

創薬の加速化を目指したインシリコ予測
～若手研究者が拓く新時代～
Accelerating drug discovery through in silico prediction

開催趣旨:

多くの研究分野で安全性に関する重要性が急速に高まっており、化学構造から生理活性や毒性を予測する研究への期待や役割が急速に拡大している。本セッションでは、若手研究者による、これまで困難とされてきた創薬や安全性の課題の解決を目指す挑戦的な研究を中心に議論を深めたい。なお、本セッションは計算毒性学研究会と若手の会の協賛として開催する。

モデレーター: 曾根 秀子 Hideko Sone

横浜薬科大学

Yokohama University of Pharmacy

渡邊 怜子 Reiko Watanabe

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所

National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

1. P-glycoprotein 輸送能を考慮した中枢移行性予測

渡邊 怜子 Reiko Watanabe

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所

National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

薬物の中枢移行には、脳毛細血管内皮細胞 (BCEC) から構成される血液脳関門に発現する複数のトランスポーターが関与しており、P-glycoprotein (P-gp) は最も重要なトランスポーターの一つとして知られている。本発表では、P-gp 輸送能・脳ホモジネート結合率・血漿タンパク結合率を予測する in silico モデルを構築し、BCEC における P-gp 輸送能を考慮した脳-血漿中薬物濃度比 (K_p, brain) および脳-血漿中非結合型薬物濃度比 ($K_p, \text{uu, brain}$) を構造情報から予測し、ラットの実験データを用いて検証した結果を報告する。

2. 生物学的メカニズムに基づいた薬剤性肝がん誘発薬物予測モデルの構築と評価

黒崎 宏太 Kota Kurosaki、植沢 芳広 Yoshihiro Uesaw

明治薬科大学 医療分子解析学研究室

Department of Medical Molecular Informatics, Meiji Pharmaceutical University

薬剤性肝障害(DILI)は医薬品の市場撤退の最も一般的な理由の1つである。近年、ビッグデータと人工知能を活用し、DILI 誘発薬物のスクリーニングを達成するニーズが大きい。しかし、薬物の肝毒性評価が困難であることから、DILI 予測のためのデータセットの構築が課題とされてきた。また、薬物への暴露から DILI 発症に至る、「分子」と「アウトカム」間のメカニズムのギャップを埋めるために、生物学的メカニズムに基づいた DILI 予測モデルを構築することが望ましい。本発表では、有害事象ビッグデータを応用し、薬剤性肝がん誘発薬物の評価・アノテーション手法、及び薬物の誘発する生物学的イベントを介した in silico 予測手法を提案するとともに、その毒性発現メカニズムを解釈する試みについて述べる。

3. Mpro の阻害予測を目指した構造記述子の検討と課題

江崎 剛史 Tsuyoshi Esaki

滋賀大学 Shiga University

薬の化学構造と生理活性の関係性を見出す研究への期待は大きく、その研究効率を高めて有効な化合物を見出すために、計算科学手法が広く使われるようになってきた。2020年より世界を震撼させている新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の治療薬の開発も同様に、計算科学を用いた候補化合物の探索が行われおり、メインプロテアーゼ (Mpro) の立体構造と阻害試験の結果が公開されている。そこで、Mpro の阻害に有効な構造特徴量を見出すため、複数の Fingerprint を適用して阻害性との相関解析の検討を行った。本講演では、その結果と課題を合わせて報告する。