

ユーザーフレンドリーな新規可視化法 「エルピスマップ」によるリード創製への見極め

ービッグデータ解析のアンバイアスドメソッドによる
「俯瞰・予測・判断」の提案ー

小野薬品工業株式会社

創薬ケミストリー研究部

計算・情報化学グループ

黒野 昌邦

「視点の切替」「表現の工夫」により「気づき」を与える



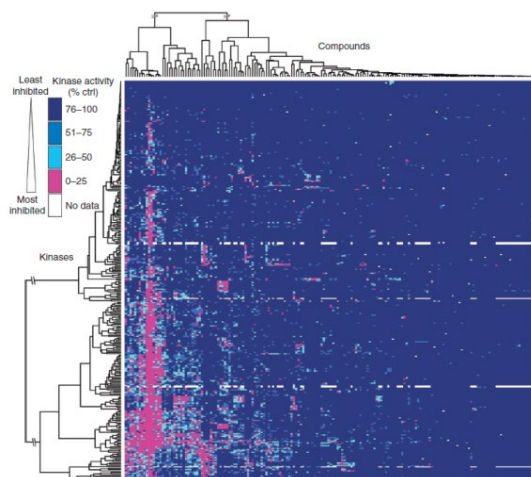
「妻と義母」 W.E.Hillによる絵¹⁾ 「神奈川冲浪裏」 葛飾北斎『富嶽三十六景』全46図中の1図²⁾

1) <https://mathworld.wolfram.com/YoungGirl-OldWomanIllusion.html>

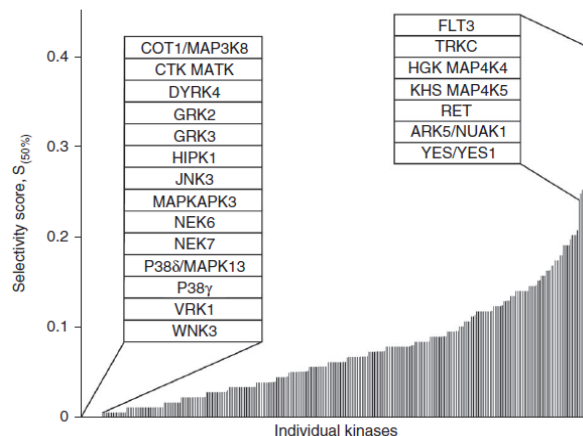
2) <https://img-s-msn-com.akamaized.net/tenant/amp/entityid/AAKqgR9.img?h=416&w=799&m=6&q=60&u=t&o=f&l=f>

創薬研究における可視化法

Heat map

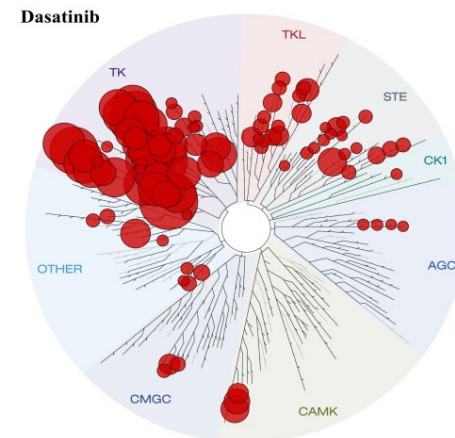


Bar Chart ¹⁾

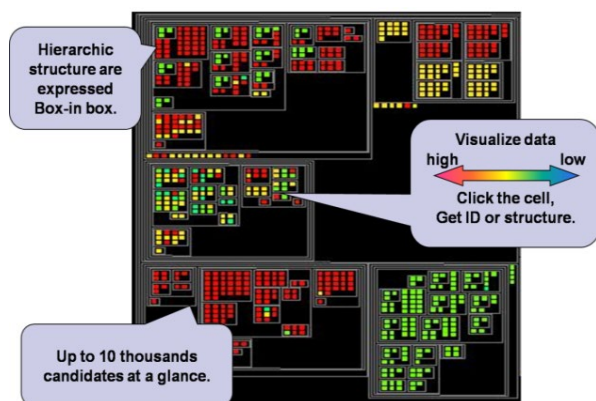


Selectivity Score $S_{(50\%)}$
= Active Compounds(>50%@0.5uM)/Assayed Compounds

Interaction Map



Heiankyo-View ²⁾



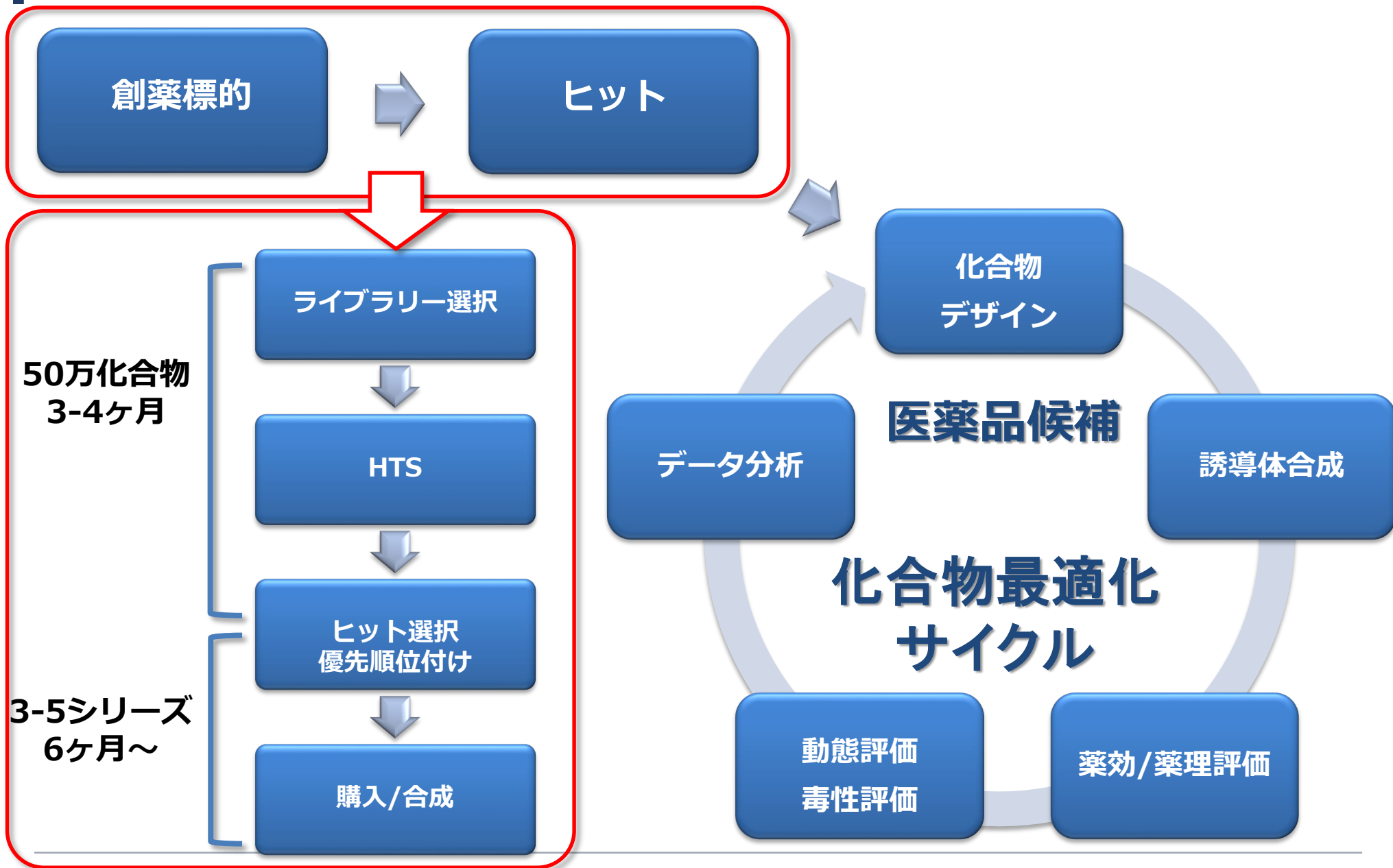
- ✓ 「俯瞰的」に捉えることが困難
- ✓ 「予測」することが困難
- ✓ 「判断」することが困難



- 全データを視覚的に捉え、リード創製の可能性を予測し、次の行動を判断できる可視化法が必要

1) Anastassiadis, T., et al. *Nat. Biotech.* **2011**, 29, 1039
2) T. Itoh (Ochanomizu Univ), F. Yamashita (Kyoto Univ.)

