

論 説

顧みられない熱帯病に対するIT創薬の現状

石田貴史, 秋山 泰, 関嶋政和
大野一樹, 折田正弥

目 次

第1章. 背景	
第1章 第1節. 顧みられない熱帯病の現状	
第1章 第2節. NTDsの代表例(1): アフリカ睡眠病	
第1章 第3節. NTDsの代表例(2): デング熱/デング出血熱	
第1章 第4節. IT技術を活用した創薬の現状	
第2章. NTDs分野におけるIT創薬	
第2章 第1節. 標的分子のデータベース	
第2章 第2節. 蛋白質-蛋白質間相互作用予測	
第2章 第3節. 活性化化合物からの標的分子予測	
第2章 第4節. インシリコドラッグリポジショニング	
第3章. 考察	
第3章 第1節. 創薬情報の収集, 統合のためのIT技術	
第3章 第2節. 創薬の予測技術のためのIT	
第3章 第3節. 創薬のコミュニケーション, 協働のためのIT	
第4章. 結論	

第1章. 背 景

第1章 第1節. 顧みられない熱帯病の現状

顧みられない熱帯病 (Neglected Tropical Diseases; NTDs) とは, 熱帯地域を中心に蔓延しているが, これらの地域の所得水準の問題などから新薬開発の対象となりにくい寄生虫感染症, 細菌感染症のことである。NTDs患者はアジア・アフリカ・中南米などの途上国を中心に10億人以上と推定され, 毎年50万人以上が命を落している。つまり, NTDsは途上国の保健医療, 貧困問題という地球規模課題の一つである。

従来, 3大感染症 (エイズ, マラリア, 結核) と比較すると, NTDsに対する関心・対策は充分でなかったが, 1997年のG8北海道洞爺湖サミット首脳宣言 (橋本イニシアチブ) を契機として¹⁾, NTDsへの関心が高まり, 様々な対策を取られるようになってきた。現在, 世界保健機関 (World Health Organization; WHO) は, 表1の17の疾患群をNTDsとしてとらえ, 疾患

1) Working Group on Global Parasite Control (1998) The global parasite control for the 21st century. Government of Japan.

2) http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/ (2013年9月1日確認)

毎に対策を講じている²⁾。

同じ NTDs の対策と言っても、衛生環境の改善で解決できたり、既に医薬品は存在しており、その供給が問題になっていたり、治療ではなく、蚊帳の配布等の予防的措置が重要であるケースもある。治療薬開発が抜本的な対策として必要とされている NTDs としては、アフリカ睡眠病、デング熱/デング出血熱等があり、次節以降で紹介する。

表 1 WHO の定める 17 種類の顧みられない熱帯病 (NTDs)

種類	英語名	日本語名
1	Dengue	デング熱
2	Rabies	狂犬病
3	Trachoma	トラコーマ
4	Buruliulcer	ブルーリ潰瘍
5	Endemic Treponematoses (including yaws)	トレポネーマ感染症 (イチゴ腫含)
6	Leprosy	ハンセン病
7	Chagas diseases (American trypanosomiasis)	シャーガス病 (アメリカトリパノソーマ)
8	Human African trypanosomiasis (sleeping sickness)	アフリカトリパノソーマ (睡眠病)
9	Leishmaniasis	リーシュマニア症
10	Cysticercosis	囊尾虫症
11	Dracunculiasis (guinea-worm diseases)	メジナ虫症 (ギニア虫症)
12	Echinococcosis	包虫症
13	Foodborne trematode infections	食物媒介吸虫類感染症
14	Lymphatic filariasis (elephantiasis)	リンパ系フィラリア症 (象皮病)
15	Onchocerciasis (river blindness)	オンコセルカ症 (河盲症)
16	Schistosomiasis (bilharziasis)	住血吸虫症 (ビルハルツ住血吸虫)
17	Soil-transmitted helminthiasis (intestinal parasitic worms)	土壌伝播寄生虫症 (腸内寄生虫)

第 1 章 第 2 節. NTDs の代表例 (1) : アフリカ睡眠病

アフリカ睡眠病は、トリパノソーマ原虫を病原体とし、サハラ砂漠以南の地域で流行している熱帯感染症である³⁻⁴⁾。トリパノソーマ原虫はツェツェバエが媒介するが、病原体の種類によりガンビア型トリパノソーマ症とローデシア型トリパノソーマ症の 2 つの病型がある。ガンビア型トリパノソーマ症は、*Trypanosoma brucei gambiense* が病原体である。この病型では、発熱や頭痛の風邪症状が数年続く。この間にトリパノソーマ原虫は血液を伝わってリンパ節に広がり、最終的には中枢神経に侵入する。トリパノソーマ原虫が中枢神経に侵入すると、患者は脳炎を起こして昏睡状態におちいり、死亡する。一方、ローデシア型トリパノソーマ症は *Trypanosoma brucei rhodesiense* が病原体である。発病して 1 年以内で死亡することが多

3) Robert T. et al. State of the Art in African Trypanosome Drug Discovery, *Curr Top Med Chem*, Vol.11, No.10, 2011, 1255-1274.

4) Geldern T. et al. Kinetoplastid Parasites, *Top Med Chem*, Vol.7, 2011, 181-242.

