

## 創薬研究におけるリードディスカバリー

藤沢薬品工業（株）探索研究所分子科学 担当主任研究員 関 正博

ポストゲノムの研究進展に伴い、新規な創薬ターゲット探索からの創薬研究は画期的な新薬を見出す手段としてますますその重要性が増している。創薬研究においてその最上流に位置する研究テーマ探索からリードディスカバリーに至る初期段階は以後の創薬活動に大きなインパクトを与える。研究テーマ探索段階は大きく2つの段階から構成されている。第一は薬物の標的となる病因に關与する創薬ターゲットを探索する段階であり、第二はその創薬ターゲットに作用する低分子化合物をリード化合物として見出す段階である。この2つの段階で見出された創薬ターゲットはリード化合物を備えた新規な研究テーマとして、開発候補化合物を絞り込むための次のステップである最適化研究段階へと進められる。第一段階における創薬ターゲット探索はゲノム、ポストゲノム研究、プロテオミクス研究の成果、技術の進歩を活用しながら、各社独自のアプローチ法により標的となる蛋白質の探索が進められている。見出された創薬ターゲットが病因に結びつき、治療につながる真の標的であることを検証するターゲットバリデーションは非常に重要となる。そのために、作業仮説に基づいた薬効の評価法の開発により標的に作用する低分子化合物を見出し、その化合物を用いて検証することが最も確実であり、更に創薬に直結する効果的な方法となる。この段階からリード化合物を見出す第二段階へと繋がる。現在、大きくは2通りの手法からリードディスカバリーが進められている。その一つは、GPCRなどの受容体、イオンチャネル、酵素など標的となる蛋白質の構造と機能が十分に解明されていない場合にとる手法である。この場合は試行錯誤的に天然物やケミカルライブラリーからスクリーニングするという従来の手法を選択することになり、これまでに開発された数多くの医薬品は天然物やランダムスクリーニングがその起源となっている。ここ十数年間におけるコンビナトリアルケミストリーの進歩に伴い、多様性、ドラッグライクネスからデザインされた質と量の両面から整備されたケミカルライブラリーからのハイスループットスクリーニングが進められ、多様なヒット化合物が見出されている。得られた化合物が標的に対して真のヒットであることは生化学的、薬理学的手法に合成的展開を組み合わせることにより見極められ、得られた構造と活性相関の解析からより活性の向上したリード化合物へと磨きがかけていく。一方、標的蛋白質の立体構造が得られる場合は、その構造の解析結果からコンピューターを用いて論理的にシード、リード化合物を設計する手法が可能となる。スクリーニングより低分子化合物が得られた場合は、その複合体のX線結晶構造解析情報より、ヒット化合物からのドラッグデザインと合成展開を極めて高い精度で論理的かつ効果的に進めることが可能となり、効率的なリード化合物の創出に繋げることができる。また、ランダムスクリーニングを実施しなくとも、標的蛋白質の立体構造解析の結果から自社ライブラリー、市販化合物ライブラリー、バーチャルライブラリーのなどの構造情報からコンピューターによる *in silico* スクリーニングを行うことにより、新たなリード化合物の創出が進められている。今後、基本となる蛋白質の構造と機能発現の関係が構造生物学の進展により急速に解明され、多様なデータが蓄積されることにより、薬物分子設計における精度は飛躍的に向上すると考えられる。また、標的蛋白質に対する活性や選択性の向上だけでなく、ヒトの毒性発現や代謝に関わる蛋白質に対する作用予測も可能となり、創薬研究におけるリードディスカバリーの方法論は大きく変貌していくものと思われる。このような変化に対応し、有効に活用できる次世代の創薬研究方法論を確立していかなければならない。