



2023年10月16日放送

## 「AI を使った創薬への挑戦」

東京医科歯科大学 M&D データ科学センターAI システム医科学分野教授 清水秀幸  
はじめに

感染症は、過去数十年にわたる研究の進歩にもかかわらず、今でも多くの課題を残しています。パンデミックの際には迅速な創薬が必要であり、また日常診療の観点では抗菌薬耐性の拡大が広がっています。そこで本日は、AI を使った創薬について、その可能性をみなさまと共有できればと思います。

### 人工知能と深層学習

人工知能、AI という言葉はすでに人口に膾炙するところとなりました。これはごく最近になって登場した新しいアプローチというわけではなく、なんと 1950 年前後から使われている言葉です。当時の人工知能はまだ黎明期で、できることもそれほど多くはなく、それが社会を失望させ何度か冬の時代を味わってきました。そんな逆境にもめげずに黙々と研究が進められ、AI の中の一分野として機械学習が、そしてさらにその中の一分野として深層学習が 2010 年頃に登場しました。今日の AI 創薬に活用されているのは、この深層学習と呼ばれる技術になります。機械学習が難しいのは、そのデータのどんなところに注目すべきか、それを人が教えないといけないということにありました。そのデータや関連知識に造詣が深い専門家が、いわば職人芸的なデータの見方を機械に教えていたのです。ここを解消したのが深層学習で、単にデータがたくさんありさえすればそこから自動的に学び取ってくれるという性質は、生命科学の研究や医療現場を大きく変革しつつあります。



## コンピューターを使った創薬手法

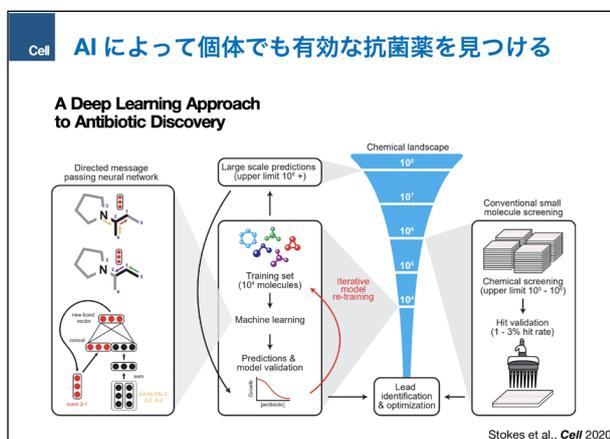
医療現場で使われているほとんどの薬は分子量 500 Da 以下の低分子化合物です。低分子化合物はおよそ 10 の 60 乗種類ほど存在すると推定されていますが、今日のヒット化合物同定の主流であるハイスループットスクリーニングでは製薬各社が自前で持つ化合物は数十万から数百万、あるいは 10 の 6 乗化合物程度であり、10 の 60 乗のうちのごく一部の化合物しか調べることができません。この数のスクリーニングでも、少なくない時間や労力、それにコストがかかります。ここをショートカットできる可能性を秘めているのがコンピューター創薬です。コンピューターを使った創薬は 30 年ほど前から盛んに研究されており、大きくわけて、標的タンパク質の立体構造をもとに狙った場所に結合する低分子化合物を物理化学計算に基づくドッキングシミュレーションで探す方法と、低分子化合物の形の情報のみからその活性を予測する方法の 2 つがありました。これらはいずれも一長一短ありますが、近年は深層学習を使ってこの両者を融合する研究が盛んに行われてきています。



