



配布先: 文部科学記者会、科学記者会、名古屋教育記者会

報道の解禁日(日本時間)

(テレビ,ラジオ,インターネット) : 2025年1月17日(金) 午前9時

(新聞) : 2025年1月17日(金) 付夕刊

2025年1月14日

報道機関 各位

複数の治療標的に作用する化合物を設計できる創薬 AI を開発 ～AI で設計した化合物を合成し、所望の活性同定に成功～

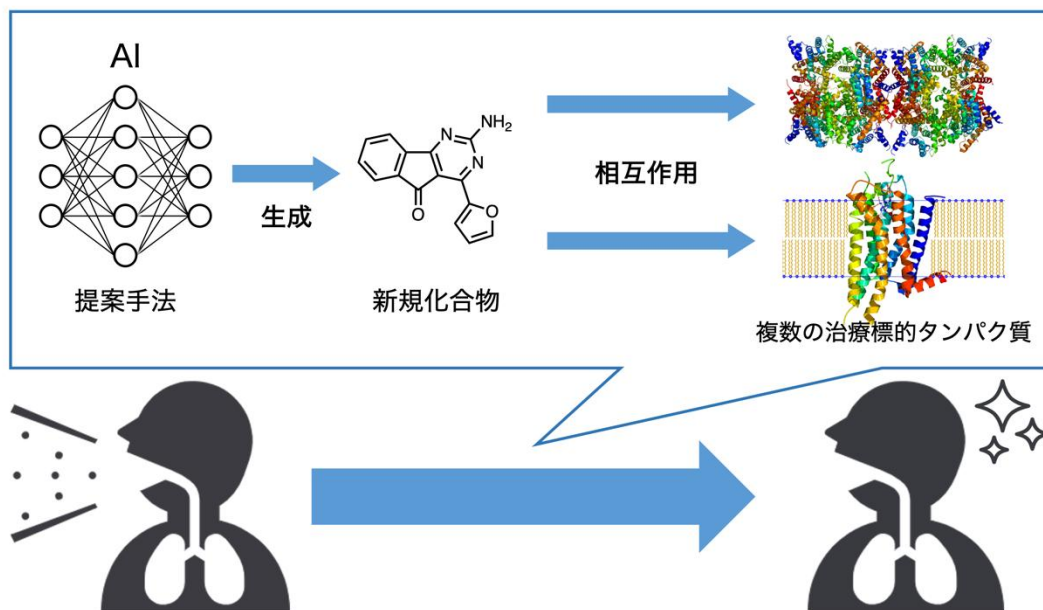
【本研究のポイント】

- ・複数の治療標的タンパク質^{注1)}に同時に作用する新薬候補化合物(ポリファーマコロジー化合物^{注2)})の化学構造を設計する創薬 AI を開発した。
- ・気管支喘息の2つの治療標的タンパク質に作用する化合物を AI 設計し、その化合物を合成して、*in vitro* 結合試験^{注3)}で所望の活性を同定できた。
- ・提案手法は、治療効果の向上、副作用の軽減、患者負担の削減につながるポリファーマコロジー創薬の推進に貢献することが期待される。

【研究概要】

名古屋大学物質科学国際研究センターの天池 一真 助教(現 理化学研究所開拓研究本部・研究員)の研究グループ、名古屋大学大学院情報学研究科の山西 芳裕 教授は、複数の治療標的タンパク質に同時に作用する新薬候補化合物を生成する創薬 AI を開発しました。実際に開発 AI を用いて、気管支喘息の2つの治療標的タンパク質に作用する新規化合物の化学構造を設計しました。AI 設計した化学構造をベースに10種類の化合物を合成し、治療標的タンパク質を含む39種類のタンパク質との *in vitro* 結合試験を行い、その相互作用を評価しました。合成した化合物のうち3種類の化合物が、目的の2つの治療標的タンパク質と高い特異性で相互作用することを確認でき、所望の活性を有する化合物の生成に成功しました。本研究の提案手法は、治療効果の向上、副作用の軽減、患者負担の削減につながるポリファーマコロジー創薬の推進に貢献することが期待されます。

