

## インテージヘルスケア、AI創薬プラットフォームを 活用し、新規胃酸抑制剤の候補化合物を創生 ～名古屋大学との共同研究成果を論文発表～

株式会社インテージヘルスケア（本社：東京都千代田区、代表取締役社長：村井啓太）は、国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学（本部：愛知県名古屋市、総長：杉山直）と進めていたAI創薬による胃酸抑制剤の共同研究において、成果となる論文が発表されたことをお知らせします。

共同研究において、国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学細胞生理学研究センターの阿部一啓准教授による「構造生物学」、同大学院創薬科学研究科の横島聡教授の「有機化学」、インテージヘルスケアおよび理論創薬研究所の吉森篤史博士らによる「AI（人工知能）」の技術を活用し、胃酸抑制剤の新規候補化合物の創生に成功しました。



胃酸抑制剤は、胃潰瘍や逆流性食道炎の治療薬、ピロリ菌除菌の併用薬などとして用いられ、大きな市場規模を有します。本研究グループは、胃酸抑制剤のドラッグターゲット（薬が結合する体内の標的）である「胃プロトンポンプ（胃酸をつくるタンパク質）」の立体構造に基づき、インテージヘルスケアなどの持つAI創薬プラットフォーム「Deep Quartet（ディープカルテット）」<sup>※1</sup>を用いて、新たな薬剤候補化合物をデザインしました。それらを化学合成<sup>※2</sup>し、プロトンポンプに結合した構造をクライオ電子顕微鏡<sup>※3</sup>によって解析。化合物が結合するしくみを調べ、最終的に、いくつかの既存薬を上回る胃酸抑制剤候補化合物の創生に成功しました。

胃プロトンポンプの構造に基づいた候補化合物の創生は世界初であり、新たな胃酸抑制剤の開発に繋がる可能性があります。また、本研究によって示された、タンパク質の構造と人工知能を活用した化

学骨格を生成する新たな枠組みは、他のドラッグターゲットに対する新規薬剤開発への応用が期待されます。

本研究成果は、2023年9月19日付オンライン科学雑誌「Communications Biology」に掲載されました。

- 掲載誌：「Communications Biology」
- 論文タイトル：Deep learning driven de novo drug design based on gastric proton pump structures
- 掲載 URL：<https://www.nature.com/articles/s42003-023-05334-8>

※研究内容の詳細につきましては、下記名古屋大学のウェブサイトをご覧ください。

<https://www.nagoya-u.ac.jp/researchinfo/index.html>

#### 【各共同研究者からの本件成果に関するコメント】

◆国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学細胞生理学研究所 阿部 一啓 准教授

共同研究開始直後、いきなり2番目の化合物が有意な阻害活性を示し、さらには6番目の化合物が、基準となる化合物(SCH28080)の親和性を既に上回ったことが大きな驚きで、創薬として驚異的なヒット率を実感しました。そのAIがデザインした化合物を、構造解析によって「人の手で」さらに改良できたときは、まだまだAIには負けないぜ！というちょっとした嬉しさもありました（笑）。今回の仕事は人間がAIをどういう風にご利用するかという良い例になったと思っています。構造生物学者の中には、実際に薬剤結合構造を解析したけれど、どうやって新規化合物をデザインするか悩んでいる方も多いと思います。この枠組みは、他の構造既知のターゲットにも応用できると感じています。

◆国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院 創薬科学研究科 横島 聡 教授

提示された構造をこの世に存在させることが、有機合成化学に課せられる何よりも重要な役割ですが、合成可能性を含めた候補化合物の検討・選択においては、「どれをつくりたいか」という問い（誘い）も同時に生まれてきて、有機合成化学者としての存在の意味を本研究で強く感じました。複雑さが増す創薬の現場において、本研究が研究者の皆様の参考になることを期待しております。