メドケムが扱うビックデータはHTSデータ



メドケムが扱うビックデータはHTSデータ

HTSと活性データポイントの例

ライブラリー	濃度	HTS数/年	データポイント/年	累積5年
～50万	1uM	10	500万	2,500万

メドケムが扱うビックデータとは、リード創製の第一歩であるHTSデータである
その99%以上のデータが未利用



HTSに関するプロセス

創薬標的



ヒット

ライブラリー選択



HTS



ヒット選択
優先順位付け



購入/合成

50万化合物
3-4ヶ月

3-5シリーズ
6ヶ月～

HTSに関するプロセス

- HTSのためのライブラリー選択
(自社, 外部CROなど)
- リード創製の可能性を加味したヒット選択
(ごく一部のデータで判断)
- ヒットシリーズ間の優先順位付け

動態評価
毒性評価

薬効/薬理評価

ビッグデータ解析のアンバイアスドメソッドの提案

構造類似性のバイアス—メドケムの呪縛—

例	化合物数	分類	各分類の 化合物数	誘導体数	リード化合物 取得の可能性	判断期間
メドケム	ヒット ~1,000*	構造類似性	10/骨格	~30/骨格	SAR	6ヶ月~
		シリーズ1	10	30	×	
		シリーズ2	10	20	△	
		⋮	⋮	⋮	⋮	

* 強い活性を示す化合物とその誘導体：全データの~0.2%

ビックデータ解析のアンバイアスドメソッドの提案

構造類似性のバイアスメドケムの呪縛ー

例	化合物数	分類	各分類の 化合物数	誘導体数	リード化合物 取得の可能性	判断期間
		構造類似性	10/骨格	~30/骨格	SAR	
メドケム	ヒット ~1,000*	シリーズ1	10	30	×	 6ヶ月~
		シリーズ2	10	20	△	
		⋮	⋮	⋮	⋮	


ヒット選択とシリーズ間の優先順位付け

- ・ HTSのごく一部のデータ
- ・ 活性・選択性・LE値（リガンド効率）を指標
- ・ **化学構造に着目して分類**
- ・ **成功体験**
- ・ **誘導体合成の難易度や経験**

- ・ SAR取得を目的とした合成展開
- ・ リード化合物取得の可能性を探索

ビックデータ解析のアンバイアスドメソッドの提案

構造類似性のバイアス—メドケムの呪縛—

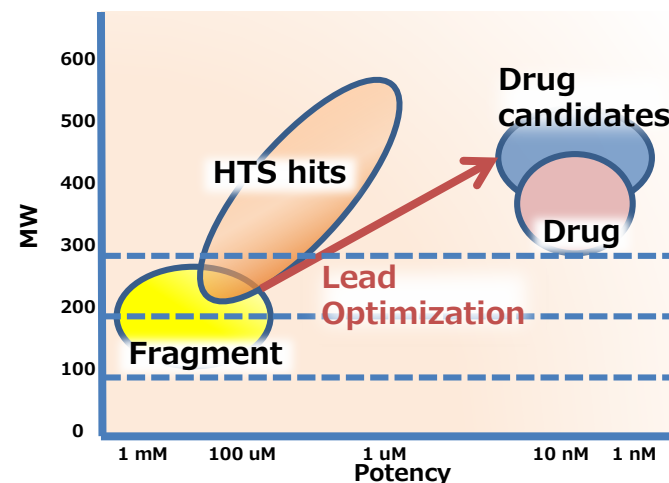
例	化合物数	分類	各分類の化合物数	誘導体数	リード化合物取得の可能性	判断期間
		構造類似性	10/骨格	~30/骨格	SAR	
メドケム	ヒット ~1,000*	シリーズ1	10	30	×	
		シリーズ2	10	20	△	
		⋮	⋮	⋮	⋮	
		⋮	⋮	⋮	⋮	
可視化	HTS全データ ~50万	分子量	—	0	可視化	HTS終了 と同時

構造類似性のアンバイアス—呪縛からの解放—

✓ HTS全データを俯瞰的に可視化できれば, リード化合物取得の可能性を判断できるのでは・・・

- フラグメント創薬の概念を応用
- HTS全データを分子量のみで分類
- 化学構造の類似性を使用しない

* 強い活性を示す化合物とその誘導体：全データの~0.2%

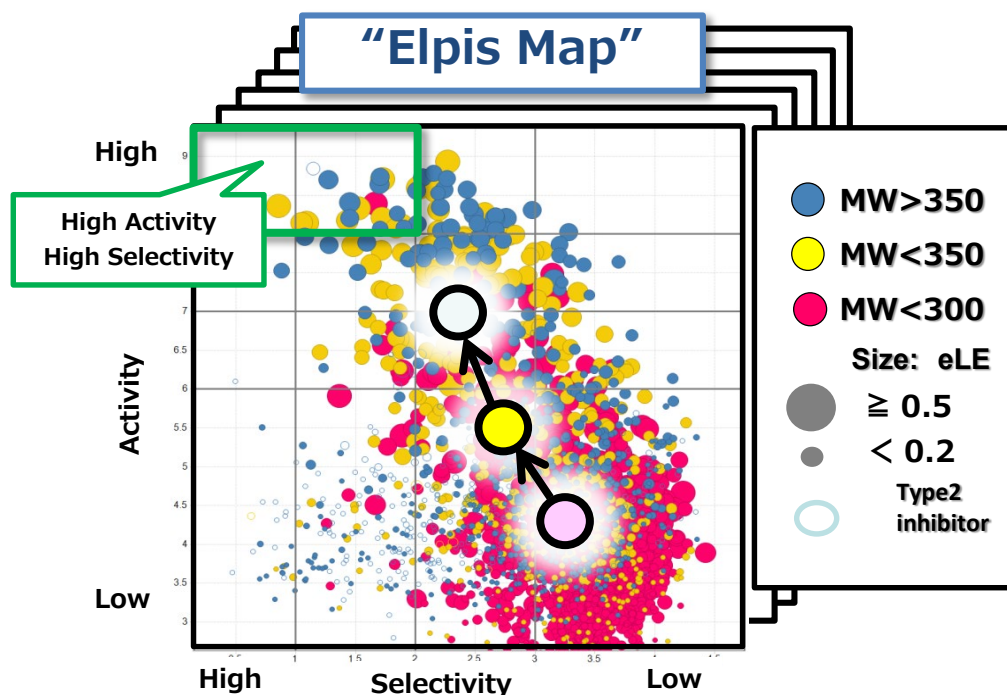


David C. Ree., et al. *Nature Rev. Drug Discov.*, 2004, 3, 660–672.

Elpis Map –フラグメントの概念を応用–

視覚化方法

- ✓ 活性, 選択性, 分子量, リガンド効率の4項目を1つの図で表記
- ✓ 結合様式, 他物性値などの要素も追加可能
- ✓ 緑の枠に入る良質なヒット化合物の選択が可能
- ✓ 分子量で分類し, 分類した化合物群の**重心**間を**矢印**で結び, そのベクトルの大きさと向きにより, リード創製の可能性を「**予測・判断**」可能



データセット例

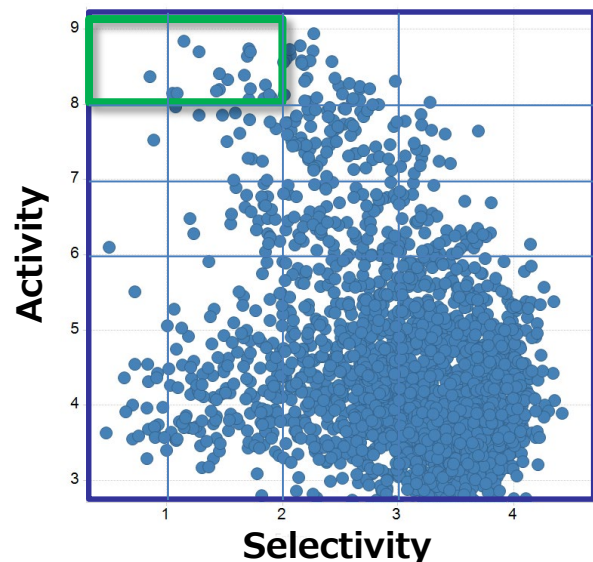
- キナーゼプロファイリングデータ
(キナーゼ X 化合物 X 3濃度)
- 活性: 3濃度から算出した eIC_{50} ¹⁾を使用
- 選択性: Entropy Score (ES)²⁾を利用

