

Artificial Intelligence in Drug Discovery and Development

創薬は何年もの時間、そして何十億ドルという費用を要する、長く手間のかかるプロセスです。近年、精度改善および長時間探索フェーズのスピードアップのために、人工知能(AI)を使用する技術が現れました。AIは人間の知能を模したコンピューターシステムとして、創薬の様々な部分で有効に利用できます。AIによるアプローチの導入において、低分子医薬品設計は人気の側面のひとつです。過去数十年の研究開発データの蓄積により、ほとんどの低分子はその構造および物理化学的性質、例えばタンパク質をターゲットとした相互作用などにより、十分に説明できます¹。AI主導のツール(例:機械学習に基づくもの)は、アルゴリズムおよびパターンからの自動学習による広大なデータベースと組み合わせることができます。そして望ましい特性を持つ新しい低分子のターゲットを推測します²。通常の探索プロセスでは薬剤候補の選択に4~5年かかるころ、AIはそのプロセスを1年未満に早めることができます。

多くの製薬およびバイオテック企業が、創薬プロセス推進のために、AI開発企業と協力しています。いくつかの製薬企業とAI開発企業の協力例をTable 1にまとめました。特に、イギリスのExscientia社がこの分野の最前線にいます。Exscientia社は複数の巨大製薬企業と提携し、AIプラットフォーム「Centaur Chemist[®]」を用いて、何百万という低分子からスクリーニングを行っています⁵。10から20の分子が潜在的な薬剤候補として合成、試験および最適化するために分類できます。日本の大日本住友製薬との提携により、Exscientia社は強迫性障害治療に対するAIにより開発された初の薬剤候補(DSP-1181)を導出し、2020年に臨床試験を開始しました⁵。この成功以降、Exscientia社とドイツのバイオテック企業Evotec社により共同開発された、AIデザインによる他のがん免疫療法の治療薬が、2021年4月に第一相試験を開始しています⁵。AI主導による創薬の将来性が社会的に認められ、AIのスタートアップが資金調達により急成長しています。スタンフォード大学が2020年に発行した「Artificial Intelligence Index annual report」によると、AI企業による薬剤開発への投資は139

億ドルに増加し、これは2019年の4倍増となっています⁸。AI主導の創薬研究が全盛となっていることは間違いありません。

世界的な新型コロナウイルス感染症の大流行の間、AIによるアプローチは新型コロナウイルス治療薬の探索にも広く採用されました。例えば、2020年2月、イギリスのAIスタートアップであるBenevolentAI社は、イーライリリー社のオルミエント[®](別名バリシチニブ)が新型コロナウイルス治療薬の候補となる可能性があることを明らかにしました。オルミエント[®]はその後、2020年11月にFDAにより緊急使用許可が与えられました⁹。さらに、Chiung-Tong Chen博士らの研究グループは、承認済みの薬剤および既知の化合物の抗ウイルス活性をスクリーニングするためのAIプラットフォームを立ち上げました¹⁰。AIにより推測された薬剤はネココロナウイルスに対する抗ウイルス活性を検証され、*in vitro*のセルベースアッセイで毒性評価が行われました。最終的に、これらセルベースアッセイの結果は、AIのシステムに再学習用としてフィードバックされました。過去の薬剤についても再度スクリーニングするため、修正版のAIモデルが組み立てられました。そしてクロロキンを含む13点のスクリーニングされた薬剤が、細胞毒性やウイルス阻害効果から、新型コロナウイルス治療用の別用途薬剤候補として同定されました。これらはセルベースアッセイが、化合物の生物活性評価とAIシステムによる選択肢の絞り込み、よりふさわしい分子の同定に重要であることを示しています。

創薬プロセスを加速するために、ますます重要度の高まるターゲットバリデーションや化合物スクリーニングなどの前臨床研究は、AI開発企業とその技術を頼りにしており、関連する生物学的ツールおよび技術的専門知識がAIプレイヤーにも不可欠となっています。自然免疫の専門家として、InvivoGen社はAI開発企業およびその創薬プログラムをサポートするための、高品質なセルベースアッセイとスクリーニングサービスを提供しています(次のページをご覧ください)。

