

in silico 消化管吸収研究の問題点とその克服

京都大学大学院薬学研究科

薬品動態制御学分野

山下 富義

in silico テクノロジーは、現在、創薬研究において欠くことができない基盤技術となっている。例えば、(1)SNP などゲノム情報から創薬ターゲット分子を探索する、(2)タンパク質構造情報やホモロジーモデリング法を利用して合理的に分子設計を行う、(3)クラスタリングにより化合物の類似性を判断し効率的な化合物ライブラリーの設計を行う、(4)HTSの結果に対してデータ・マイニングを行う、(5)ADME/TOX 予測モデルにより効率的な分子設計を行うなど、様々な場面で in silico テクノロジーが活用されている。このような背景には、勿論、データ記憶装置の大容量化、演算プロセッサの高速化、データベース技術やインターフェースの進歩、インターネット/イントラネットの普及など、コンピュータおよび情報関連技術の劇的な変化がある。

このように、現在は in silico 研究花盛りと言っても過言ではない。演者は、これまでに薬物の消化管吸収を中心として体内動態特性の in silico 予測に関する研究を行ってきた。しかしながら、改めて現在の in silico 動態研究を自らの研究も含め客観的に眺めてみると、様々な問題点があることに気づく。本発表では、in silico 研究の問題点を抽出し、今後取り組まなければならない方向について議論したいと思う。

1. In silico 消化管吸収予測研究の現状

化合物の構造情報を元にして消化管吸収性を予測する試みは古くから検討されている。これらの研究では、基本的に化合物の構造を数量化して表現し、吸収指標との関係を多変量解析するということが行われている。分子構造を数量化した分子構造記述子には、これまでにフラグメントサブストラクチャー、トポロジカルインデックス、分子物性パラメータなど様々な記述子が用いられており、一方多変量解析においても重回帰分析法、部分最小二乗法、ニューラルネットワークなどが利用され、多数の予測モデルが提案されている。また、表 1 に示すように、様々な動態特性を予測するソフトウェアも市販されている。

in silico 消化管吸収予測と称する現在の研究のほとんどは、溶解度や膜透過性などバイオアベイラビリティと関連する機能単位のモデル化に関する研究である。一部には、薬物あるいはその粒子が消化管内を移動しながら吸収されるようなモデルなど、これらの機能単位を統合して消化管吸収の予測を試みるモデルも報告されている。

2. In silico 消化管吸収予測研究の問題点

(1) ユーザーの要求分析が正しくできているか？

医薬品の探索研究は化合物ライブラリーの設計、合成、評価の順に進められるが、この過程の中でライブラリーの設計時 (virtual) と評価後(real)にそれぞれスクリーニングが行われる。化合物の合成 評価には時間、コスト、労力を必要とするので、この2回のスクリーニングに対しての創薬研究者の意識が大きく異なるはずである。ライブラリー設計時には効率重視で false negative も仕方がないと考えるのに対し、ライブラリー評価後は false negative をあまり許容しないであろう。コンピュータに意思決定をさせる場合にも、当然このようなユーザーの意識が反映される必要がある。ライブラリー設計時には、数多くの virtual 化合物をスクリーニングするために、化合物の構造情報に基づく予測により単純明快な判断を行う必要がある。これに対し、実際の評価後にフォーカスを絞る場合には、化合物の構造情報だけでなく物性情報なども加味して精緻な予測を行い、慎重な意思決定が必要となる。しかしながら、現在進められている in silico 動態研究あるいはソフトウェア (表 1参照)は、基本的に前者のケースを想定したものに留まっている。すなわち、化合物あるいはライブラリー構築を行うための部品 (ビルディング・ブロック)を合成あるいは購入するかどうかの判断材料を用意しているだけに過ぎない。

ユーザーが要求事項はあくまで化合物に対するGoかNot Goの判定である。一般的に言えば、このような「最終的判断」を行う場合には、目標を下位の問題に分割し、個々の問題を解決して総合的な判断を行うのが常である。in silico 薬物動態予測研究においても、先に述べた