1) eIC_{50} : estimated IC_{50}

2) Joost CM Uitdehaag et al. *BMC Bioinformatics.*, 2011, 12, 94

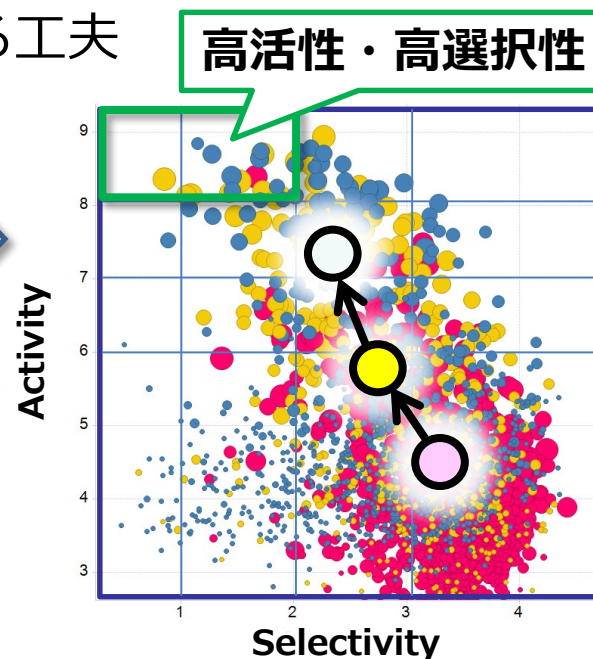
Elpis Map –可視化の工夫-

- ✓ 視覚的・感覚的にメドケムに「気づき」を与える工夫



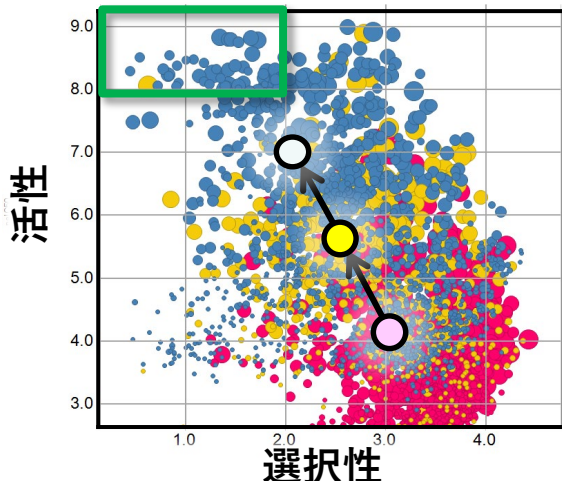
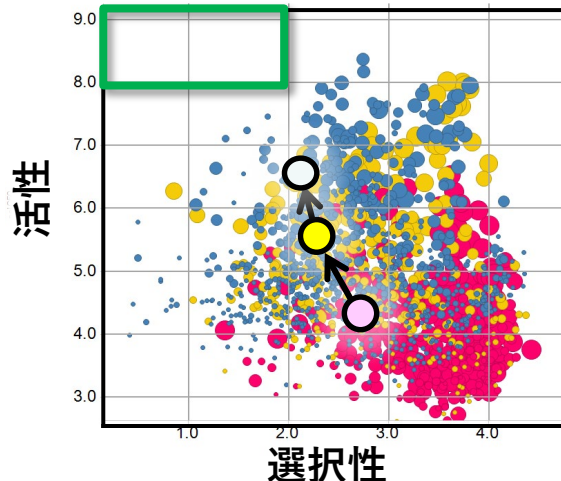
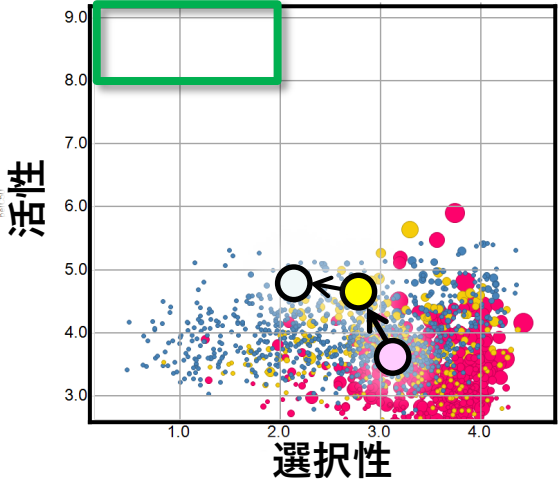
追加情報
可視化工夫

- ・ リガンド効率
- ・ 分子量



- 分子량で分類, 分類した化合物群の**重心**間を**矢印**で結び, その**大きさ**と**向き**により, リード創製の可能性を「予測・判断」
 - **重心**: 抽象化 = 視覚的に捉えやすい工夫
 - **矢印**: 傾向 = 「**予測**」に使える
 - 化学構造の類似性を使用しない
 - ユーザーフレンドリーな新規可視化法

リード創製の可能性「予測・判断」可能

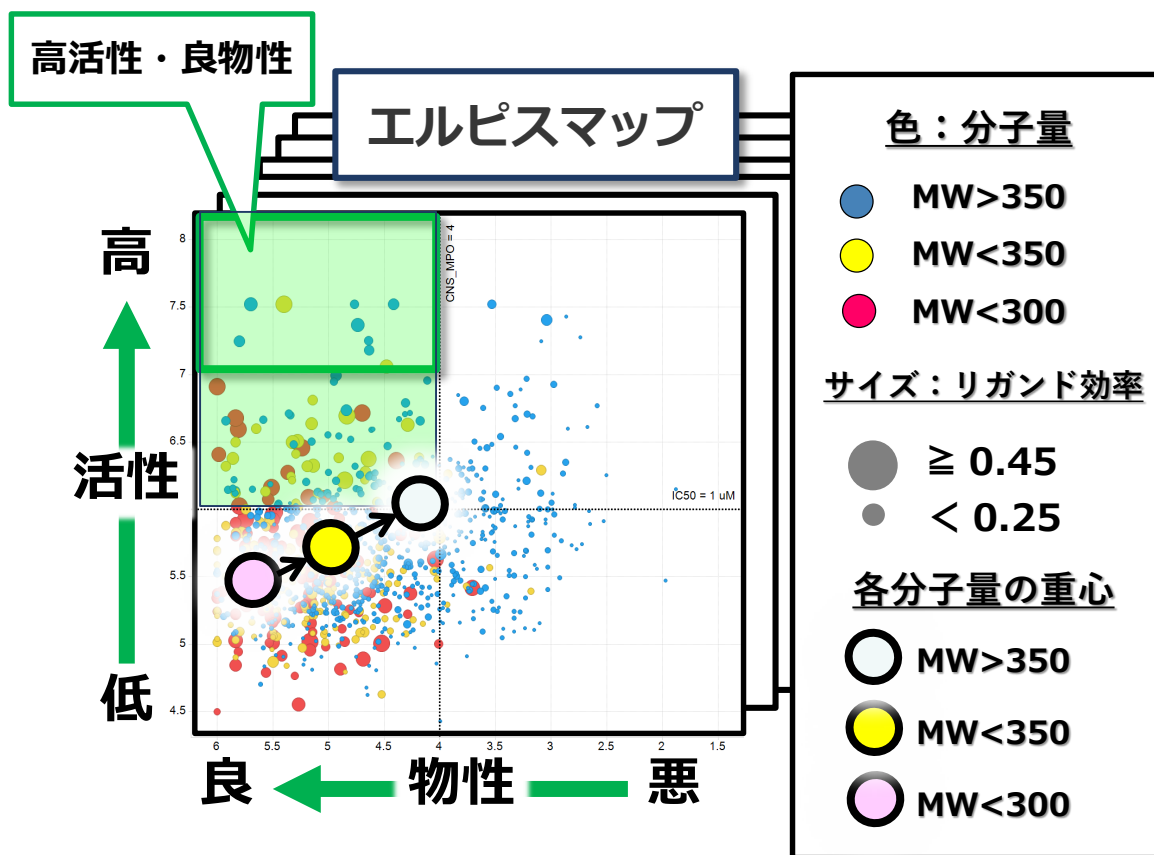
	パターン A	パターン B	パターン C
Hit	あり	なし	なし
H2L	Go	No-Go	No-Go
追加HTS	No-Need	Recommend	No-Go or use another library
Elpis Map			
Next action	Start Hit to Lead	Additional HTS	Other Library HTS

- ✓ パターンA：既に高活性・高選択的阻害剤を取得。追加HTSの必要なし。
- ✓ パターンB：分子量分類のリードライク（黄）からリード（青）へのバクトルと大きさが良好、追加HTSを推奨
- ✓ パターンC：社内ライブラリーとの相性が悪い。社外ライブラリーにアクセス
- ✓ 公共データベース（ChEMBL）と簡単に比較できる

エルピスマップ (Elpis Map) 事例紹介

視覚化方法

- ✓ 活性, 物性 (選択性), 分子量, リガンド効率の4項目を1つの図で表記
- ✓ 緑の枠に入る良質なヒット化合物の選択が可能



- ✓ 分子量で分類し, 分類した化合物群の**重心**間を**矢印**で結び, そのベクトルの大きさと向きにより, リード創製の可能性を「**予測・判断**」可能
- ✓ 各プロジェクトのHTSの結果を比較することで、化合物創製の難易度が分かる

第35回メディシナルケミストリーシンポジウム (MCS2017) 優秀賞受賞

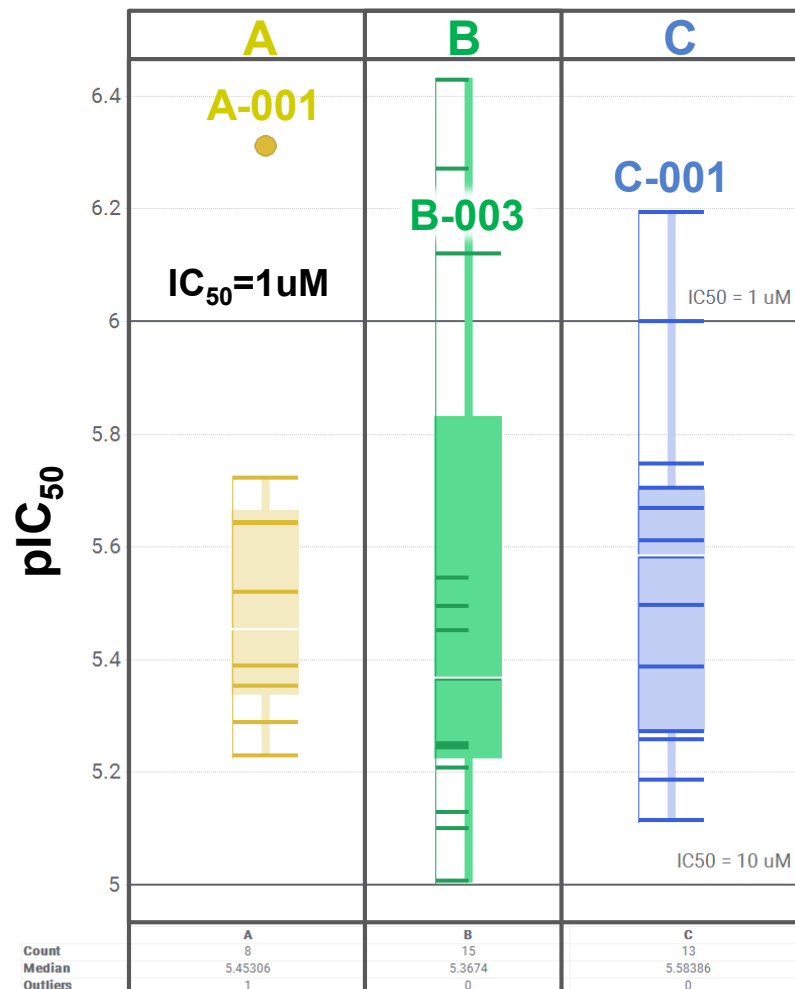
活用事例①：プロジェクトC HTS解析

◆ HTS結果を $IC_{50} < 1\mu M$ の化合物、ケモタイプに着目して解析

ヒット化合物

No	A-001	B-003	C-001
Structure	ケモタイプA	ケモタイプB	ケモタイプC
酵素活性 IC_{50} (uM)	0.49	0.77	0.63
CNS MPO ¹⁾	4.49	3.85	3.14
LE ²⁾ / LLE ³⁾	0.30 / 2.76	0.32 / 3.93	0.28 / 1.77
化合物数 $IC_{50} < 10 \mu M$	8	15	13