## 感染症治療薬を目指した試み

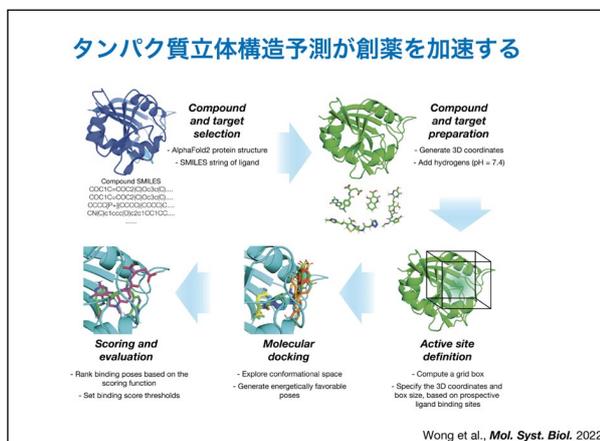
ほとんどの感染症薬は低分子であり、その化学構造は頂点と辺からなるグラフとして計算でモデル化することができます。そのグラフ構造からしかるべき情報を抽出できるグラフ・ニューラルネットワークなど、情報科学における最近の進歩をうまく活用することで、コンピュータは医薬品候補である化学構造のパターンを学習・予測し、果ては設計することさえ可能になります。

例えば、薬剤耐性大腸菌に対する増殖阻害活性について低分子ライブラリーをスクリーニングし、この情報を用いて AI を学習させ、全く新しい構造の抗菌薬ハリシンを AI が発見し、マウスの個体レベルの実験でその抗菌活性を検証したという論文が 2020 年に Cell 誌に報告されました。AI で感染症治療薬を同定し、かつ個体レベルの感染症モデルで有効性を検証し



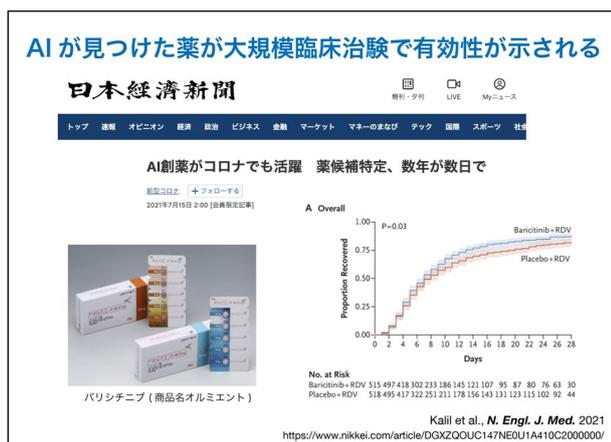
たのはこれが世界初です。

また、病原微生物側の標的タンパク質のアミノ酸配列が得られていれば、それを感染症創薬 AI の入力に加えることもできます。このようなタンパク質のモデリングについては、2021 年に AlphaFold2 という AI が権威ある Nature 誌に発表され、アミノ酸配列のみからその 3 次元立体構造をかなり正確に予測できるようになりました。また、ChatGPT はじめ近年隆盛を見せている大規模言語モデルをタンパク質のアミノ酸配列に応用したタンパク質言語モデルを使えば、病原体が持つタンパク質のさまざまな情報を保持したまま AI の入力とすることができます。



このように、化合物およびタンパク質側ともに AI に最適な形で入力できるので、感染症に関するさまざまな知見を AI のための教師データとして与えることで、その間にある隠された関係性を AI がデータのみから見出すことができるようになるのです。

例えば新型コロナの治療薬に関しては、イギリスのスタートアップであるベネボレント AI がわずか数日で探し出した「バリシチニブ」というリウマチ薬が代表例として上げられます。世界保健機関 (WHO) が緊急事態宣言をして間もない 2020 年 2 月初め、医学誌ランセットに論文が掲載されました。バリシチニブがウイルスの肺細胞への感染と免疫の過剰反応による炎症を抑える効果が期待されるという内容でした。バリシチニブを販売するアメリカのイーライ・リリー社は国立アレルギー感染症研究所と共同で米国で治験を実施し、その年の 11 月、米食品医薬品局 (FDA) は条件付きで緊急使用許可を出しました。治験データによると、レムデシビルなどと併用すると死亡率を 38%減らす効果があったそうです。この薬は FDA から使用許可が出た半年後の 2021 年 4 月に本邦でも承認されています。



私達も現在、1000 種を超える微生物のタンパク質と化合物の関係およそ 30 億ペアのデータ、いわば微生物学の知見を、網羅的に学習した深層学習モデルを開発している途中にあります。また、バーチャルスクリーニングによって標的タンパク質にヒットする化合物を見出した後には、さまざまな官能基をコンピューター上で付加し、より活

