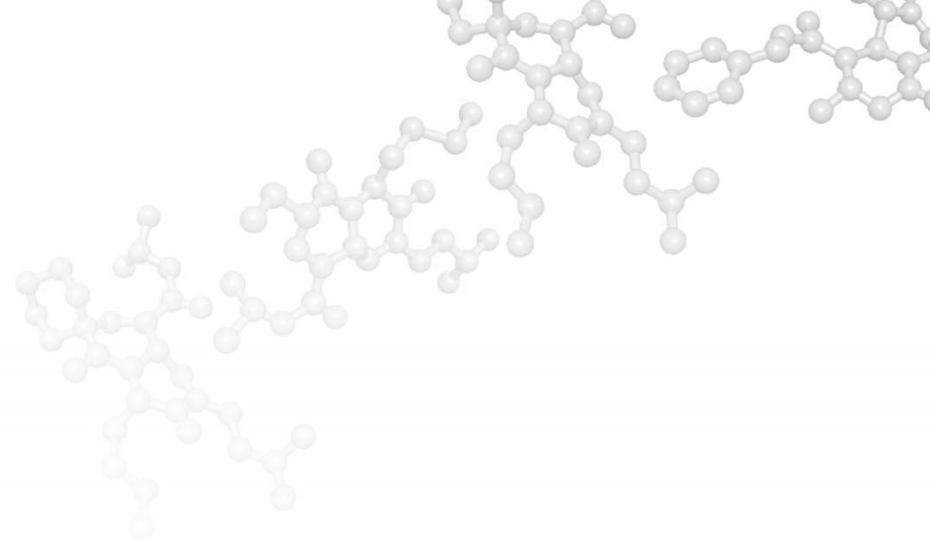
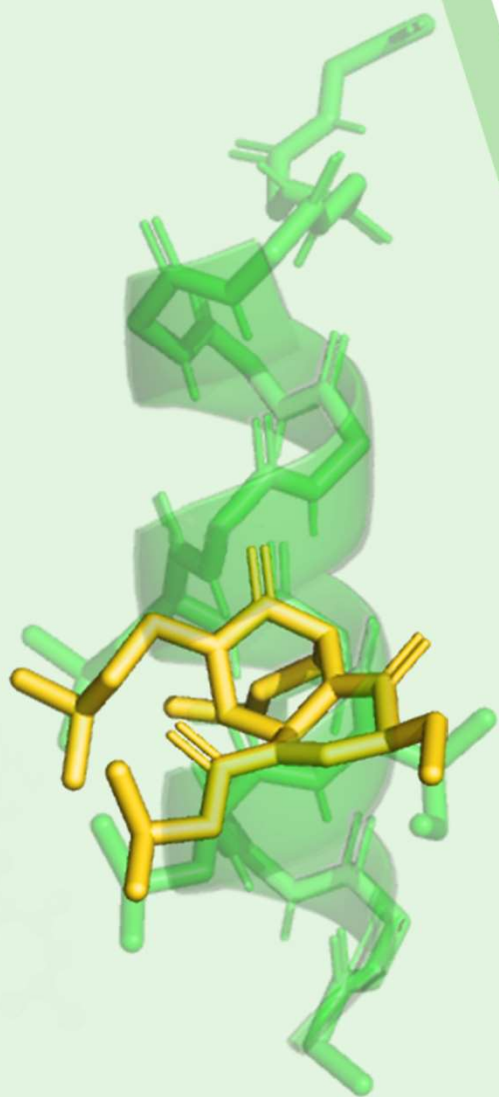


LINK-J×メルク株式会社

次世代創薬における要素技術のケミストリー

AI、オートメーション、分子変換の融合



PepMetrics® × AI/ML

限定された化合物空間での予測と化学合成



**PRISM**  
BioLab

2024年11月13日

株式会社PRISMBioLab

CTO（最高技術責任者）

藤間 達哉



# 本日の内容

- PRISM骨格—「PepMetrics®」とは
- PRISMにおけるAI×オートメーションの取り組み
  - ADMET予測モデルの構築と半自動化
- 構造生成モデルの活用事例（Elix様）

