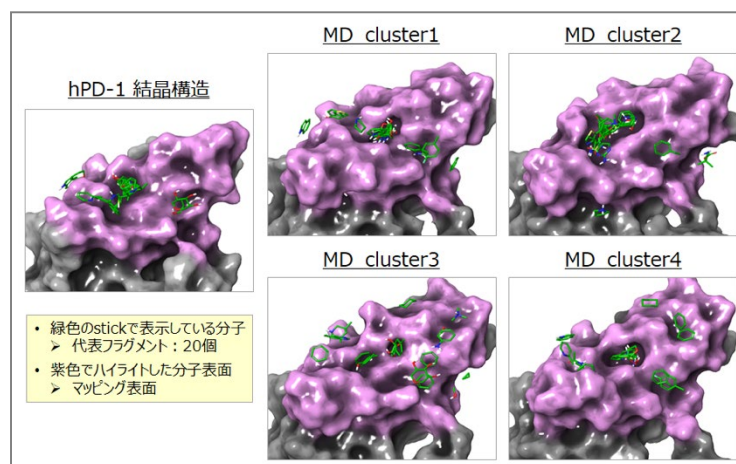


図 4. 代表フラグメント

③ 3D feature query の構築と探索プロトコルの設定

選抜された代表フラグメントを基に図 5 に示す 3D feature query を構築した。白色枠で囲っている領域が探索プロトコルにおける必須サイトである。

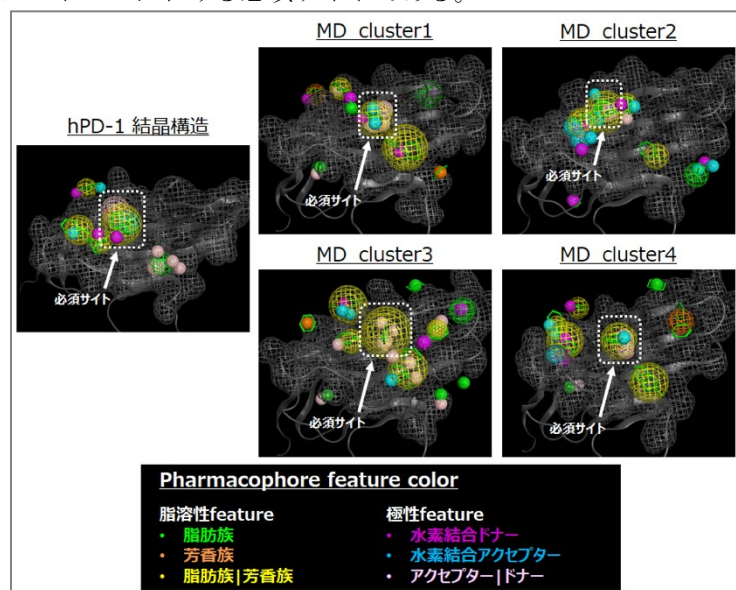


図 5. 3D feature query

④ 3D pharmacophore-based VS

市販化合物（約 500 万化合物）を対象とした VS を実施した結果、各段階の VS ヒットとして図 6 に示す化合物が各々抽出された。そして、最終的に選ばれた計 25 個の候補化合物について *in vitro* アッセイを実施した。

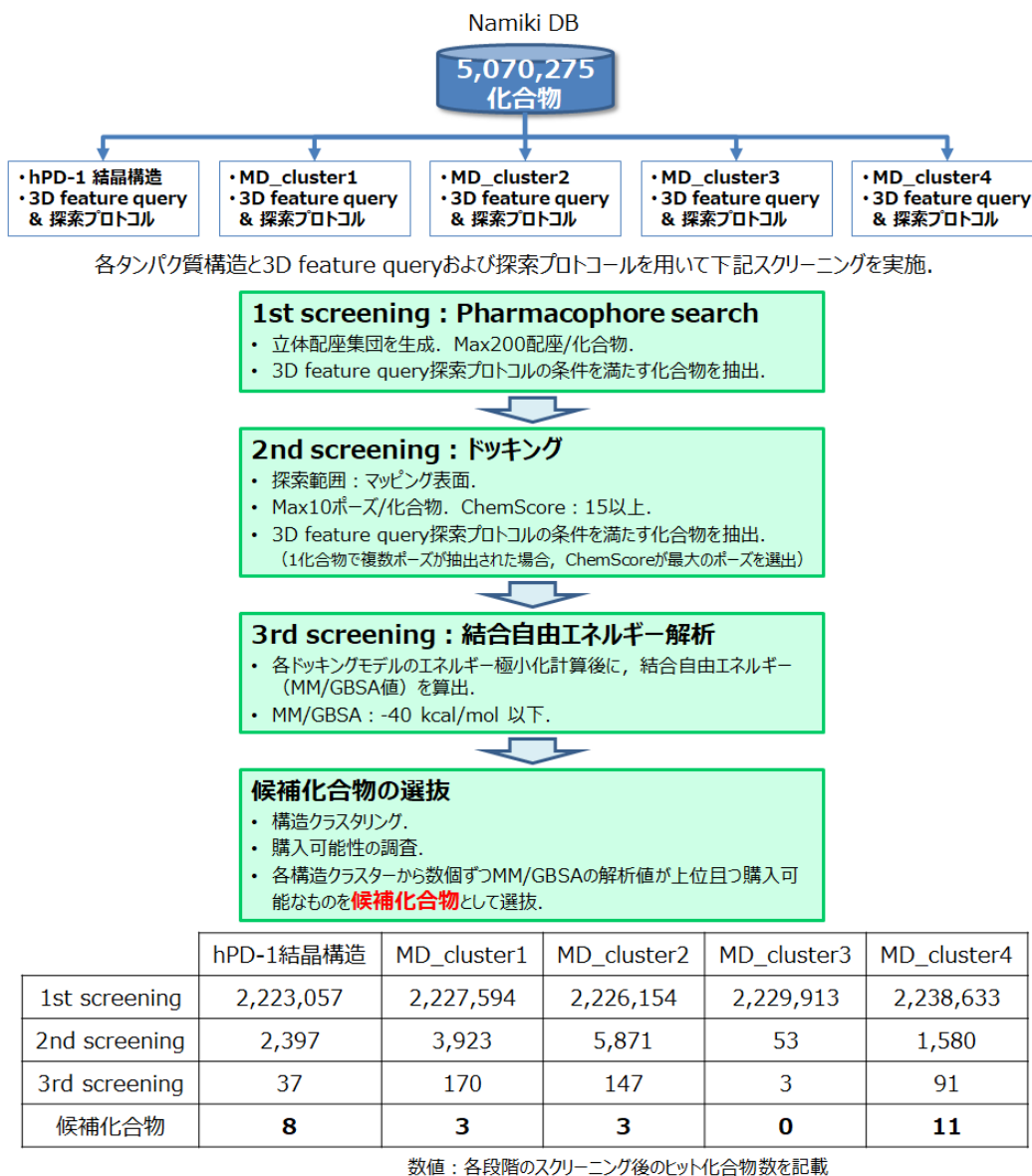


図 6. 3D pharmacophore-based VS の結果

⑤ 候補化合物の *in vitro* アッセイ

アッセイの結果、compound 3 が化合物濃度 100 μ M で阻害率 21%の hPD-1/ hPD-L1 PPI 阻害能を有することが確認された。同化合物は、hPD-1 結晶構造の 3D feature query を用いた VS から抽出された化合物である。hPD-1/compound 3 の複合体モデルを図 7 に示す。

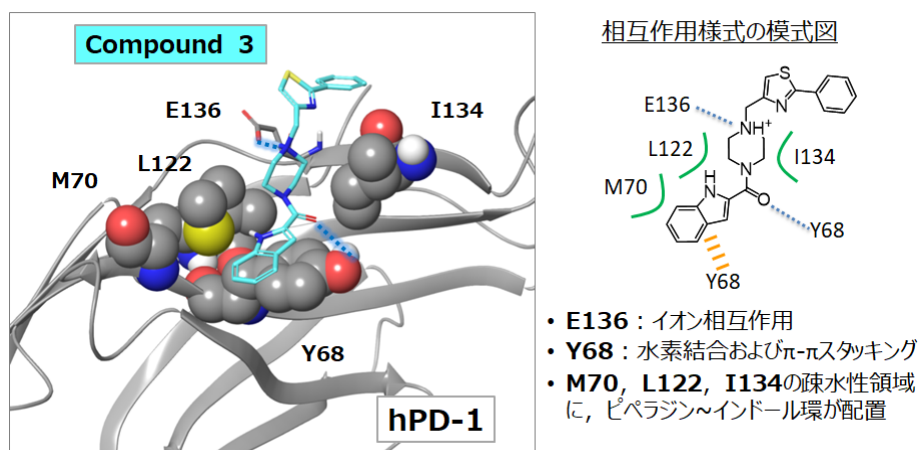


図 7. hPD-1/compound 3 複合体モデル

【考察】

hPD-1/hPD-L1 複合体構造 (4ZQK) が現在明らかにされているため、hPD-1 に対する hPD-L1 および compound 3 の相互作用様式の比較を行った。図 8 に示すように、4ZQK の構造において hPD-1 E136 に対して R113 がイオン相互作用を形成していたが、compound 3 についても hPD-1 E136 に対してピペラジン環内のカチオン化した窒素原子がイオン相互作用を形成していた。また、4ZQK の構造において hPD-L1 Y123 が hPD-1 のサブポケットを埋めているが、compound 3 についてもピペラジン~インドール環部分が同ポケットを埋める形となっており、これら相互作用によって hPD-1/hPD-L1 の会合相互作用が阻害されている可能性が示唆された。また、compound 3 の阻害活性は 21%と低活性であるが、図 9 に示すように compound 3 近傍においてフラグメントがマッピングされたサイト (Site 1、Site 4、Site 5) が見いだされているため、これらサイトを満たすように compound 3 をベースとした構造展開を図ることでポテンシャルのより高い化合物が創出されることが期待される。