本研究成果は、2025年1月17日午前9時(日本時間)付 Cell Press 社「iScience」で公開されます。

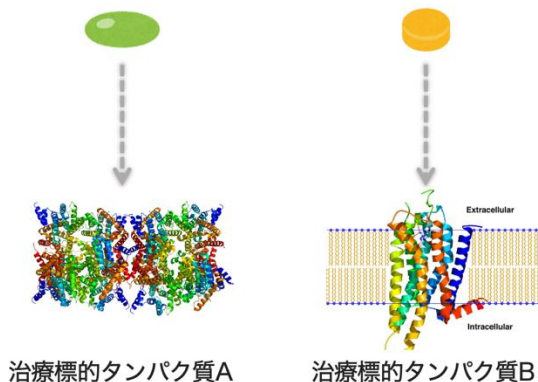


【研究背景と内容】

複数の薬物の組み合わせによる相乗効果を利用する多剤併用療法は、がんなど多因子疾患に対する有効な治療法として期待されています。これは、複数の薬剤が同時に複数の治療標的タンパク質を制御することで、高い治療効果を示します。しかしながら、やみくもな多剤服用によって有害な副作用が生じる可能性があり、患者にとって負担となります。理想的には、目標とする複数の治療標的タンパク質に同時に作用する薬剤が1つあれば、治療効果の向上、副作用の軽減、患者負担の削減につながる事が期待されます(図1)。このようなポリファーマコロジーの重要性は長い間認識されてきましたが、そのようなポリファーマコロジー化合物を合理的に設計することが困難であるため、その進歩は限定的でした。

九州工業大学情報工学府の大学院生 安田 花純さん、名古屋大学大学院情報学研究科の大谷 則子 研究員、東京大学大学院新領域創成科学研究科の Francois Berenger 研究員、名古屋大学物質科学国際研究センターの天池 一真 助教(現 理化学研究所開拓研究本部・研究員)、名古屋大学大学院情報学研究科の山西 芳裕 教授の研究グループは、複数の治療標的タンパク質に同時に作用する新薬候補化合物の化学構造を生成する創薬 AI を開発しました(図2)。遺伝アルゴリズムを用いたフラグメントベースの構造生成器^{注 4)}DualFASMIFRA と、敵対的生成ネットワークやトランスフォーマーなど深層学習ベースの構造生成器^{注 5)}DualTransORGAN を開発し、それらのアルゴリズムを融合している点が特徴です。

(a) これまでの研究：
異なる既存薬で別々に制御



(b) 本研究：
単一の新薬候補化合物で同時に制御

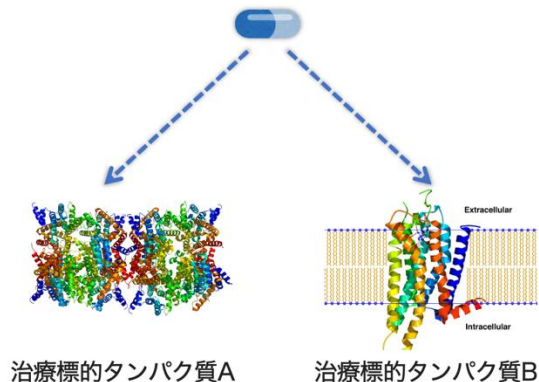


図1 本研究と先行研究との比較

(a) これまでの研究は、異なる既存薬で治療標的タンパク質を別々に制御する。(b) 本研究は、単一の新薬候補化合物によって複数の治療標的タンパク質を同時に制御する。

