

# KP34

## 「並列創薬 (Parallel drug design)」と 「コンビナトリアルケミストリー／合成」の融合による 「インシリコンビ (In Sili-Combi)」の提案

○湯田浩太郎 (1)、Jose Martin Ciloy (2)、北島正人 (2)

(1) 富士通株式会社

(2) 富士通九州システムエンジニアリング

### はじめに：

第33回構造－活性関連シンポジウムにおいて、「インテグレートッド」概念に基づいた「並列創薬」を提案した。この「並列創薬」は情報による提案型のアプローチであり、インシリコスクリーニングが中心技術となる。創薬を効率的に行う為にはドライ研究としてのインシリコスクリーニング技術のみならずウエット研究としての技術、特にコンビナトリアルケミストリー／合成とを融合することが今後の課題となる。本発表ではこのインシリコスクリーニングとコンビナトリアルケミストリーとの融合された新しい形の研究分野を「インシリコンビ (In Sili-Combi)」と命名し、この研究の考察と提案を行う。

### 本論：

最近の創薬研究ではインシリコスクリーニング関連研究が盛んに実施されており、その研究内容自体も薬理活性中心のスクリーニングからADME-Tを意識したスクリーニングへと次第にシフトしつつある。

#### 1) 「並列創薬」と、従来から実施されてきた「逐次創薬」

第33回構造－活性関連シンポジウムで湯田は薬理活性、ADME、安全性等の総ての特性を合成する前にチェックし、条件を満たす化合物のみ実際に合成してADME-T試験を実施するという「並列創薬」を提案した。この「並列創薬」は、従来から実施されてきた「逐次創薬 (薬理活性→ADME→安全性の各ステップを順番に実施する)」と比較して開発成功確率が数千倍から数百万倍向上することを、コンピュータシミュレーションを用いて示した。このシミュレーションにより、今後の創薬においては従来と全く形の異なるアプローチが必要であり、創薬研究業務自体の流れを変えるレベルの変革が今後の創薬展開には必要であることが明確に示された。

#### 2) 「並列創薬」と、コンビナトリアルケミストリー／合成

本発表では、昨年提唱した「並列創薬」をより完全に実施し、創薬効率向上を実現するためには創薬で最も重要な位置を占める化合物合成、特にコンビナトリアル合成を「並列

創薬」と組み合わせることが極めて重要になると考えた。現在展開されているコンビナトリアルケミストリー／合成は、従来から実施されている「逐次創薬」を前提として構成された中で最高のパフォーマンスが出るようにデザインされている。しかし、コンビナトリアルケミストリー／合成が展開されてからほぼ10年以上経過した現在、創薬を取り巻く環境は更に変化を遂げている。先にも述べたように薬理活性中心主義からADME-Tも考慮した創薬へと内容が大きく変化しつつある。このような変化を受け、コンビナトリアルケミストリー／合成自体も現在の創薬環境に適した形というものを探る流れが出るべき時期と考える。

### 3) 「インシリコンビ (In Sili-Combi)」の提案



従来、インシリコスクリーニングとコンビナトリアルケミストリー／合成は別々に扱われてきた。コンピュータ的な観点では内容的に共通する技術もあり、学会等では共通の場で討論されることも多いが、研究分野的にはそれぞれ異なる土俵を持っていた。

先にも述べたように、今後の創薬では「並列創薬」等の概念に基づいたアプローチが徐々に普及し、創薬の基本となってゆくであろう。この場合、現在のコンビナトリアルケミストリー／合成は、その実施手順や内容に幾つかの修正や追加を行う事が必要となる。例えば以下のような変更点や、追加が考えられる。

- ① コンビナトリアル合成で展開された化合物ライブラリーを用いたインシリコスクリーニングの実施 → コンビナトリアル化合物ライブラリーから、インテグレートド化合物ライブラリーへの変換
- ② ターゲットおよび同族体化合物ライブラリーを用いたインシリコスクリーニングの実施 → ターゲットド化合物ライブラリーから、構造-活性相関を意識した化合物ライブラリーのデザイン

**まとめ:** 「インシリコンビ」の実現はコンビナトリアルケミストリー／合成のプロセスにインシリコスクリーニングを組み込むことが最も効率的と考える。コンビナトリアル合成に限らず、創薬における化合物合成の過程に早い段階から「インテグレートド」インシリコスクリーニングの考えや技術を導入することが、今後の創薬研究の効率向上と成功確率の向上を実現する早道である。ポスターではより具体的な事例を用いて「インシリコンビ」の新しい形の説明及と討論を行う。