

創薬を指向した *in silico* 消化管吸収

京都大学大学院薬学研究科 山下 富義

1. はじめに

1980年代後半よりコンビナトリアルケミストリーやハイスループットスクリーニングが注目を集めるようになり、医薬品探索研究は「勘と経験」から「自動化による大量処理」へと大きく変貌した。これらの技術革新によってヒット／リード化合物の発見は非常に加速したが、必ずしも承認医薬品数はそれほど増加しておらず、開発段階における成功確率の向上が大きな課題となっている。

薬物動態は、医薬品の有効性および安全性と密接に関わる重要な問題であり、医薬品開発中止理由の大きな割合を占めている。特に、投与の簡便さ、製剤開発の経済性などを考慮すれば経口薬としての開発が望ましく、薬物のバイオアベイラビリティは重要な問題となっている。上述のように探索合成される化合物の数が爆発的に増加した現状において、“fail early, fail cheap”が医薬品開発研究の基本コンセプトとして定着しつつあり、マイクロプレートを利用した *in vitro* 迅速アッセイシステムを用いて、薬物動態特性をできるだけ探索研究早期、すなわちリード発見やリード最適化段階で行うようになってきた。しかしながら、一方、化合物合成の時間、コスト、労力を考えると、未然に薬物動態特性を予測してライブラリー設計に反映させることが理想的であり、薬物動態予測に関する研究が現在活発に行われている。本発表では、演者らの研究成果を中心に、これまでに行われてきた消化管吸収予測に関する研究を紹介するとともに、今後の方向性について議論したいと思う。

2. 吸収動態特性に関する予測モデルの開発

薬物の消化管吸収は、大きくは固形剤からの薬物の溶出過程と分子状態になった薬物の膜透過過程からなると考えられる。これまで行われてきた *in silico* 消化管吸収研究と呼ばれているものの多くは、これらの吸収過程を、化合物の化学構造を基本として予測するモデルを開発するものがほとんどである。また、最近では吸収過程に関与するトランスポーターに関する構造活性相関(QSAR)モデルも開発が進められている。

医薬品の QSAR 研究は、60年代後半の Hansch & Fujita の研究¹⁾に端を発し、リード最適化を目的とした創薬研究に広く用いられてきた。これらの QSAR 研究では、置換基構造と活性との関係を物理化学的に解析し、優れた化合物の構造を論理的に導き出すことが試みられてきた。しかしながら、ライブラリー設計支援を目的とした薬物動態予測においては、化合物全般を対象として広く適用可能な汎用性の高いモデルを構築することが不可欠である。通常、このようなモデル化においては、化合物の2次元あるいは3次元構造に基づいて分子記述子と呼ばれる変数に数量化し、これを説明変数として目的変数となる動態特性との間の多変量解析が行われる。最近では、説明変数の組み合わせを最適化するために遺伝的アルゴリズムを

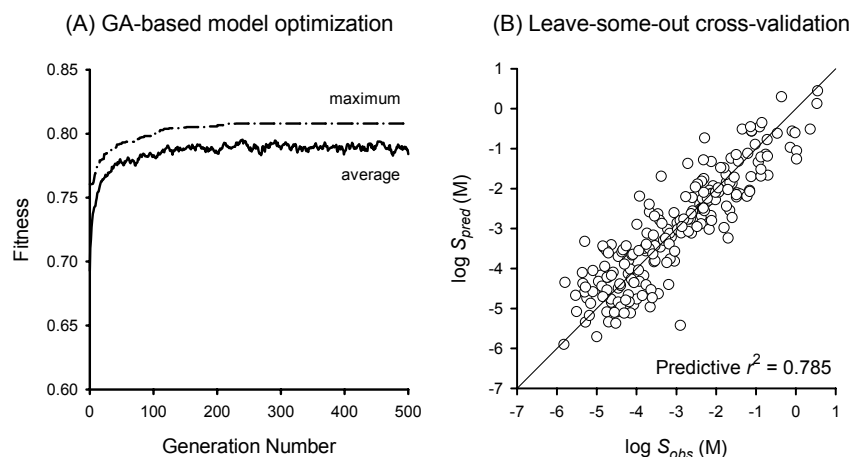


図1 遺伝的アルゴリズムを利用した薬物の溶解度予測モデルの最適化²⁾. トポロジカルインデックスを分子記述子として部分最小二乗法によりモデル化を行った.