# PRISM BioLab & PepMetrics®

タンパク質間相互作用（PPIs: Protein-protein interactions）を標的とする創薬

## Proven Discovery Technology

*Targeting alpha-helix and beta-turn PPI motifs*

## Clinical POC

*Proof-of-concept established in human with two clinical stage candidates*

## Strategic Partnerships

*PRISM's drug discovery approach is validated by pharma*

- ✓ 細胞内・細胞外の PPIs を標的にできる
- ✓ 低分子化合物の特性とペプチドの利点を併せ持つ「PepMetrics®」

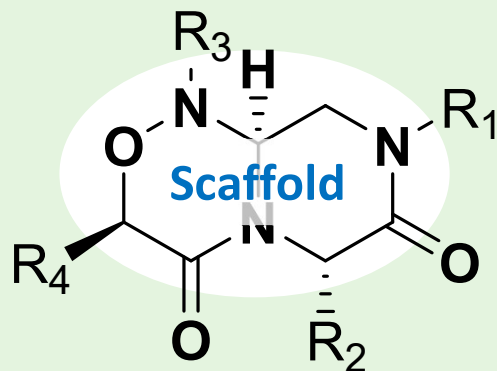


➤ iPark@藤沢

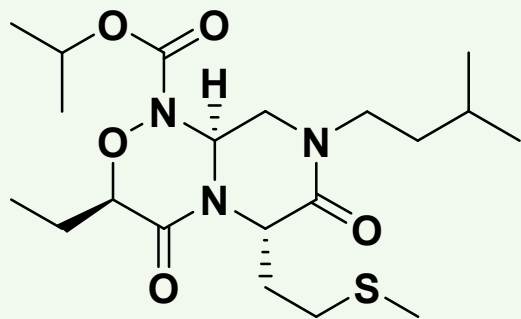


# PepMetrics® – PPI創薬技術プラットフォーム

特徴・構造・合成・ライブラリー



PepMetrics® 骨格 (> 40種類)



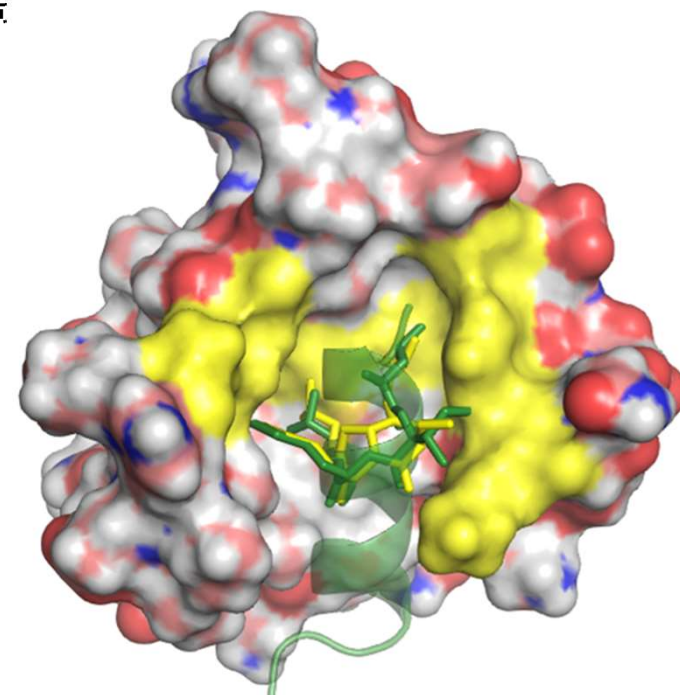
mS-1

mSin3-NRSF/REST

*Bioorg Med Chem Lett* (2017), 27, 4705–4709

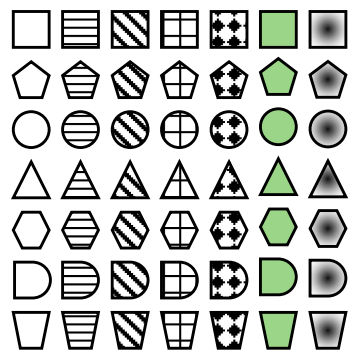
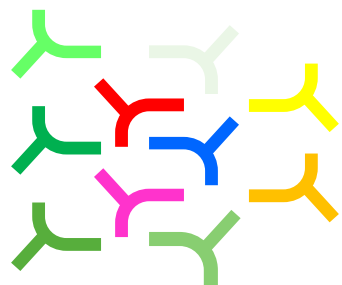
## <特徴>

- ✓ 低分子化合物のペプチド模倣化合物
- ✓  $\alpha$ -ヘリックス /  $\beta$ -ターン構造を模倣
- ✓ 骨格で側鎖方向を規定
- ✓ エントロピーロス：小
- ✓ 側鎖 (R) の自由度：高
- ✓  $sp^3$ 性：高
- ✓ MW：400~800
- ✓ 合成：容易