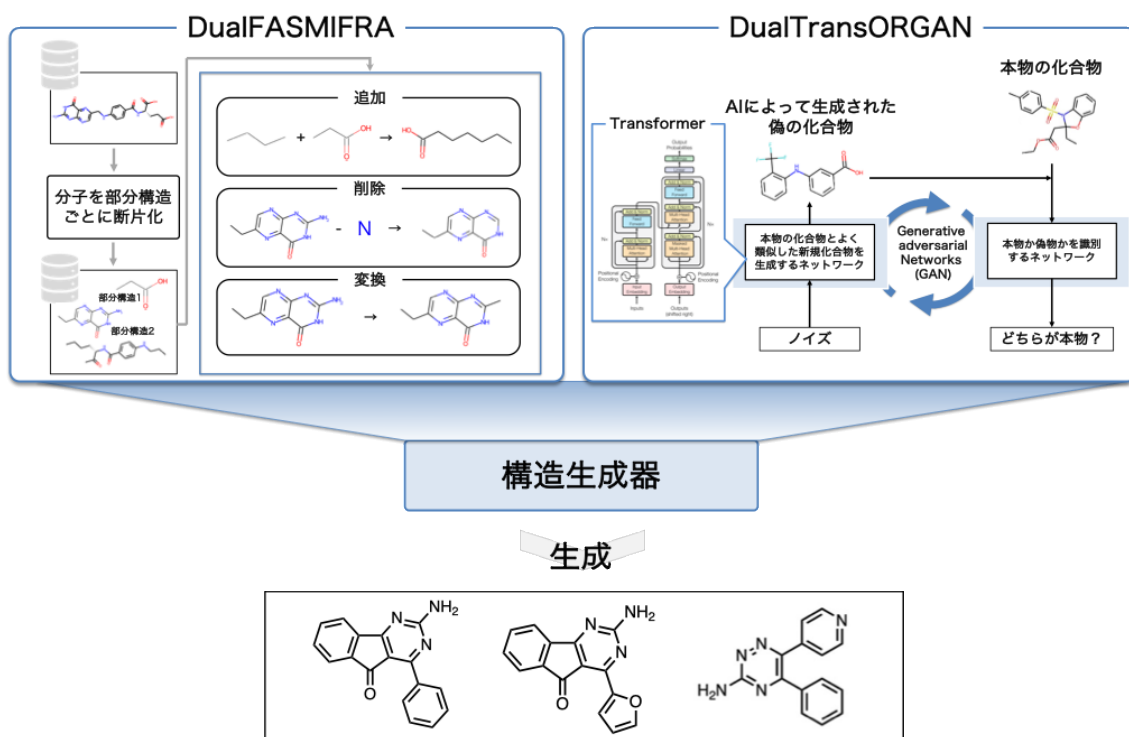


図2 ポリファーマコロジー化合物を生成するための提案手法の概要

遺伝アルゴリズムを用いたフラグメントベースの構造生成器 DualFASMIFRA と、敵対的生成ネットワークやトランスフォーマーなど深層学習ベースの構造生成器 DualTransORGAN を開発した。それらのアルゴリズムを融合し、2つの治療標的タンパク質に作用が期待される新規のポリファーマコロジー化合物の化学構造を生成する。

応用例として、提案手法を気管支喘息に適用しました。気管支喘息の治療薬には、気管支を拡張させる効果が求められるという観点から、2つの治療標的タンパク質であるア

デノシン A2A 受容体(ADORA2A)とホスホジエステラーゼ4D(PDE4D)を選択しました。そして、ADORA2A と PDE4D の両方に対して同時に作用する新規化合物の化学構造を生成しました。AI が設計した化合物の化学構造に基づいて、図 3 (a)に示す 10 種類の化合物を合成しました。それらの創出には、図 3 (b)に示す化学反応ルートを確認し、合成しました。

