

## in silico によるポリファーマコロジー創薬 In silico polypharmacology in drug discovery and development

### 開催趣旨:

従来の in silico 創薬では、標的蛋白質の立体構造をベースとした Structure Based Drug Design (SBDD) とリガンドベースの Ligand Based Drug Design (LBDD) により、主に単一の蛋白質に対して選択的に作用して機能を制御する化合物の獲得を目指してきた。これに対し、複数の蛋白質との相互作用によりこれらを同時に制御するポリファーマコロジーの重要性が指摘されている。ポリファーマコロジーでは、化合物と複数の蛋白質の膨大な相互作用についての解析が必要とされるため、ChEMBL, PubChem 等の公共データベースを利用することで in silico からの強力なアプローチが可能だと考えられる。本セッションでは、今後も益々発展していくと考えられるポリファーマコロジーについて、話題提供と議論を行っていく予定である。

**モデレーター:** 水口 賢司 Kenji Mizuguchi

医薬基盤研究所 National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

関嶋 政和 Masakazu Sekijima

東京工業大学 Tokyo Institute of Technology

### 1. 計算システム生物学によるポリファーマコロジーへのアプローチと新たな合理的創薬パラダイム

**Computational and systems approaches to polypharmacology and a rational drug discovery paradigm**

水口 賢司 Kenji Mizuguchi

医薬基盤・健康・栄養研究所 National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

これまでの創薬の初期研究は、フェノタイプスクリーニングとターゲットスクリーニング、そしてそれぞれを補助するインシリコ手法としてリガンドベース医薬品設計 (ligand-based drug design; LBDD) と構造ベース医薬品設計 (structure-based drug design; SBDD) を中心的な枠組みとしてきた。しかし、ゲノム科学とハイスループット技術の進展に伴い、薬効・毒性に関係する多様で大量の実験データの利用が可能となり、従来型の枠組みは変革を迫られている。本講演では、この状況を概観し、単に LBDD と SBDD の組み合わせを越えた計算システム生物学的アプローチを提唱することで、インシリコによるポリファーマコロジーへの取り組み、さらには新たな創薬パラダイム構築へ向けた話題提起としたい。

### 2. データマイニングとしての多重標的相互作用解析

**Multi-target interaction analysis as data mining**

瀧川 一学 Ichigaku Takigawa

北海道大学 Hokkaido University

医薬品化合物の臨床有効性や安全性は個々の標的に対する作用のみではなく、生体内に存在する多数のタンパク質に対する横断的な活性プロファイルによって規定される。近年増加する臨床試験の後期ステージでの Attrition の主要因が不十分な臨床有効性および不十分な臨床安全性 (毒性) であることを背景にこうした認識が高まり、特定の標的にできるだけ強い選択性を持つ化合物を設計してきた従来型の方針は転換を迫られてきた。特に、治療薬が強く望まれているがんや中枢神経系の疾患など複雑な多因子性疾患の治療においてはこの多重標的性が鍵となると考えられている。ただし、ただ多数の標的に作用するだけでは毒性や副作用を生じるだけであるし、単一の標的のみへの作用では効率が不十分に成り得る。有効な医薬品設計のためには適切な選択的標的セットへの活性プロファイルの理解と特定の多重選択性を発現させるための分子特徴の理解が重要となる。そのため、生物活性を発現する化合物と生体内タンパク質の網羅的な多対多の相互作用データと個々の分子特徴データの統合的解析に基づき、多重標的性のプロファイリングや予測のためのデータマイニング手法が研究されるようになった。この一例として、我々のグループで行った大規模な低分子化合物とタンパク質の一次情報に基づく網羅的な多重標的相互作用プロファイリングに関する研究事例を紹介する。

### 3. ポリファーマコロジー的アプローチに基づく機械学習を用いた薬剤副作用予測

#### Adverse effect prediction by random forests model using polypharmacological profile of a small compound

佐藤 朋広 Tomohiro Sato

理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター RIKEN, Center of Life Science Technologies

1990年代以降、薬剤-タンパク質間相互作用を単一の標的タンパク質にとどまらずプロテオーム全体に対して網羅的に解析するポリファーマコロジーのコンセプトが注目を集め、複数標的薬の作用機序の理解、ドラッグリポジショニングなど複数の分野に応用されている。本講演では、オフ-ターゲット相互作用に起因する薬剤副作用に着目し、機械学習を用いて低分子化合物-タンパク質間相互作用を網羅的に予測することでポリファーマコロジーに基づいて薬剤副作用の予測を行う新規手法、及び、構築された副作用予測モデルを解析することで逆に副作用の原因となるタンパク質を予測する試みについて紹介する。本講演が、実際の創薬におけるポリファーマコロジーの応用可能性や、それに向けて今後どのようなデータ必要となるかなどについての議論の一助となることを期待している。