BOX Plot (分布表示)



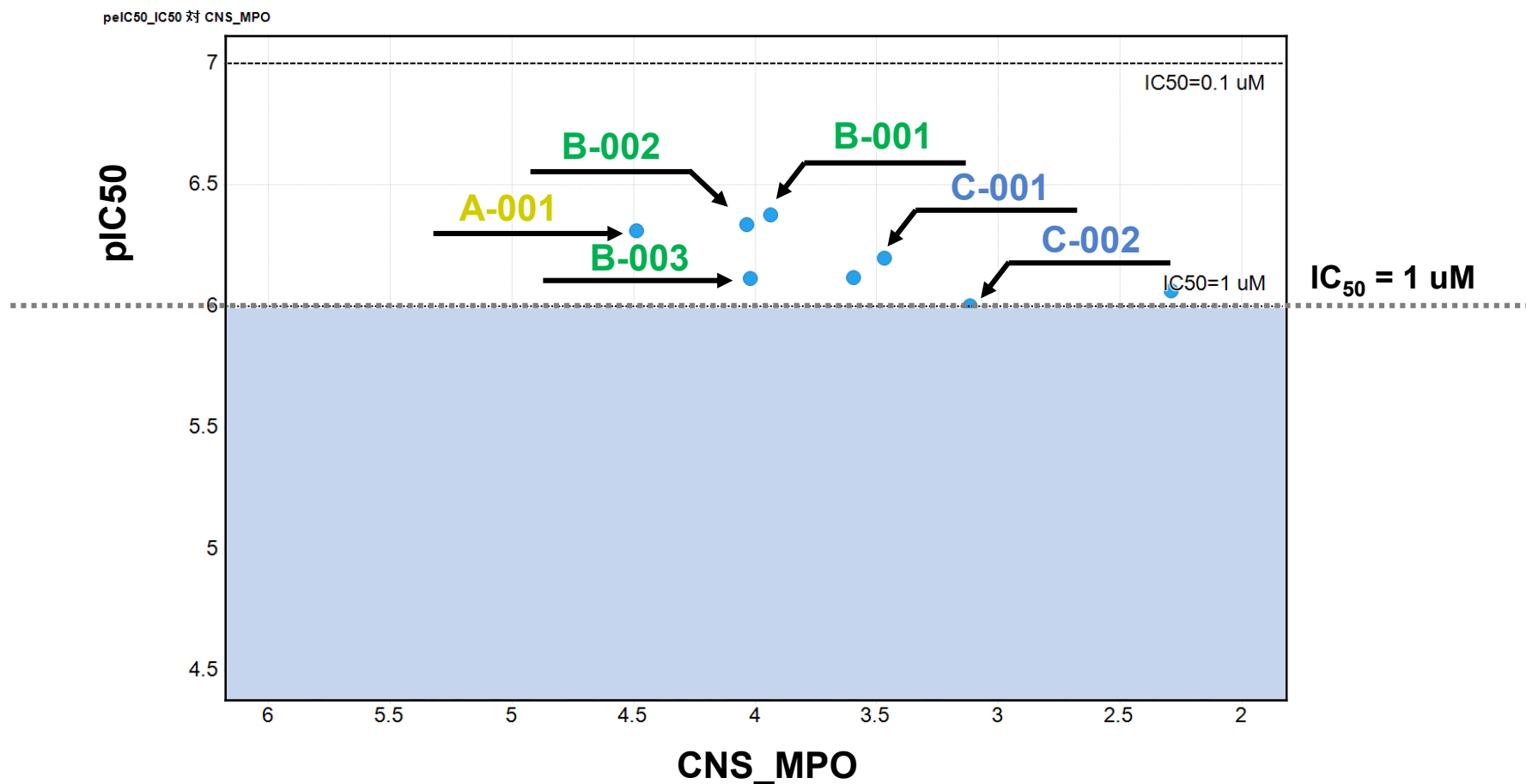
1) Central Nervous System Multi-Parameter Optimization: Wager, T. T., Hou, X., Verhoest, P. R., and Villalobos, A. *ACS Chem. Neurosci.*, **2010**, 1, 435–449

2) ligand efficiency: A. L. Hopkins, C. R. Groom and A. Alex, *Drug Discov. Today*, **2004**, 9, 430–431

3) ligand-lipophilicity efficiency: P.D. Leeson, B. Springthorpe, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2007**, 6, 881–890