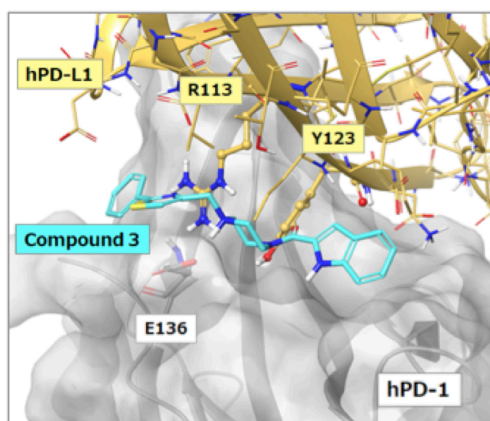


図 8. hPD-1 に対する hPD-L1 と compound 3 の相互作用様式の比較

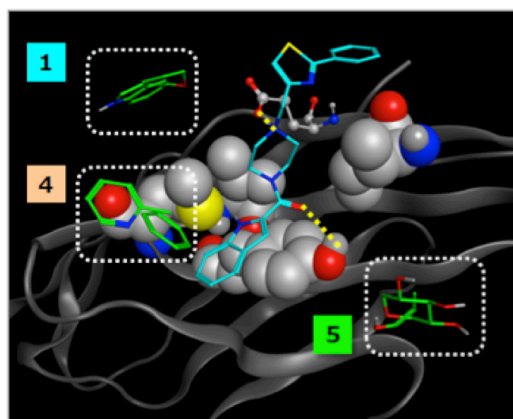


図 9. hPD-1/compound 3 複合体モデルとイン・シリコフラグメントマッピングの比較

小括:本研究では holo 体構造から得られる相互作用情報を使用していないが、上記のように、結果として key ファーマコフォアを検出するに至った。このことから SBDD における *In Silico* Fragment Mapping 法の有効性が示せたものと考えている。

2.2.2 *In Silico* Fragment Mapping 法の適用範囲

ここまで、低分子創薬の SBDD 研究においてルーチン的に行うべき手法の1つとしての *In Silico* Fragment Mapping 法について述べてきたが、最後にこの手法が特に有効であると考えられる適用範囲について触れておきたい。SBDD において、コンピュータリガンドドッキングが最も有用であることは言うまでもないが、フラグメントサイズの小分子ドッキングでは、通常のドッキングスコアで多数のドッキングポーズの中から少数の有用なポーズを選択することは難しい。また、標的タンパク質が、酵素の触媒部位のようなきちんとしたポケット状のリガンド結合部位を持っていない場合には、明確な“鍵と鍵穴”相互作用概念が適用しにくく、コンピュータリガンドドッキングがうまく機能しないことが多い。例えば、タンパク質-タンパク質相互作用では、比較的広い範囲に広がる浅い溝状の相互作用界面が多く見られる。あるいは、非酵素型タンパク質でリガンド結合部位が同定されていない場合や、リガンドによって結合部位が異なるような場合にはコンピュータリガンドドッキングが適用しにくい。また、酵素でもリガンドがオルソステリック部位以外に結合するような場合には、“鍵と鍵穴”的相互作用が明確でない事が多いため、コンピュータリガンドドッキングによる候補化合物探索が難しい。以上のような場面では、知識ベースのリガンド配置アルゴリズムを用いている *In Silico* Fragment Mapping 法が力を発揮する。

また近年は、バイオ医薬と低分子医薬の中間に位置するペプチド性阻害剤が中分子医薬品として注目を集めているが、ペプチドから非ペプチドへの変換に不可欠なファーマコフォア残基の3次元配置情報を得ることに、*In Silico* Fragment Mapping 法が大いに貢献できる。この場合、用いる相互作用データベースは、CSFDB ではなく、アミノ酸残基-サブサイト相互作用データベースである(当研究室では、タンパク質-低分子リガンド複合体の結晶構造から抽出したサブサイト-フラグメントデータベース(CSFDB)の他に、タンパク質-タンパク質(ペプチド)複合体の結晶構造から抽出したサブサイト-アミノ酸残基ペアのデータベースも構築している[13])。このデータベースを用いて、活性のあるペプチド性阻害剤の構成アミノ酸残基を Fsubsite でイン・シリコマッピングすることにより、イン・シリコで効率的に活性ペプチドの3次元ファーマコフォアを抽出することが可能になる。

以上、*In Silico* Fragment Mapping 法の適用が特に効果的と考えられる分野をまとめると次のようになる。

In Silico Fragment Mapping 法の適用範囲

- 1) PPI 阻害剤のイン・シリコ探索
- 2) アロステリック阻害剤/モジュレータのイン・シリコ探索
- 3) 非酵素型タンパク質のイン・シリコリガンド探索・結合様式解析
- 4) 3次元ファーマコフォアモデルを用いた中分子医薬品から低分子医薬品への変換

3. おわりに

ここまで、SBDD に関してかなりの独断と偏見で「低分子創薬の近未来像」を述べてきたが、Ligand-Based Drug Discovery (LBDD)の面からも「低分子創薬の未来像」を思い浮かべてみたい。LBDD に関しては、現在も既に一部利用されているが、最も強力で有望な手法は AI (Artificial Intelligence) を活用したものであろう。AI の最近の進歩は、SBDD/LBDD を問わず、医薬品の研究開発を加速・改善するのに役立つことは間違いない。高性能コンピューティングの進歩や、学習に必要な‘大規模データセット’が利用可能になってきていること、ディープニューラルネットワーク (DNN) を実装するための新しいフレームワークができあがっていることなどから、創薬分野でも drug repurposing で実際の AI の活用が始まっているが、AI 創薬で一番のキーポイントとなるのは、質の高い学習に重要な‘大規模ラベル付き化合物データベース’をどのように整備するかであろう。最も理想的な化合物データセットは、全世界の製薬会社がこれまでの化合物データを全て持ち寄って1つのデータベースを構築することであろうが、現実的には難しい。せめて日本の製薬会社だけでも協力してそのようなデータベースが構築できれば、これからの AI 創薬で欧米のメガファーマと互角に戦っていけると思うのだが、状況は今のところ(私には)不明である。ただ、‘大規模ラベル付き化合物データベース’を用意できなくとも、まず、自社

のラベル付き化合物データだけを用いて、教師あり学習で特徴量を学ばせ、それ以降は膨大な一般化合物データを与え、教師なし学習で自動的に特徴量を算出させながら繰り返し学習するという「半教師あり学習」が現実的な AI 創薬では有効ではないかと考えられる。抗体医薬などのデザインにも AI は活用できると言われているが、低分子の AI 合成の現時点での成果などを見れば、AI 創薬 (AI 分子設計、AI 化合物合成、AI drug repurposing など) が、SBDD/LBDD を問わず「低分子創薬の未来像」として最もふさわしいと思われる。医薬品開発過程でルーチンに行うべき既存のイン・シリコ創薬基盤技術に最新 AI 創薬技術を加えて、今後の低分子新薬開発が飛躍的に進むことを願って筆を擱きたい。

謝辞

本稿で紹介した *In Silico* Fragment Mapping 法の開発と応用研究は、私がこの 3 月まで在籍した北里大学薬学部創薬物理化学研究室で行ったものである。これらの研究を懸命に遂行してくれた山乙教之 講師、中込泉 助教、小澤新一郎 助教、吉田智喜 助教の各教員ならびに大学院生の酒匂佑介 博士、市村博信 修士に深く感謝致します。また、本稿執筆の機会を与えていただきました SAR News 編集委員長である味の素株式会社 田上宇乃様に厚く御礼申し上げます。

