

連載企画

フロンティアーズ

FRONTIERS



sites.google.com/view/qtest2/

(株)Q イノベーションは、2020年6月に設立された九州大学発のバイオ創薬支援を行うスタートアップ企業です。取締役兼最高技術責任者(CTO)の中山敬一主幹教授(九州大学)らが開発した人工知能「LIGHTHOUSE」(下図)により、特定のタンパク質と化合物の結合を予測するサービスを提供しています。

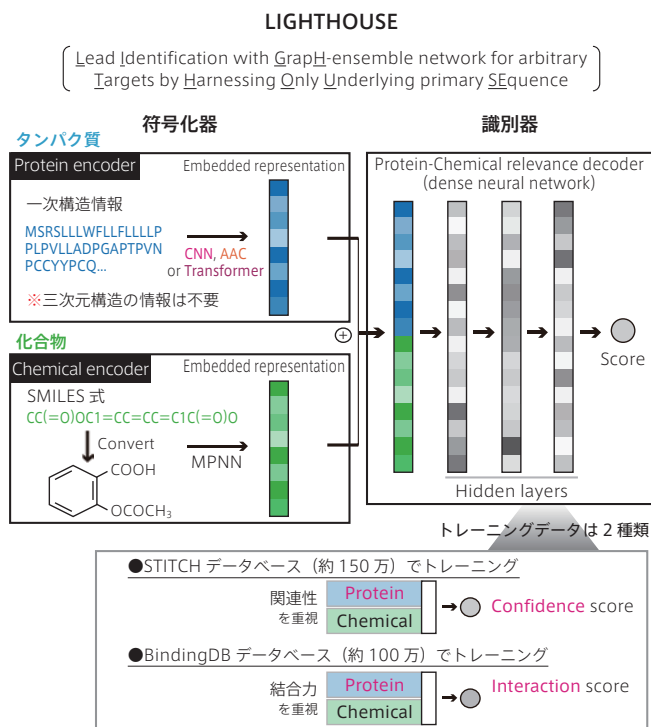
現在の創薬科学の問題点

がんや感染症などの深刻な疾患を撲滅するための多大な努力にもかかわらず、創薬科学の進歩はまだまだ不十分です。その要因のひとつとして、特定のタンパク質に対して作用する生理活性物質の同定が困難であることが挙げられます。天然化合物は約 10^{60} 種類存在すると考えられていますが¹、現在主に行われているハイスループットスクリーニング(HTS)は、 $\sim 10^6$ 種類の化合物しかスクリーニングすることができません。そのため、過去数十年の間に、HTSに必要なコスト、時間、労力を削減できる、分子ドッキングシミュレーションが広く採用されるようになりました。このアプローチは、結晶構造が解明された一部のタンパク質で成功を収めています。しかし、創薬ターゲットとなりうるタンパク質のポケットを特定することは依然として困難であり、また全てのタンパク質で三次元構造情報が入手可能なわけではありません。加えて分子ドッキングシミュレーションの計算は負荷が大きいことや、処理速度が遅いことなどから、この手法の応用は限られていました。

人工知能 LIGHTHOUSE の特長

近年の人工知能(AI)の進歩は、製薬業界においてもその可能性を示しています²。AIを用いた創薬手法は数多く提案されていますが、実際のトランスレーショナルメディシンでの成功はまだまだ限定的です。このような背景から、私たちは、AIを用いた新しい創薬プラットフォームであるLIGHTHOUSE(Lead Identification with a Graph-ensemble network for arbitrary Targets by Harnessing Only Underlying primary SEquence)を開発しました(=膨大な化合物の海から特定の化合物だけを照らし出す「灯台」の意を込めています)。この技術は、アミノ酸配列と化学式(SMILES式)という一次元情報のみを利用し、三次元構造情報なしで任意の目的のタンパク質と相互作用する化学物質を予測することができます。LIGHTHOUSEは、タンパク質と化合物の結合信頼性スコア(STITCHデータベース)と結合カスコア(BindingDBデータベース)の2つの教師データによってトレーニングされており、そのため出力はConfidence scoreとInteraction scoreという2つの独立した指標の二次元マップとして表現されま

す。LIGHTHOUSEは、現在利用可能な創薬用AIの中で最も優れたアーキテクチャの1つです³。これらの特長によって、LIGHTHOUSEでは従来の分子ドッキングシミュレーションの数千倍の速度で計算を行うことが可能です。その上、LIGHTHOUSEと分子ドッキングシミュレーションの正確性はほぼ同等です³。さらにLIGHTHOUSEには両方向性があり、逆引き探索(特定の化合物に結合するタンパク質の探索)をすることも可能です。



私たちはLIGHTHOUSEを悪性疾患、感染症、代謝性疾患の研究に適用し、取得された化合物が実際に生物学的な効果を発揮することを確認しました。例えば、がん治療の鍵となる代謝酵素であるホスホリボシルピロリン酸アミドトランスフェラーゼ(PPAT)⁴に対する阻害剤はまだ開発されておらず、タンパク質の立体構造も解明されていません。つまり分子ドッキングシ