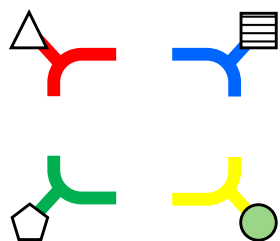
# PepMetrics® – PPI創薬技術プラットフォーム

特徴・構造・合成・ライブラリー



40+ Scaffolds  
X  
50+ Side chains

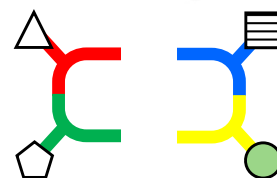
骨格+側鎖のパターンが同じなので学習に向いている



Fragments

バーチャル  
ライブラリー

250,000,000

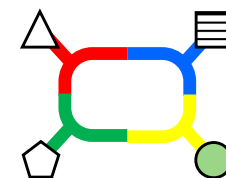


Intermediates

>1,000 in stock

オンデマンド

200,000



PepMetrics

リアルライブラリー

> 25,000 in stock

簡単にバラエティー豊かなα-ヘリックス・β-ターン模倣化合物を合成可能

# PRISM BioLabにおけるAI・自動化の取り組み

PepMetricsの特徴を生かすアプローチ

## ○ ADMET予測

### - 目的

- 合成前により良い物性の化合物を選定できるプラットフォームを築き上げる
  - ✓ 共通骨格（類似骨格）+側鎖=限られた化合物空間
  - ✓ 活性とは違い、構造に由来するパラメーターなので予測しやすいはず

### - 実施内容

- PepMetrics®オリジナルのモデルを構築
  - ✓ 教師データもPepMetrics®の化合物空間
  - ✓ 実測データの取り込みを半自動化してタイムリーに更新

## ○ AI創薬

### - 目的

- リード化合物・臨床候補化合物を迅速に見出す
- リソースを効率化する

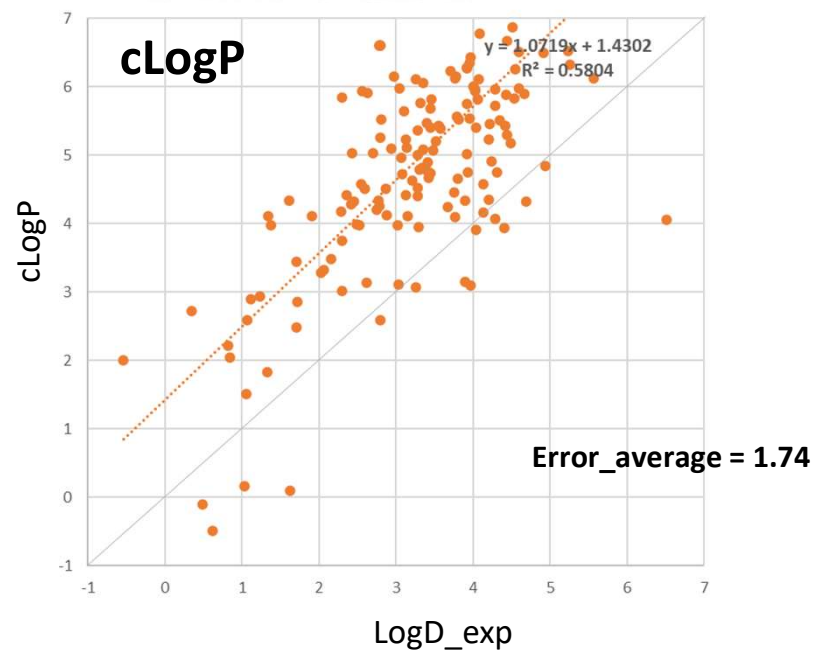
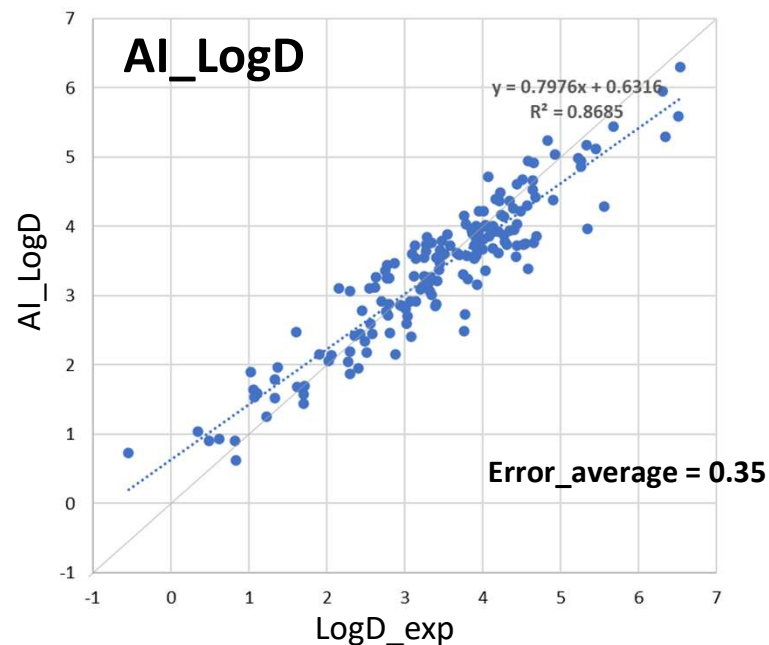
### - 実施内容