参考文献

- [1] Kozakov D., Grove LE., Hall DR., Bohnuud T., Mottarella SE., Luo L., Xia B., Beglov D., Vajda S. The FTMap family of web servers for determining and characterizing ligand-binding hot spots of proteins. *Nat. Protoc.*, **10**(5), 733-755 (2015).
- [2] Brenke R., Kozakov D., Chuang GY., Beglov D., Hall D., Landon MR., Mattos C., Vajda S. Fragment-based identification of druggable ‘hot spots’ of proteins using Fourier domain correlation techniques. *Bioinformatics*, **25**(5), 621-627 (2009).
- [3] Sándor M., Kiss R., Keserű GM. Virtual fragment docking by glide: a validation study on 190 protein-fragment complexes. *J. Chem. Inf. Model.*, **50**(6), 1165-1172 (2010).
- [4] Kawatkar S., Wang H., Czerminski R., Joseph-McCarthy D. Virtual fragment screening: an exploration of various docking and scoring protocols for fragments using glide. *J. Comput. Aided Mol. Des.*, **23**(8), 527-539 (2009).
- [5] Nikolić D., Blinov N., Wishart D., Kovalenko A. 3D-RISM-Dock: a new fragment-based drug design protocol. *J. Chem. Theory Comput.*, **8**(9), 3356-3372 (2012).
- [6] Yamaotsu N., Hirono S. *In silico* fragment-mapping method: a new tool for fragment-based/structure-based drug discovery. *J. Comput. Aided Mol. Des.*, **32**(11), 1229-1245 (2018).
- [7] Sako Y., Yamaotsu N., Hirono S. Virtual screening for small-molecule inhibitors of PD-1/PD-L1 protein-protein interaction using *in silico* fragment mapping method. *SDRP Journal of Computational Chemistry & Molecular Modelling*, **3**(1), e01-08 (2018).
- [8] Ozawa S., Takahashi M., Yamaotsu N., Hirono S. Structure-based virtual screening for novel chymase inhibitors by *in silico* fragment mapping. *J. Mol. Graph. Model.*, **89**, 102-108 (2019).
- [9] Misawa K., Ozawa S., Yoshida T., Nakagome I., Yamaotsu N., Hirono S. Identifying inhibitors of USP7-HDM2 protein-protein interaction (PPI) by the *in silico* fragment-mapping method. *Yakugaku Zasshi*, **139**(5), 827-835 (2019).
- [10] JChem 6.3.0, ChemAxon, 2014.
- [11] SYBYLX2.1. Tripos International, St. Louis, MO, 2012.
- [12] Iwase K., Hirono S. Estimation of active conformations of drugs by a new molecular superposing procedure. *J. Comput. Aided Mol. Des.*, **13**(5), 499-512 (1999).
- [13] 市村博信、「アミノ酸残基マッピング法を用いた PPI 界面上の相互作用スポット予測法の開発」北里大学大学院薬学研究科修士論文 (2018).

//// Cutting Edge ////

多モダリティー時代における低分子創薬比較論

理化学研究所 大田 雅照

1. はじめに

創薬に関わる者にとって、現在は非常に難しい時代である。今まで面々と続けてきた低分子創薬の方法論と知識で革新的な新薬を届け続けられるかという、誰もが自信を持ってないであろうと思う。本号の SAR News は「低分子創薬の将来像」に focus した特集であり、SAR News における”Cutting Edge”の位置づけ・役割を考えると、自ら実施した最先端研究を示しつつ「低分子創薬の将来像」を語るべきであろう。そのような大役を与えてくださった編集委員の方々に感謝の意はあるものの、私自身、それにはちょっと力不足であるとも思う。

古典的な低分子創薬でアプローチできるターゲットが枯渇し始め、新しいモダリティーによって、今までアプローチできなかったターゲットの創薬により、革新的な新薬の創製が可能になるという流れで、新規モダリティーが注目され、取り組まれるようになってきた。私は、Structure-Based Drug Design (SBDD), Computer-Aided Drug Design, Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR), Chemoinformatics などを中心に低分子創薬に長く関わり、中分子創薬にも関わる機会があり、抗体をはじめとするバイオロジクスの創薬も身近に感じてきた。そういった環境もあり、私は多モダリティー肯定派である。どのようなモダリティーであっても、「創薬により患者さんにとっての新しい価値が生まれるのなら良い」という考え方である。私の専門がインシリコであり、特定のモダリティーに縛られないということも、多モダリティー肯定に関して心理的障壁がないことに繋がっていると感ずる。

多モダリティーに心理的障壁が無いというこの一点のみをよりどころにして、「多モダリティー時代における低分子創薬比較論」という主題について論ずることに挑戦してみようと思う。私の知識は低分子と一部の中分子に偏ったものであり、抗体をはじめとする他モダリティーについては浅学非才である。内容的には、「体系的に」あるいは「網羅的に」というより、思いついたことを書き連ねることになるであろうし、誤った内容の記述をすることもあると思うが、そこは、笑ってご容赦いただきたい。なお、記述されている内容は、「創薬」、それも創薬初期寄りであり、臨床、製造、品質管理、レギュラトリーサイエンス、プロダクトライフサイクルなどの観点での比較は、他の方に委ねたいと思う。

2. 様々な視点からのモダリティー比較論

モダリティーの定義については、(a) 分子量の違いなのか、(b) 抗体、核酸、合成可能な有機低分子というような分子形の違いなのか、(c) アゴニスト・アンタゴニストのような伝達系制御か、タンパク質-タンパク質相互作用 (Protein-Protein Interaction, PPI) 阻害かというような mode of action (MOA)の違いなのか、(d) 製造方法が合成化学なのかバイオテクノロジーなのか、(e) それらの組み合わせなのか、判然としない面がある。したがって、本稿では、低分子、抗体、サイクリックペプチド中分子、核酸中分子などのモダリティーを、厳密な定義をせずに取り上げることにする。

また、PROteolysis TARgeting Chimeras (PROTAC) のような protein degrader は、低分子と言うには分子量が大きいものが多く、またターゲットタンパク質を分解するという新しい MOA でもあるので、degrader 中分子と称して論ずる。抗体にリンカーを介して低分子化合物が結合している Antibody-Drug Conjugates (ADC) について、本稿では取り上げていないが、抗体医薬に含めて良いかどうか、新しいモダリティーとして取り扱って良いかどうかには議論があろう。また、従来の医薬品とは概念的に大きく異なる、遺伝子治療と細胞治療という二つのモダリティーにも言及しない。

本章では、以下に、デザインや chemical space の観点を中心に、低分子と他モダリティー間の比較を行っていく。

2.1 相互作用の多様性

低分子創薬の場合、焦点となるのは低分子リガンド・タンパク質相互作用 (Protein-small molecule Ligand Interaction (PLI)) であり、抗体医薬や中分子創薬の場合は PPI が標的の中心となる。

相互作用を X 線結晶解析のような静的構造で捉えた場合、その原子レベルでの相互作用の種類を考えるならば、PLI でも PPI でも共通するものが多い。それらは例えば、 $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$ や $\text{OH}\cdots\text{O}=\text{C}$ のような強い水素結合、 $\text{N}^+\cdots\text{O}^-$ のようなイオン相互作用、 $\text{CH}\cdots\pi$ や $\text{CH}\cdots\text{O}$ のような弱い水素結合などである (図 1 (a))。

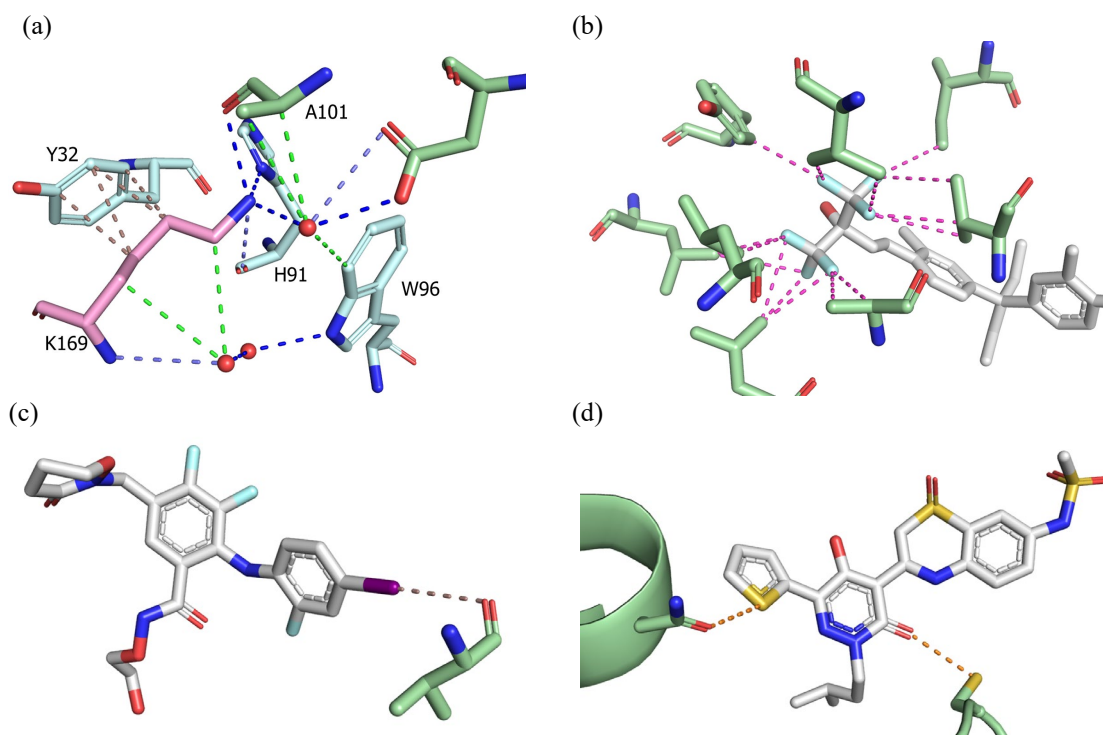


図 1. 抗原-抗体およびタンパク質-低分子リガンドの相互作用。(a) 抗原-抗体相互作用: PDB ID=1JPS. 抗原炭素原子はピンク色 (以下色づけは炭素原子)、抗体重鎖は緑色、抗体軽鎖は水色、水分子は赤色の球で表示。抗原の Lys169 残基は抗体と多数の相互作用を形成している。(b) $\text{CH}\cdots\text{F}$ 相互作用: PDB ID=3W0C. 2つのトリフルオロメチル基のフッ素原子と周囲の CH が多数の $\text{CH}\cdots\text{F}$ 相互作用をしている。(c) ハロゲン結合: PDB ID=3ORN. σ ホールを有する臭素原子がタンパク質主鎖のカルボニル酸素とハロゲン結合している。(d) $\text{S}\cdots\text{O}$ 相互作用: PDB ID=3CWJ. 低分子リガンドのチオフェンの硫黄原子とアスパラギン残基の側鎖カルボニル酸素が、また低分子リガンドのカルボニル酸素とシステイン残基の側鎖の硫黄原子が $\text{S}\cdots\text{O}$ 相互作用をしている。

