

創薬における建設的衝突

協和発酵工業株式会社 医薬総合研究所

創薬化学研究所長

島田 純一

ヒトゲノム解読完了に象徴されるゲノム研究は、創薬研究に大きなインパクトを与えつつある。すなわち、ゲノム解読に引き続き DNA マイクロアレイなどによる遺伝子発現プロファイルあるいはプロテオーム解析により、今後、様々な疾患に関係した遺伝子/蛋白質群が同定されることは間違いない。そして、それら蛋白質の立体構造が X 線結晶構造解析や NMR を用いて明らかとなれば、それと CADD (Computer-Aided Drug Design) を組み合わせることで創薬研究が加速化するという理想を誰しもが描いている。

こうした理想に一刻も早く近づけるためには、現状、どの部分が遅れているか?と聞かれれば、例えば、分子認識過程における溶媒和の見積もりがまだ 100%正確ではないということがあげられよう。リード化合物創製の段階では、蛋白質の立体構造を基にした *de novo* デザインには頼らず、バーチャルスクリーニング (*in silico* screening) やコンビナトリアルケミストリーを活用したリード創製が一般的となっている。更に、リード化合物最適化の段階でも、蛋白質 - 薬物複合体構造をベースに合成化学の試行錯誤が専ら実行されている。

このように、創薬の現場では合成化学者は構造解析/計算化学の研究者と連携し論理性を高める努力をしながらも試行錯誤を繰り返しているのが現状であろう。我々の現場でこれから大事なことは、構造化学者と合成化学者がお互いの強み(例えば構造化学者であれば論理的思考(データ)、合成化学者であれば経験・勘)を更に共有しあうこと、あるいは時には激しくぶつかり合うことではないだろうか?理想論を唱えるのではなく、いまこそ、建設的衝突により創薬の新しい価値創造(知恵の創出)が求められていると思う。

Constructive Relationship in Drug Discovery

Junichi Shimada

Director of Medicinal Chemistry Research Labs.

Pharmaceutical Research Institute, Kyowa Hakko Kogyo Co. Ltd.

The genome research symbolized by the completion of the human genome decoding is having a big impact on drug discovery research. There is no doubt that the groups of genes/proteins that relate to various diseases will be identified by gene expression profiling analysis or proteome analysis using DNA microarray technology in the near future. Thus, everyone embraces the ideal that the combination of three-dimensional protein structure determined by X-ray analysis or NMR and CADD (Computer-Aided Drug Design) accelerates the process of the development of new drugs.

One of the major problems for drug design in reaching the ideal as soon as possible is ambiguity of the estimation of the solvation free energy in the molecular recognition process. At the stage of lead compound identification, virtual screening (*in silico* screening) and combinatorial chemistry is mostly common compared with *de novo* design using a three-dimensional structure. Furthermore, at the stage of lead optimization, the conventional trial-and-error approach based on the structure of the protein-inhibitor complex is mainly implemented.

Thus, in the field of drug design, it is still the case that the trial-and-error approach by medicinal chemists in collaboration with structure analysts and computational chemists is adapted in spite of an attempt to improve rationality. I believe that critical issues for both structural chemists and medicinal chemists must be to not only enhance each strong point but also discuss heatedly with each other using the logical thinking of structural chemists, and the experience and intuition of medicinal chemists. I do not advocate an idealistic theory but think that new value creation (creation of wisdom) with drug discovery research now requires “constructive conflict”.