表 1 物性、ADME 関連ソフトウェア

会社 / 機関	ソフトウェア	URL
Accelrys	C2.ADME	www.accelrys.com
Advanced Chemistry Deveopment	ACD/logP ACD/logD ACD/Solubility	www.acdlabs.com
ArQule	Camitro ADME/Tox	www.arqule.com
BioByte	ClogP	www.biobyte.com
ChemSilico	CSLogWS CSLogD CSBBB	www.chemsilico.com
CompuDrug	Pallas	www.compu drug.com
Daylight Chemical Information Systems	PCModels	www.daylight.com
Georgia University	SPARC	ibmlc2.chem.uga.edu/sparc/index.cfm
Lhasa	Meteor	www.chem.leeds.ac.uk/luk
Lion Bioscience	IDEA	www.lionbioscience.com
MDL Information Systems	Metabolite Database	www.mdl.com
Molecular Discovery	Volsurf	www.moldiscovery.com
Multicase	Meta	www.multicase.com
Pharma Algorithm	ADME Boxes	www.ap-algorithms.com
Schrödinger	QikProp	www.schrodinger.com
SimulationsPlus	GastroPlus QMPRPlus	www.simulations-plus.com
Triplos	ClogP/CMR Volsurf	www.triplos.com

ように動態素過程 (構成要素)に分割する方向で検討がなされている。しかしながら、次のステップとして要求される「総合判断」については、ヒトの知的機能の中でもかなり高次の機能のシミュレーションが必要であり、現時点でこれに取り組んだ試みは見当たらない。ユーザー自身が各種動態特性の予測結果を元に最終的判断を行わなければならないのが現状である。

(2) *In silico* 消化管吸収予測モデルは信頼できるか？

消化管吸収に限らず薬物動態特性に関する予測モデルには、一般的な構造活性相関モデルと大きく異なる点がある。通常、構造活性相関はリードオプティミゼーションを目的として利用され、ある種の類縁化合物群が解析の対象となる。これに対し、*in silico* 薬物動態では多様な構造を持つ化合物全般が対象となるために、古典的な構造活性相関研究のように、置換基パラメータを利用しながら帰納的に何らかの法則を見出そうとするトップダウン的アプローチが適用できない。現在の ADME 関連の構造活性相関モデルは、本質的にデータに基づく経験的モデルであり、様々な分子記述子を使用して予測性のみが重視される傾向にある。この場合には、予測モデル自体がデータの構造に強く依存するため、データの外挿がうまく機能しないという問題が生じやすくその利用に注意が必要である。一方、薬物吸収の素過程を考慮した統合型モデルに関してもコンセプトはおもしろいが、各部位における消化管内容液の量、pH などの生理学的パラメータについての考慮が十分なされておらず、精緻なシミュレーションが可能とは現時点で言い難い。

3. 今後の課題

消化管吸収予測モデルに関しては上述のように多くの問題点を抱えており、かなりの改善が必要である。まず 10^{100} 個とも推定されている低分子化合物を広くカバーするための構造活性相関モデルを構築しなければならない。一つの線形式で表現することはまず不可能であり、階層的なモデル化や非線形モデル化が必要であろう。さらにプリミティブな問題として、これまで構造活性相関研究で行われてきたような最小二乗法などによってパラメータを推定するトップダウン的解析の妥当性についても見直す必要があるかもしれない。一方、消化管吸収に関する包括的予測モデルを構築する上では、大規模なパラメータの最適化が必要である。そのためにはパラメータ最適化理論はもちろんであるが、パラメータ推定のための観測データの入手も不可欠である。これには、マイクロバイオ計測センサ技術などマイクロマシン工学や生体計測工学の発展に負うところが大きい。コンピュータのプロセッサ速度や記憶媒体容量は、過去 10 年の間に 1,000 倍程度も進歩し、WWW 検索エンジンのように TB (テラバイト)を超えるデータベースも既に登場している。生体情報を網羅的に収集できれば生体シミュレーションも十分実現可能な域に近づいている。薬物動態予測を実現するためには、分析化学、分子生物学などの飛躍的な進展により網羅的基礎情報の収集に必要な技術基盤の確立が不可欠である。