図 1 (a)において、抗原 Lys169 側鎖 $\text{N}\zeta$ 原子は、抗体重鎖 Ala101 主鎖カルボニル酸素、抗体軽鎖 His91 主鎖カルボニル酸素および側鎖 $\text{N}\delta$ 原子、結晶水などと水素結合 (青色破線) している (抗原 Lys169 側鎖 $\text{N}\zeta$ 原子は N^+H_3 とイオン化しているが)。Lys169 側鎖 $\text{N}\zeta$ 原子と水素結合している結晶水は、さらに、抗体重鎖 Asp99 側鎖の 2つの $\text{O}\delta$ 原子と水素結合をしている。このような、水を介した相互作用は、低分子-タンパク質間でも見られるが、抗原-抗体間では数多く形成されている。抗原 Lys169 主鎖 N 原子は、結晶水と水素結合しており、その結晶水がさらに隣接する結晶水と水素結合することにより水のネットワーク構造を形成し、そこから抗体軽鎖 Trp96 側鎖 $\text{N}\epsilon$ 原子と水素結合している。抗原 Lys169 主鎖 N 原子と水素結合している結晶水は、

それ以外にも抗原 Lys169 側鎖 C β 原子および C ϵ 原子それぞれと CH $\cdots$ O 相互作用（緑色破線）している。NH $\cdots$ O=C のように強い水素結合を、CH $\cdots$ O のような弱い水素結合がサポートするという構図は、抗原-抗体に限らず、低分子-タンパク質相互作用でも数多く見いだすことができる。

低分子化合物の場合は、天然タンパク質にはないヘテロ環やハロゲンなどの元素を利用することが可能であり、CH $\cdots$ F [1], NH $\cdots$ F などの弱い水素結合による相互作用（図 1 (b)）、 σ ホールに起因する Cl, Br, I などのハロゲン結合（図 1 (c)）、チオフェンなど天然タンパク質にないヘテロ環における S $\cdots$ O 相互作用（図 1 (d)）など枚挙にいとまがないくらい多様な相互作用を利用できる。この点は低分子創薬の活性デザインの際の選択肢の多様性という意味での利点でもあり、SBDD によってデザインをする際の醍醐味でもあると思う。

サイクリックペプチド中分子の場合には、例えばハロゲン原子を導入した非天然アミノ酸をライブラリー中に入れ込んでおけば、天然ペプチド鎖同士では不可能な相互作用を有するヒット化合物を得ることができる。また、ヒット化合物が得られた後は、ペプチドケミストリーを使った hit-to-lead chemistry が可能となるので、例えばハロゲン原子を含む非天然アミノ酸を導入・置換すれば、上記のような低分子に特徴的な相互作用を取り込むことができる。

核酸中分子のターゲットは mRNA またはタンパク質（核酸アプタマーの場合）となる。したがって、相互作用は核酸と核酸の相互作用、あるいは、核酸とタンパク質の相互作用が基本となる。中分子サイクリックペプチドと同様に、非天然核酸構造を利用すれば、低分子に特徴的な多様な相互作用を取り込むことが可能となる。

2.2 水和と脱水和

リガンドもタンパク質も単独でいるときは、それぞれの水との界面に水和水が存在している。PPI も PLI も水中で起こるので、結合の際にはそれぞれの結合界面に存在する水和水の脱水和が起こり、両者が会合するという物理化学的結合プロセスとなる。そこには抗体、低分子間の差はない。

主に抗体のターゲットとなる PPI は、一般に広い結合界面を有するので、数多くの水和水の脱水和過程が必要となる。また、前項で見たように、抗原-抗体間の PPI においても、水 1 分子あるいは水のネットワークを介した抗原-抗体間相互作用も多く見られる。抗体のアミノ酸変異による抗原-抗体間の結合親和性変化においても、水和・脱水和は重要な効果として働いている。例えば、抗体の Ala scan（＝抗体各残基の Ala への置換）の結果を解析すると、水和水を呼び込むアミノ酸変異は水を介した相互作用によりエンタルピー的に有利になり、結合界面から水和水を追い出すようなアミノ酸変位は、結合界面において自由が束縛されている水がバルクの水となることからエントロピー的に有利となるという報告がある [2]。

低分子における PLI においても、水和水あるいは水のネットワークを介したリガンド-タンパク質間の相互作用も含め、リガンド結合親和性や分子デザインを考える上で、水和と脱水和は重要な項目である [3]。結晶構造で見えている水が、リガンドで置き換えるべき水なのか、タンパク質の一部と考え、相互作用を形成させるべきなのかは SBDD の際の判断でも重要な局面となる。抗体と低分子リガンドの単なる比較としては、低分子リガンドとタンパク質界面の面積は、抗原・抗体も含めた PPI 界面の面積に比べて狭いので、脱水和する水分子数も PPI に比べて相対的に少なくなる。

2.3 Bispecific

抗体創薬における一つの epoch-making な技術は bispecific 抗体技術であると思う。bispecific 抗体では、抗体が持っている 2 つの抗原特異部位がそれぞれ異なる抗原を認識する（図 2 (b)）。これにより 2 種類の抗原タンパク質を近接させることが可能となり、2 種類の抗原タンパク質間 PPI が起こり、例えば、一方の抗原タンパク質による、もう一方の抗原タンパク質の活性化などを引き起こすことが可能となる。

Bispecific 抗体は、単一の抗原タンパク質に結合して抗原タンパク質の PPI を阻害する（図 2 (a)）という MOA とは質的に異なるので、抗体という同じモダリティであっても、異なる生体メカニズムを制御することが可能となるということにその価値がある。

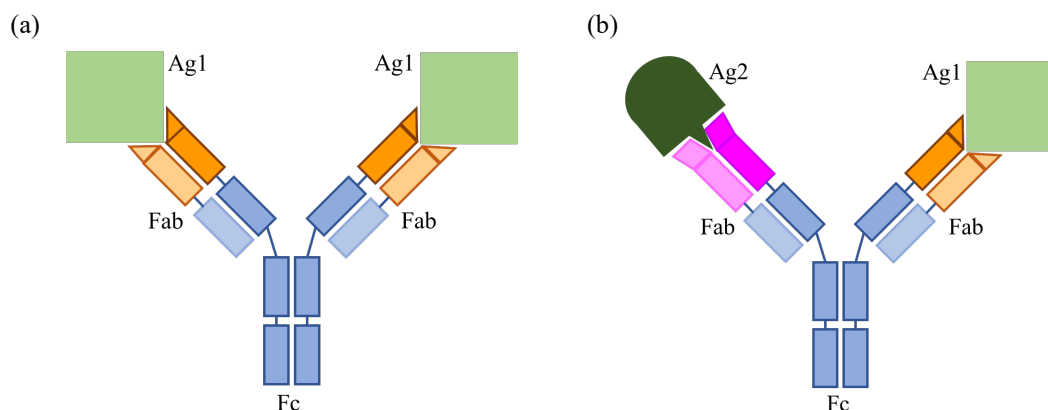


図 2. Bispecific 抗体の概念図 (a) 通常の抗体：2つの Fab が2つの同じ抗原 Ag1 を認識する。(b) Bispecific 抗体：2つの異なる Fab が2つの異なる抗原 Ag1, Ag2 を認識する。

新しい MOA として登場した degrader 中分子は、ターゲットタンパク質結合部分+リンカー+E3 ユビキチンリガーゼ結合部分から構成される分子である [4]。ターゲットタンパク質結合部分 (図 3 (a) の 5 角形部分) がターゲットタンパク質に結合し、E3 ユビキチンリガーゼ結合部分 (図 3 (a) の 3 角形部分) が E3 ユビキチンリガーゼに結合し、その結果ターゲットタンパク質が E3 ユビキチンリガーゼと近接し (図 3 (a))、ターゲットタンパク質がユビキチン化される。ユビキチン化したターゲットタンパク質は生体に不要なタンパク質として認識され、プロテアソームによって分解される。この degrader 中分子も bispecific 分子として捉えることができる。degrader 中分子は、ターゲットタンパク質を分解することによってタンパク質機能を制御するという新しい MOA (=新しい可能性) を切り開いた点が非常に魅力的である。

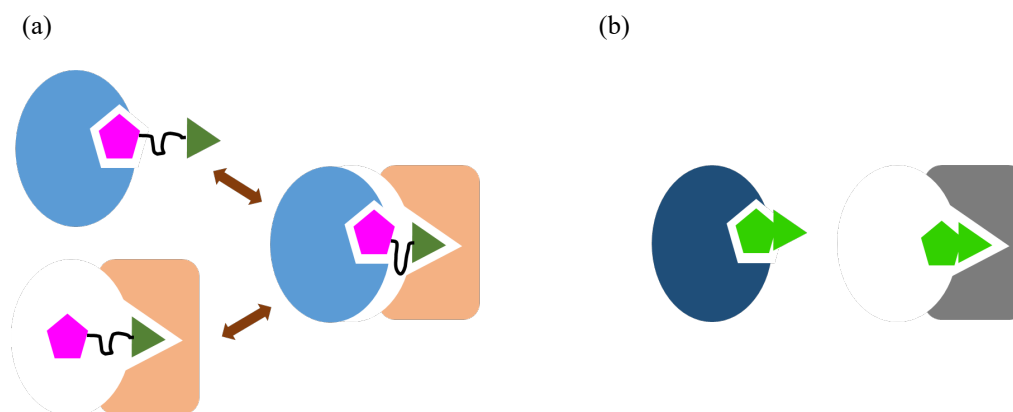


図 3. Degradation 中分子と bispecific 低分子のタンパク質との結合概念図 (a) Degradation 中分子：ターゲットタンパク質結合部分 (5 角形部分) がターゲットタンパク質と結合し、E3 ユビキチンリガーゼ結合部分 (3 角形部分) が E3 ユビキチンリガーゼに結合し、ternary complex を形成する。(b) Bispecific 低分子：1つの低分子が2つの異なるターゲットタンパク質にそれぞれ結合する。Ternary complex は形成しなくとも良い。