い。アフリカ睡眠病の感染者は 30～50 万人、毎年新たな患者が 4～5 万人とされている。ウガンダ、スーダン南部を含むサハラ以南のアフリカの 36 カ国で 6,000 万人が感染の危機に晒されているが、診断や治療を受けられるのは 400 万人に満たない。

アフリカ睡眠病に対する治療薬の効果は、病型、症状によって異なる³⁻⁴⁾。Suramin は stage 1 ローデシア型トリパノソーマ症のみに有効であるが (Stage 1 は中枢神経系に移行する前の症状, Stage 2 は中枢神経に移行後の症状を指す), 副作用が強い Pentamidine は stage 1 のみ有効で, stage 1 ガンビア型トリパノソーマ症の第一選択薬である。Melarsoprol は stage 2 に有効であるが, 5-10% は毒性で死亡する。Nifurtimox / Eflornithine hydrochloride は stage 2 に有効であり, Eflornithine 単剤よりも投与量を減らせるものの, 利便性はかなり低い。以上のように, 現時点では, アフリカ睡眠病については, 全ての病型, 症状に対して有効性, 安全性であり, かつ, 利便性を兼ね備えた治療薬は存在しない。

第 1 章 第 3 節. NTDs の代表例 (2) : デング熱/デング出血熱

デング熱とデング出血熱は, 蚊によって媒介されるデングウイルスが引き起こす感染症である⁵⁾。デング熱は急性発熱疾患であり, デング出血熱は致死性の高い疾患である。両疾患ともにデングウイルスを媒介する蚊が生息可能な熱帯・亜熱帯地域で発生し, 流行しており, その範囲は拡大の一途をたどっている。WHO の直近の推定では年間感染者数は 5,000 万人に達している。このような拡大は熱帯地域の都市化や地球温暖化が影響を与えていると考えられている。

現時点では, デング熱/デング出血熱の治療薬, ワクチンは存在せず, 複数の分子が臨床開発の段階にある⁶⁾。治療薬としては Celgosivir (alpha-glucosidase I 阻害剤) は Singapore General Hospital で Phase I / II 試験を実施している。また, 10 種類を超えるワクチンの臨床試験が進んでいる。最も開発が進んでいるのは Sanofi-Pasteur 社の ChimeriVax - Dengue vaccine であり, 現在, Phase III 試験の段階にある。ただし, ワクチンの効果があった患者の割合は 30% 程度であり, 有効性に課題がある。以上のように, 現時点ではデング熱/デング出血熱に十分な効果を発揮する治療薬・ワクチンは存在しない。

3) Robert T. *et al.* State of the Art in African Trypanosome Drug Discovery, *Curr Top Med Chem*, Vol.11, No.10, 2011, 1255-1274.

4) Geldern T. *et al.* Kinetoplastid Parasites, *Top Med Chem*, Vol.7, 2011, 181-242.

5) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/index.html> (2013 年 9 月 1 日確認)

6) <http://clinicaltrials.gov/> (2013 年 9 月 1 日確認)

第 1 章 第 4 節. IT 技術を活用した創薬の現状

以上に述べたように、いくつかの NTDs については治療薬・ワクチンのニーズが大きく、新薬創出への期待は大きい。図 1 に基礎研究から新薬の承認申請までの流れを示した。研究段階と開発段階に大きく 2 つに分かれ、前者はさらに、基礎研究と非臨床試験に大別される。さらに、基礎研究は、標的探索、Hit 探索、Hit to Lead、Lead 最適化の 4 つのステップに分かれる。一般的に、新薬の創出には膨大な時間と費用が必要と考えられている。例えば、S. M. Paul らの試算によれば⁷⁾、一つの新薬創出するために標的探索の段階で 24 個以上のプロジェクトが必要となり、研究段階に必要な平均的な費用は US \$ 280 M、期間は 5-6 年である (表 2)。NTDs 患者のほとんどは貧困層であり、治療薬の価格は高く設定できない以上、新薬開発のコスト削減は不可欠である。

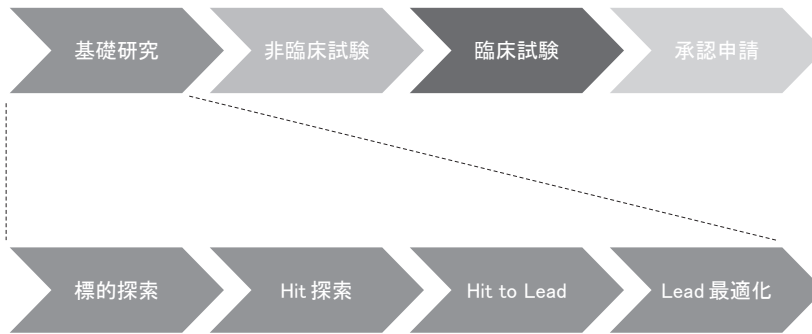


図 1：新薬の創出のプロセス

表 2 新薬創出に必要なコスト⁷⁾

項目	標的探索	Hit to Lead	Lead 最適化	非臨床試験
成功確率	80%	75%	85%	69%
上市 1 個に必要なプロジェクト数 (a)	24.3	19.4	14.6	12.4
1 プロジェクトあたりの費用 (b)	\$1M	\$2.5M	\$10M	\$5M
上市 1 個に必要な各段階の費用 (a × b)	\$24M	\$49M	\$146M	\$62M
期間	1y	1.5y	2y	1y

そこで、NTDs 治療薬の研究開発の中で IT 創薬に期待が集まっている。IT 創薬とは、IT 技術を活用した効率的な創薬を意味する。特に、標的探索、Hit 探索、Hit to Lead 研究にお

7) Paul S. M. *et al.* How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge, *Nat Rev Drug Discov*, Vol.9, 2010, 203-214.