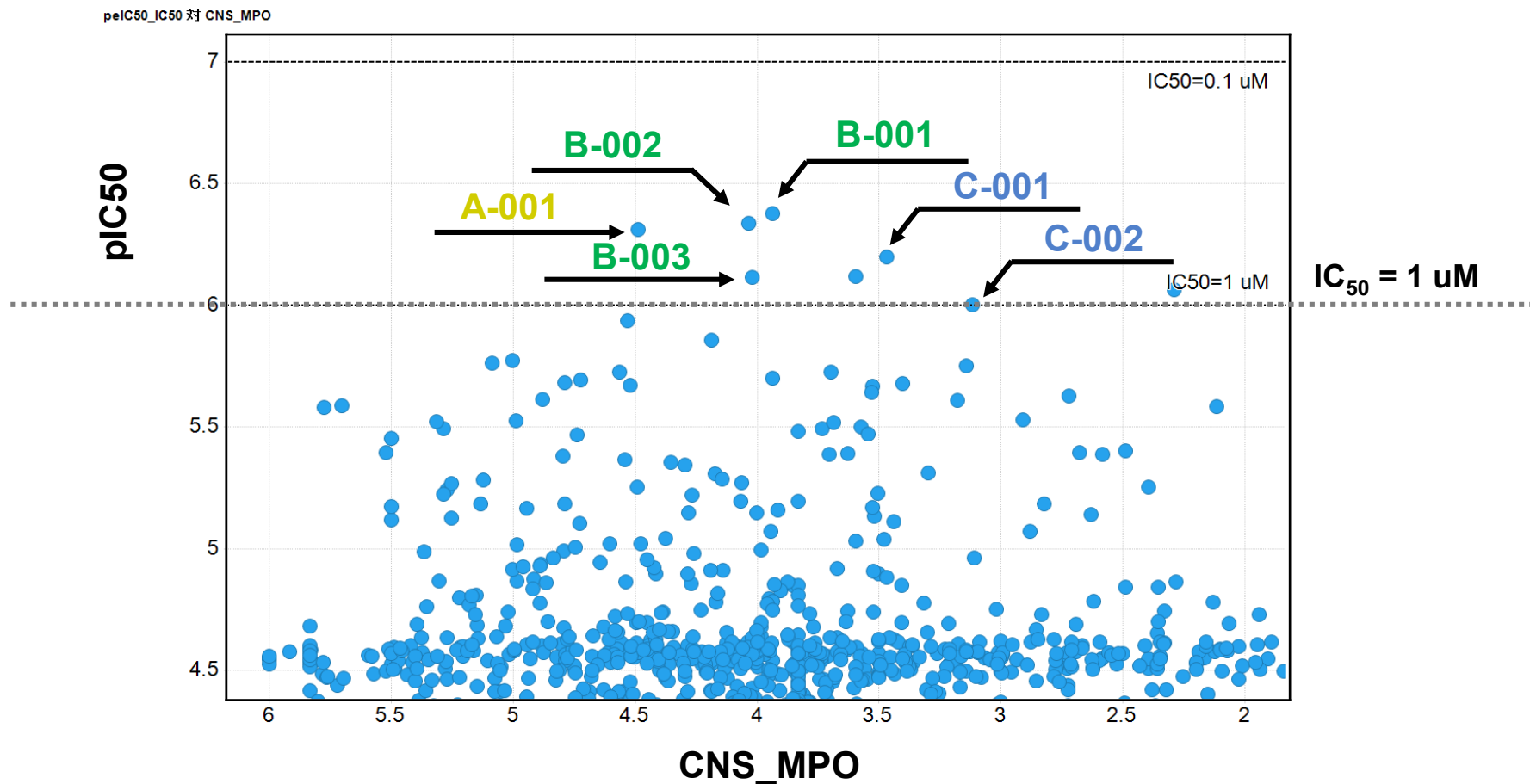
活用事例①：プロジェクトC HTS解析

◆ HTS結果を「活性と物性」に着目して表示

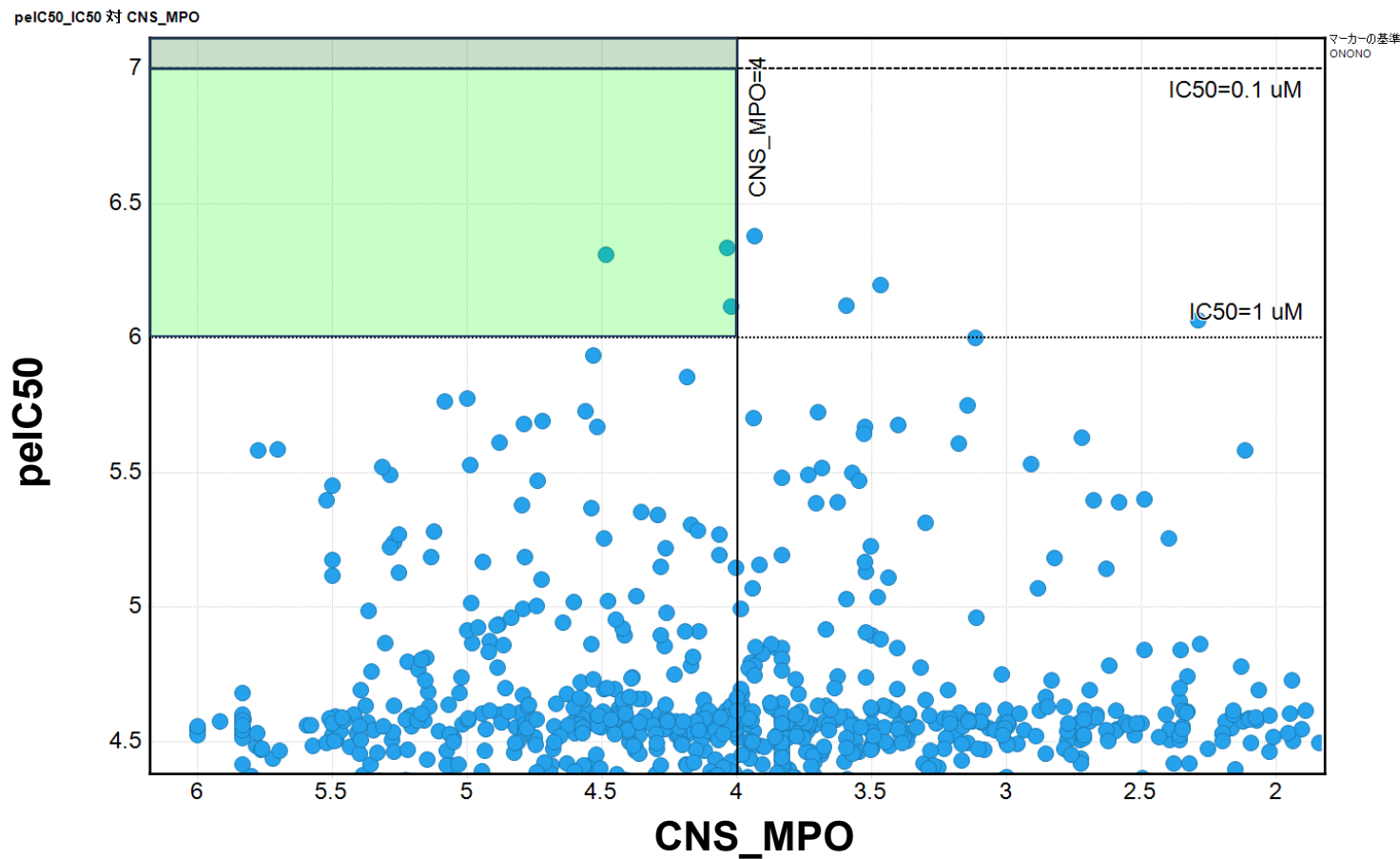


活用事例①：プロジェクトC HTS解析

◆ HTS結果を「活性と物性」に着目して表示

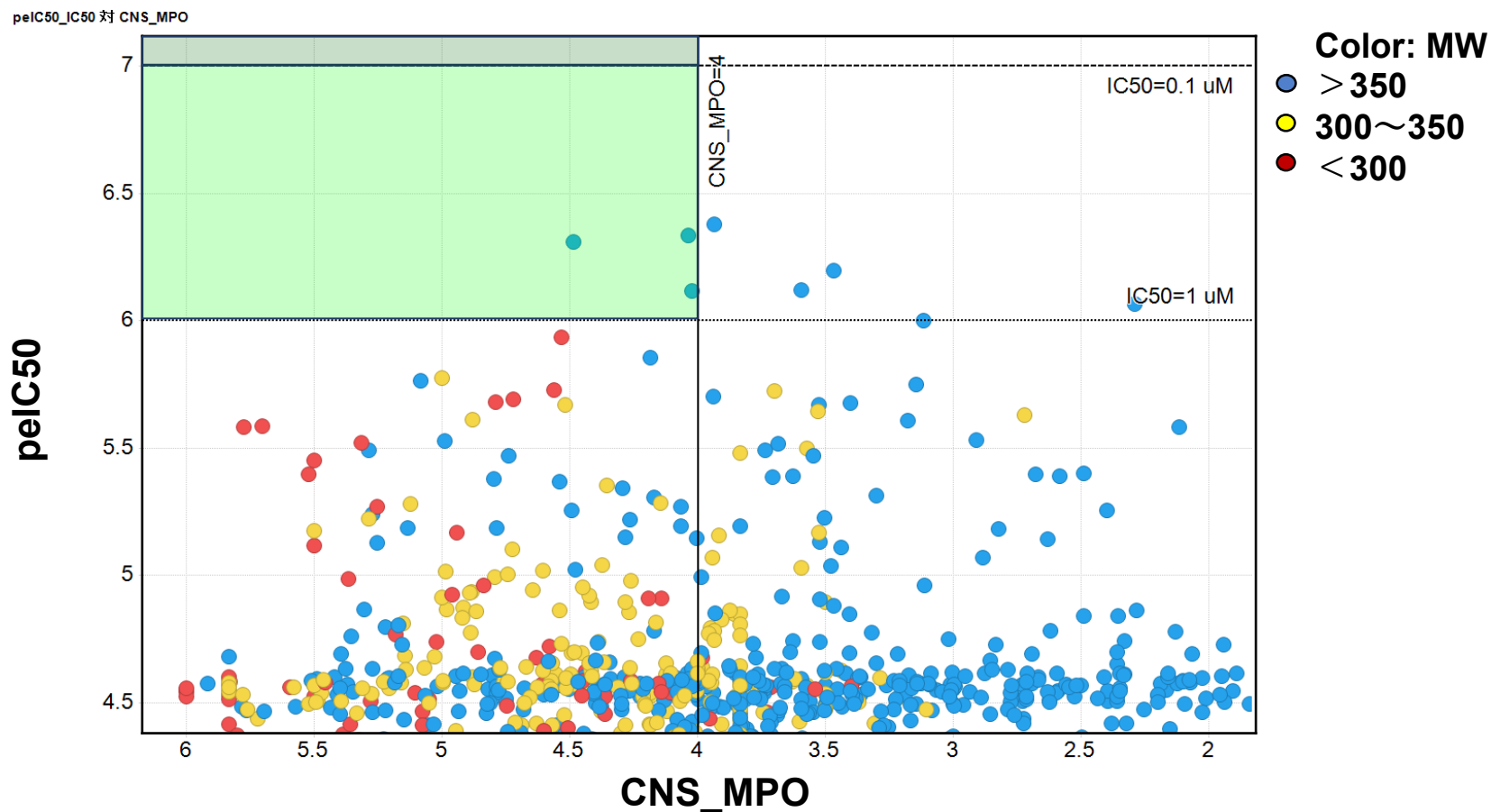


活用事例①：活性とCNS MPO散布図



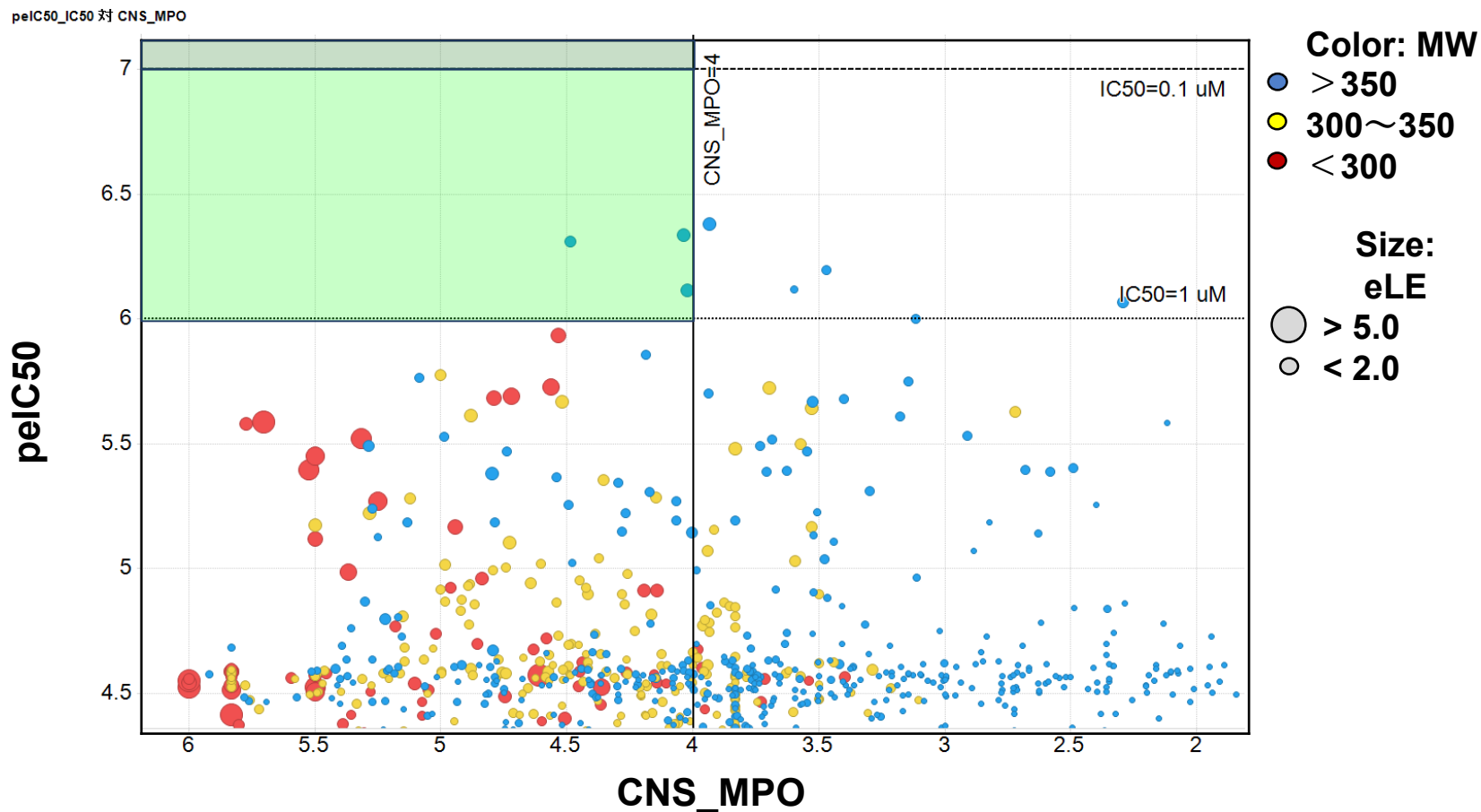
活用事例①：活性とCNS MPO散布図

(分子量付加)