- PepMetrics®の側鎖をAIにより置換

# AI-ADMET予測モデル

データ更新・予測結果表示の自動化を通して効率化

## <ADMET予測モデルのパフォーマンス>



## <予測モデルの更新の自動化>

データ収集と整理

ADMET実験結果を  
毎回取り込んで統合化

予測モデル構築

入力データ作成  
Python script実行

Library化合物  
のprediction

Python script実行

結果解析と  
Validation

手作業で3日

クリックで30分

# AI/MLによる創薬プロセスの検討

## 構造生成モデルの活用へ

### <AI/MLの創薬応用におけるよくある課題>

- **どのシステムを選んだらよいか分からない**
  - ✓ AI創薬サービスが増えている・違いが素人にはわからない
- **十分なデータセットがなくて始められない**
  - ✓ データが集まった頃にはプログラムが十分に進んでいる・プログラムを終了する段階に入る
- **自分でデザインした化合物を合成したい**
  - ✓ 創薬化学者は頭を使って合成したい化合物を設計して作るのが楽しい・ヒットしたら嬉しい
- **合成候補の化合物リストを作るのが難しい**
  - ✓ ランダムに作った化合物リストでは合成が難しい化合物が多い

### <構造生成モデル導入の発想>

- **AIに提示された化合物を数個合成したら開発候補化合物になる (理想)**
  - 合成したい化合物が挙がってこなければ合成しない
  - 合成したい化合物のランクが低くても合成してみたいくなる
  - 一般的な合成化学者はモデル構築のプロセスを理解していない (齟齬が生じる)



- **構造生成モデルで創薬化学者にアイデアを与える**
  - ✓ シナジーによる創薬プロセスの加速
  - ✓ 創薬化学者の成長の促進

**創薬するのは「人」**  
**AIのモデルを作るのも「人」**

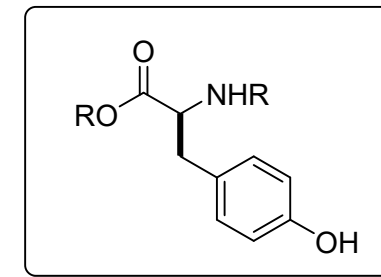


# AI創薬の研究—PepMetrics®の特徴を生かす—

## 部分構造の改変の可能性

### ＜チロシン模倣構造の部分改変＞

- チロシン側鎖（フェノール）はPPIsにかかわっていることが多い
- 創薬的には代謝を受けやすい（酸化、抱合など）



↓  
活性に重要な場合には置き換えたい

↓  
AI/MLでPepMetrics®のチロシン側鎖を置換して活性の維持向上を目指す

### ＜基本方針＞

- R1～R4のうち1つ以外は固定する
- フェノールを有さない置換基に変換する
- 活性は維持または向上させる
- 合成可能でSAR（構造活性相関）を取れる

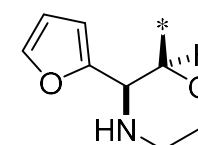
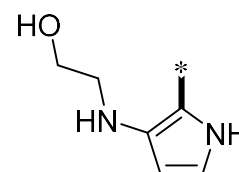
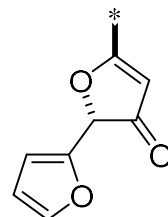
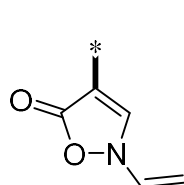
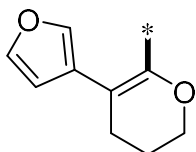
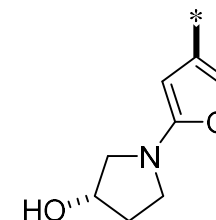
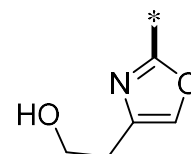
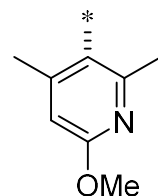
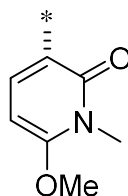
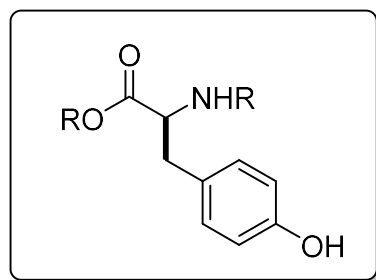
# 初期に生成された構造の例

合成困難で安定性に不安のある構造が多発

## <データセット>

- 阻害活性 (IC50) : (~800化合物)
- 阻害活性 (シングルポイント) : (~200化合物)
- 化合物構造 (SMILES)