いて、IT 創薬によるコストの削減効果が期待されている。

第 2 章. NTDs 分野における IT 創薬

第 2 章 第 1 節. 標的分子のデータベース

創薬の標的探索の段階において、IT 技術は様々なプロセスで活用されている。特に、IT 技術は生命現象に関わる膨大な情報を収集し、統合し、関連付ける際に、大変に有用であり、バイオインフォマティクスの研究者は疾患、病原体のデータベースを構築し、公開している。本節では NTDs に関わる標的分子のデータベースについて紹介したい。

TriTrypDB

TriTrypDB は、キネトプラスチド寄生原虫のゲノムスケールのデータを収集した統合データベースである⁸⁻⁹⁾。TriTrypDB は Eukaryotic Pathogen Bioinformatics Resource Center (EuPathDB.org) により開発されており、ゲノムアノテーション、ファンクショナルゲノムの情報を付加し、世界中の研究者が活用できるようになっている。TriTrypDB には、*Leishmania braziliensis*, *L. infantum*, *L. major*, *L. tarentolae*, *Trypanosoma brucei* and *T. cruzi* のデータが格納されており、それらのデータを非常に優れたシステムで効率的に検索することができる。また、各遺伝子のページにユーザーコメントを記載することができ、最新の知見を研究者コミュニティ内で共有することができる。

EuPathDB

EuPathDB は、11 種類の真核生物の病原体のゲノムとゲノム機能のデータベースである¹⁰⁻¹¹⁾。その 11 種類の病原体は、*Acanthamoeba*, *Annacaliia*, *Babesia*, *Crithidia*, *Cryptosporidium*, *Edhazardia*, *Eimeria*, *Encephalitozoon*, *Endotrypanum*, *Entamoeba*, *Enterocytozoon*, *Giardia*, *Gregarina*, *Hamiltosporidium*, *Leishmania*, *Nematocida*, *Neospora*, *Nosema*, *Plasmodium*, *Theileria*, *Toxoplasma*, *Trichomonas*, *Trypanosoma*, *Vavraia*, *Vittaforma* である。先ほど紹介した TriTrypDB はその傘下にある。EuPathDB は US National Institutes of Health (NIH) の資金援助の下、Bioinformatics Resource Center

8) <http://tritrypdb.org> (2013 年 9 月 1 日確認)

9) Aslett M. *et al.* TriTrypDB: a functional genomic resource for the Trypanosomatidae. *Nucleic Acids Res*, Vol.38, 2010, D457-462.

10) <http://eupathdb.org> (2013 年 9 月 1 日確認)

11) Aurrecochea C. *et al.* EuPathDB: a portal to eukaryotic pathogen databases. *Nucleic Acids Res*, Vol.38, 2010, D415-419.

(BRC) で開発されている。

TDR Target DB

The TDR Targets Database は, NTDs の病原体にフォーカスし, 創薬の標的分子の同定と優先順位付けを実施できるシステムである¹²⁻¹³⁾。本データベースの開発は, Universidad Nacional de San Martín (UNSAM), University of Pennsylvania (UPENN), University of Washington (UW) を中心に進められている。このデータベースにはゲノム情報, ゲノムの機能情報, 文献情報が記載されている。また, 化合物の構造情報, 生物活性情報にもリンクされるとともに, 化合物検索, 化合物の可視化できるツールを整備されている。

iINTRODB

『iINTRODB』(読み方: イントロ・ディービー) は, 東工大のスーパーコンピュータ

The screenshot shows the iINTRODB interface for a genome-wide target list of *Leishmania major*. It includes search filters for ChEMBL, Structure, Protozoa, Phenotype, and Mammal, along with a keyword search and a 'change settings' button. Below the filters, it displays '529 proteins matched / 8411 proteins in total' and a table of results.

