

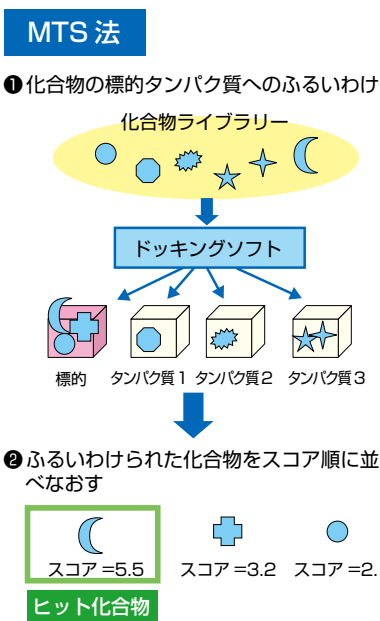
# 医薬品探索における本格研究

## 計算と実験の融合で医薬品の「種物質」を見つける

### 創薬研究の特徴

みなさんは、正露丸がなぜ効くのかご存じでしょうか？いまだに正露丸がなぜ効くのかは分かっていません。正露丸の設計思想は、主成分であるクレオソートで腸内を殺菌するというものですが、服用時における腸内でのクレオソートの濃度では殺菌できません。むしろ、クレオソートが腸の粘液分泌などの活動を抑えて下痢を止めることが有力視されています。このことは、医薬品開発は、医薬の研究であって、必ずしもタンパク質や遺伝子の研究ではない、ということを示しています。

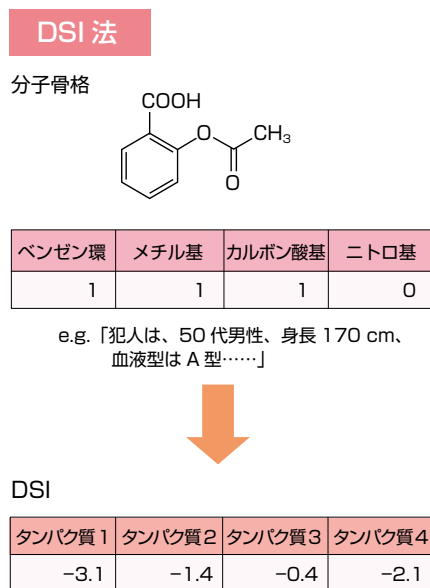
現在における創薬研究でも、漢方薬時代からのランダムスクリーニングが主流ですが、計算は随所に取り入れられています。標的タンパク質の立体構造を基に、医薬品を設計する試みは20年以上前からあるのですが、計算機上でデザインした分子は通常、合成できません。望みの化合物の合成はきわめて難しい問題なのです。そこで、計算による医薬品探索は、既に合成された物質の中から、効く分子を探し出すことを中心にしています。人類が合成した医薬品探索向けの化合物は数10万種類あります。通常、1万種類に1種類の確率で、多少効く分子（ヒット化合物）が存在するので、100万件も探索すれば、ある程度のヒット化合物が



見つかる見込みがあります。ヒット化合物を薬にするには、通常100倍～1万倍の活性の向上と、さまざまな性質を改善するために、分子構造を合成によって改良しなければなりません。まずはヒット化合物を見つけることが医薬品開発の第一歩になります。

### 第1種基礎研究での2つのブレイクスルー

多数の化合物の中からタンパク質の立体構造に、ぴったりはまる分子を見つけるソフトウェア（ドッキングソフト）は25年前から開発されていますが、あまり当たりません。私たちも、独自



にドッキングソフトを開発しましたが、通常の使い方では予測が当たりません。タンパク質と化合物の結合の度合い（結合エネルギー）の見積もり精度が低いからです。ヒット化合物は、標的タンパク質に対して、特別に強く結合する物質です。ならば、多数のタンパク質を用意してドッキングさせ、標的タンパク質に一番強くドッキングする分子を集めれば、その中にヒット化合物が含まれる確率は高いだろうと考えました。これが、Multiple target screening (MTS) 法の原理であり、1つのブレイクスルーとなりました。

また、創薬研究では、多くの場合、経験的に薬効のある物質が知られていて、その物質を基にして医薬品を開発する場合があります。これは、人探しに似ています。「犯人は、50歳男性、身長170 cm、血液型A型」、といった情報を基に、その条件に合う人を探します。分子の場合は、血液型や性別の代わりに、例えば、分子がベンゼン環やカルボン酸基をいくつ持っているかとか、ニトロ基とアセチル基の距離が近いかわいかなど、分子の骨格の特徴



