

ようこそ、未来の創薬へ ～自動設計と自動合成の融合による医薬品探索の自動化

石原 司

Tsukasa ISHIHARA

国立研究開発法人 産業技術総合研究所 生命工学領域

Department of Life Science and Biotechnology

National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

医薬品の創出は数年に渡る歳月と幾多の試行錯誤を伴い、生産力向上は製薬産業における至上命題である。近年における人工知能の飛躍的な進化は、医薬候補化合物の設計を自動化しうる。日本の優位性であるロボット化技術の深化は、医薬候補化合物の合成を自動化しうる。我々は、医薬品創出に資する支援技術の確立に向け、自動設計と自動合成の具現化と融合による医薬候補化合物自動探索装置の完成を目指している。

・目標像：365 日 24 時間稼働し、高活性化化合物を自律的に探索する

・試験稼働結果：臨床試験化合物に匹敵する化合物を自動で創出した

本講演では、医薬候補化合物自動探索装置の概要、および、その試験稼働にて設計および合成した化合物の生理活性を紹介する。

自動設計装置は、4つの機能から構成される。1. Knowledge-based Design: 内包する創薬化学論文 6.5 万報の自動解析から暗黙知を導き、新規化合物を設計する。2. Fragment-based Design: 複合体の相互作用を自動解析し、新規化合物の結合様式を自動推定する。3. Ligand-based Design: 構造記述子を含むパラメータをフルオートで最適化した機械学習にて、新規化合物の特性を自動推定する。4. Reaction-based Design: 構造活性相関探索と最適化を目的とし、新規化合物の合成経路を自動設定する。

自動合成装置は、自動設計装置、そして、精製装置や濃縮装置などの周辺実験機器と連携し、設計された化合物を実体化する。有史来の化学合成にて普遍的かつ不変的に実施され続けたバッチ反応を一新しうるフローリアクターを基幹とし、国内装置開発メーカーとの協働により、フローリアクターの弱点とされる閉塞の発生を軽減した新規開発の流路を実装する多検体合成対応型へと発展させた。

最近の創薬研究における多彩な薬効評価に対応すべく、アッセイはスクリーニング科学者の手技にて実施される。実測活性値は自動探索装置に再帰され、次なる設計—合成—評価のサイクルへ進み、医薬候補化合物としての自律的進化を促す。リアルワールドにおける仮説検証を重視する自動探索装置は、自動化による高い生産力と、シミュレーションのみに起因する不確定性を減じた高い実践性を、製薬産業にもたらすと期待される。