

## Fragment-Based Lead Discovery の原理と実際

山野 昭人

### Principle and Practice of Fragment Based Lead Discovery

Akihito YAMANO

*PharmAxess, Inc., 3-9-12 Matsubara, Akishima, Tokyo 196-8666, Japan*

近年、リード化合物の導出にパラダイムシフトをもたらす手法として、比較的小さな化合物（フラグメント）の検索から出発する Fragment-Based Drug Design (FBDD) が注目されている。FBDD はハイスループットスクリーニング (HTS) と比較して、はるかに少ない化合物のスクリーニング (Fragment-Based Screening: FBS) で、より広いケミカルスペースを検索できる上、より活性が高くかつ独創性のある化合物に到達できるとされている。HTS 用のライブラリーは数十万から数百万化合物が一般的だが、FBS 用ライブラリーは通常数百から数万化合物程度である。化合物の数が少ないということは重要で、ライブラリーの構築も容易である上に、ライブラリーの維持費用も抑えられる。したがって大手製薬企業に限らず、小規模な研究施設や大学等でも比較的容易に実施できるという利点を持つ。

FBDD の考え方が提唱されたのは 4 半世紀以上前だが、実際に普及し創薬に用いられるようになったのはここ 10 年である。さまざまな理由があるだろうが、FBS で対象となる化合物は分子量が小さいため、比較的結合力の弱い化合物、すなわち占有率の低い化合物を検出する必要があり、分析手法の進歩により感度が向上を待たなければならなかったことも一因であろう。FBS は当初 Abbott の研究者たちにより NMR により実行されたが、ほどなく X 線も用いられるようになった。X 線を最初に用いたのも Abbott の研究者たちである。その後特に

Astex の研究者たちにより積極的に用いられた結果、FBS においては NMR と並ぶ手法になっている。また近年では、Surface Plasmon Resonance (SPR) もハイスループット化された装置が市販され、FBS に盛んに用いられるようになってきている。SPR は必要試料量が微量ですむなど、NMR や X 線にはない多くの利点がある。最近の統計では、FBS の第一段階として SPR を用い、その後 NMR や X 線で確認するという手順が最も一般的となっている。また実験的な手法の代わりにインシリコでスクリーニングを行い、化合物を絞った上で実験的な手法によるスクリーニングを実行するという道筋も広まりつつある。

本シンポジウムでは、リード構築の手法として現在最も注目されている Fragment-Based Lead Discovery (FBLD) の原理と実際に迫ってみることを企画した。大日本住友製薬の田中氏には、本誌上シンポジウムで紹介される各種スクリーニング技術への導入として、FBDD におけるキーワードを切り口とし、FBDD の概念と狙いを解説して頂く。第一三共の半沢氏には、FBS の実行手段として最初に用いられた解析手法である NMR について、長所や短所、実際について紹介して頂く。ファルマ・アクセスの山野は X 線構造解析による FBS の特徴と実際、適用限界について論じる。中外製薬の三浦氏には、SPR の原理から FBDD における SPR の特性や実際について解説して頂く。FBS の次の段階では、複数のフラグメントのリンキングやマージ、構造相補性を見ながらの単一フラグメントからの伸張が行われる。この段階は従来の Structure-Based Drug Design (SBDD) に類似した段階である。ファルマデザインの古谷氏には、化合物のリンキングを

ファルマ・アクセス株式会社 (〒196-8666 東京都昭島市松原町 3-9-12)

e-mail: yamano@pharmaxess.com

日本薬学会第 129 年会シンポジウム S29 序文

最適化するソフトウェアや、先述したインシリコによるライブラリの構築について解説して頂く。

FBDD においても、インシリコ手法は欠かすことのできない重要な研究手段である。