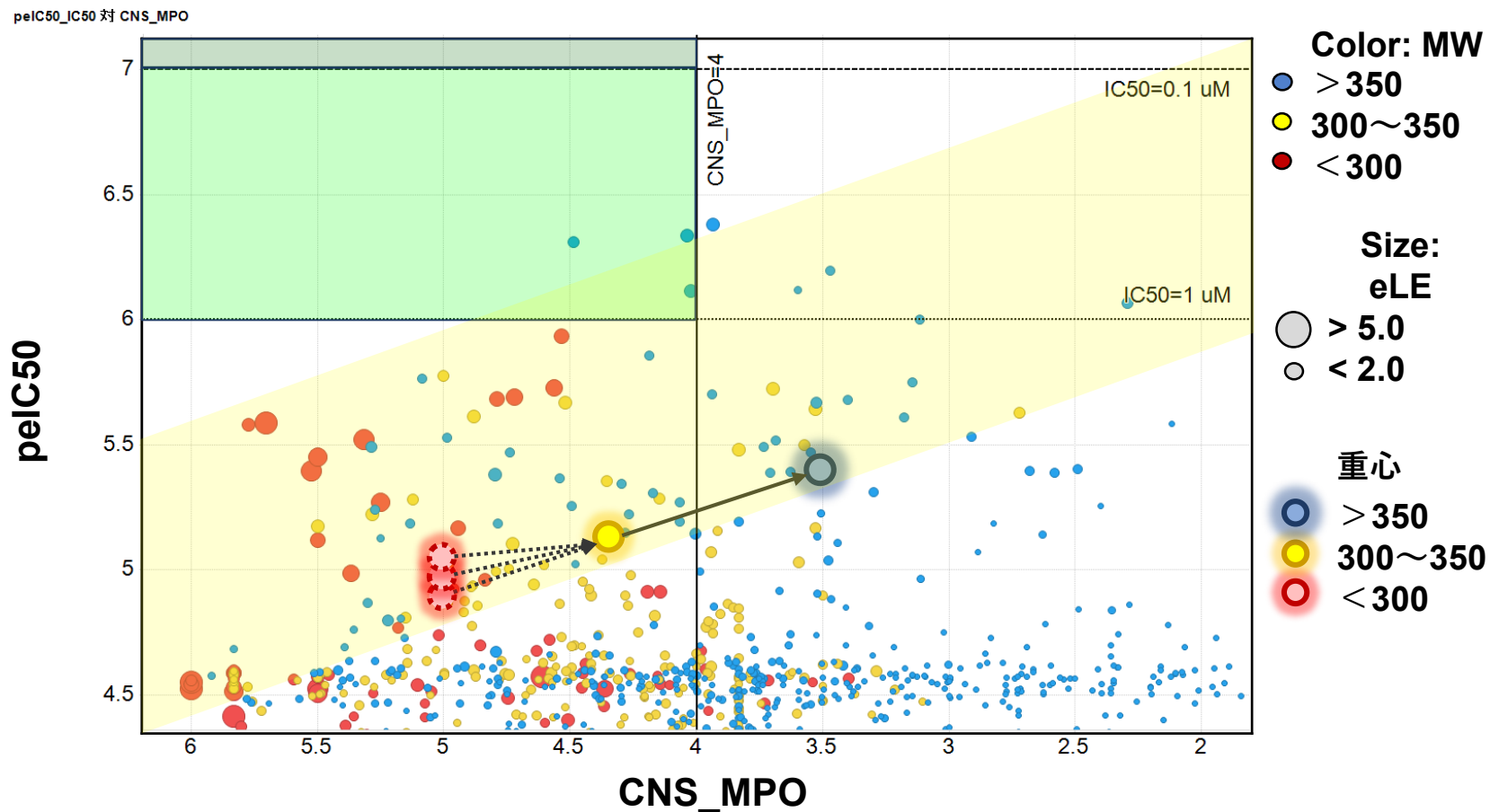
活用事例①：活性とCNS MPO散布図

(分子量, LE付加)



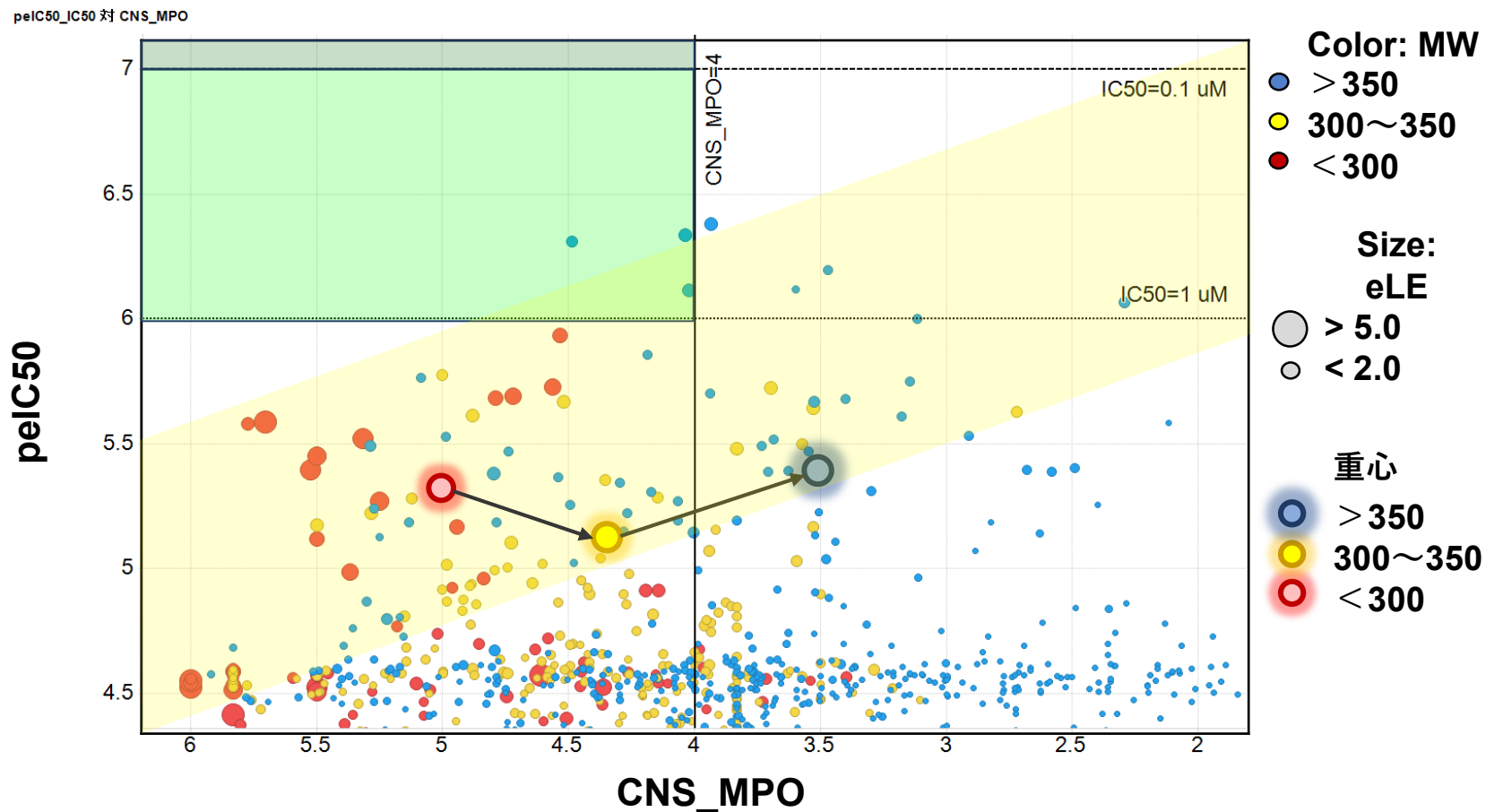
活用事例①：活性とCNS MPO散布図

(分子量, LE付加)



