

## ～ Integrated in silico Strategy for Drug Discovery ～

平山 令明 (東海大学・先進生命科学研究所)

創薬過程で解決すべき問題は多様であるが、まず解決すべき重要な問題は少なくとも2つある。第一は、適切な薬理活性を有する化合物を探索・創製することであり、第二は、毒性を最小限に抑えた化合物を見出すことである。従来、*in silico*手法は、主に第一の問題を解決するために多用されて来た。その背景には、薬理活性発現に関わる多くの標的分子の作用メカニズムと立体構造の詳細が解明されて来たことがある。一方、毒性に関しては、その作用分子メカニズムの詳細の多くはまだ明らかにされておらず、合理的なアプローチを阻んでいる状況が依然続いている。しかし、実戦的な創薬事業を展開する上では、研究開発の可能な限り初期から、薬理活性と毒性の両方の問題を考慮すべきである。すなわち、薬理活性と毒性を共に考慮する統合的 *in silico* 戦略 (*integrated in silico strategy*) が必要である。

医薬分子による毒性は、研究開発がかなり進んだ後や臨床治験の過程でも見つからず、実際に多くの患者に投与されてから見出されることが現在でも多い。すなわち、無駄のない医薬分子開発を行うためには、開発の初期段階で毒性発現のリスクを可能な限り予測することが強く求められている。特に、医薬分子が示す特異体質性薬物毒性(IDT: *idiosyncratic drug toxicity*)は重篤な副作用につながるが、動物実験や臨床試験の段階での発見は現状では殆ど困難である。従って、医薬分子開発の可能な限り早期の段階に、IDTの可能性を把握することが強く求められている。幸い近年になり、特定の HLA (human leukocyte antigen) の型と特定の医薬分子の IDT 発生が高い相関を示すことが、多くの医薬分子について明らかにされている。そこで我々は特定の型の HLA 分子と医薬分子との相互作用シミュレーション (ドッキング) により、医薬分子の IDT を予測することを試みている。本講演では、我々がこれまでに取り組んで来た幾つかの IDT 予測の事例について、予測方法も含めて紹介する[1]。

抗てんかん薬カルバマゼピン (CBZ) と *HLA-A\*31:01* の相互作用解析は、CBZ が HLA 分子の抗原ペプチド結合部位 (結合溝) の深い位置に結合し、その HLA-CBZ 複合体に新たな抗原ペプチドが結合して IDT を発生することを示唆した。抗 HIV 治療薬ネビラピン(NVP)と *HLA-B\*14:02* の相互作用解析結果は、NVP が結合溝の浅い領域に結合するため、結合した NVP と TCR の直接的な相互作用が IDT 発生の引金になることを示唆した。市販の総合感冒薬に含まれる薬効成分と *HLA-A\*02:06* の相互作用解析結果は、HLA-医薬分子相互作用がこれまでに報告されている IDT とおおよそ相関することを示した。以上の結果は、特定の型の HLA 分子と特定の医薬分子の相互作用シミュレーションが HLA の関係する IDT 予測に有用であることを示唆する。

本講演で述べる研究の一部は科学研究費補助金・新学術領域研究(22133012)の助成を受けて行った。

[1] N. Hirayama, "Docking Simulations Between Drugs and HLA Molecules Associated With Idiosyncratic Drug Toxicity," *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **32** (1), 31-39(2016).