GeneDB ID	Protein name	ChEMBL Hit	ChEMBL E-value	ChEMBL #compounds	PDB e-value (BLASTP)	PDB coverage (BLASTP)	Trypanosoma cruzi	Trypanosoma brucei	RIT-seq
Lmf1_01_0030	carboxylase, putative	CHEMBL1641351	1e-112	1	0	0.99	1e-131	1e-134	1-1-1-1
Lmf1_01_0220	thioredoxin, putative	CHEMBL5422	3e-06	112	3e-45	0.92	7e-51	4e-46	1-1-1-0
Lmf1_01_0450	alpha/beta-hydrolase-like protein	CHEMBL1697663	7e-29	2	1e-131	0.93	9e-56	7e-54	no info.
Lmf1_01_0650	mitochondrial processing peptide beta subunit, putative	CHEMBL1293287	0.0002	589	5e-68	0.89	0	0	1-1-1-0
Lmf1_01_0770	eukaryotic initiation factor 4a, putative	CHEMBL5553	4e-53	42	1e-156	0.93	0	0	0-0-0-0
Lmf1_01_0780	eukaryotic initiation factor 4a, putative	CHEMBL5553	4e-53	42	1e-156	0.93	0	0	0-0-0-0
Lmf1_02_0020	histone H4	CHEMBL5876	1e-33	3	9e-34	0.85	8e-49	5e-50	0-0-1-0
Lmf1_02_0040	aminoglycosidase P1, putative; metallo-peptidase, Clan M0, Family M24	CHEMBL3782	1e-143	90	1e-144	0.96	0	0	1-1-1-0
Lmf1_02_0360	casein kinase II, alpha chain, putative	CHEMBL1075255	1e-107	1	3e-96	0.84	1e-145	1e-151	1-1-1-1
Lmf1_02_0670	mitochondrial carrier protein, putative	CHEMBL2173	3e-06	26	3e-07	0.84	1e-132	1e-118	1-1-1-1
Lmf1_03_0200	delta-1-pyrroline-5-carboxylate dehydrogenase, putative	CHEMBL3579	8e-43	0	1e-172	0.96	1e-140	0	no info.
Lmf1_03_0210	protein kinase, putative	CHEMBL2336	3e-52	252	2e-52	0.87	1e-179	1e-172	no info.
Lmf1_03_0540	2S5 protease regulatory subunit, putative; serine peptidase, Clan S3, family S16, putative	CHEMBL1075145	2e-60	191	1e-172	0.96	0	0	no info.
Lmf1_03_0570	quinone oxidoreductase, putative	CHEMBL4332	3e-24	261	5e-59	0.96	1e-128	4e-09	1-1-1-1
Lmf1_04_0010	calcium-translocating P-type ATPase	CHEMBL4693	0	20	0	0.96	0	0	others
Lmf1_04_0020	hypothetical protein, conserved	CHEMBL5890	2e-11	7	2e-11	0.80	3e-64	2e-58	1-1-1-1
Lmf1_04_0340	ADP-ribosylation factor, putative	CHEMBL5987	3e-40	1	2e-41	0.98	8e-40	4e-30	1-1-1-1
Lmf1_04_0480	ADP-ribosylation factor, putative	CHEMBL5985	1e-70	3	2e-70	0.99	1e-101	2e-99	others
Lmf1_04_0580	spermidine synthase	CHEMBL5803	9e-74	28	1e-129	0.99	1e-134	1e-137	0-0-1-0
Lmf1_04_0680	ubiquitin-conjugating enzyme e2, putative	CHEMBL6089	6e-73	1567	2e-72	0.98	6e-85	5e-81	others
Lmf1_04_0960	adenylate kinase, putative	CHEMBL4925	1e-44	0	3e-47	0.85	6e-85	4e-81	others
Lmf1_04_1160	unspecified product	CHEMBL2263	3e-90	48	1e-91	0.91	1e-156	1e-153	1-1-1-1

図 2 iINTRODB の画面

12) <http://tdrtargets.org> (2013年9月1日確認)

13) Magariños M. P. et al. TDR Targets: a chemogenomics resource for neglected diseases, *Nucleic Acids Res.*, Vol.40, 2012, D1118-D1127.

TSUBAME と IT 技術, 東大の豊富な寄生原虫に関する遺伝学的, 生物学的な知識・知見, アステラス製薬の創薬研究に関する知識・知見を融合し, 完成させた世界初の NTDs 創薬研究向け統合データベースである¹⁴⁾。本稿の筆者の秋山, 石田が中心となり開発を行っている。iNTRODB には NTDs の原因病原体トリパノソーマ科寄生原虫の全遺伝子情報 (約 27,000 件), 蛋白質構造情報 (約 7,000 件), 関連化合物情報 (約 100 万件) が格納されている。前述のデータを単に統合しただけでなく, 医薬品研究において創薬標的候補として優れているか否かの判定に必要な情報が容易に得られるよう, 「創薬」のための目線から設計されている。

以上, NTDs 分野の標的分子のデータベースについて紹介した。いずれのデータベースも全ての研究者に無料で公開されており, 世界中の研究者の標的探索を支援, 加速している。

第 2 章 第 2 節. 蛋白質-蛋白質間相互作用予測

創薬の標的探索に活用される IT 技術の代表例の一つに, 蛋白質-蛋白質間相互作用予測がある。細胞の機能は細胞内に存在する多数の蛋白質の相互作用により発揮されており, 蛋白質-蛋白質間相互作用が創薬標的と考えられるようになってきている。蛋白質-蛋白質間相互作用を実験により網羅的に解明するためには膨大な時間が必要である。そのため, IT 技術による蛋白質-蛋白質間相互作用予測に注目が集まっている。蛋白質-蛋白質間相互作用予測は配列ベースの方法と立体構造ベースの方法に 2 つに大別される。

配列ベースの蛋白質-蛋白質間相互作用予測

配列ベースの蛋白質-蛋白質間相互作用予測の基本的なコンセプトを図 3 に示した。蛋白質 A が蛋白質 A' と類似性が高く, 蛋白質 B が蛋白質 B' と類似性が高く, かつ, 蛋白質 A' と蛋白質 B' が相互作用する時, 蛋白質 A と蛋白質 B は相互作用する可能性が高い。つまり, 既

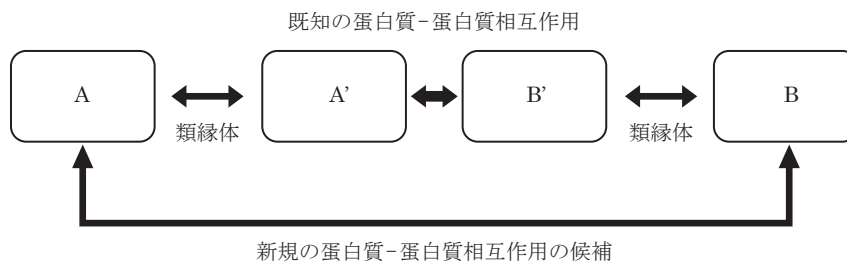


図 3 : 配列ベースの蛋白質-蛋白質間相互作用予測の基本コンセプト

14) <http://www.bi.cs.titech.ac.jp/introdb/> (2013 年 9 月 1 日確認)