活用事例①：活性とCNS MPO散布図

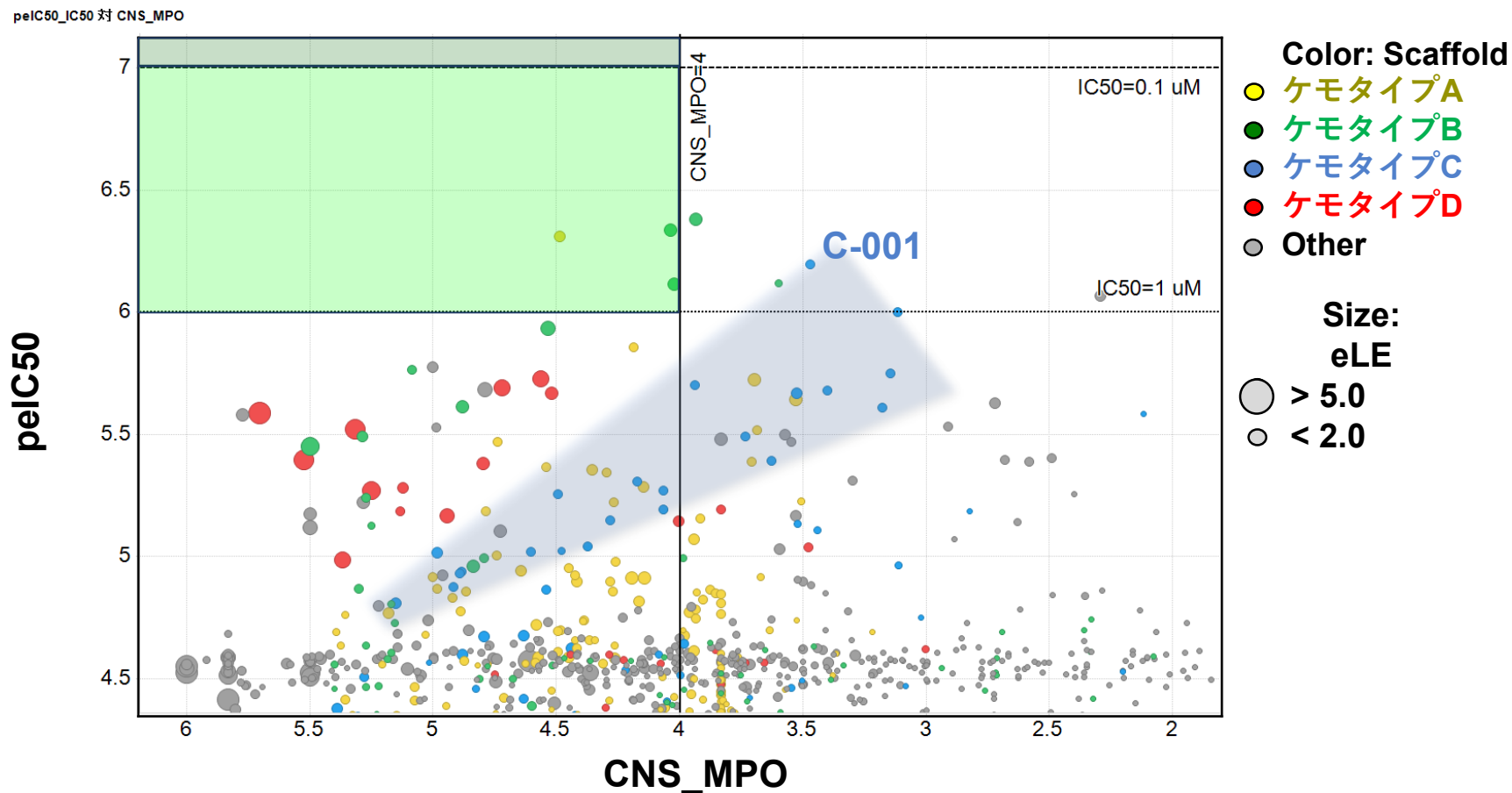
(分子量, LE付加)



- 低分子量化合物から設計することで、化合物創製の可能性あり

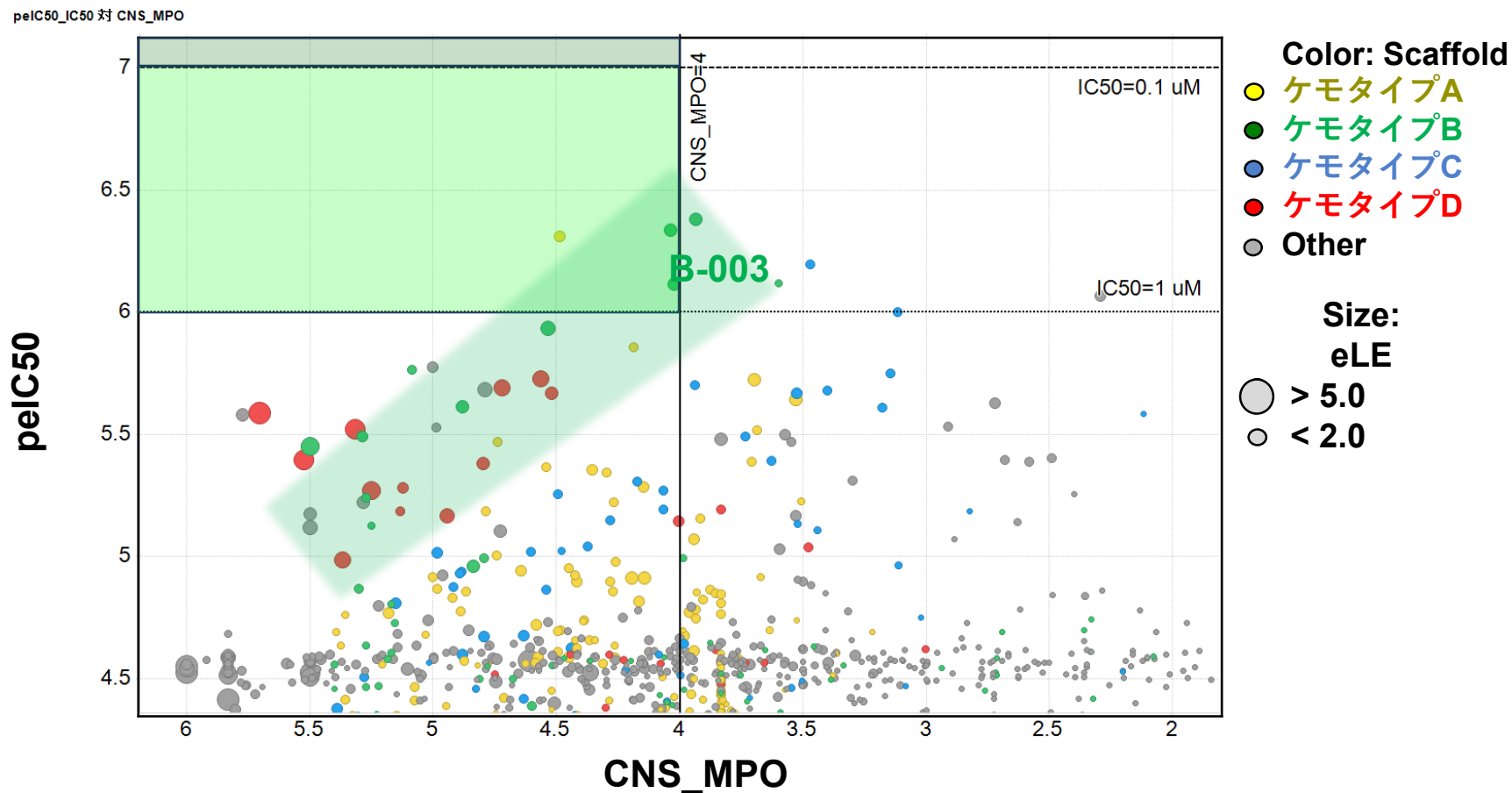
活用事例①：活性とCNS MPO散布図

(骨格別)



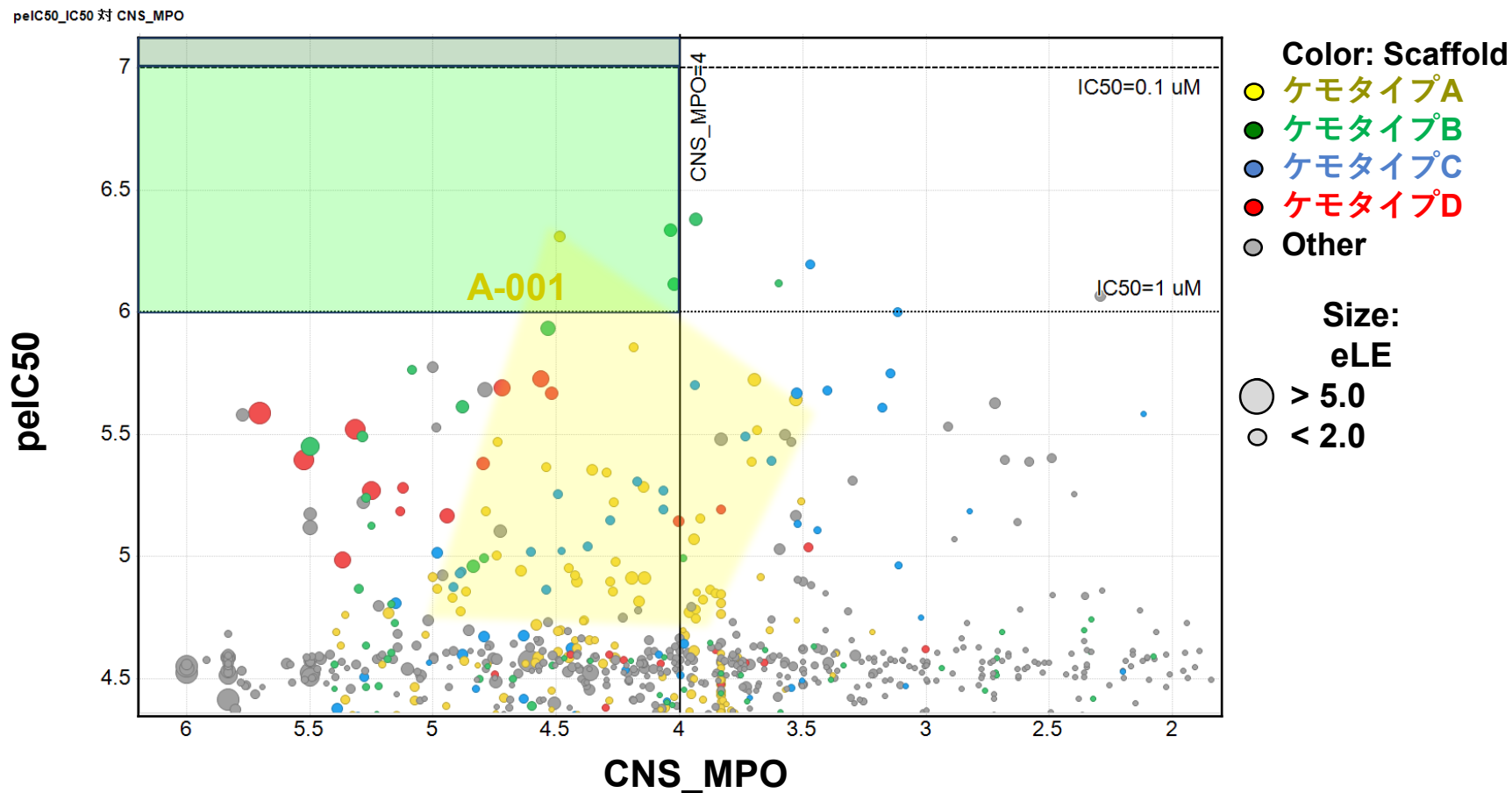
活用事例①：活性とCNS MPO散布図

(骨格別)