さらに、近年では、単一ターゲットタンパク質ではなく、2つのターゲットタンパク質を低分子1分子で狙う Bispecific 低分子 (図 3 (b)) を意識的に設計しようとする活動も顕在化している [5]。生物学的には2つのターゲットタンパク質の機能を同時に制御することによって病態を改善しようというアプローチであり、低分子の可能性を広げるものとして注目している。その手法は、各ターゲットタンパク質の SBDD を組み合わせて、1分子構造として実現するというものである。デザインの観点としては、個別の SBDD は特に目新しくなさそうに思えるが、2

つのターゲットタンパク質に対する相互作用を、どのように組み合わせて1つの分子として実現するかというところが焦点であろうと思う。Bispecific 抗体では、抗原 1 : 抗原 2 : Bispecific 抗体が 1:1:1 の比率で結合が起こるが、Bispecific 低分子の場合は、それぞれのターゲットタンパク質と低分子リガンドが 1:1 の比率で結合しても、最終的な生物学上の機能が相加的あるいは相乗的に制御できれば良いというケースも考えられ、同じ bispecific という名前がついているが2つの抗原の近接による PPI という bispecific 抗体とは異なる MOA とも言える。

上記の bispecific 低分子に関連して心に浮かんだのは、以下のラパマイシンの複合体構造である。ラパマイシンは分子量 914 なので低分子というのには語弊があるが、ラパマイシンの一部は FKBP51 に結合しており、別の一部は mTOR に結合している(図4)。この場合は FKBP51 と mTOR とラパマイシンは 1:1:1 で結合しているので、結合比は bispecific 抗体と同様である。もちろんラパマイシンは、bispecific を意識してデザインされた化合物ではないが、このような化合物が既に存在し、現在似たような機能の化合物が意識的に設計されようとしているところが興味深い。

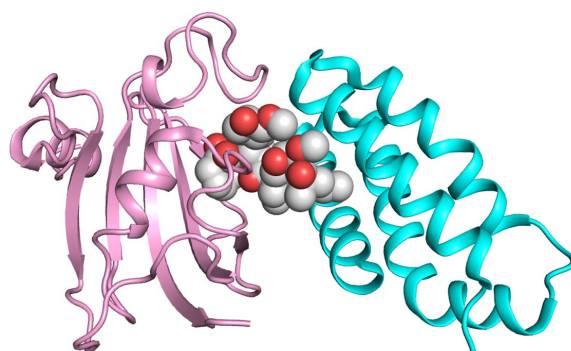


図4. Bispecific 分子としてのラパマイシン: PDB ID=4DRH。ラパマイシン (CPK 表示) は、FKBP51 (ピンク色) と mTOR (水色) それぞれに結合している。

2.4 デザイン空間とスクリーニング空間

デザイン可能な分子空間(chemical space)については、低分子の場合は化学合成可能で化学的安定性を有する範囲が一つの限定条件になるが、抗体の最適化の場合は、機能を発揮するための立体構造を保持する範囲内での、天然アミノ酸 20 種類を利用した構造変換(変異(mutation)、挿入(insertion)、欠失(deletion)など)となる。低分子の構造変換・分子デザインにおいては、ADME 特性などの観点から、ある分子量と物性の範囲内で、多様な構造変換により目的の薬理活性などを達成することを試みることになる。抗体の場合、1 アミノ酸の構造変換は 20 種類と限られているが、構造変換対象のアミノ酸残基数 N が増加するとデザイン空間は 20^N となり膨大な空間となる。ドラッグライクな低分子数(chemical space)は $10^{33} \sim 10^{60}$ [6, 7]と推定されている。一方、抗体のアミノ酸変異で 27 残基を対象にするとドラッグライク低分子数 10^{33} を上回り、47 残基の変異で 10^{60} を上回るのは、両モダリティの比較の意味で興味深い。

低分子創薬において、HTS アプローチをとったときの化合物空間は、HTS にかける化合物ライブラリーによって規定される。リード探索から臨床候補化合物選定までにスクリーニングする分子数をスクリーニング空間と名付けるとすると、低分子の場合リード最適化段階で合成・スクリーニングする化合物数は 10^3 程度なので、HTS アプローチのスクリーニング空間は、ほぼ HTS ライブラリー数で決まってくることになる。HTS ライブラリーの化合物数は、海外ビッグファーマで 10^6 オーダー、本邦の比較的大規模の製薬企業で $10^5 \sim 10^6$ 、本邦の中規模の製薬企業で $10^4 \sim 10^5$ 、創薬機構の化合物ライブラリーで 2.8×10^5 [8]である。医薬品開発はグローバルレベルの競争であり、海外ビッグファーマと中小規模が多い本邦の企業との HTS ライブラリー数の差がそのまま HTS アプローチによる低分子創薬力の差として反映されてしまう。

この海外ビッグファーマと本邦企業のスクリーニング空間の差を埋めるために「Hyper-in silico-HTS」を実現しようという提言を「計算創薬の近未来戦略」という提言書において行ったことがある [9]。「計算創薬の近未来戦略」はアカデミアと企業の有志が、分子シミュレーションを中心に今後何をなすべきかということ、企業における創薬にあまり詳しくないかた向けに

2017 年にまとめたものである。どなたでもダウンロード可能なので、興味あるかたは参照されたい [10]。「Hyper-in silico-HTS」は海外ビッグファーマの HTS ライブラリーの 1000 倍の規模の 10^9 レベルの仮想ライブラリーを準備しておいて、これをインシリコで仮想スクリーニングすることにより、アカデミアや中小規模の企業などを含む本邦の組織・企業が競合優位にたてる局面を作ろうというアイデアであった。現在、これを実現すべく取り組んでいるが、その具体的な方法については、別の機会に述べることにしたい。

核酸医薬については、市場に出ている核酸医薬が 18~30 塩基の範囲に入っていると考えたと [11]、デザイン空間は 4 種類の塩基であれば $4^{18} \sim 4^{30}$ ($\approx 10^{10} \sim 10^{18}$) となる。さらに、核酸モノマーの化学修飾なども考えるとデザイン空間はさらに多様となる。

Degrader 中分子はターゲットタンパク質結合部分+リンカー+E3 ユビキチンリガーゼ結合部分から構成される (図 3 (a)) ので、ターゲットタンパク質結合部分と E3 ユビキチンリガーゼ結合部分はそれぞれ $10^{33} \sim 10^{60}$ の空間を持つと考えることもできるが、実質的にはそれぞれが 10 種類以下程度であり、それにリンカーの種類と長さ、および、リンカーを付与する位置を掛け合わせたものがデザイン空間と考えられる。

2.5 活性分子取得法

抗体の活性分子取得法としては、例えば、抗原となるタンパク質を動物に与えると動物の免疫反応によって抗原と結合する抗体が取得できる。また、抗体であればファージライブラリー、サイクリックペプチド中分子であれば非天然アミノ酸を含むペプチドライブラリー、同様に核酸アプタマー中分子であればランダム配列の RNA プールの中から、ターゲット結合分子を高確率で進化的に取得することができる。これら抗体、核酸アプタマー中分子、サイクリックペプチド中分子など進化的アプローチが使用できるモダリティは、(a) 膨大な数のライブラリーが準備できること、(b) その膨大な数の中から結合する少数の分子を効率よく発見できるアッセイ系 (= 結合アッセイ + 選択 + 増幅 + 翻訳による高感度濃縮) があること、(c) ライブラリー分子群には結合分子となりうるための (立体) 構造的および相互作用的特徴と多様性があること、などの条件が揃っているため、高確率で結合分子を取得できると考えられる。したがって、低分子のように、HTS を用いるか、フラグメントスクリーニングを用いるかなど活性化化合物取得アプローチで悩むことが少ないとも言える。

低分子の場合は DNA-Encoded Library (DEL) [12]を用いることにより、進化的な手法を利用することが可能となる。化合物に DNA-tag を付与した DEL をアッセイし、DNA sequencing によってヒット化合物を同定するだけでは分子進化を利用しているとはいえない。標的タンパク質に結合した化合物群を wash-out 等で選択し、DNA を利用して増幅・翻訳し、アッセイを繰り返して濃縮することにより分子進化的にヒットを得ることができるようになる。DEL が HTS に比べて優位にあると思う点は、やはりアッセイする分子の数である。HTS ではビッグファーマの HTS ライブラリーでも 10^6 レベルであるのに対し、DEL の場合は利用できる反応にもよるが 10^8 オーダーも可能な範囲となる。化合物の多様性という点では、DEL の場合は DNA 存在下で利用できる反応に制限される側面がある。一方、HTS ライブラリーのように tag を必要としない場合は、その束縛から解放される。