## <最初に出てきた構造>

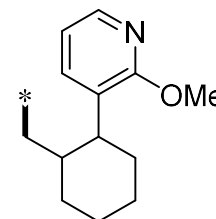
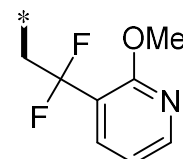
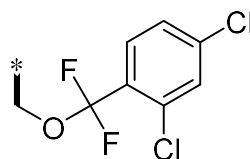
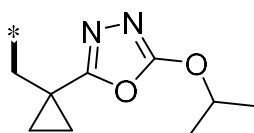
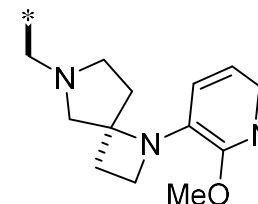
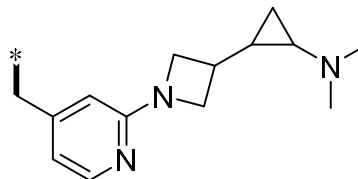
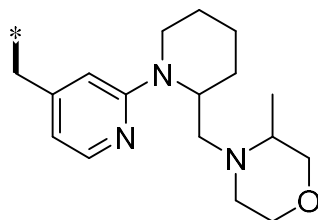
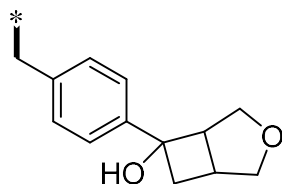
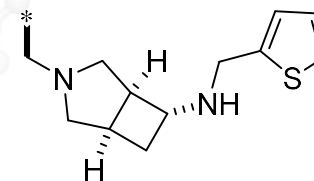
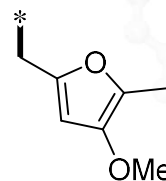
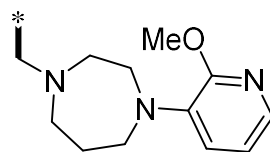
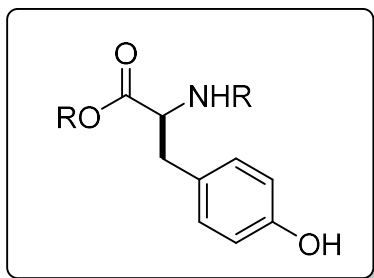


どう見ても合成困難・不安定

# 生成構造の合成難易度の高さは下がらない

不安定な構造などを一部条件設定して除去

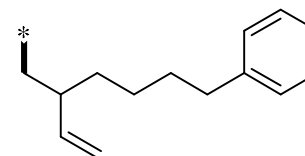
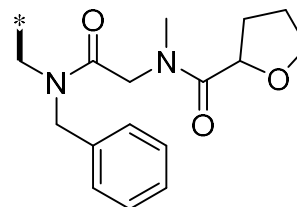
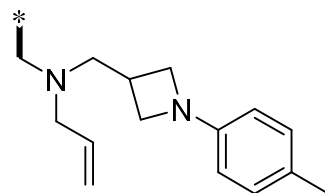
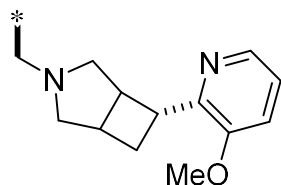
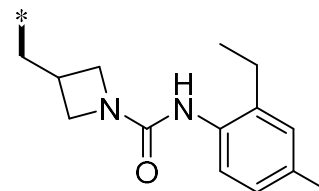
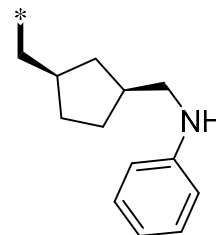
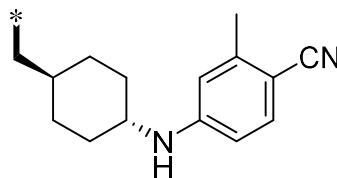
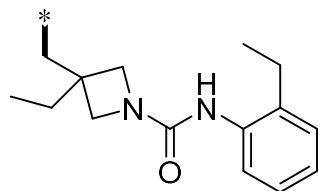
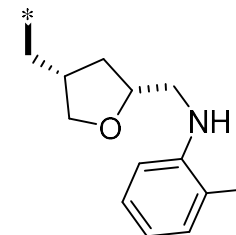
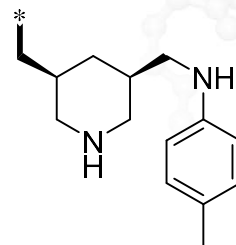
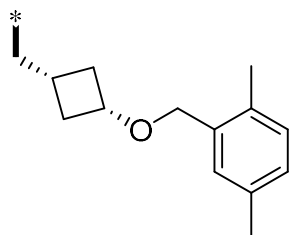
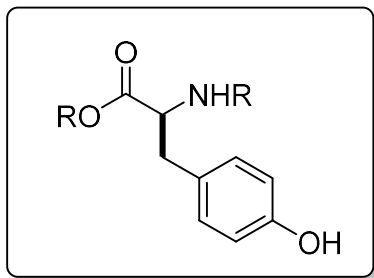
<生成された構造>