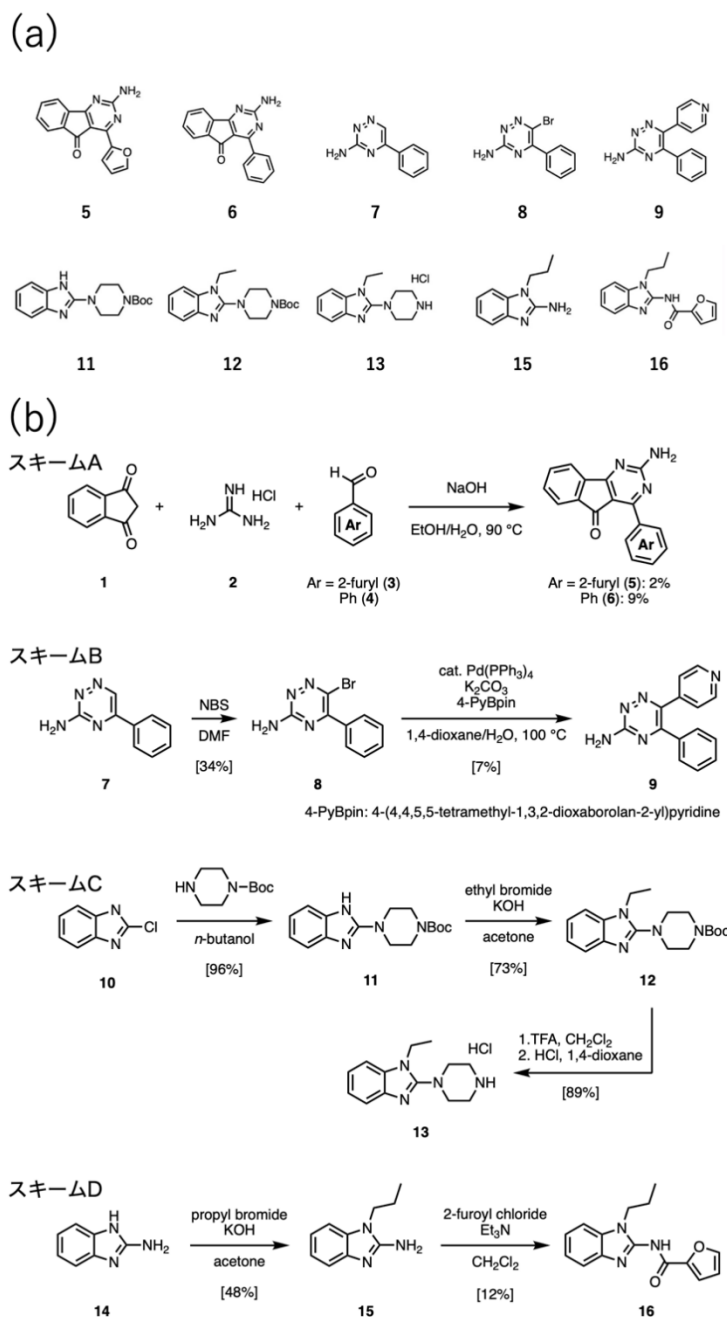


図 3 AI で生成した化合物の合成

(a) AI で設計し、合成された 10 化合物の化学構造と化合物番号を示す。(b) AI で設計した化合物 5、9、13 および 16 は、ADORA2A および PDE4D の両方と相互作用すると予測される。スキーム A、B、C および D は、それぞれ化合物 5、9、13 および 16 の合成経路を示している。化合物 6 は 5 の誘導体である。化合物番号はパネル(a)と対応している。

AIで生成した化合物の活性を検証するために、ADORA2A および PDE4D に対する *in vitro* 結合試験を実施して、合成した 10 種類の化合物が ADORA2A および PDE4D に相互作用するかどうかを評価しました。ADORA2A および PDE4D への相互作用の特異性も調べるために、39 種類のヒトのタンパク質 (ADORA2A と PDE4D を含む) に対する *in vitro* 結合試験を行いました。図 4(a)は、これらのタンパク質のリストを示しています。

図 4(b)は、それら 39 種類のタンパク質に対する化合物の相互作用を、*in vitro* 結合試験に基づく阻害率で示したものです。提案 AI で設計・合成された化合物は、限られたタンパク質に対して特異性の高い相互作用を示しました。例えば、化合物 5、6、9 は ADORA2A と PDE4D の両方に対して 80%以上の結合阻害を示しました。特に化合物 5、6、9 は ADORA2A に対して 100%以上の高い結合阻害を示しました。化合物 7 と 8 については、ADORA2A のみが 90%以上の阻害活性を示しました。化合物 16 は、ADORA2A に対して 90%以上の結合阻害を示しました。合成した 10 種類の化合物のうち 3 種類の化合物が目的の 2 つの治療標的タンパク質と高い特異性で相互作用することを確認でき、所望の活性を有する化合物の生成に成功しました。