2.6 Fragment-Based Lead Discovery

低分子創薬の活性分子取得法の一つに Fragment-Based Lead Discovery (FBLD)がある [13]。結合力は非常に弱い、しかし、相互作用の効率は良いフラグメント (通常、分子量 300 以下、 $\text{clogP} < 3$) を数千~1 万化合物程度のフラグメントライブラリーから、Surface Plasmon Resonance (SPR), NMR などの物理的な手法、あるいは、高濃度アッセイなどの方法でヒット化合物として選抜し、SBDD を用いて fragment-to-lead chemistry を行うことにより、リード化合物を創製する。この手法の特徴は、完成形であるリード化合物のほんの一部分の構造を足がかりにして化合物の修飾を開始していくことである。これは、ヒット化合物取得後に構造変換・修飾は行われるものの、完成形のほぼ大部分の構造を有するヒット分子を取得する抗体、中分子などとは大きく異なる特徴である。フラグメントサイズの小さな、しかも、活性の弱い構造を出発点とした創薬プロセスが可能となった要因の一つは、Ligand Efficiency という指標が導入され [14]、相互作用の善し悪し

を定量的に判断できるようになり、活性の弱いフラグメントの中から「筋のいい」フラグメントが同定できるようになったことであると思う。

2.7 選択性

低分子化合物は、ある単一ターゲットタンパク質を狙ったものであっても、意図しない複数のタンパク質と相互作用するものが多い。Kinase 阻害剤などタンパク質ファミリー内で高い選択性が要求されるものについては、(a) HTS などスクリーニングの段階で相互作用させたくないアンチターゲットについてもアッセイを行い選択性の高いものを選択し、それらを出発点とする、(b) アンチターゲットの SBDD を行いデザインにより選択性を上げていく、などの対応がなされる。(a)の高選択性化合物の取得の際に、インシリコのアンチターゲット活性予測モデルなどを使い、インシリコ上選択性の高い化合物のフォーカスライブラリーを利用する場合もある。一方、視点を変え、低分子が複数タンパク質と相互作用することを利点としてとらえ、ドラッグリポジショニング (Drug repositioning, Drug repurposing)を積極的に行い、その分子の治療薬としての可能性を最大限に引き出そうとしている活動が活発化しているのは興味深い。

抗体の場合はターゲットタンパク質に結合した分子を取得した段階で、他のタンパク質に対する選択性は実質上考慮しなくていい(＝選択性が高く、他のタンパク質には結合しない) 場合が多いと認識している。抗体の抗原認識部位には、相補性決定領域 (Complementary Determining Region, CDR)と呼ばれる超可変領域が、重鎖、軽鎖それぞれに3つのループ構造として存在している。CDR は、無限ともいえるターゲット分子を認識するための領域として、生物学的に選択され、準備されているものであり、ターゲット分子を選択的に認識するため、ターゲット分子との相互作用要素を立体的に多様に構成できる仕組みを有している。そのため、取得したターゲットタンパク質結合抗体は、その時点で十分な選択性を有していると理解できる。

核酸医薬の選択性であるが、核酸医薬で上市されたもので最も塩基数の少ないものはアンチセンス薬 nusinersen の 18 塩基であることを考えると、薬理活性を発揮するために必要な選択性を確保するには 18 塩基程度は必要と見ることができるとも考えられる。

2.8 ADME

抗体は元々生体由来物質であり、細胞内に取り込まれても胎児性 Fc 受容体 (FcRn) に結合することで、また血中に戻るというリサイクリングサイクルがあるため、抗体の血中半減期は 2 週間から 4 週間と長い [15]。これらの生体内動態特性を踏まえた上で、抗体に様々な変異を加え、抗体の作用時間を延長する、抗原を血漿中より除去するなど、様々な機能が抗体に付加されてきた [15, 16]。これらは抗体デザイン空間を広げるとともに、ターゲット空間をも広げる活動とも言える。なお、抗体医薬は基本的に注射剤なので、注射剤としての望ましい物性を有することが望まれる。

一方、低分子医薬品はその多くが生体外物質であり、基本的に生体から異物と認識され、代謝されて体外に排泄されるようになっている。ADME を考慮した低分子化合物デザインの観点では Lipinski の rule of 5 (RO5)は一つの大きな役割を果たしてきた [17]。その最も重要な成果は、むやみに分子量と疎水性をあげないようにして、デザイン空間を成功確率の高い(＝良好な ADME 特性を持つであろう)方向へ導いたことだと思う。一方で RO5 は絶対的な指標ではないことから、beyond rule of 5 として、RO5 を満たしていなくても良好な ADME 特性をもつ化合物を追求することも活発に行われている [18]。これは RO5 が規定するデザイン空間から、さらにデザイン空間を広げていこうとしており、低分子創薬の可能性を広げている活動とも言える。

サイクリックペプチド中分子の場合、多くは細胞内ターゲットを狙ったものであるため、細胞膜透過性は重要な要件となる。また、他のモダリティと同様に良好な体内動態を示すことも必要である。良好な体内動態を示すために、サイクリックペプチド中分子が、どのような構造的要件を満たしていなければいけないかを調べることは、スクリーニング空間、デザイン空間を成功確率の高い領域に導くために重要な活動となる。

核酸医薬は、核酸そのものは生体内物質であるが、生体内では不安定なので、不安定性を克服することが課題となる。また、核酸医薬の大部分が細胞内ターゲットを狙ったものとなるため、細胞膜透過性が、一部の核酸医薬は核内で作用するため、核内移行性も重要となる [11]。これ

ら生体内安定性および細胞膜透過性を改善するために、核酸のリン酸部と糖部の化学修飾やPEG化などがなされる。一方、細胞外タンパク質をターゲットとするアプタマーであれば、細胞内移行性は特に考える必要はない。また、注射剤であることから注射剤としての望ましい物性を有することが望まれる。

Degrader 中分子は、ターゲットタンパク質結合部分+リンカー+E3 ユビキチンリガーゼ結合部分から構成される分子なので分子量が非常に大きくなる。ターゲットは細胞内なので細胞移行性は重要である。しかしながら、分子量が大きくなるとトランスポーターを介した細胞外排出が増加するという傾向もあり [18]、それも含めて、論文で報告されている **Degrader** 中分子の内、*in vivo* データが報告されているのは、わずか3%であるとの指摘もある [4]。

2.9 安全性

安全性に関して医薬品が満たすべき要件は、ICH ガイドラインに集約されていると考える。バイオテクノロジー応用医薬品に関しては ICH-S6 に、がん原性 (ICH-S1)、遺伝毒性 (ICH-S2)、生殖発生毒性 (ICH-S5)、免疫毒性 (ICH-S8)、光安全性 (ICH-S10) などについてはそれぞれの項目に記載されている [19]。

一言で毒性といっても、その内容は心毒性、遺伝毒性など多岐に渡る。抗体と低分子のそれぞれの毒性を考えるとときには、主に考慮すべき項目が大きく異なる。例えば、抗体の場合は、抗原性 (免疫原性)、種差などが重要となる。抗体はもともと生体物質であるが、抗原認識部位は異物と認識されることもある。抗体医薬そのものが異物と認識されると、抗体医薬に対する抗体が産生されてしまう。また、次の項で触れるが抗体が薬効を示す動物種は限られたものになることが多い。したがって、毒性試験も薬効を示す動物種で評価すべきという考え方が強い。

一方、ADME の項でも述べたように低分子化合物は異物であり、どのような化合物であっても、その投与量が大量になればなんらかの毒性を有しているので、毒性が発現する濃度が薬効発揮に必要な濃度に比べて十分低いかという安全域を検討することが基本となる。創薬段階における毒性低減デザインという観点からは、毒性メカニズムに基づき、それを反映する *in vitro* などの throughput の高いアッセイを用いて構造毒性関連情報を得て、そこからデザインをするということが基本になる。しかしながら毒性の場合、そのメカニズムがいつも明らかになっているとは限らない。また、*in vivo* 毒性試験の結果は代謝物によって引き起こされた結果も含んでいる。一連の化合物群が全て毒性を示す場合もある。これまでに上市されてきた化合物は一定レベルで安全性基準をクリアしていると考えられ、安全性面でのデザイン空間を形成しているとも考えられる。したがって、過去の様々な化合物の安全性情報も踏まえた上で、インシリコも含めた様々な毒性アッセイの情報も加味してデザインしていくことが望まれる。

サイクリックペプチド中分子、**degrader** 中分子など、上市された医薬品が少ない、あるいは、ないモダリティは、毒性面でのデザイン空間の情報が少ないことから、これらの情報を自ら作りだし、明らかにしていく必要がある。

2.10 動物レベルでの POC

創薬、特に First-In-Class (FIC) の創薬の際に、そのターゲットタンパク質の機能を薬剤により制御することで望むような薬効が得られるかどうか、薬効モデル動物を使って *in vivo* で確認すること (=動物レベルでの Proof of Concept (POC)) は重要なステップである。

抗体の動物レベルでの POC を評価する場合、重要となる一つの点は種交差性である。ターゲットタンパク質 (=抗原) は当然のことながらヒトタンパク質 (が大部分) である。問題は、タンパク質には種差があるので、同一タンパク質であっても、ヒトタンパク質に結合する抗体がマウスタンパク質に結合することが保証されているわけではないことである。したがって、抗体医薬の場合は、まず、異なる種における抗原タンパク質に結合するかどうかを確認し、さらに、異なる種において薬理活性を発揮するかどうかの確認が必要となる。