知の蛋白質-蛋白質の相互作用情報があれば、配列相同性を計算することで、相互作用を予測できる可能性がある。

例えば、配列ベースの蛋白質-蛋白質間相互作用予測を NTDs の病原体に適応している例として以下のような報告がある。Rezende AM らは、既存の蛋白質-蛋白質相互作用情報を収集し、トリパノソーマ科寄生原虫のゲノムとの配列相同性検索から、約 4-5 万個の蛋白質-蛋白質相互作用を予測した¹⁵⁾。また、Janet M. Doolittle らは、デングウイルスとヒト蛋白質の相互作用を予測し、宿主側を標的とした新規のデングウイルス治療薬の研究に有益な知見を与えている¹⁶⁾。

立体構造ベースの蛋白質-蛋白質間相互作用予測

蛋白質の立体構造情報が年々増加するにつれ、立体構造ベースの蛋白質-蛋白質間相互作用予測の精度が向上している。例えば、Zhang QC らは立体構造ベースの蛋白質-蛋白質間相互作用予測を提案し、最も権威ある科学誌の一つである Nature 誌に掲載されている¹⁷⁾。また、蛋白質-蛋白質複合体の予測コンテストである CAPRI: Critical Assessment of PRediction of Interactions も開催されており、年々予測精度も高まっている¹⁸⁾。本稿の筆者の秋山、石田は立体構造ベースの蛋白質-蛋白質間相互作用予測方法として、MEGADOCK を開発している¹⁹⁾。

以上、NTDs 分野を中心に蛋白質-蛋白質間相互作用予測について紹介した。感染症領域では、宿主と病原体の相互作用が創薬標的になる場合があり、標的探索の手法の一つとして重要である。

第 2 章 第 3 節. 活性化化合物からの標的分子予測

従来、IT 創薬は次節に述べるような標的分子と相互作用する化合物の同定、リード化合物の最適化に注力し、コストの高い実験的な手法を補完してきた。最近、標的分子から化合物を

15) Rezende A. M. *et al.*, Computational prediction of protein-protein interactions in Leishmania predicted proteomes. *PLoS One*, Vol.7, No.12, 2012, e51304.

16) Doolittle J. M. *et al.* Mapping protein interactions between Dengue virus and its human and insect hosts. *PLoS Negl Trop Dis*, Vol.5, No.2, 2011, e954.

17) Zhang Q. C. *et al.*, Structure-based prediction of protein-protein interactions on a genome-wide scale. *Nature*. Vol.490, No.7421, 2012, 556-560.

18) <http://www.ebi.ac.uk/msd-srv/capri/index.html> (2013 年 9 月 1 日確認)

19) Ohue M. *et al.* Interaction Prediction System Using Tertiary Structure Data. *Protein Pept Lett*, in press.

同定する流れの逆, つまり, 化合物から標的分子を同定するような手法がでてきた。元々は, 化合物と相互作用する全ての蛋白質を実験的に同定することは極めて困難であることから, IT 技術を活用して相互作用する蛋白質を絞り込み, オフターゲットとそのオフターゲットに起因する副作用を予測するような研究がさかんになってきた²⁰⁻²²⁾。化合物から標的分子を見つける方法は大きく 2 つに大別される。第一に標的分子の立体構造に化合物をドッキングする方法であり, 第二に既知化合物との類似度を計算する方法である。以下にそれぞれの特徴について説明する。

蛋白質の立体構造ベースの方法

立体構造ベースの代表的な方法論としては, INVDOCK²³⁾ や Target Fishing Dock (TarFisDock)²⁴⁾ 等が挙げられる。この方法には, 計算機の性能向上に伴い, 蛋白質に対する化合物のドッキングの精度は増加しており, 本手法の精度も向上するという利点がある。また, 近年, 構造生物学の進歩は目覚ましく, 図 4 で示すように Protein Data Bank に登録される構造数は年々増加している。一方, この方法の欠点としては, 標的分子の蛋白質の立体構造が

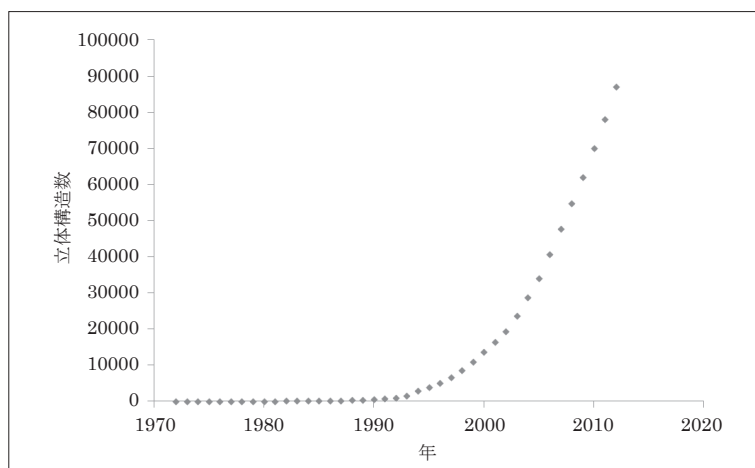


図 4 Protein Data Bank に登録される構造の数

-
- 20) Rognan D. Structure-Based Approaches to Target Fishing and Ligand Profiling. *Mol Inf*, Vol.29, No.3, 2010, 176-187.
 - 21) Loging W. *et al.* High-throughput electronic biology: mining information for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*, Vol.6. No.3, 2007, 220-230.
 - 22) Jenkins J. L. B. A. *et al.* In silico target fishnig: predicting biological targets from chemical structure. *Drug Discov Today Technol*, Vol.3. No.4, 2006, 413-421.
 - 23) Chen Y. Z. *et al.* Ligand-protein inverse docking and its potential use in the computer search of protein targets of a small molecule. *Proteins*, Vol.43, No.2, 2001, 217-226.
 - 24) Li H. *et al.* TarFisDock: a web server for identifying drug targets with docking approach. *Nucleic Acids Res*, Vol.34, 2006, W219-24.