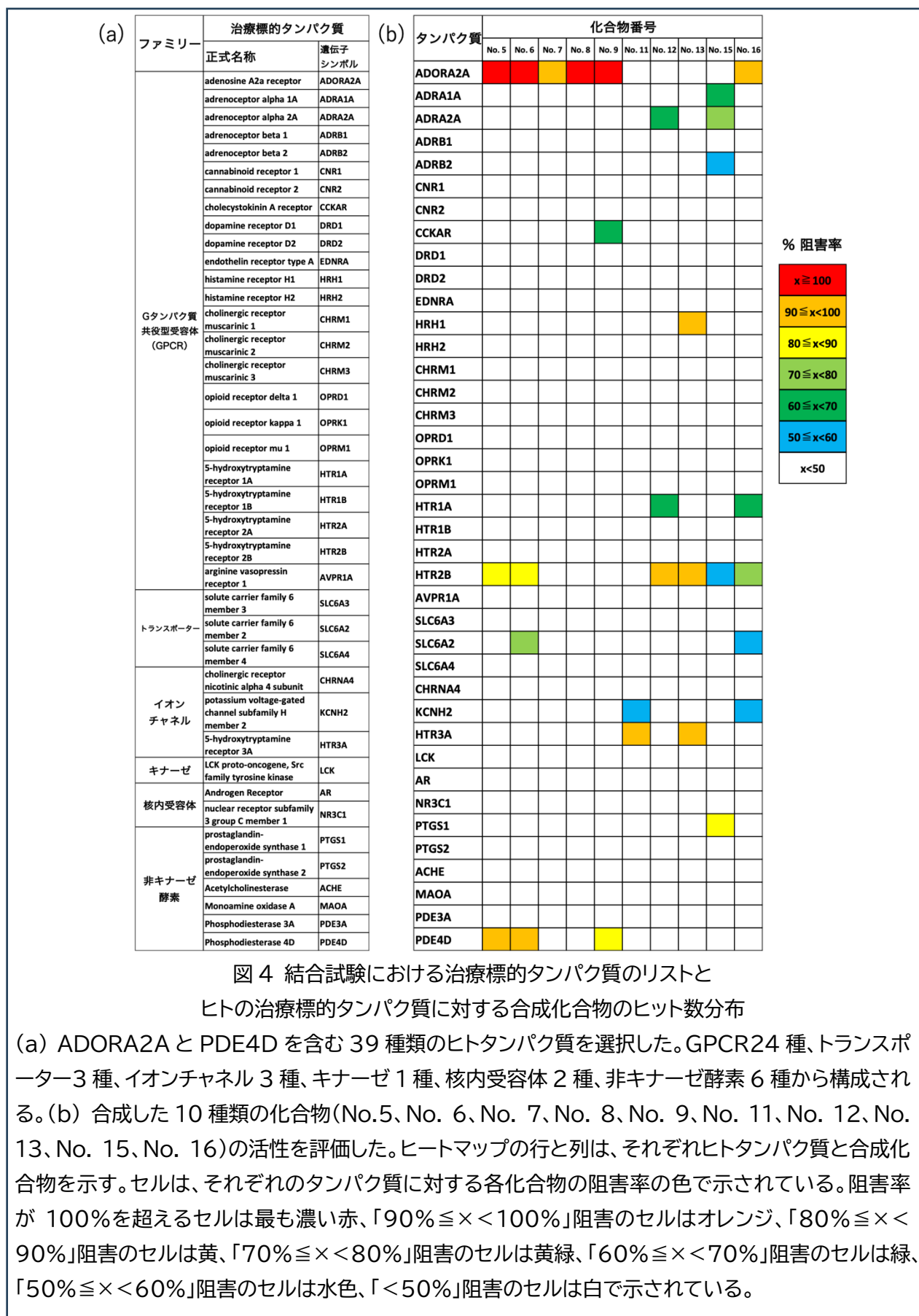


図 4 結合試験における治療標的タンパク質のリストと

ヒトの治療標的タンパク質に対する合成化合物のヒット数分布

(a) ADORA2AとPDE4Dを含む39種類のヒトタンパク質を選択した。GPCR24種、トランスポーター3種、イオンチャネル3種、キナーゼ1種、核内受容体2種、非キナーゼ酵素6種から構成される。(b) 合成した10種類の化合物(No.5、No. 6、No. 7、No. 8、No. 9、No. 11、No. 12、No. 13、No. 15、No. 16)の活性を評価した。ヒートマップの行と列は、それぞれヒトタンパク質と合成化合物を示す。セルは、それぞれのタンパク質に対する各化合物の阻害率の色で示されている。阻害率が100%を超えるセルは最も濃い赤、「90% \leq x<100%」阻害のセルはオレンジ、「80% \leq x<90%」阻害のセルは黄、「70% \leq x<80%」阻害のセルは黄緑、「60% \leq x<70%」阻害のセルは緑、「50% \leq x<60%」阻害のセルは水色、「<50%」阻害のセルは白で示されている。

【成果の意義】

本研究では、ヒトの複数の治療標的タンパク質に同時に作用する新薬候補化合物の化学構造を設計する AI を開発しました。開発 AI を用いることで、任意の 2 つの治療標的タンパク質と相互作用する可能性の高い新規化合物の化学構造を自動的に設計することができます。応用例として提案手法を ADORA2A と PDE4D という気管支喘息の 2 つの治療標的タンパク質に適用しました。そして、AI が設計した化合物を合成し、*in vitro* 結合試験を行った結果、合成した化合物が ADORA2A および PDE4D に結合することを実験的に証明しました。本提案手法は、原理的にはどのような治療標的タンパク質の組み合わせにも適用可能であり、ポリファーマコロジーに基づく創薬のさらなる進展が期待されます。

本研究は、JSPS 科学研究費補助金・学術変革領域研究(B)・計画研究 20H05797「シナジー効果を有する化合物群の AI による探索と設計」(研究代表者:山西芳裕)、JSPS 科学研究費補助金・基盤研究 A 21H04915「医療ビッグデータから難治性疾患の創薬標的を予測する革新的 AI 手法の開発」(研究代表者:山西芳裕)の支援を受け行われました。

【用語説明】

注 1) 治療標的タンパク質:

低分子化合物あるいはタンパク質製剤などによって、阻害または活性化されることで疾患の治療効果に繋がるようなタンパク質。