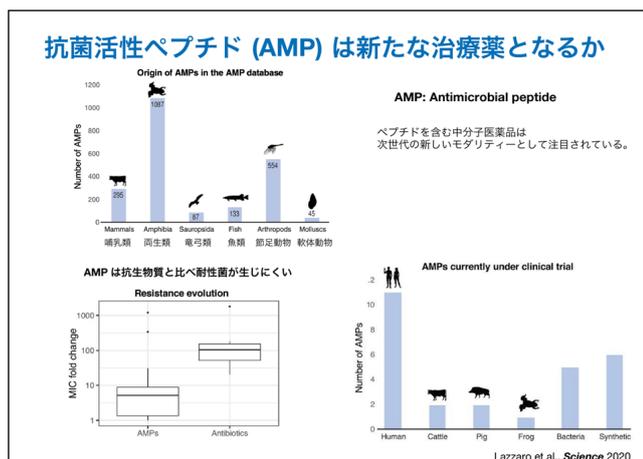
性の高くかつ毒性が低い構造を探索することも可能です。

## 耐性菌出現を抑制する抗菌活性ペプチド

もう1つ近年の重要なトピックスとして、抗菌活性ペプチド、Antimicrobial Peptide、AMP をご紹介します。AMP はその名の通り抗菌活性を持つような数十アミノ酸残基からなるペプチドで、これまでにおよそ数万個の AMP が知られています。例えば両生類や魚類など、我々人類のような発達した免疫系を持っていない生物種においては主に自然免疫系が病原性微生物に対するバリアとなるわけです。AMP の主な作用点は細菌の細胞膜で、宿主と脂質の組成が異なることを利用して穴を開けるなどの効果によって抗菌活性が生じると考えられています。

AMP の最大の特徴として、長く使ってもその耐性菌出現が古典的な低分子医薬品と比べて生じにくいということがあります。近年の薬剤開発においては、これまでのような低分子医薬品ではなく新しい創薬モダリティーが求められていて、その1つとしてペプチドなどの中分子医薬品は非常に注目されています。ペプチドは簡単に合成することもできるので、抗体医薬品と比べてもコストを抑えることができ、これは、感染症は特に途上国でより問題になることが多いことを鑑みるととても好ましい性質と言えます。これまでのところ、臨床現場に使われている AMP はまだありませんが、アメリカにおいては数十の AMP が現在臨床治験中になっています。そして当然ながら、実験的に AMP を探索するだけでなくそれを AI によって高速に、かつ高い精度で予測しようという動きがあるわけです。素晴らしい AMP が見つかれば、将来的に臨床現場に使われるようになれば、薬剤耐性菌の抑制に大きな効果が期待されます。

これは私達のまだ未発表の研究データなのですが、ペプチドのアミノ酸配列のみから高い精度で AMP 活性があるかどうかを判定する AI の開発に成功しています。近年のゲノム解析技術によってさまざまな生物種のゲノムが解読され報告されていますので、私達はそれらの自然界の生物がコードするペプチドの中から抗菌活性があるペプチドを AI と計算科学により網羅的にスクリーニングする大規模パイプラインを構築しているところです。



## おわりに

AI で感染症治療薬を開発する、これはもはや夢物語ではありません。この分野は非

常に進歩が早く、今後もより精度の高い計算手法が登場し創薬をさらに加速させていくでしょう。今日はお話できなかったワクチン開発の世界ではすでにモデルナなど mRNA ワクチンの設計に関しては AI で最適な配列をデザインする時代になっていますし、重症化リスクの高い患者さんに集中的に投薬をする上での層別化も AI が活躍しています。医療現場で日々感染症と向き合っている医療従事者の方々との共同研究も募集しておりますので、お声がけいただけると光栄です。ぜひ引き続き一緒に感染症に向き合っていきましょう！

#### 参考文献

Richardson et al. Lancet 2020

Wong et al., Mol. Syst. Biol. 2022

Kalil et al., N. Engl. J. Med. 2021

Lazzaro et al., Science 2020

番組ホームページは <https://www.radionikkei.jp/kansenshotoday/> です。  
感染症に関するコンテンツを数多くそろえております。