利用したり、多変量解析にニューラルネットワークやサポートベクトルマシンのような非線形解析が利用されることが多くなってきた。我々のグループは、これまでに、薬物消化管吸収を支配する溶解度²⁾および消化管膜透過性³⁾、薬物相互作用に重要な薬物代謝酵素 CYP3A4⁴⁾の QSAR 解析を行った。ここでは、化合物の2次元構造式から高速かつ一意に計算可能なトポロジカルインデックスを分子構造記述子として選び、遺伝的アルゴリズムによる組み合わせ最適化を行うことによって、予測精度のよい部分最小二乗モデルを構築することに成功した。Fig. 1 には、210種類の化合物の溶解度に対して遺伝的アルゴリズムによる予測モデル開発を行った結果を示し、モデルの予測性を確認した結果を示す。また、消化管上皮モデルとして汎用される Caco-2細胞透過性については実験室間での乖離が大きいためモデリングが困難であるが、我々は、データスケールを効果的に行ってデータセット間に共通の潜在因子を構造活性相関モデリングする方法を開発し、大規模な Caco-2データの解析にも成功している⁵⁾。

3. 経口医薬品としてのドラッグ・ライクネスの解析

Lipinski ら⁶⁾は、World Drug Index データベースを元にして経口医薬品となり得る化合物が具備する構造的特徴を整理し、脂溶性、分子量、水素結合供与能、水素結合受容能に関する”rule of 5”を提唱した。これを契機として、薬物動態特性とりわけ薬物吸収に関するドラッグ・ライクネスの研究が数多く行われるようになった。データ可視化技術は、データを視覚的に表現し、ヒトの脳が持つパターン認識能力を活用してデータ内に潜むパターンの発見を助ける方法であり、ドラッグ・ライクネスを考える上で強力なツールとなる。例えば、クラスタリングや主成分分析などの多変量解析で得られたデータを可視空間にマップすることが行われている。我々は、化合物特性空間を低次元写像して3次元可視空間にする新しいアルゴリズムを考案した。これは、多次元データでの識別力をできるだけ損失しないように3次元データに写像する方法である。本方法を用いて、経口投与でも有効な医薬品が化合物特性空間で占める位置を可視化したところ、全体空間の約1/12の空間に局在することが示された(図2)。

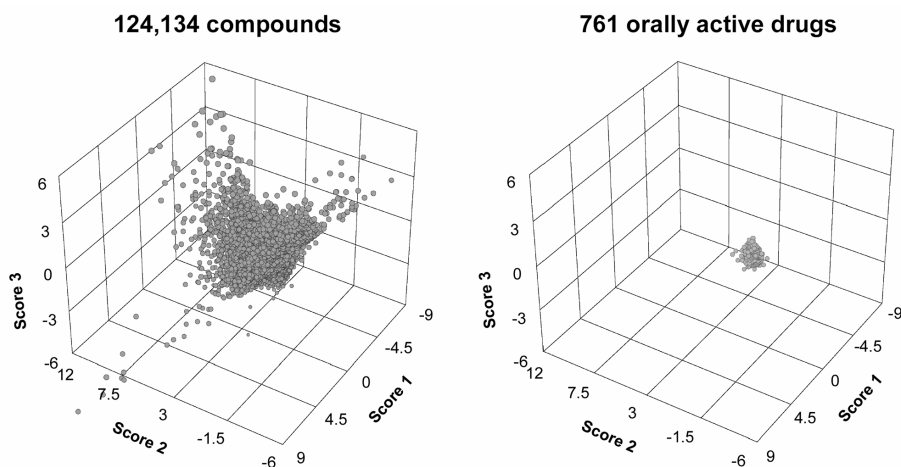


図2 経口投与薬を識別するための化合物空間の可視化. トポロジカルインデックスからなる属性空間を元に, 識別力の損失を最小限に留めながら3次元空間に写像した.

4. 今後の展望

以上の内容は, あくまで消化管吸収に関連する因子の構造活性相関モデリングであり, 得られたモデルにおいて個々に基準を設け, 大規模バーチャルライブラリーをスクリーニングするための利用を想定したものである. しかしながら, 薬物の消化管吸収を動的に予測し, さらには製剤設計への応用などを考えると, 各因子を統合したモデルの確立が不可欠となる. GastroPlus (Simulation Plus 社) や IDEA (NaviCyte 社) などの統合シミュレータも既に市販されているが, 従来の生理学的薬物速度論モデルのレベルを超えておらず十分とは言い難い. すなわち, これまでの薬物動態モデルでは, 投与された薬物だけが動的な振る舞いをし, システムとしての生体には全くそのダイナミクスを考えていない点に問題がある. 最近, システム生物学が注目を集め, 大規模生体機能シミュレーションへの取り組みがなされるようになってきた. 薬物動態学の究極の目標は, 生体システムに投入された生体異物(薬物)のシステムダイナミクスを理解することである. そのためには従来の枠組みを超えた新しい薬物動態予測研究のあり方が必要であろう.

参考文献:

- 1) Fujita T, Hansch C, J Med Chem, 10: 991-1000 (1967).
- 2) Wanchana S, et al., Pharmazie, 57: 127-129 (2002).
- 3) Yamashita F, et al., J Pharm Sci, 91: 2230-2239 (2002).
- 4) Wanchana S, et al., Pharm Res, 20: 1401-1408 (2003).
- 5) Yamashita F, et al., J Chem Inf Comput Sci, 42: 408-413 (2002).
- 6) Lipinski CA, et al., Adv Drug Del Rev, 23: 3-25 (1997).