アミノ酸合成だけでも難しい  
チロシン（フェノール）と似ても似つかない

# 生成構造の合成難易度の高さは下がらないが、 さらにフィルターや指標の打ち合わせをした結果

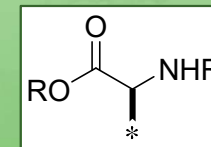
<生成された構造>



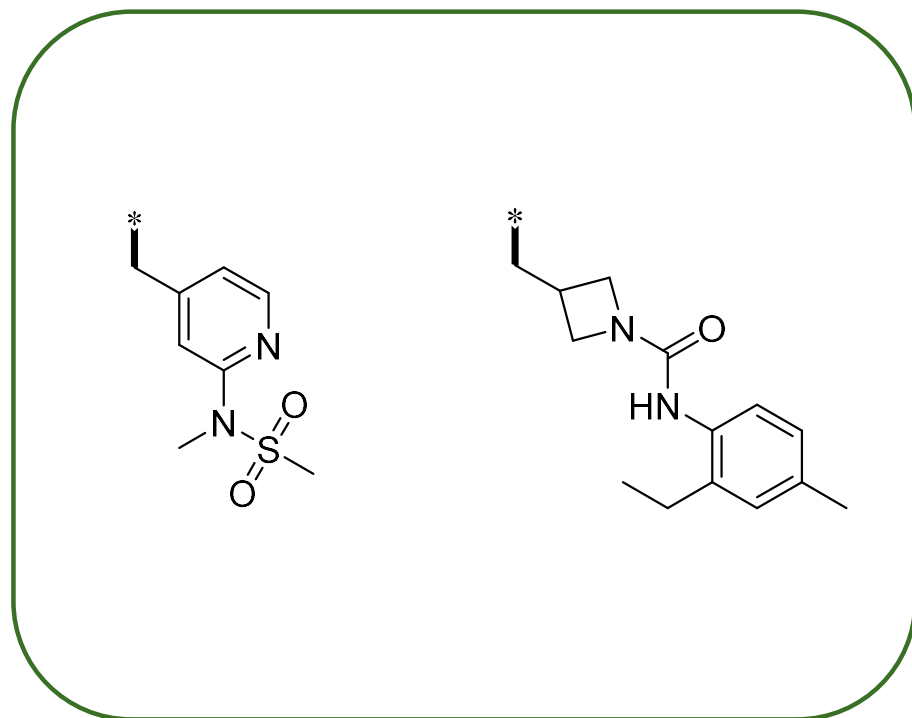
**結論：合成してみなければ何も始まらない**

# 合成したAI生成化合物

合成の容易さとSAR展開を考慮した化合物群選定

