創薬リードのパラレル最適化と情報科学

Parallel lead optimization and informatics

コンビケム研究会

岡島 伸之 Nobuyuki OKAJIMA

Key words: lead optimization; ADME; combinatorial chemistry; high throughput

1. はじめに

21世紀は生命科学と情報テクノロジー(IT)の世紀である。創薬の領域でここ10年間に著しい展開を遂げたコンビナトリアルケミストリー(コンビケム)・ハイスループットケミストリー(HTC)とハイスループットスクリーニング(HTS)が効果的に統合することによって、今後の創薬研究の流れは革新的変化を遂げるものと思われる。

創薬の探索段階がハイスループット化した結果、薬物動態、毒性研究のプロセスがボトルネックとなり、この遅れが、新薬の研究開発全体のスピードを減速してきた。こうした状況の中で、薬物動態研究の一部が探索段階で実施されるようになってきた。いわゆるearly ADME (eADME/PK) studyである。eADME/PKの目的は、開発研究の後期ステージまで生き延びられない化合物の早期段階における見極めにあり、また、ADME/PKプロファイルをドラッグデザインにフィードバックすることにより、真に人々の健康に貢献できる医薬品の探索が行えるものといえる。

本稿では、コンビケム・HTCとHTSがもたらしたリード探索・最適化アプローチの変化を概観し、医薬品リードのパラレル最適化への課題と創薬におけるインフォマティクスの展望についての私見を述べたい。

2. HTSにおけるデータマイニングとインフォマティクス

各製薬会社は創薬リードをオートメーション化したランダムスクリーニングに委ねるようになってきた。自動化した倉庫で数十万~百万にも及ぶ化合物が管理され、スクリーニング処理化合物数は1日当たり数万件以上にも及ぶ。この結果、欧米の大手製薬会社では年間数百万~数千万データポイントものデータ量をHTSから生み出している。これに加え新規な多情報スクリーニングシステムの開発により、データ構造がさらに多様化/複雑化してきている¹⁾。

スクリーニング実施後は、Spotfireなどのようなデータマイニングツールにより、多角的な解析が行われる²⁾。例

えば、ウェルごとにデータ値を可視化したプレートイメージによる活性パターンの解析、陽性対照物質の活性値、エッジ効果(アッセイプレートの端のウェルが中心部よりも、異なる挙動を示す効果)の存否や、分注チップのノズルの詰まりのチェックなどである(図1)。

このようにスクリーニングのヒット化合物群の中から真に活性の高い化合物を選抜するには、目的を指向したデータマイニングやデータプロセッシングなどの情報科学的能力が必要となる。また、この種の解析をすることにより偽陽性化合物を除き、偽陰性化合物をも拾い出すことができ、極めて貴重な情報を発掘できるのである。つまりこのプロセスはスクリーニングのバリデーションでもあるわけである。

このように、HTSの役割は、ヒット化合物を見いだすための単なるフィルターではなく、次のスクリーニングや合成デザインへの指針となる情報創出である。そのためには、HTSデータベースは、高活性化合物のみならず、活性の低いまたはほとんどない化合物のデータをも含めデータの質を高め、十分なる解析に利用できるよう適切に管理することが大切である。

3. リード探索の起点、ケミカルライブラリー

コンビケムの黎明期には、コンビケムによりリード探索ライブラリーの合成が盛んに行われた。この場合、合成する化合物が構造上偏らないようにするため、合成デザイン段階で多様性を確保することが重要となり、分子フィンガープリントを用いた分子間類似性などの指標がライブラリーの多様性解析に広く利用されている³⁾。昨今、ケミカルライブラリー化合物は多くのプロバイダーから入手できるようになった。入手に際して、既存のライブラリーとの多様性のバランスを保つために今もこの種の解析が広く行われている。

一方、ライブラリーからのヒット化合物を合成展開化合物の起点とするの考えが広まっていることから、リード化合物そのものに医薬品として具備すべき要素(ドラッグライク性)を期待するようになってきた。外部から入手するライブラリー化合物にもこの種の要素が求められてい

図 1 Spotfire²⁾によりデータを可視化したプレートイメージによる解析

る。ドラッグライク性⁴⁾の要素としては、分子量・疎水性・溶解性・水素結合性（供与性，受容性）・フレキシビリティ（物理化学的性質支配の要素）や反応性の高い環構造・官能基（化学的安定性・タンパク質との非特異的相互作用・毒性発現因子）が挙げられる。