注 2) ポリファーマコロジー、ポリファーマコロジー化合物:

薬の標的分子として単一のタンパク質だけでなく複数のタンパク質への作用を考慮する概念。ポリファーマコロジー化合物とは、その考え方に沿う化合物のことを指す。

注 3) *in vitro* 結合試験:

試験管や培養器などの中で、ヒトや動物など生物体から抽出した組織を用いて、生体の体内と同様の環境を人工的に作り、薬物の作用を調べる試験。

注 4) 構造生成器、フラグメントベースの構造生成器:

構造生成器とは、初期条件を元に新規化合物の化学構造を自動で設計するアルゴリズム。フラグメントベースの構造生成器とは、化合物の部分構造(フラグメント)を組み合わせたリ、削除したり、変換したりすることで新規の化学構造を設計するもの。

注 5) 深層学習ベースの構造生成器:

深層学習モデルを用いて特定の条件や制約を満たすように学習することによって、確率的に新規の化学構造を設計するもの。

【論文情報】

雑誌名:「iScience」

論文タイトル: *De novo* generation of dual-target compounds using artificial intelligence

Press Release

著者: Yasuda, K. (九州工業大学), Berenger, F. (東京大学), Amaike, K. (名古屋大学), Ueda, A. (名古屋大学), Nakagomi, T. (名古屋大学), Hamasaki G. (九州工業大学), Li, C. (名古屋大学), Otani, N. Y. (名古屋大学), Kaitoh, K. (名古屋大学), Tsuda, K. (東京大学), Itami, K. (名古屋大学), and Yamanishi, Y. (名古屋大学)

DOI: 10.1016/j.isci.2024.111526

URL: [https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042\(24\)02753-6](https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042(24)02753-6)



東海国立大学機構は、岐阜大学と名古屋大学を運営する国立大学法人です。
国際的な競争力向上と地域創生への貢献を両輪とした発展を目指します。

東海国立大学機構 HP <https://www.thers.ac.jp/>