一方、低分子の場合は動物レベルで POC をとるためには、化合物の活性、選択性、生体内動態、毒性のレベルが、それぞれ *in vivo* 試験および POC に耐えうるだけのレベルであるかどうかという課題をクリアする必要がある。したがって、多目的同時最適化デザインが要求される。ドラッグライク低分子空間が $10^{33} \sim 10^{60}$ とすると、ドラッグライク低分子空間から、いかに早く動

物レベル POC 空間に絞り込めるかということになる。膨大な数からの絞り込みを考えたとき、フィルターなどのように不適格な化合物を落とすというやりかたが、まず、思い浮かぶ。この場合、不適格さは、種々のアッセイで実験的に確認する（例えば、薬効がない、*in vitro* で代謝が不安定、*in vivo* PK で血中濃度が十分に上がらない、など）ことが多く、労力がかかる。そのため、不適格さの判定をインシリコ予測で置き換えたいと考えている。インシリコならば種々のアッセイに対応する予測モデルさえあれば、判定は迅速に行える。しかしながら、個々の予測モデルの予測精度がどのくらいあるのかという問題は回避できない。これらも含めて、インシリコ予測モデルによるフィルターでの絞り込みだけでは不十分のように思える。これを補うために、機械学習の能動学習 (active learning) 手法を用い、インシリコを利用して、次の実験にかけるべき化合物をデザインあるいは特定し、労力のかかる実験数を減らし、効率よく動物レベル POC 空間にたどり着こうとするアイデアは有望なように思う。ただ、今のところ、その実施例、具体例は乏しく、試行錯誤が必要であろうと考えている。

3. おわりに

本稿では、低分子と他のモダリティーを、分子デザインと chemical space を中心に、様々な視点で比較してみた。モダリティーが異なると、活性分子取得法も、chemical space も、デザイン可能な範囲も、基本的物性・特性も、最適化すべき項目も異なることは明らかである。しかしながら、比較はあくまでも比較なので、低分子創薬でどうやって生き残っていくか、低分子創薬から他モダリティーにどのように移行していくか、などの戦略や結論を導くものではない。それらは各組織が、自らの持つ強みと弱み、外部環境の機会と脅威を把握した上で意思（意志）決定していくものであろう。外部環境の脅威として大きく影響があるのは、各モダリティー特有の他社特許であり、これらは参入障壁となる。反対に、各モダリティー特有の特許をとることができれば、それは大きな自社の強みとなる。資金が潤沢にあるのであれば、参入するモダリティーで重要な特許をもつ会社を買収するという作戦もとれるが、その作戦はより資金が潤沢なビッグファーマのほうが得意とする戦略でもある。

新規モダリティーに参入していく場合、他社特許・他社技術を使いながら始めるというのは、よくある方法だと思うが、それだけでは競合優位性は出てこない。他社技術・特許を踏まえた上で、自社技術を構築していく必要がある。自社技術を構築する場合、それに携わる一人一人が研究者個人として果たす役割が大きいと思っている。各個人がよく考え、信念をもって、競合優位性構築の努力を続けていくことが大事だと思う。また、組織がそれを積極的に支援・誘導することも重要なのではないかと思う。もちろん最終目標は新規モダリティーにより実現する、患者さんにとって価値のある医薬品である。しかし、それを生み出すためには競合優位性という名のイノベーションは不可欠ではないかと思う。

本論は、今まであまり見たことのない論調でユニークなものになったとは思いますが、比較論としては不完全で網羅性もあまりないことは否めない。また、自分自身の知識の不十分さから、常識レベルの話を書き過ぎてしまったかもしれない。そんな本稿ではあるが、アカデミア、企業など様々な立場で、様々な興味をお持ちの構造活性相関部会員の皆様の役に立つ部分がほんの少しでもあれば幸いである。また、インシリコ研究の立場でいうと、創薬研究が様々なモダリティーに多様化していく中で、インシリコ研究も様々なモダリティーに対応していく必要があると感じている。本稿が、そのためのきっかけになれば、それはとても幸せなことである。

謝辞

第1章「はじめに」でも述べたように、多モダリティー比較論を書こうと思った要因は、筆者が多モダリティー環境で研究してきたことによるところが大きい。また、本論の展開における発想にも、中外製薬における研究経験が大きく影響を与えている。それを思うと、そのような多モダリティー環境にあった中外製薬と、そこで一緒に研究をしてきた方々に感謝の意を表したい。

理研においては、初めて抗体の SBDD 研究を実施する機会を得た。また、理研での主務として、創薬における人工知能技術の応用の研究に携わってきた。これらの経験も本稿に大きな影響

を与えていることから、理研において、一緒に研究をしてくださっている方々にも感謝の意を表したい。

参考文献

- [1] Thalladi V. R., Weiss H.-C., Blalser D., Boese R., Nangia A., Desiraju G.R., C-H...F Interactions in the Crystal Structures of Some Fluorobenzenes, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 8702-8710, (1998)
- [2] Yamashita T., Mizohata E., Nagatoishi S., Inoue T., Fujitani H., Tsumoto K., Affinity improvement of a cancer-targeted antibody through alanine-induced adjustment of antigen-antibody interface, *Structure*, **27**, 519-527, (2019)
- [3] Bissantz C., Kuhn B., Stahl M., A medicinal chemist's guide to molecular interactions. *J. Med. Chem.*, **53**, 5061-5084 (2010)
- [4] Maple H.J., Clayden N., Baron A., Stacey C., Felix R., Developing degraders: principles and perspectives on design and chemical space, *MedChemComm*, (2019), DOI: 10.1039/c9md00272c
- [5] Fons P., Esquerré M., Versluys S., Mambrini G., Paillasse M., Bell A., Schreyer A., Cox R., Bickerton R., Lisztwan J., Whittaker M., Bono F., Johnstone C. Hopkins A., Targeting the adenosine immunosuppressive pathway for cancer immunotherapy with small molecule agents, *Proceedings: AACR Annual Meeting 2017*, Abstract 3970; April 1-5, 2017; Washington, DC
- [6] Polishchuk P.G., Madzhidov T.I., Varnek A., Estimation of the size of drug-like chemical space based on GDB-17 data, *J. Comput Aided Mol. Des.*, **27**, 675-679 (2013)
- [7] Bohacek R.S., McMartin C., Guida, W.C., The art and practice of structure-based drug design: A molecular modeling perspective, *Med. Res. Rev.*, **16**, 3-50 (1996)
- [8] https://www.ddi.u-tokyo.ac.jp/chemical_library/ (Accessed as of Aug. 15th, 2019)
- [9] (a) 理研シンポジウム「計算創薬の近未来像」、2016年12月8日、和光、(b) 創薬分野における計算戦略策定のための調査委員会、計算創薬の近未来戦略、136 ページ (2017)、<https://briefcase.riken.jp/public/zr9IAA2cAAAbAFYgBoQVi8emEMIDW6dgOdO2FGR2yNloG> (Accessed as of Aug. 15th, 2019)
- [10] 創薬分野における計算戦略策定のための調査委員会、計算創薬の近未来戦略、(2017)、<https://briefcase.riken.jp/public/zr9IAA2cAAAbAFYgBoQVi8emEMIDW6dgOdO2FGR2yNloG> (Accessed as of Aug. 15th, 2019)
- [11] 井上貴雄、核酸医薬品開発の現状、*Drug Delivery System*, **31**, 10-23 (2016)
- [12] Favalli N., Bassi G., Scheuermann J., Neri D., DNA-encoded chemical libraries - achievements and remaining challenges, *FEBS Lett.*, **592**, 2168-2180 (2018)
- [13] Lamoree B., Hubbard R.E., Current perspectives in fragment-based lead discovery (FBLD), *Essays Biochem.*, **61**, 453-464 (2017)
- [14] Hopkins A.L., Groom C.R., Alex A., Ligand efficiency: a useful metric for lead selection, *Drug Discov. Today*, **9**, 430-431 (2004)
- [15] https://www.chugai-pharm.co.jp/ir/individual/technologies_popup1.html (Accessed as of Aug. 18th, 2019)
- [16] https://www.chugai-pharm.co.jp/ir/individual/technologies_popup2.html (Accessed as of Aug. 18th, 2019)
- [17] Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J., Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, *Adv. Drug Del. Rev.*, **23**, 3-25 (1997)
- [18] Poongavanam V., Doak B.C., Kihlberg J., Opportunities and guidelines for discovery of orally absorbed drugs in beyond rule of 5 space, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **44**, 23-29 (2018)
- [19] <https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0069.html> (Accessed as of Aug. 17th, 2019)

///// Activities /////

<開催報告>

構造活性フォーラム 2019 開催報告

実行委員長 津本 浩平

東京大学大学院工学系研究科

構造活性フォーラム 2019 は 2019 年 6 月 7 日 (金)、本薬学会の長井記念館 B2 階 長井記念ホール(東京都)にて、「創薬アプローチの多様性を考える～創薬モダリティとは～」と題して開催されました。

今回のフォーラムでは、“分子標的創薬における薬剤開発の戦略や設計に関する多様性”について、モダリティをキーワードに、低分子医薬品をはじめ、抗体、ペプチド、核酸など、多彩な薬剤開発についての情報を共有し、「今後モダリティをどのように取り扱っていくか」という課題へのアプローチのきっかけとなることを願って企画しました。

プログラムは以下のとおりです。

講演 1 「モダリティ創薬研究の明日を考えるー分子デザインの進化ー」

近藤 裕郷 (国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 医薬基盤研究所長)