4. リードエボリューションにおけるコンビケムの寄与

リードエボリューション段階では、リードに関する構造情報にもとづいてライブラリーを作ることになる。この場合、2次元の分子記述子を用いて、リードとなりうる化合物のトポロジカルな特徴を抽出した化合物群をライブラリー化することが多い。また、生物学的標的（リガンド結合部位）の3次元構造の特徴や、リガンドに関する3次元特徴（ファーマコフォア）が明らかになっている場合は、これらに基づいた（またはウェイトをおいた）化合物選抜が可能となる。

創薬分野でのHTCの焦点は、ファーマコフォアの2D、3Dの特徴を広い範囲から選択できるようなモノマー（ビルディングブロック）を用いて合成し構造と活性に関する

情報をとるリードエボリューション・リード最適化を目的とするものとなってきた。ある種のリセプタークラスを標的としたライブラリー（例えばGPCRやキナーゼ）や、特定の疾患を標的としたライブラリー（例えば中枢神経系医薬品）のデザイン・合成はこの種の方法により行われている^{5)~7)}。

HTCをリードエボリューション段階で活用することのメリットは、活性を維持しつつ、より好ましいPKプロファイルをもつ化合物を探索できることである。コンビケムでは、ビルディングブロックを広い化学空間からサンプリングすれば、活性・物性の併行最適化のためのデザインは行いやすい。例えば、合成可能な化合物からなるバーチャルライブラリーを作製し、このライブラリーを後述するさまざまなパラメーター評価エンジンにかけて、好ましいパラメーターを有する化合物のみを実際に合成するといったことが可能となる（図2）。この段階のライブラリー合成は、活性強度が十分ではないとしても、活性発現のための必須構造を把握しつつ、リードが有している物性上の問題点（例えば、溶解性、膜透過性、血中安定性、代謝抵抗性）に関しての構造情報を広範に探索し、ADME/PKや選択

性、溶解度などをも考慮した多様な予測モデルが検討されている。¹²⁾

iDEA と呼ばれる予測システムでは、2 段階でヒト吸収性を予測する。まず第 1 段階では、構造式から Caco-2 による透過性を予測する（完全に *in silico*）。第 2 段階では、構造式、Caco-2 透過性（実測値、apical/basolateral の両方向の透過性を測定）と溶解度（実測値、pH 1.5~7.5 の 5 点）を入力することにより FDp (fraction of dose absorbed into the portal vein) を経時的に予測する。

小腸膜通過後の肝代謝の予測については、医薬品となる化合物の代謝の大半を司るといわれる P450 2D6, 3A4 の 3D ファーマコフォアモデルを構築し、これらを阻害する化合物を *in silico* で予測する試みが行われている。Ekins らは、2D6 阻害剤の共通構造の特徴からなるファーマコフォアモデルを Catalyst 3DQSAR モデルにより構築し、その予測精度を検証した^{13)~16)}。

6. リードの平行最適化とインフォマティクス

eADME プロファイリングやデータマイニングによる SAR 解析を経てリード最適化に相応しい化合物が選択されると、薬効・ADME プロファイルを併行して最適化する段階となる。合成可能な化合物のバーチャルライブラリーを作成して、*in silico* スクリーニングにより、分子量・log *P*・log *D* の分布、PSA・膜透過性推算システムによる経口吸収性予測や、データベース検索による代謝・毒性プロフィール予測により目的とするプロフィールを満足しているかどうかを判断して、合成すべき化合物の選抜や優先順位づけを行う。合成した化合物については、活性測定と併行して探索段階早期から、溶解性、血漿タンパク質との相互作用特性、経口吸収性、代謝特性などの探索 ADME/PK を実施し、最適化の方向を見極めることが必要である。

必要な情報を迅速かつ効果的に収集するようビルディングブロックの選抜を適切に行うことにより、コンビケムや HTC により効率的な平行最適化ができる^{17), 18)}。