1994年京都大学工学研究科博士課程終了。HFSPフェロー、Rutgers大学ポスドク、日立製作所などを経て、2000年より産総研。NEDO「生体高分子プロジェクト」、経済産業省「創薬加速プロジェクト」サブリーダー。創薬バリューチェーンなどで国内外企業も含め数種類の医薬品開発を手がけています。

福西 快文 (ふくにし よしひみ)  
生物情報解析研究センター  
構造情報解析チーム

を用いて、既知の薬効のある分子と類似の分子を探索します。しかし、現場で求められる分子は、骨格が既知では特許性がありませんから、骨格の似た分子ではなく、類似の生理活性を持った、骨格の違う分子の場合が多いのです。そこで、化合物と多数のタンパク質をドッキングした場合の結合エネルギーを指標とすることにしました。私は、多くの医薬品が副作用を持つことから、タンパク質の結合部位の形にはあるパターンがあり、互いにある程度の類似性があると考えました。これが、Docking score index (DSI) 法の原理であり、2つめのブレークスルーとなりました。

第2種基礎研究での足場固め

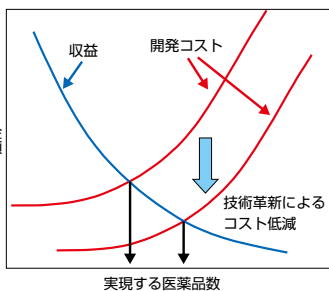
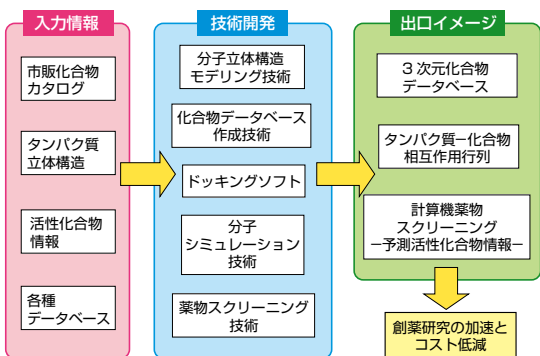
こうして生まれたMTS法とDSI法でしたが、応用においては、標的タンパク質の種類によってうまく動作したり、しなかったりといった欠点がありました。また、医薬品探索をするためには、その大もととなる数100万の化合物をデータベース化しなければなりません。しかも、毎年、新しい化合物が数10万種類も販売されるので、毎年更新しなければなりません。こういった、化合物データベースを構築するソフトウェアの開発、技術の基盤であるドッキングソフトを世界最高レベルに

まで開発を進めることは単調な作業でした。

MTS法とDSI法のこの欠点は、機械学習法によってドッキングスコアそのものを改善するという技術を開発したことで、かなり克服されるようになりました。現在では、計算機での予測は、ランダムな実験の数100倍の効率に達し、私たちのかかわる創業研究でもいくつかのテーマで成功を収め、複数の製薬企業での導入も始まっています。最後に残された問題は、知的財産への理解です。ソフトウェアは、普及することで市場が形成されます。このソフトは、国内数社の製薬メーカーおよび数10箇所の国内外大学・研究機関で用いられています。

医薬品探索研究による創業の加速とコスト低減

ゲノム研究により約2万種類の遺伝子、約10万のタンパク質があると言われますが、実用的な標的は約1,000種類と言われています。既存薬の標的数は約300なので、将来、市場に出回る医薬は3倍に増える可能性があります。開発できる医薬の数は、開発コストと収益で決まるので、この技術による開発コストの低減が、実用化できる医薬品数を増加させることが期待されます。



# 新しい研究と開発の定義

産総研では、経済・社会ニーズへ対応するために異なる分野の知識を幅広く選択、融合、適用する研究(第2種基礎研究)を軸に、「第1種基礎研究」から「製品化研究」にいたる連続的な研究を「本格研究」として推進することを組織運営理念の中核に捉えています。

## 第2種基礎研究を軸に本格研究へ

	定義	活動	成果物
「第1種基礎研究」	未知現象を観察、実験、理論計算により普遍的な理論(法則、原理、定理など)を発見、説明、形成するための研究をいう。	発見・解明	学術論文
「第2種基礎研究」	特定の経済的社会的な必要性(ニーズ)のために、既に確立された複数の理論(法則、原理、定理など)を組み合わせ、観察、実験、理論、計算を繰り返し、その手法と結果に規則性や普遍性のある知見および目的を実現する具体的道筋を導き出すことをいう。	融合・適用	手法論文 特許 実験報告書 データベース
「製品化研究」	第1種基礎研究、第2種基礎研究および実際の経験から得た成果と知識を利用し、発明された新しい材料、装置、製品、システム、工程、サービスの事業化可能性を工学的かつ社会経済学的アプローチで具体的に検討する。	実用	事業価値