講演 2 「ウイルスの細胞侵入機構を標的とした創薬モダリティ」

橋口 隆生 (九州大学大学院医学研究院 准教授)

講演 3 「標的特異的に結合し、阻害／活性化する中分子の精密設計」

山東 信介 (東京大学大学院工学系研究科 教授)

講演 4 「核酸四重らせん構造リガンドを用いた分子標的型光線力学療法」

三好 大輔 (甲南大学フロンティアサイエンス学部 教授)

講演 5 「臨床試験から学ぶキナーゼ阻害薬の感受性・耐性」

河野 隆志 (国立がん研究センター研究所 ゲノム生物学研究分野 分野長)

講演 6 「オールジャパンでの医薬品創出プロジェクトにおける AMED の取り組みと BINDS 事業」

善光 龍哉 (AMED 創薬戦略部医薬品研究課 調査役 (AMED プログラムオフィサー))

はじめに近藤先生からは、国立研究所のお立場から、低分子、抗体、ペプチド、核酸と、それぞれの創薬展開に関する現状についてご講演いただき、モダリティ創薬の重要性を強調いただきました。さらには企業（シオノギ製薬時代）でのご経験を踏まえまして、今後の国内での医薬品開発の課題と方向性、そして産学官の連携も含めた非常に詳細な研究とそこ活動内容をご紹介いただきました。

つぎに橋口先生は、ウイルス感染阻害のためのモダリティ戦略に関します近年の研究成果についてご発表いただきました。特に麻疹ウイルスやムンプスウイルスの細胞侵入機構と、その感染経路の阻害分子に関するメカニズムの解明について詳細にご紹介されました。蛋白質の立体構造を紐解きながら、タンパク質と低分子阻害剤の結合メカニズムを分子レベルで議論され、その相互作用エネルギー変化から薬剤設計としての有効性と今後の展開を非常に明確にお示しいただきました。

つづいて山東先生より、核酸アプタマー阻害剤とペプチド阻害剤について、その分子設計に関するコンセプトを基点としたご講演いただきました。核酸分子の高いプログラマビリティを活かして、受容体タンパク質の二量体形成におけるアゴニスト、パーシャルアゴニスト活性を合理的に制御する試みについてご紹介いただきました。またペプチド阻害剤では、分子の剛直化により機能性向上を目指した N 置換ペプチドを主骨格としたペプトイド型の阻害剤設計について興味深い成果を発表いただきました。

三好先生は、核酸の特殊構造を標的とした阻害剤戦略についてご講演いただきました。細胞内の核酸分子には二重らせん構造以外の高次構造が存在し、その立体構造が機能として重要な役割を果たしていることに以前より着目され、その中でも四重らせん構造と呼ばれるグアニン塩基から構成された特殊な構造に結合する低分子リガンドを用いた創薬展開に関する成果を発表されました。光線力学療法を組み合わせ、がん細胞選択的な増殖抑制が可能であるという新しい創薬戦略について詳細にご議論くださいました。

河野先生には、臨床データの知見から分子標的創薬に関する研究展開についてご講演いただきました。本講演では、主に肺がんにおけるがん関連遺伝子について、次世代シーケンサーを活用して、その遺伝子変異と薬効に関する関係性を調査し、遺伝子変異によって生じる標的タンパク質 RET キナーゼのアミノ酸変異に対する薬剤の結合様式についての詳細な研究成果をご紹介いただきました。臨床データを分子レベルにまで落とし込み、個人差における論理的な薬剤設計の指針につながる貴重な発表内容でした。

善光先生からは、AMED のお立場から産学官連携の現状と展望についてご講演いただきました。AMED の創薬戦略部が掲げる「オールジャパンでの医薬品創出プロジェクト」の推進について、創薬支援ネットワークの体制や、アカデミアや民間企業の研究者の研究を支援する「創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事（BINDS）」についてご紹介いただきました。

以上のように、本フォーラムでは、創薬モダリティをどのように考えて、活用していくか、という課題に挑むきっかけとなること願って開催しました。戦略の多様性と個々の戦術の特徴を深く理解することができたとともに、異分野の垣根を超えた議論へと進展する場面も数多くあり、

本目的は期待以上に達成されたと考えております。

本フォーラムは、多くの方々のご協力によって、大変活気のある充実した会となったと感じております。ご講演いただきました先生方、座長をご担当いただきました先生方、活発な議論を行っていただいた参加者の方々に厚く御礼申し上げます。また、実行委員を引き受け、多くの実務を担当していただき、フォーラムを大成功に導いてくださった実行委員の長門石曉先生（東京大学）、黒田大祐先生（東京大学）、中木戸誠先生（東京大学）のご助力、ご支援に深く感謝いたします。ホームページを作成と更新くださいました高木達也先生、準備・会計等でご助言くださいました赤松美紀先生、部会長の大田雅照先生、そして構造活性相関部会常任幹事の先生方より多大なサポートをいただきました。心よりお礼申し上げます。また、開催運営についてご援助いただきました日本薬学会、広告掲載によりご援助いただきました企業、協賛いただきました企業・学会、各関係者の皆様にもこの場をお借りしまして、深くお礼申し上げます。

来年の構造活性フォーラム 2020 は、横浜市立大学の池口満徳先生が実行委員長を担当されます。時期としては来年の 6 月 5 日、場所は日本薬学会長井記念館の長井記念ホールを予定しています。ぜひ多くの皆様が来年のフォーラムにご参加いただき、活発なご議論の場となるよう、引き続きご支援のほど、よろしくお願い申し上げます。

///// Activities /////

<会告>

第 47 回構造活性相関シンポジウム

主催: 日本薬学会構造活性相関部会

会期: 2019 年 12 月 12 日 (木) ～13 日 (金)

会場: [熊本市民会館](#)

詳細は [第 47 回構造活性相関シンポジウム](#)

をご覧ください。

部会役員人事

2019年度 常任世話人 2019/4/1現在

部会長	大田雅照（理化学研究所）
副部会長	服部 一成（塩野義製薬（株））
副部会長	本間光貴（理化学研究所）
会計幹事	前田美紀（農業・食品産業技術総合研究機構）
庶務幹事	竹田-志鷹 真由子（北里大学薬学部）
広報幹事	加藤博明（広島商船高等専門学校）
SAR News 編集長	田上 宇乃（味の素（株））
ホームページ委員長	高木達也（大阪大院薬学研究科）

構造活性相関部会の沿革と趣旨

1970年代の前半、医薬品を含む生理活性物質の活性発現の分子機構、立体構造・電子構造の計算や活性データ処理に対するコンピュータの活用など、関連分野のめざましい発展にともなって、構造活性相関と分子設計に対する新しい方法論が世界的に台頭してきた。このような情勢に呼応するとともに、研究者の交流と情報交換、研究発表と方法論の普及の場を提供することを目的に設立されたのが本部会の前身の構造活性相関懇話会である。1975年5月京都において第1回の「懇話会」（シンポジウム）が旗揚げされ、1980年からは年1回の「構造活性相関シンポジウム」が関係諸学会の共催の下で定期的開催されるようになった。

1993年より同シンポジウムは日本薬学会医薬化学部会の主催の下、関係学会の共催を得て行なわれることとなった。構造活性相関懇話会は1995年にその名称を同研究会に改め、シンポジウム開催の実務担当グループとしての役割を果たすこととなった。2002年4月からは、日本薬学会の傘下組織の構造活性相関部会として再出発し、関連諸学会と密接な連携を保ちつつ、生理活性物質の構造活性相関に関する学術・研究の振興と推進に向けて活動している。現在それぞれ年1回のシンポジウムとフォーラムを開催するとともに、部会誌のSAR Newsを年2回発行し、関係領域の最新の情勢に関する啓蒙と広報活動を行っている。

本部会の沿革と趣旨および最新の動向などの詳細に関しては[ホームページ](#)を参照頂きたい。

編集後記

日本薬学会構造活性相関部会誌 SAR News 第37号をお届けいたします。今号では、近年、多様なモダリティが創薬の話題となる中、「低分子創薬の将来像」をテーマに、通常と異なり、お二人の先生に Perspective/Retrospective を、お一人の先生に Cutting Edge をご寄稿いただきました。

Perspective/Retrospective は、低分子創薬に長年に渡り成果を創出され、造詣が深いお二人の先生にお願いいたしました。企業のお立場として JT 医薬総合研究所の大川滋紀先生に、アカデミアのお立場として北里大学薬学部の広野修一名誉教授に、低分子創薬の技術動向を俯瞰した上で、低分子創薬への熱い思いと将来へのアドバイスをいただいております。

Cutting Edge では、多モダリティー時代における低分子創薬比較論を理研の大田雅照先生にご紹介いただきました。Cutting Edge としては難しいテーマでしたが、様々な角度から創薬モダリティを議論していただいております。

3報とも教科書として読んでいただけるような読み応えのある内容となっておりますので多くの皆様にお読みいただきたく存じます。ご多忙の中、快くご執筆していただいた先生方に深く感謝申し上げます。

夏のフォーラムの開催報告、秋のシンポジウムの会告も掲載いたしましたので、ご参考になれば幸いです。（編集委員会）

SAR News No.37 2019年10月1日

発行: 日本薬学会 構造活性相関部会長 大田 雅照

SAR News 編集委員会

(委員長) 田上 宇乃、幸 瞳、河合健太郎、清田 泰臣、合田 浩明、仲西 功

*本誌の全ての記事、図表等の無断複写・転載を禁じます。