情報科学との連携の下でコンビケムや HTC をリード探索・平行最適化の手段とし、医薬品開発のボトルネックとなりうる ADME/PK プロファイリングを探索段階早期から実施する新しいアプローチを図 5 に示した。バーチャル化合物の ADME/PK シミュレーションおよび、実際に合成した化合物のそれがデータベース化され、「予測」に活用できる情報になると期待されている。2, 3 年以内にも ADME に関する広範な情報が利用できようとしており、創薬における各段階でこの種の情報の活用を積極的に推進していく必要がある。

いずれにしても、生物活性の高い化合物を選抜し、その

図5 リードの平行最適化フロー
薬効・ADME プロファイル・毒性プロフィールを同時に最適化する平行最適化では、研究ステージによって *in silico*, *in vitro*, *in vivo* の各モデルからのシミュレーション・実験データに基づくデザインが行われ最適化のための合成方針が立てられる。

後 ADME/TOX のプロフィールを改善するといった従来型アプローチは影を潜め、医薬品開発で求められるあらゆる側面から候補化合物の多面的なプロフィールを改善する統合的なアプローチに取って代わられるといえる。これが平行最適化である。

こうした統合的なアプローチではデータマイニングによる複数データ間の比較・クラスタリング・俯瞰的かつ多面的な解析や可視化により、化合物群の好ましい（または好ましくない）性質や特徴を見極めることが非常に重要である²⁾。創薬の各プロセスで、大量かつ複雑・多様な構造をもつデータを knowledge に変換し、そこから創薬情報を発掘し、これに基づいた迅速で適格な意思決定をすることが重要である—真に人々の健康に役に立つ医薬品候補を見いだすために—。

データから生み出される knowledge・創薬情報は、ほかに二つとない proprietary である。まさに創薬情報マネジメント戦略の巧拙が創薬プロジェクトの成否を決めるといえる。

- 1) C. Ahlberg: *Drug Discovery Today*, 4, 370-376 (1999).
- 2) S.F. Brown: *Fortune*, August 13 (2001), <http://www.spotfire.com>
- 3) Y. C. Martin, M. G. Bures, and R. D. Brown: *Pharm. Pharmacol. Commun.*, 4, 147-152 (1998).
- 4) A. K. Ghose, V. N. Viswanadhan, and J. J. Wendoloski: *J. Comb. Chem.*, 1, 55-68 (1999).
- 5) Ajay, G. W. Bemis, and M. A. Murcko: *J. Med. Chem.*, 42, 4942-4951 (1999).
- 6) B. R. Beno and J. S. Mason: *Drug Discovery Today*, 6, 251-258 (2001).
- 7) G. Bravi, D. V. S. Green, M. M. Hann, and A. R. Leach: *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 40, 1441-1448 (2000).

- 8) F. Darvas: CHI Drug Discovery Japan, Tokyo, January 23-25 (2000). <http://www.comgenex.com>
 - 9) T. Fujita: "QSAR and Drug Design: New Developments and Applications," ed. by T. Fuiita, Elsevier, Amsterdam, 1995, pp. 235-273.
 - 10) J. Kelder, P. D. J. Grootenhuys, D. M. Bayada, L. P. C. Delbressine, and J. Ploemen: *Pharm. Res.*, **16**, 1514-1519 (1999).
 - 11) W. J. Egan, K. M. Merz, Jr., and J. J. Baldwin: *J. Med. Chem.*, **43**, 3867-3877 (2000).
 - 12) P. Artursson, *Pharm. Res.*, **16**, 1520-1526 (1999).
 - 13) S. Ekins, G. Bravi, J. H. Wikel, and S. A. Wrighton: *J. Pharm. Exp. Ther.*, **291**, 424-433 (1999).
 - 14) S. Ekins, C. L. Waller, P. W. Swaan, G. Cruciani, S. A. Wrighton, and J. H. Wikel: *J. Pharm. Tox. Meth.*, **44**, 251-272 (2000).
 - 15) S. Ekins, G. Bravi, S. Binkley, J. S. Gillespie, B. J. Ring, J. H. Winkel, and A. Wrighton: *Pharmacogenetics*, **9**, 477-489 (1999).
 - 16) M. B. Brennan: *Chemical & Engineering News*, **78** (23), June 5, 63-73 (2000).
 - 17) F. Darvas, G. Dorman, and A. Papp: *J. Chem. Inf. Comp. Sci.*, **40**, 314-322 (2000).
 - 18) F. Darvas: *Pharmazie*, **55**, 243 (2000).
-