必要であるが、一般的に GPCR やイオンチャネル等の膜蛋白質の立体構造の予測は難しいと考えられている。

リガンドベースの方法

リガンドベースの代表的な方法論としては、Keiser らは have used BLAST-like statistical model による 2 次元の類縁体検索を活用し、既知医薬品の副作用をオフターゲットの予測に成功した²⁵⁾。Nettles らは、2 次元の類縁体検索だけではなく、3 次元の類縁体検索も組み合わせ、標的探索を実施した²⁶⁾。他にも、様々な方法論が提唱されており、予測精度は年々向上している²⁷⁻²⁹⁾。

以上、活性化化合物からの標的探索について紹介した。NTDs 分野ではフェノタイプスクリーニングが実施される場合が多く、作用機序不明の活性化化合物が数多く発見されている。これらの最適化研究等を進める上では、標的分子を同定する必要がある、そのような場合に本節で紹介した手法が有効である。

第 2 章 第 4 節. インシリコドラッグリポジショニング

ドラッグリポジショニングとは、既に広く使用されている既存医薬品、あるいは、臨床開発を中止した化合物の新しい薬効を探索し、新しい治療薬として臨床開発することである。このアプローチの優れた点は、既に、安全性が確かめられた化合物であることから、臨床開発のコストが大幅に低下する。特に、マラリア、結核、NTDs のような感染症の分野では広く用いられており、抗がん剤の methotrexate のマラリア治療薬として使用等の例が挙げられる³⁰⁾。現在、様々な研究グループが IT 技術を活用し、既存医薬品の新規薬効を予測する“インシリコ”ドラッグリポジショニングの研究を進めている。

25) Keiser M. J. *et al.* Predicting new molecular targets for known drugs. *Nature*, Vol.462 No.7270, 2009, 175-181.

26) Nettles, J. H. *et al.* Bridging chemical and biological space: “target fishing” using 2D and 3D molecular descriptors. *J Med Chem*, Vol.49, No.23, 2006, 6802-6810.

27) Nidhi *et al.* Prediction of biological targets for compounds using multiple-category Bayesian models trained on chemogenomics databases. *J Chem Inf Model*, Vol.46, No.3, 2006, 1124-1133.

28) Cleves A. E. *et al.* Robust ligand-based modeling of the biological targets of known drugs. *J Med Chem*, Vol.49, No.10, 2006, 2921-2938.

29) AbdulHameed M. D. M. *et al.* Exploring Polypharmacology Using a ROCS-Based Target Fishing Approach, *J Chem Inf Model*, Vol.52, No.2, 2012, 492-505.

30) Nzila A. *et al.* Drug repositioning in the treatment of malaria and TB. *Future Med Chem*, Vol.3. No.11, 2011, 1413-1426.

立体構造ベース

本アプローチは既存医薬品をヒトの蛋白質へのドッキングからオフターゲットを探索し、そのオフターゲットから新規の適用を探索するアプローチである³¹⁾。NTD 分野においては、ドッキングスタディーによる抗寄生虫薬の Ivermectin の flavivirus の NS3 Helicase 活性の予測などの例がある。

トランスクリプトーム解析

本アプローチは様々な状態 (病態、投薬時) における遺伝子発現の情報を収集し、その情報を解析することで、医薬品の新規の適応を見つける。基本的なコンセプトとしては、病態時の遺伝子発現と医薬品投与時の遺伝子発現が負に相関しているとき、その医薬品が当該疾患の治療効果を発揮する可能性がある。本アプローチの代表例としては CMap 法等が挙げられる³²⁾。

Genome-wide association study

本アプローチは次世代シーケンサー等を活用し、疾患と遺伝子との関連性を明らかにし、そこから医薬品の新しい適用疾患を探索する方法である³²⁾。2000 年以降のシーケンス能力の爆発的な向上により、シーケンスコストは大きく低下しており、疾患と遺伝子との関係が次々と明らかになっている。そのような知見は医薬品の新たな治療効果の発見に大きく寄与している。

パスウェイ解析とネットワーク解析

本アプローチは遺伝子/蛋白質をパスウェイ、ネットワークとして捉え、そのパスウェイ、ネットワークから類似する疾患を見つけ、新規適用を予測するアプローチである³²⁾。代表的なアプローチとしては PREDICT が挙げられる³³⁾。

電子カルテの解析

本アプローチは電子カルテの情報をデータマイニングすることで、医薬品の新しい作用を抽出する手法である³³⁾。現在、世界的に診断情報が電子化され、それを医療の発展につなげる取り組みが進んでいる。個人情報保護の問題など、様々な課題はあるものの、実際の臨床情報を

31) Ma D-L. *et al.* Drug repositioning by structure-based virtual screening, *Chem Soc Rev*, Vol.42. 2013, 2130-2141.

32) Hurle M. R. *et al.* Computational drug repositioning: from data to therapeutics. *Clin Pharmacol Ther.* Vol.93, No.4, 335-341.