人工知能「LIGHTHOUSE」を用いた in silico タンパク質-化合物間結合 スクリーニング受託サービス

特長

- あらゆるタンパク質-化合物ペアに対して結合性を予測可能。
- タンパク質の立体構造情報は不要。
- 化合物から結合タンパク質を探索することも可能。

サービス内容

■ 標的タンパク質に結合する化合物のスクリーニング

探索に用いる候補化合物群として、下記2つのオプションがあります。

- ① 既存の承認薬：約 10,000 種類
- ② ZINC データセット（全世界で購入可能な化合物のセット）に登録済みの約 10 億種の化合物

また、お客様が保有する化合物ライブラリを用いた解析にも対応しています（ただし、化合物の SMILES 式をお客様からご提供いただきます）。

■ 指定の化合物に結合するタンパク質のスクリーニング

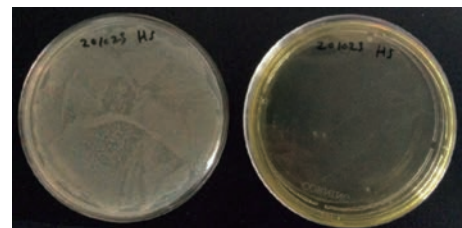
ヒト由来タンパク質 20,000 種からスクリーニングします。他にも、お客様がお持ちの化合物の合成展開による最適化の検討、タンパク質のアミノ酸変異が標的化合物への結合性に及ぼす影響を予測するなどの応用も可能です。

解析実施例

■ 新規抗菌剤の探索

近年、世界的な脅威となっているペニシリン耐性菌（βラクタマーゼ産生菌）に対して有効な抗菌剤候補を得るため、大腸菌の細胞壁合成を担う酵素（*ftsI* と *mrdA* 遺伝子産物）を標的として LIGHTHOUSE でスクリーニングを行い、候補化合物を得た。実際に Amp 耐性大腸菌への影響を試験したところ、増殖を阻害することが確認できた。

Amp 耐性大腸菌を Amp 入り LB プレートに塗布



化合物なし

化合物あり

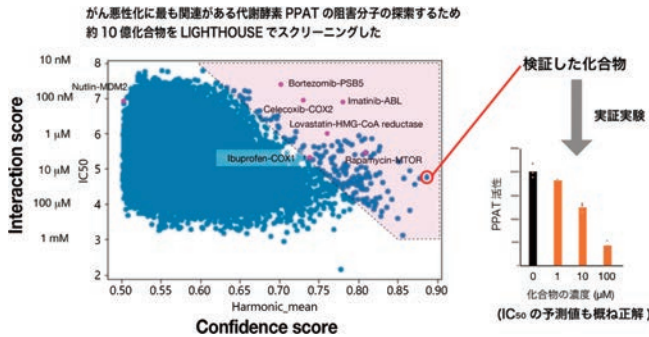
ご注文方法/価格

詳細は当社受託・特注品担当までお問い合わせ下さい。

[メーカー：QIN]

funakoshi news

ミュレーションが不可能ということです。そこで、私たちは LIGHTHOUSE を利用して、アミノ酸配列情報のみから、約 10 億個の化合物と PPAT の結合性を予測しました³。その結果から、ひとつの化合物が実際に PPAT を阻害することを発見しました（下図）。



また、LIGHTHOUSE は重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) に有効な薬剤の発見にも成功しています³。このように LIGHTHOUSE は、膨大な化学物質の中から、特定のタンパク質に対する候補化合物を、コストや時間、手間をかけず、しかも幅広い生物医学的応用の可能性を持って発見することから、創薬研究を促進すると考えています。

研究者の皆様へ

私たちは、三次元構造情報に関係なく、あらゆる標的タンパク質に対して有望なリード化合物を発見する手段として、LIGHTHOUSE を開発しました。逆に、特定の化合物に結合するタンパク質を網羅的に探索することで、お手持ちの化合物の作用機序を調べる目的に利用できます。

LIGHTHOUSE は、従来の分子ドッキングシミュレーションよりも圧倒的に速く、コストも安い上に、最新の三次元ドッキングシミュレーション手法や他の AI 手法と同等かそれ以上の正確性を有しています。ぜひ研究者の皆様への創薬研究に利活用下さい。

参考文献

1. Dobson, C. M., "Chemical space and biology", *Nature*, **432** (7019), 824~828 (2004). [PMID : 15602547]
2. Paul, D., et al., "Artificial intelligence in drug discovery and development", *Drug Discov. Today*, **26** (1), 80~93 (2021). [PMID : 33099022]
3. Shimizu, H., et al., "LIGHTHOUSE illuminates therapeutics for a variety of diseases including COVID-19", *iScience*, **25** (11), 105314 (2022). [PMID : 36246574]
4. Kodama, M., et al., "A shift in glutamine nitrogen metabolism contributes to the malignant progression of cancer", *Nat. Commun.*, **11** (1), 1320 (2020). [PMID : 32184390]