Table 1: Examples of pharmaceutical companies and their collaboration with AI companies

AI Company/Pharma	Date	Collaboration
Numerate, Takeda	Jun 2017	Takeda partners with Numerate to identify candidates for oncology, gastroenterology and central nervous system disorders ³ .
XtalPi, Pfizer	May 2018	Pfizer partners with XtalPi to work on crystal structure prediction and screening for drug development ⁴ .
BenevolentAI, AstraZeneca	Apr 2019	AstraZeneca partners with BenevolentAI to identify candidates for chronic kidney disease and idiopathic pulmonary fibrosis ⁵ .
Exscientia, Bayer	Jan 2020	Bayer collaborates with Exscientia to discover cardiovascular and oncology drugs ⁵ .
Insilico Medicine, Taisho	Oct 2020	Insilico adopts their AI-powered platform together with Taisho's validation platform to identify novel targets and molecules for senolytic drugs ⁶ .
AbCellera, Moderna	Sep 2021	Moderna selects up to six targets and utilizes AbCellera's AI-powered antibody discovery platform to identify mRNA-encoded therapeutic antibodies for multiple indications ⁷ .

1. Chan, H. S. et al. 2019. Trends in pharmacological sciences, 40(8), 592-604. doi: 10.1016/j.tips.2019.06.004. 2. Paul, D. et al. 2021. Drug discovery today, 26(1), 80-93. doi: 10.1016/j.drudis.2020.10.010. 3. Smalley, E. 2017. Nat Biotechnol 35, 604-605. doi: 10.1038/nbt0717-604. 4. Wang, R. 2018. https://cdn.pfizer.com/pfizer.com/partnering/recent_partnership/XtalPi%20Press%20Release%205.8.18.pdf/. 5. Savage, N. et al. 2021. Nature Portfolio. doi: 10.1038/d43747-021-00045-7. 6. Gehlfe, K. 2020. https://www.eurekalert.org/news-releases/850227. 7. AbCellera. 2021. https://www.abcellera.com/news/abcellera-collaboration-moderna. 8. Zhang, D. et al. 2021. The AI Index 2021 Annual Report. https://aiindex.stanford.edu/report/. 9. Fukuoka, K. et al. 2021. https://asia.nikkei.com/Business/Pharmaceuticals/AI-slashes-time-and-cost-of-drug-discovery-and-development. 10. Ke, YY. et al. 2020. Biomedical Journal. doi: 10.1016/j.bj.2020.05.001.

How can InvivoGen help AI players?

REPORTER CELL LINES

創薬における需要を熟知している InvivoGen 社は、AI プレイヤーによる化合物ライブラリのスクリーニングをサポートする、多くのセルベースアッセイを提供しています。通常、多くのパターン認識受容体 (PRRs) は、感染症、自己免疫、がんおよびその他多くの関連疾患に関与することから、医薬品設計における注目のターゲットです。InvivoGen 社のレポーター細胞株は、PRRs、例えば TLRs、CLRs、CDSs および STING、NLRs、RLRs、AhR、インフラマソームのアゴニストやアンタゴニスト検出向けのハイスループットスクリーニングに対応しています。また、SEAP (分泌型アルカリホスファターゼ) および / または Lucia luciferase レポーター遺伝子による検出を特徴としています。迅速かつ信頼できる結果をもたらすようにデザインされた独自の検出アッセイを使用することで、刺激によるシグナル伝達経路の観察が可能となります。これらのセルベースアッセイは、例えば、AI システムが特定の創薬ターゲットを同定した後や、定義された数の化合物をスクリーニングした後など、選択されたターゲットに対する化合物をテストする予備段階で使用することができます。細胞応答の結果から判断し、AI システムは、検証された候補化合物をさらに除外したり、確認したりすることができ、どの化合物を先の段階に進めるかを決定するサポートをしてくれます。



InvivoGen's cell line collection is continuously expanding.

