

既存の医薬品候補化合物の構造式だけで、新たな候補化合物を探索・設計する世界初の技術

## 医薬品候補化合物探索・設計シミュレーション技術

独自 AI を活用し、新たな医薬品候補化合物を自動設計

新薬開発の成功確率向上に大きく貢献

● **新開発** ●

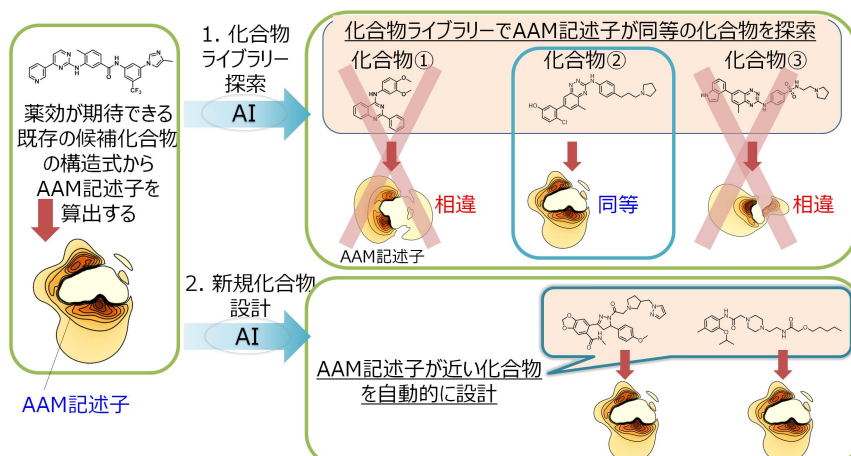
2018年10月4日

富士フイルム株式会社(社長:助野 健児)は、世界で初めて、医薬品候補化合物の構造式から新たな候補化合物を自動的に探索し、設計できる医薬品候補化合物探索・設計シミュレーション技術(AI-AAM)を開発しました。「AI-AAM」は、薬効が期待できる既存の医薬品候補化合物と疾患の原因となるタンパク質(標的タンパク質)との結合力を、タンパク質の構成要素であるアミノ酸との相互作用の解析から簡便に予測し、さらにAI技術を活用することで、この化合物と同等の結合力で異なる骨格<sup>※1</sup>を持つ別の化合物を自動的に探索・設計できるシミュレーション技術です。化合物ライブラリーの探索のみならず、従来発想できなかった新規の化合物の設計も可能です。「AI-AAM」は、これまで必要と考えられていた標的タンパク質の構造の解析などを必要とせず、候補化合物の構造式だけで新規候補化合物を探索・設計することができるため、新薬開発の期間短縮と成功確率向上に大きく貢献します。

新薬が発売に至るまでには、基礎研究、非臨床試験、臨床試験、承認申請など、長いプロセスがあり、莫大な費用と時間がかかります。また、基礎研究で探索した医薬品候補化合物が新薬として発売できる確率は、約2~3万分の1と言われており、標的タンパク質との結合力を有する化合物であっても、毒性などの問題で実用化できないケースが多くあります。そのため、標的タンパク質との結合力をもち、骨格が異なる化合物をより多く保有することが新薬開発の成功の鍵となります。

現在、多数の化合物の中から標的タンパク質と結合する化合物を選別するハイスループット・スクリーニング<sup>※2</sup>を利用することが一般的ですが、製薬会社などが所有する化合物ライブラリーの数は有限であり、新たな医薬品候補化合物を継続的に見つけることは困難です。さらに最近では、より多くの医薬品候補化合物を得るために、標的タンパク質の立体構造から化合物を探索するドッキング・シミュレーション<sup>※3</sup>や、医薬品候補化合物と標的タンパク質との結合力の実験データからAIを用いて新たな化合物を見つけ出す手法が注目されていますが、疾患ごとに異なる、標的タンパク質の立体構造の解析や、AI精度向上のためのデータ蓄積が必要でした。

今回開発した「AI-AAM」は、タンパク質の構成要素であるアミノ酸(20種)と化合物の結合力を数値化することでタンパク質と化合物の結合力を予測できる独自の「アミノ酸マッピング(Amino-Acid Mapping, AAM)記述子」と、安定した構造を持つ化合物を新規設計する独自AI技術<sup>※4</sup>を組み合わせ、既存の医薬品候補化合物の構造式だけで新たな候補化合物を自動的に探索・設計できるシミュレーション技術です。「AI-AAM」は、既存の医薬品候補化合物の構造式から算出した「AAM記述子」をもとに、標的タンパク質との結合力がその化合物と同等で骨格が異なる新たな化合物を自動的に探索・設計することが可能。結果から原因を推定する逆問題解法を採用しているため、化合物ライブラリーから骨格の異なる化合物を探索するだけでなく、従来発想できなかった骨格を持つ化合物を新たに設計することができます。さらに、



疾患ごとに異なる標的タンパク質の立体構造やAIに学ばせる膨大な実験データが不要であり、既存の医薬品候補化合物の構造式に「AI-AAM」を適用するだけで、新たな化合物を探索・設計できるため、高い利便性と汎用性を実現しています。