33) Gottlieb A. *et al.* PREDICT: a method for inferring novel drug indications with application to personalized medicine. *Mol Syst Biol*, Vol.7, 2011, 496.

解析することの価値は非常に大きいと考えられている

以上、インシリコドラッグリポジショニングについて紹介した。遺伝子情報、臨床情報の活用等により、医薬品に関連するデータは爆発的に増加しており、インシリコドラッグリポジショニングの有用性は高まっている。ドラッグリポジショニングは NTDs 分野で最も期待される創薬アプローチの一つであり、それを IT 技術で推進することは今後の重要な研究課題である。

第 3 章. 考 察

第 3 章. 第 1 節 創薬情報の収集、統合のための IT 技術

創薬は生命現象を対象としており、複数のレベルの多様な関連情報の収集、統合を図る必要がある。生命は、遺伝子、遺伝子にコードされた蛋白質、蛋白質と蛋白質の相互作用、蛋白質に影響を与え、与えられる化学物質等、個々の物質が複雑に関連している。現在では、ゲノム情報、遺伝子発現情報、蛋白質の立体構造、化合物の代謝経路の情報が世界中で収集され、公開されており、そのような膨大、かつ、複雑な情報を関連付け、有益な知見を引き出すことが重要になっている。

しかし、そのような作業には専門知識と大型の計算機が必要であり、個々の研究者で対応できるレベルを超えている。特に、NTDs 分野の研究者は新興国に数多く存在しており、先進国と比較すると研究環境はあまり充実していない。そこで、第 2 章第 1 節の標的分子のデータベースの節で紹介したように、NTDs 分野では専門家による情報の収集、統合が進められ、IT 技術に精通していない研究者が簡単に解析を進めるためのプラットフォームが構築されている。また、そのようなプラットフォームへのアクセスは無料である。その結果、世界中の研究者が各自の工夫で標的探索を進めることができる。

情報科学の分野においては、オープンソースの考え方が浸透しており、コミュニティー内の情報共有、協働作業は洗練されている。一方、製薬業界では年間数千億円を超える売上の製品が数個の特許で守られており、情報科学分野とは知的財産に対する考え方には大きな違いがある。ただし、NTDs 分野においては、先に述べたように様々なデータベース、技術が公開されており、より情報科学分野に近い状況が生まれつつあり、その意味において NTD 分野の創薬研究は新しい創薬研究の実験場のような役割を果たしている。

次世代シーケンサーの技術革新により、個人のゲノム情報が明らかにされつつあり、医療の在り方に大きな変化が起き始めている。患者、医師、研究者、政府のステークホルダーで医療に関わる情報をどのように収集し、統合し、活用を進めていくかは今後の重要なテーマであるが、NTDs 分野で進む情報収集、情報統合の取り組みは一つの示唆を与えるものである。

第 3 章. 第 2 節 創薬の予測技術のための IT

極めて複雑な生命現象の予測は大変困難な科学的課題ではあるものの、創薬研究という実用的な問題については部分的に満足できるレベルの予測技術は出現し始めている。例えば、第 2 章第 2 節. 蛋白質-蛋白質間相互作用予測, 第 2 章第 3 節. 活性化化合物からの標的分子予測, 第 2 章 第 4 節. ドラッグリポジショニングで解説したように、創薬の現場では実用的な水準で予測できる技術も増えており、新薬創出のコスト削減という意味では重要な役割を果たし始めている。

特に、NTDs 分野では新薬創出のコストの削減は極めて重要な課題であり、既存医薬品を活用した IT 技術によるドラッグリポジショニングには大きな期待が集まっている。ただし、IT 技術単独での予測には限界があり、実験的な手法とどのように組み合わせるかが極めて重要になってくる。例えば、次世代シーケンサー、プロテオーム解析、メタボローム解析等は膨大なデータがアウトプットされ、そのデータの処理には高性能の計算機が必要となる。

日本には「京」、TSUBAME のように世界でも有数の大型計算機 (スパコン) が存在している。創薬における予測は、それらのスパコンの活用が期待される領域の一つである。本稿の著者の一人である関嶋は TSUBAME を運営する東京工業大学の学術国際情報センターに所属しており、スパコンによる創薬研究を進めている。



図 5 TSUBAME2.5

第 3 章. 第 3 節 創薬のコミュニケーション, 協働のための IT

近年, 創薬研究は異なる専門性, 組織に所属する研究者の協働がますます増えており, その変化は IT によるコミュニケーションの効率化, 高度化によって支えられている。一般的に, 組織形態は情報伝達のコストにより既定されており, そのコストの低下によって中央集権型組織から分散型組織への変革が進行している。実際, バーチャルファーマというコンセプトの下, 業務の大部分をアウトソースし, 開発の Go/No Go 判断のような重要な意思決定のみに特化する製薬会社が誕生し始めている。

NTDs の分野では, Product Development Partner のような組織が様々なステークホルダーの調整するハブのような役割を果たし, 組織, 地域を超えた共同研究を推進しているケースが多い。2010 年に設立された Scientists Against Malaria (SAM) consortium はバーチャルな創薬研究組織体として抗マラリア作用を有するキナーゼ阻害剤の研究を進めている。この SAM では独自の情報共有, 意思決定のためのインフラを整備しており, 効率的な共同研究を推進している³⁴⁾。

また, 集合知の創薬への応用の研究も進められているなど, ソーシャルメディア発展が創薬研究へ与える影響も無視できない³⁵⁾。より低いコストで外部専門家から質の高い知見が得られれば, 創薬プロセスはより効率的になり, 全体的なコストの削減につながる。このようなコミュニケーション, 協働の新しい試みもまた NTDs 分野で先駆的な例を発見しやすい傾向にある。