Check out our website for full collection: www.invivogen.com/cell-lines



PRR SCREENING SERVICE

加えて、実験時間と労力の削減のために、InvivoGen 社は遺伝子改変 HEK293 細胞を使用した、高品質な免疫調節化合物のスクリーニングサービスを提供しています。このサービスは、対象の化合物を、TLR、NOD1/2、RIG-I/MDA-5、Dectin-1、Mincle および STING を含む PRR リガンドのパネルで、スクリーニングのパラメーターを修正できる柔軟性を持たせながら、試験ができます。「レベル 1 化合物プロファイリング」および「レベル 2 化合物用量反応試験」の 2 つを用意しており、それぞれ個別に、または連続して実施できます。最後になりますが、納期わずか 3 週間の短期スクリーニングが、初期の創薬プロセスとリード化合物の選別を加速させます。

• Level 1 Screening Service: Compound Profiling

一連の PRRs 上での単回投与試験です。スクリーニングは通常、元の化合物 / サンプル溶液の 10 分の 1 希釈、またはお客様ご指定の単一濃度で実施いたします。

• Level 2 Screening Service: Compound Dose Response

1 つまたは複数の PRRs 上での用量反応試験です。通常、元の化合物 / サンプル溶液の 10 分の 1、100 分の 1、および 1000 分の 1 希釈の 3 つの濃度で、Level 1 で特定された PRR(s) が認識する化合物、またはお客様ご指定の化合物の試験を行います。

Example of Level 1 Compound Profiling

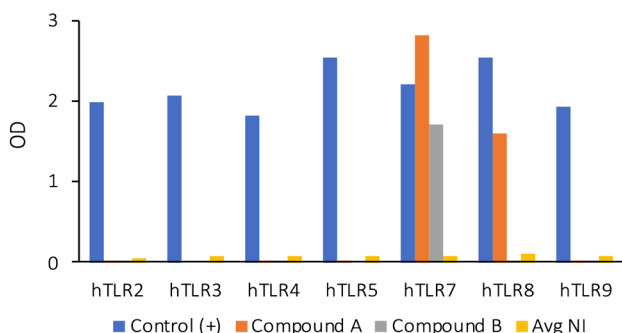


Fig 1: TLR Response Profile. Engineered HEK-Blue™ reporter cells were stimulated with 1/10 dilution of the sample solution provided and a fixed concentration of the positive controls. After 24h incubation, TLR-induced NF-κB activation was assessed by measuring the levels of SEAP in the supernatants of HEK-Blue™ cells using QUANTI-Blue™.

結論：

化合物 A はヒト TLR7 を強く活性化し、またヒト TLR8 を中程度に活性化します。
化合物 B はヒト TLR7 を特異的に、および中程度に活性化します。

Example of Level 2 Compound Dose Response

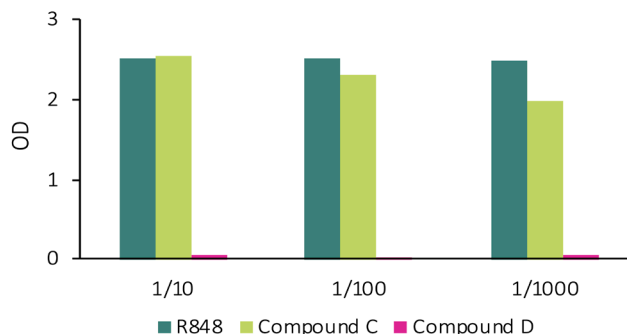


Fig 2: Dose Response on hTLR7. Engineered HEK-Blue™ reporter cells were stimulated with 1/10, 1/100, 1/1000 dilution of the sample solution provided and different concentration of the positive control (R848). After 24h incubation, TLR-induced NF-κB activation was assessed by measuring the levels of SEAP in the supernatants of HEK-Blue™ cells using QUANTI-Blue™.

結論：

化合物 C はヒト TLR7 を 10 分の 1 濃度で最大に活性化し、シグナルは濃度の低下と共に減少します。
化合物 D はヒト TLR7 を活性化しません。

If you wish to enquire our screening service, please contact us at info.hk@invivogen.com.



For more information, visit:

www.invivogen.com/custom-tnr-screening

INVIVOGEN ASIA

Email info.hk@invivogen.com Tel: +852-36223480 Fax: +852-36223483