「AI-AAM」は、薬効が期待される候補化合物を効率的に探索・設計することができ、新薬開発の期間短縮や成功確率向上に大きく貢献します。

今回、「AI-AAM」を用いて、化合物ライブラリーから、抗がん剤や抗菌剤の候補化合物を持つ「AAM 記述子」と同等の化合物を探索。その後、合成して標的タンパク質との結合力を評価した結果、抗がん剤では7%、抗菌剤では15%の確率で同等の結合力を持つ化合物を見つけ出しました。これは、ハイスループット・スクリーニングによる確率（0.1%未満<sup>※5</sup>）を大きく上回り、ドッキング・シミュレーションによる確率（10%未満<sup>※6</sup>）も上回る可能性を示しました。

また、ある1つの抗がん剤候補化合物に「AI-AAM」を適用したところ、標的タンパク質の結合力が同等で骨格が異なる、33個の新規化合物<sup>※7</sup>を1週間で設計することに成功しました。「AI-AAM」は、タンパク質より分子量が小さいアミノ酸との相互作用を用いた技術であるため、標的タンパク質の立体構造を必要とする手法と比較して、1/1,000以下の計算量となることから短期間に多くの新規化合物を生み出すことができました。

以上より、「AI-AAM」は、医薬品候補化合物を探索するのみならず、新たに設計する技術として非常に高い有用性を確認できました。

今後、富士フイルムは、「AI-AAM」を用いて新薬開発を加速させるとともに、製薬企業などの社外パートナーとの協業を図ることで、革新的な新薬を創出し医薬品産業のさらなる発展に貢献していきます。

※1 分子構造式のうち、共通する部分や変化しにくい部分の構造のこと。

※2 多数の化合物から標的タンパク質と結合する化合物を高速かつ自動でスクリーニングする手法。

※3 X線結晶構造解析などで解析した標的タンパク質の立体構造を用いて、その標的タンパク質に結合する化合物を探索する手法。

※4 化合物データベースに登録されている膨大な数の化合物構造から、安定な構造であるための要件を抽出し、得られた要件に従って全く新たな化合物を設計する独自AI技術。

※5 出典: Varma H, Lo DC, Stockwell BR. High-Throughput and High-Content Screening for Huntington's Disease Therapeutics. In: Lo DC, Hughes RE, editors. Neurobiology of Huntington's Disease: Applications to Drug Discovery. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2011. Chapter 5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55989/>

※6 出典: 福西快文, 生物物理 51 (6), 252-255 (2011).

※7 米国化学会(ACS)の情報部門であるケミカル・アブストラクツ・サービス(CAS)の世界最大の化学物質データベースおよび米国国立生物工学分野情報センター(NCBI)の化学物質データベース「PubChem」に登録されていない化合物。

## 記

### 1. 「AI-AAM」の主な特長:

- ・ 写真フィルムやディスプレイ材料などの研究開発で培ってきた、機能性材料設計のためのシミュレーション技術などを応用して開発。タンパク質の構成要素であるアミノ酸(20種類)と化合物の結合力を数値化することでタンパク質と化合物の結合力を予測できる独自の「アミノ酸マッピング(Amino-Acid Mapping, AAM)記述子」と、安定した構造を持つ化合物を新規設計する独自AI技術を組み合わせた医薬品候補化合物探索・設計シミュレーション技術です。
- ・ 薬効が期待できる既存の医薬品候補化合物と同等の「AAM記述子」を持つ化合物を探索することで、既存の医薬品候補化合物と、標的タンパク質の結合力が同等で骨格が異なる化合物を効率的に見つけ出すことができます。さらに、結果から原因を推定する逆問題解法を採用しているため、化合物ライブラリーから骨格の異なる化合物を探索するだけでなく、従来発想できなかった骨格を持つ化合物を新規に設計することが可能。独自AI技術で、安定性の高い構造の化合物を設計します。
- ・ 標的タンパク質の立体構造から化合物を探索するドッキング・シミュレーションや、標的タンパク質との結合力の実験データからAIを用いて化合物を見つけ出す手法では、疾患ごとに異なる、標的タンパク質の立体構造の解析や、AI精度向上のためのデータ蓄積が必要ですが、「AI-AAM」ではこれらを不要とし、既存の医薬品候補化合物の構造式に「AI-AAM」を適用するだけで新たな化合物を探索・設計でき、高い利便性と汎用性を実現しています。

2. 「AI-AAM」による成果:

(1) 既存の医薬品候補化合物の「AAM記述子」を用いることで、この化合物と、標的タンパク質の結合力が同等で骨格が異なる化合物を探索できることを実証

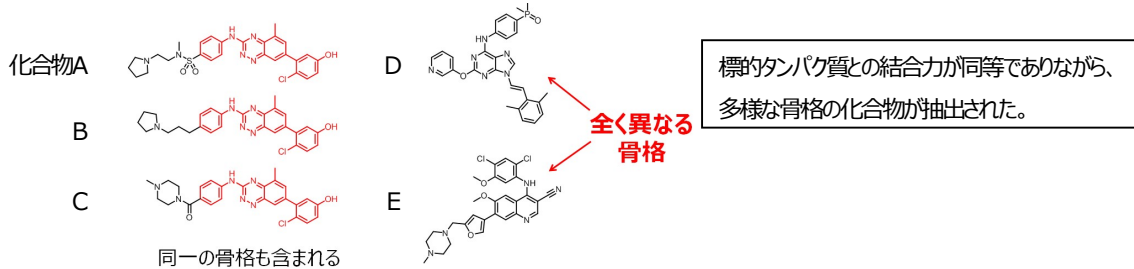
【試験内容】

- ① 標的タンパク質との結合力の有無が分かっている化合物10,933個(このうち、183個が結合力を有するもの、10,750個が結合力のないもの)<sup>※8</sup>すべての「AAM記述子」を算出し、その同等性の度合いで化合物を100グループに分類した。
- ② 「AI-AAM」を用いて、(i)20万種のデータベースから、抗がん剤候補化合物と標的タンパク質の結合力<sup>※9</sup>が同等の化合物、(ii)10万種のデータベースから、抗菌剤候補化合物と標的タンパク質の結合力<sup>※9</sup>が同等の化合物をそれぞれ抽出。

【結果】

- ① 1つのグループに標的タンパク質との結合力を有する化合物が集中し、そのグループに分類された65個の化合物のうち、34個に標的タンパク質との結合力が認められた。そして、その34個には多様な骨格の化合物が含まれていた(図2)。
- ② わずか数時間で、抗がん剤・抗菌剤の候補化合物と標的タンパク質の結合力が同等の化合物を抗がん剤では14個、抗菌剤では13個抽出。抽出した化合物を実際に合成し、標的タンパク質との結合力を評価した結果、同等の結合力を持った化合物を抗がん剤では1個(探索正答率7%)、抗菌剤では2個(同15%)見つけ出した。  
ハイスループット・スクリーニングのケース(同:0.1%未満)を大きく上回り、ドッキング・シミュレーションのケース(同:10%未満)も上回る可能性を示した。

【図2】 同一グループ内で標的タンパク質との結合があった化合物の骨格



※8 Mysinger, M. M.; Carchia, M.; Irwin, J. J.; Shoichet, B. K. J. Med. Chem. 2012, 55, 6582-6594 の化合物データベースを使用。

※9 抗がん剤候補化合物は50%阻害濃度(IC50)、抗菌剤候補化合物は最小発育阻止濃度(MIC)で標的タンパク質との結合力を測定。

(2) 新規の医薬品候補化合物を33個設計することに成功

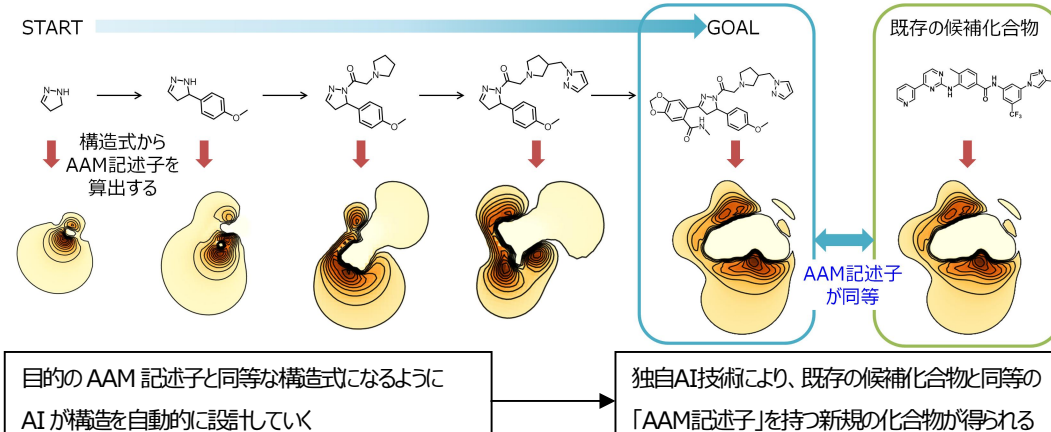
【試験内容】

ある1つの抗がん剤候補化合物の構造式に「AI-AAM」を適用して、1週間で新規の医薬品候補化合物がどれだけ設計できるか確認。

【結果】

標的タンパク質との結合力が同等で骨格が異なる新規の化合物を1週間で33個設計することに成功。「AI-AAM」は、タンパク質より分子量が小さいアミノ酸との相互作用を用いた技術であるため、標的タンパク質の立体構造を必要とする手法と比較して、1/1,000以下の計算量となることから短期間に多くの新規化合物を生み出した。

【図3】 独自AI技術による新規化合物の設計



本件に関するお問い合わせは下記にお願いいたします。

【報道関係】 コーポレートコミュニケーション部 TEL 03-6271-2000  
 【その他】 R&D 統括本部 解析技術センター TEL 0465-74-1111