第 4 章. 結 論

本稿では, NTD 分野に注目し, IT 技術による創薬研究の変化について解説した。NTD 分野は新薬創出の社会的ニーズの大きさの割に, 経済的なリターンが見込めないために医薬品の研究開発が相対的に遅れている。このような状況下において, IT 技術による創薬研究の生産性の向上は, NTD 分野の創薬研究の状況を変えるために重要な役割を果たす。また, NTD 分野で先駆的な創薬研究上のコラボレーションのスタイルは業界全体に広がる可能性があるという意味において, NTD 分野は実験場ということができる。

34) Hardy B. *et al.* Collaborative virtual organisation and infrastructure for drug discovery, *Drug Discov Today*, Vol.18, No.13-14, 681-686.

35) Fabricio F. Costa Social networks, web-based tools and diseases: implications for biomedical research, *Drug Discov Today*, Vol.18, No.5-6, 272-281.

参考文献

- AbdulHameed M. D. M. *et al.* Exploring Polypharmacology Using a ROCS-Based Target Fishing Approach, *J Chem Inf Model*, Vol.52, No.2, 2012, 492-505.
- Aslett M. *et al.* TriTrypDB: a functional genomic resource for the Trypanosomatidae. *Nucleic Acids Res*, Vol.38, 2010, D457-462.
- Aurrecochea C. *et al.* EuPathDB: a portal to eukaryotic pathogen databases. *Nucleic Acids Res*, Vol.38. 2010, D415-419.
- Hardy B. *et al.* Collaborative virtual organisation and infrastructure for drug discovery, *Drug Discov Today*, Vol.18, No.13-14, 681-686.
- Chen Y. Z. *et al.* Ligand-protein inverse docking and its potential use in the computer search of protein targets of a small molecule. *Proteins*, Vol.43, No.2, 2001, 217-226.
- Cleves A. E. *et al.* Robust ligand-based modeling of the biological targets of known drugs. *J Med Chem*, Vol.49, No.10, 2006, 2921-2938.
- Doolittle J. M. *et al.* Mapping protein interactions between Dengue virus and its human and insect hosts. *PLoS Negl Trop Dis*, Vol.5, No.2, 2011, e954.
- Fabricio F. Costa Social networks, web-based tools and diseases: implications for biomedical research, *Drug Discov Today*, Vol.18, No.5-6, 272-281.
- Gottlieb A. *et al.* PREDICT: a method for inferring novel drug indications with application to personalized medicine. *Mol Syst Biol*, Vol.7, 2011, 496.
- Hurle M. R. *et al.* Computational drug repositioning: from data to therapeutics. *Clin Pharmacol Ther.* Vol.93, No.4, 335-341.
- Jenkins J. L. B. A. *et al.* In silico target fishing: predicting biological targets from chemical structure. *Drug Discov Today Technol*, Vol.3. No.4, 2006, 413-421.
- Keiser M. J. *et al.* Predicting new molecular targets for known drugs. *Nature*, Vol.462 No.7270, 2009, 175-181.
- Li H. *et al.* TarFisDock: a web server for identifying drug targets with docking approach. *Nucleic Acids Res*, Vol.34, 2006, W219-24.
- Loging W. *et al.* High-throughput electronic biology: mining information for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*, Vol.6. No.3, 2007, 220-230.
- Ma D-L. *et al.* Drug repositioning by structure-based virtual screening, *Chem Soc Rev*, Vol.42. 2013, 2130-2141.
- Magariños M. P. *et al.* TDR Targets: a chemogenomics resource for neglected diseases, *Nucleic Acids Res*, Vol.40, 2012, D1118-D1127.
- Nettles J. H. *et al.* Bridging chemical and biological space: “target fishing” using 2D and 3D molecular descriptors. *J Med Chem*, Vol.49, No.23, 2006, 6802-6810.
- Nidhi *et al.* Prediction of biological targets for compounds using multiple-category Bayesian models trained on chemogenomics databases. *J Chem Inf Model*, Vol.46, No.3, 2006, 1124-1133.
- Nzila A. *et al.* Drug repositioning in the treatment of malaria and TB. *Future Med Chem*, Vol.3. No.11, 2011, 1413-1426.
- Ohue M. *et al.* Interaction Prediction System Using Tertiary Structure Data. *Protein Pept Lett*, in press.
- Paul S. M. *et al.* How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry’s grand challenge, *Nat Rev Drug Discov*, Vol.9, 2010, 203-214.
- Rezende A. M. *et al.*, Computational prediction of protein-protein interactions in Leishmania predicted proteomes. *PLoS One*, Vol.7. No.12, 2012, e51304.

- Robert T. *et al.* State of the Art in African Trypanosome Drug Discovery, *Curr Top Med Chem*, Vol.11, No.10, 2011, 1255-1274.
- Rognan D., Structure-Based Approaches to Target Fishing and Ligand Profiling. *Mol Inf*, Vol.29, No.3, 2010, 176-187.
- Geldern T. *et al.* Kinetoplastid Parasites, *Top Med Chem*, Vol.7, 2011, 181-242.
- Working Group on Global Parasite Control (1998) The global parasite control for the 21st century. Government of Japan.
- Zhang Q. C. *et al.*, Structure-based prediction of protein-protein interactions on a genome-wide scale. *Nature*. Vol.490, No.7421, 2012, 556-560.