◆株式会社理論創薬研究所 代表取締役 吉森 篤史（博士）

生成AI技術とSBDDを組み合わせることで、効率的にリード化合物のデザインができることを確認することができました。今後も、最先端の生成AI技術とこれまでに蓄積されたin silico創薬技術を活用することで、さらなる創薬の効率化に挑戦したいと考えています。

◆株式会社インテージヘルスケア V&A部 創薬支援グループ 村上 竜太

私たちは創薬研究の現場において、実践的であることを最重要視し、AI創薬の技術開発とサービス展開を協力会社とともに進めてきました。AI創薬で実践的であるということは、有機合成や構造解析などの近接領域といかに連携できるか、ということでもあります。今回の共同研究の成果は、実践的なAI創薬の事例を示すものとして、国内外の医薬品開発に広く貢献できるものと考えております。

※ 1 Deep Quartet (ディープカルテット) : 株式会社インテージヘルスケアと株式会社理論創薬研究所、株式会社アフィニティサイエンスが 3 社連携で開発・提供する AI 創薬プラットフォーム。「Deep Quartet」は、深層強化学習の技術である(1)Deep reinforcement learning、ファーマコフォアモデルを用いるソフトウェア(2)LigandScout、網羅的なターゲット予測を可能とする機械学習ベースの技術(3)CzeekS を組み合わせた一連のフローであり、ここに (4)メディシナルケミスト(有機合成化学者)の知見を加えることで、Quartet (四重奏) による AI 創薬プラットフォームを実現しています。

※ 2 化学合成 : 化学反応を用いて目的とする分子をつくること。本研究では目的とする分子の基本骨格が炭素で構成されている有機化合物であり、有機反応を用いて分子を構築している。

※ 3 クライオ電子顕微鏡 : 細胞や生体分子を無固定・無染色の状態を観察する手法のことであり、タンパク質などの分子構造解析を結晶化せずに行うことが出来る。

なお、この共同研究はインテージヘルスケアが実施する「インテージヘルスケア AI 創薬アカデミックプログラム (INTAGE Healthcare AI drug discovery Academic Program : IAAP) 」の一環として実施するものです。

#### 【「インテージヘルスケアAI創薬アカデミックプログラム」について】

AI創薬プラットフォーム「Deep Quartet」などAIによる計算アプローチにより新薬開発の化合物探索及び化合物デザインを行うとともに、インテージヘルスケアが化合物の提供までを行うことにより、アカデミアの持つ研究テーマにおいて医薬品候補化合物を見出す共同研究によるスタートアッププログラムです。アカデミアのもつ研究テーマとモデルに対して、インテージヘルスケアらがAIによる化合物デザインを行い実際の化合物までを提供、アカデミアにてin vivo ないしは in vitroの評価実験を行い、新薬の候補化合物を見出そうとするものです。

このプログラムによりAI創薬による医薬品開発を促進し、加速させます。

【株式会社インテージヘルスケア】 <https://www.intage-healthcare.co.jp/>

株式会社インテージヘルスケアは、ヘルスケア領域のマーケティングリサーチおよび医薬品開発・製造販売後調査・安全性業務支援をコアビジネスと位置付けています。インテージグループのヘルスケア領域を担う各社<sup>※</sup>と一体となり、ソリューションを提供。それにより、ヘルスケア領域のあらゆる課題に対して、「医療消費者」起点のデータの価値化による、最適な意思決定をサポートしていきます。

※ 株式会社協和企画、株式会社インテージリアルワールド、株式会社プラメド、Plamed Korea Co., Ltd.

#### 【本件に関するお問い合わせ先】

株式会社インテージヘルスケア

V&A 部 創薬支援グループ : 村上 (むらかみ)

広報担当 : 川畑 (かわばた) ・ 深谷 (ふかや)

TEL: 03-5294-8393 (代)

<https://www.intage-healthcare.co.jp/contact/service/>

[pr-ihc@intage.com](mailto:pr-ihc@intage.com)