

インタープロテイン (IP) が蛋白質間相互作用 (PPI) 阻害薬の探索を目的とした共同研究をヤンセンバイオテック・インクと開始

製薬企業における大きな問題点の一つは研究開発 (R&D) の生産性の低さであり、製薬各社が R&D に AI を導入するのは生産性を改善するためである。生産性の低さは主に第二相臨床試験の失敗に起因し、phase II attritionとも呼ばれる [1]。第二相臨床試験における失敗要因として、以前は好ましくない薬物動態や予期せぬ毒性が多かったが、最近では有効性の欠如が主たる理由となっている [2]。これらの事実は、創薬 R&D において最も重要な因子はコンセプトの妥当性であり、特に、創薬標的およびリガンド結合部位の選定を吟味しなければならないことを示している。さらに、選定した化合物が、提案した結合部位に想定した結合ポーズで結合しているということも重要なポイントである。AI に基づく創薬探索を行っているほとんどのバイオテックは安全性や薬物動態も包括的に考慮した上で新規臨床候補化合物の選定をサポートしているが、インタープロテインは上記のポイントも考慮し、敢えてヒト標的蛋白質に対する結合ポーズ、結合親和性や阻害活性を注意深く評価している。

上記の基本コンセプトを踏まえ、インタープロテインは新たに AI を導入した活性予測システムを構築し、AI-guided INTerprotein's Engine for New Drug Design (INTENDD[®]) と名付けた。AI-guided INTENDD[®] は、基盤となる技術として高い確度で多くの高活性ヒット化合物を見出してきた INTENDD[®] をベースとしている。その特徴は現在ほとんどのシステムで汎用されている結合エネルギーに依存した方法ではなく、最終的な化合物選定において結合メカニズムを考慮し、(ユニバーサルなアルゴリズムではなく) 標的毎に個別のアルゴリズムで活性化合物を提案することである [3]。

現時点における主な AI ベースの創薬探索技術と AI-guided INTENDD[®] を比較した際の主な違いを表 1 に示した。AI-guided INTENDD[®] のアプローチは純粋に蛋白質の構造に依存したものであり、事前に活性化合物に関する情報がなくても新しい基本骨格を持った活性化合物を選定することができる。機械学習を行う場合、通常、活性化合物の全体構造や部分構造を 2 次元の情報として (画像情報的に) 利用するケースが多いが、を AI-guided INTENDD[®] の場合、2 次元の情報は一切使用せず、原子レベルの精密な 3 次元情報のみを使用する。また、学習データの基本セットである特徴量が非常に独創的なデータ前処理法によって生み出され、これがスーパーコンピュータを使用せずとも短期間で機械学習および化合物活性予測を実行できるという高いパフォーマンスに寄与している。化合物の活性予測は通常 2 クラスハ

の分別（ある閾値を設定し、all or none 的に分別する）がほとんどであるが、AI-guided INTENDD[®]では活性濃度の桁数に基づいた 8 クラスへの分別が可能である。臨床候補化合物の選定においては、自由結合エネルギーの 2 成分であるエンタルピーとエントロピーのバランスの良い化合物が求められるが、AI-guided INTENDD[®]ではそのような化合物の活性を正確に予測することができる。さらに、AI-guided INTENDD[®]は、蛋白質間相互作用（PPI）やユビキチン・プロテアソーム系 [4] や蛋白質間相互作用（PPI） [5] などチャレンジングな標的に対しても適応が可能であり、既に種々の事例においてその有用性が示されている。

表 1. 現在使用されている主な AI 駆動型創薬探索技術と AI-guided INTENDD[®]との相違点

比較のポイント	現行の主な技術	AI-guided INTENDD
AI を使用する主な目的	リード化合物創成/最適化に向け、活性、安全性、毒性の観点から包括的に支援	リード化合物創成/最適化に向けた高活性化合物の同定
活性予測のためのアプローチ	活性リガンド依存または蛋白質構造依存の混合型	純粋な蛋白質構造依存型
学習データの特徴	主にリガンドの 2 次元レベルの部分構造情報（一部では 3 次元レベルの情報も利用）	原子レベルの精密な 3 次元情報（独創的なデータ前処理法によって生み出されたユニークな特徴量を含む）
結合自由エネルギー（エンタルピーとエントロピーのバランス）の考慮	明確な報告は見当たらない	エンタルピーとエントロピーのバランスの良い化合物の活性を正確に予測
予測クラス数	2 クラス	8 クラス
得意とする標的	PPI 以外（酵素など）	PPI

このような状況下において、インタープロテインとジョンソン・エンド・ジョンソン傘下 Janssen Pharmaceutical Companies の一つである Janssen Biotech Inc. (Janssen)は、非公開のチャレンジな標的に対する阻害薬を同定するための共同研究を開始することを決定した。この共同研究はある特定の蛋白質間相互作用（PPI）標的（自己免疫疾患領域）を狙ったものであり、ジョンソン・アンド・ジョンソン・アジア・パシフィック・イノベーション・センターの仲介により契約を締結した。

この契約において、Interprotein と Janssen は Janssen の優れた創薬技術とインタープロテインの基盤技術である INTENDD[®]/AI-guided INTENDD[®]融合させることによって、新規骨格かつ高活性を有する化合物を同定することを目的として共同研究を進める（インタープロテインの web site の News Release を参照）。本契約に関するこれ以上の詳細は開示されていない。

インタープロテインは現在、日本ですぐに購入することが可能な約 1000 万個の化合物を中心に *in-silico* screening を行っているが、これまでの経験から推定すると、ヒット化合物の活性は良くても 100 nmol/L 程度である。リード創製/最適化をさらに効率的に進めるためには、できるだけ速やかに、より高活性な化合物を含むライブラリにアプローチしなければならないが、そのような化合物を含むライブラリは極めて稀である。このような課題に対する取り組みの一つとして、AI を用いたバーチャル化合物の評価を進めている。そのソースとしては、例えば、特許に記載されているが、実際の活性は明記されていないもの、共同研究パートナーの合成化学者がデザインしたものの合成されていないもの、化合物提供会社のバーチャル化合物などが考えられる。レイモンドは、化合物を構成する原子数を 17 個に限定した時、創薬に適した部分構造の数は 1664 億に達すると報告している [6]。インタープロテインの画期的なデータ前処理法やそれに基づくユニークな特徴量が（スーパーコンピュータを使わずに）短時間で多くの高活性化合物の同定ならびに創薬 R&D の生産性の改善に貢献することを期待している。

- [1] Patel, D. D., Antoni, C., Freedmen, S. J., Antoni, C., Freedman, S. J., Levesque, M. C., and Sundry, J. S. (2017) *J. Allergy Clin. Immunol.*, **140**, 685-687.
- [2] Harrison, R. K. (2016) *Nat. Rev. Drug Discov.*, **15**, 817-818.
- [3] Komatsu, H., Tanaka, T., and Matsuzaki, T. (2019) *Medical Science Digest*, 45, 225-231.
- [4] 内藤幹彦, 小松弘嗣 (2020) *日薬理誌*, in press.
- [5] Komatsu, H., Ikeda, K., Tanaka, T., and Matsuzaki, T. (2019) *J. Biol. Macromol.*, **19**, 5-19.
- [6] Klebe, G. (2015) *Nat. Rev. Drug Discov.*, **14**, 95-110.

インタープロテイン株式会社 小松 弘嗣、池田 健、田中 剛史、松崎 尹雄、細田 雅人