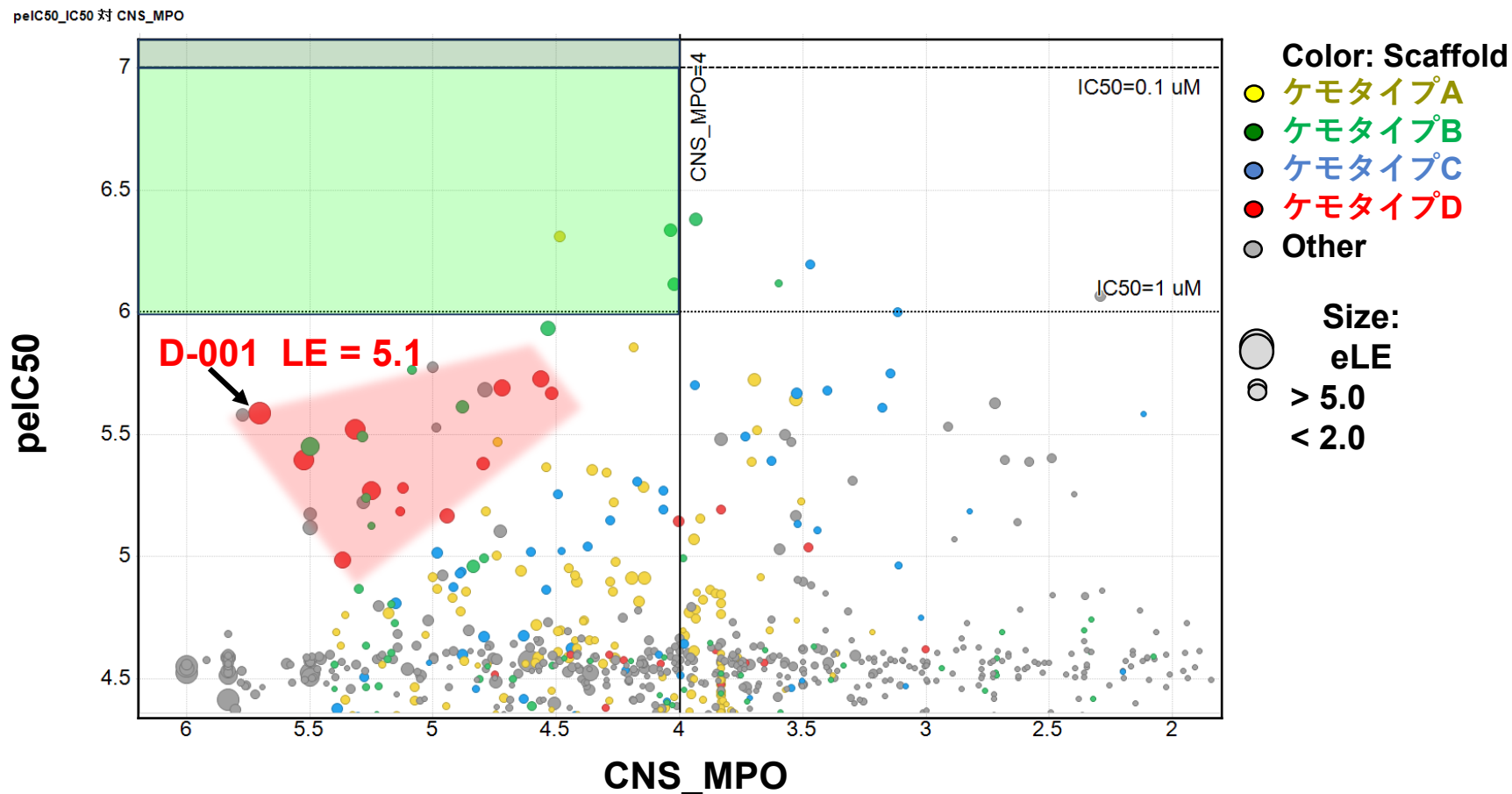
活用事例①：活性とCNS MPO散布図

(骨格別)



活用事例①：活性とCNS MPO散布図

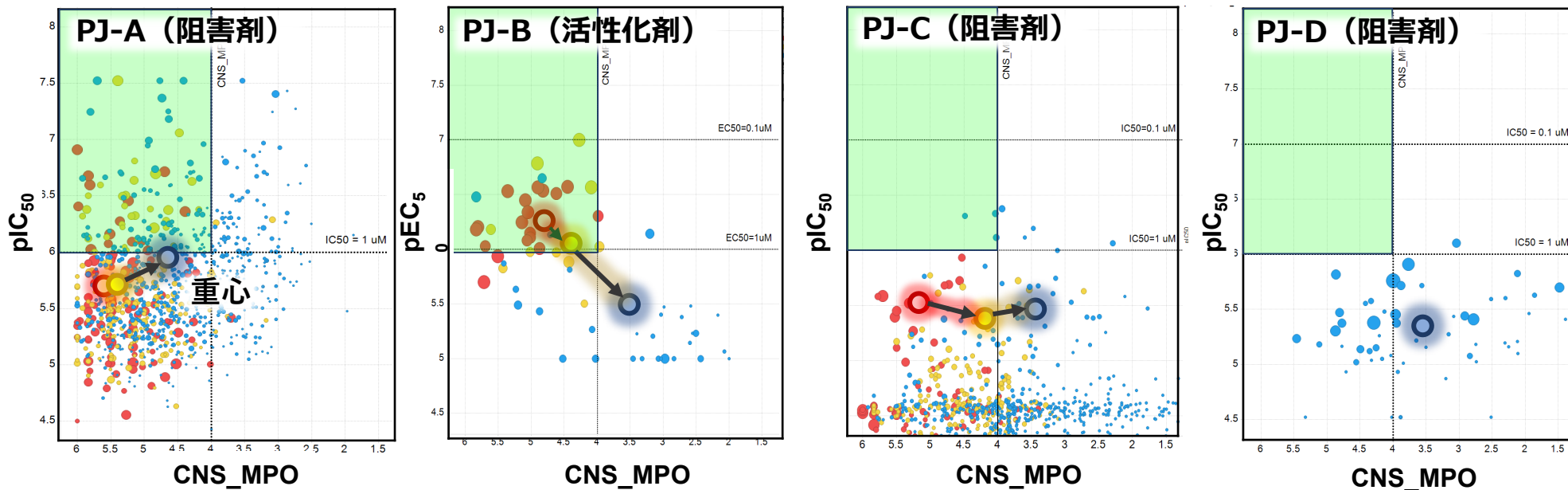
(骨格別)



- 活性は弱いが高LE値のケモタイプDからの合成展開の可能性あり

活用事例②：HTS結果比較

Color: MW
● > 350
● 300~350
● < 300

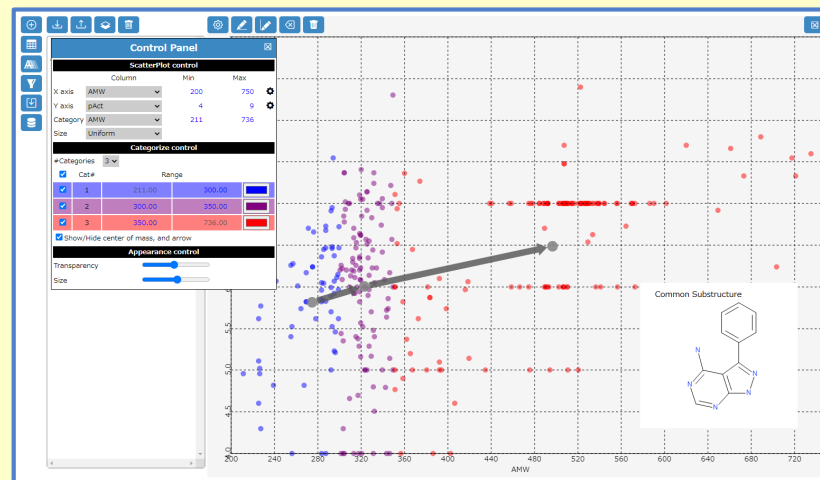


- **【PJ-A】**：活性・物性の良好な化合物を早期に創製できる可能性が高い
- **【PJ-B】**：350以下の低分子で活性が期待できる
一方、高分子量では活性が期待できない
- **【PJ-C】**：低分子量化合物から分子設計を行うことにより創製の可能性あり
- **【PJ-D】**：活性・物性の良好な化合物を早期に創製できる可能性は低い

ユーザーフレンドリーな新規可視化法「エルピスマップ」

- ✓ アンバイアスな「**俯瞰・予測・判断**」メソッド
- ✓ リード創製の可能性の見極め
- ✓ Go/No-goの判断
- ✓ プロジェクト優先順位付け
- ✓ HTSの結果解析だけでなく、他の分野への応用も可能

- ✓ LSKBに搭載
- ✓ 公共データと比較可能



M.Kurono, H.Egashira, J.Takeuchi. (PAT.WO2016/171220)



Dedicated to the Fight against Disease and Pain