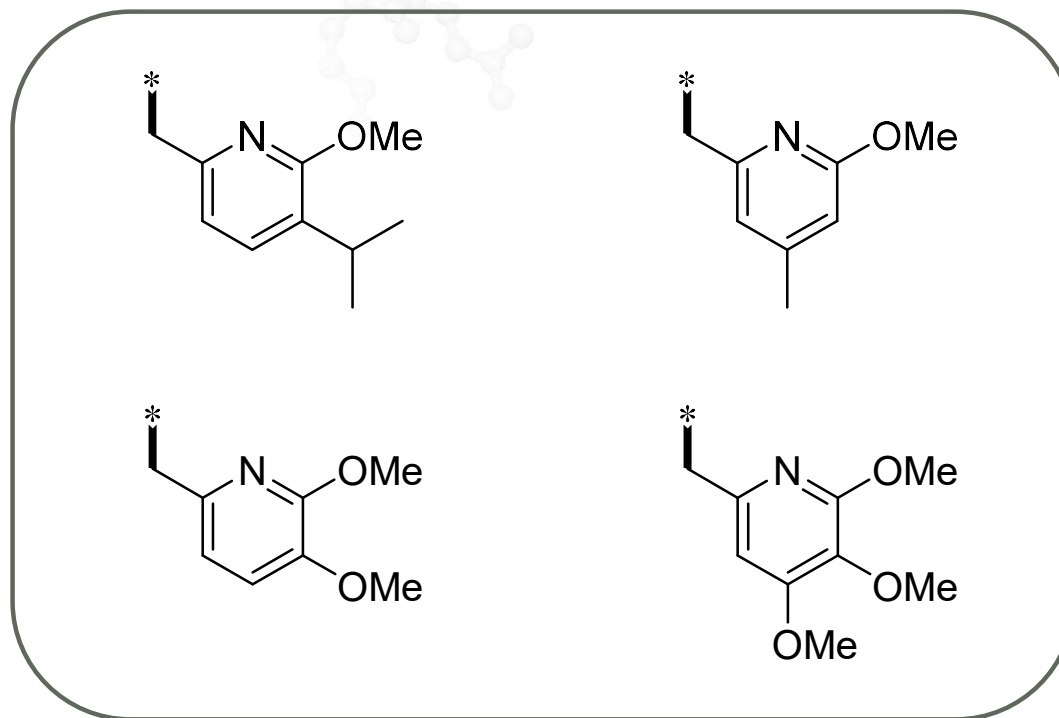


<無理なく合成できる>



類似している化合物はAIによって  
生成されなかった

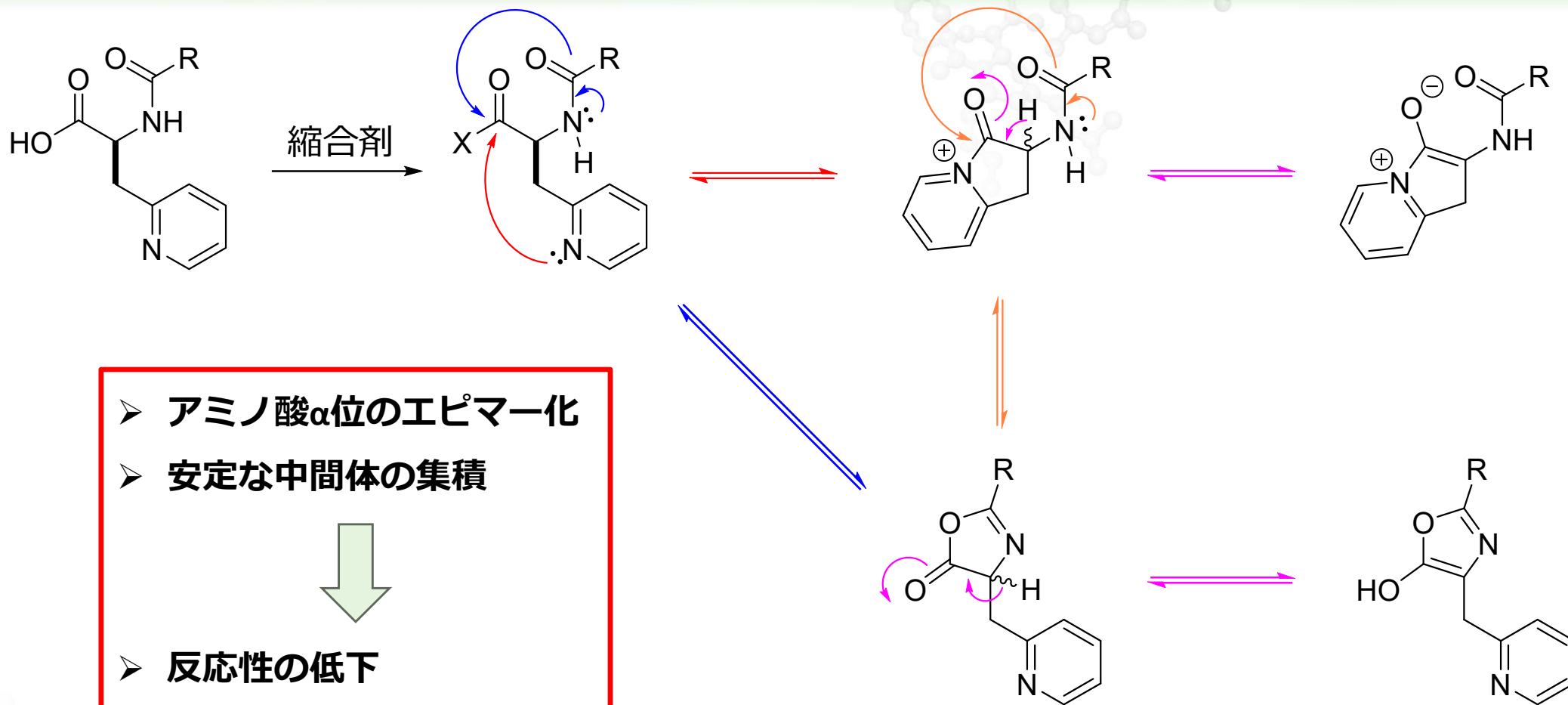
<SARを取れる>



簡単に合成できそうに見える  
すぐに合成しなかったのはなぜ？

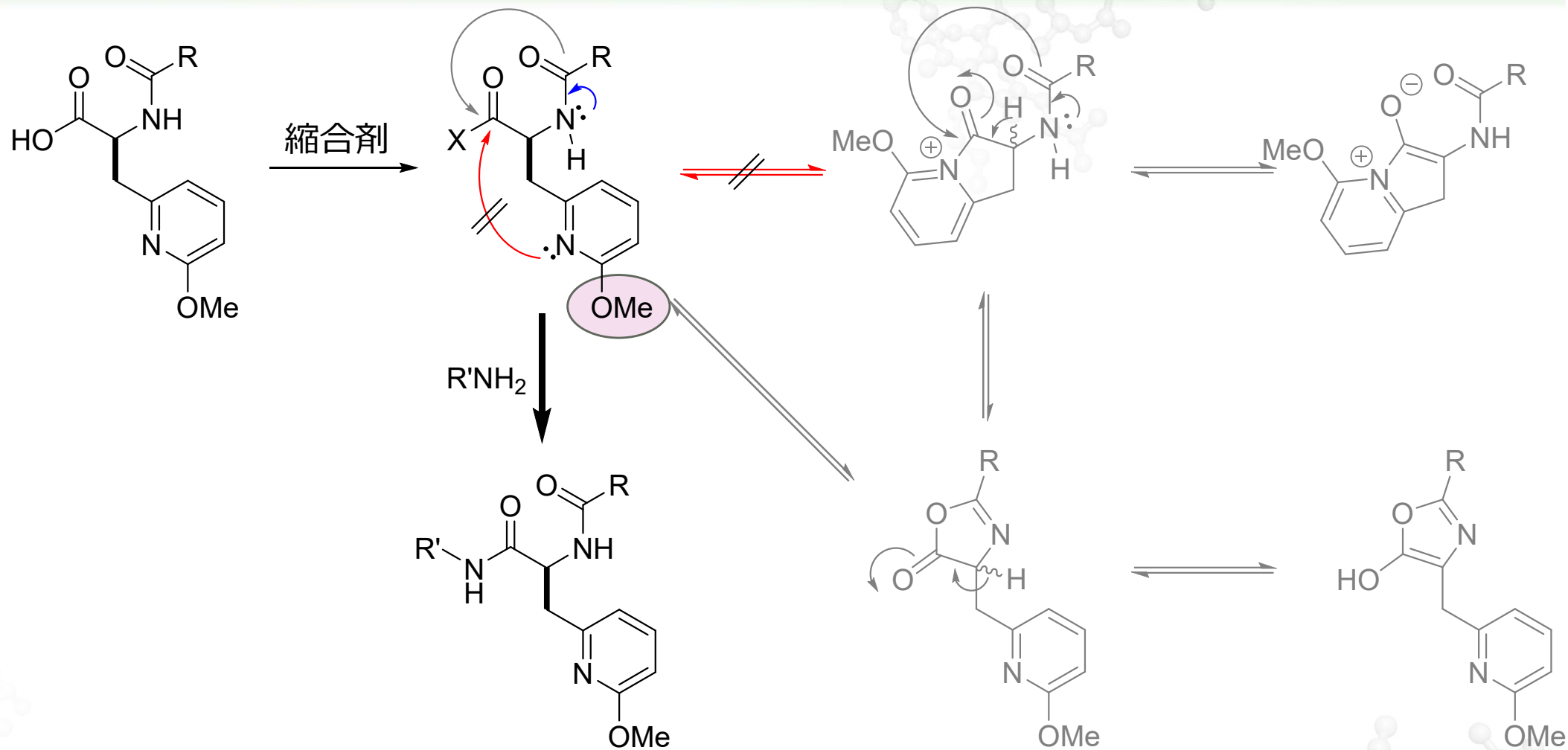
# 合成の困難さーメカニズムからー

2-ピリジン類縁体のアミノ酸は縮合のトラブルが多い



# 合成のトライアル結果

合成でトラブルは起こらなかった：有機合成の知識がもたらす問題

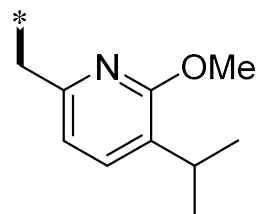


合成してみなければわからない

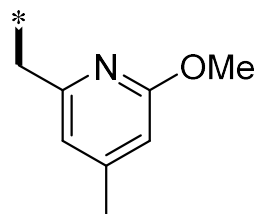
# Ai生成化合物のアッセイ結果

6/450しか合成していないのにヒット

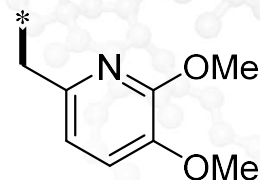
予測値 (IC<sub>50</sub>)  
実験値 (IC<sub>50</sub>, 10uMでの阻害率)



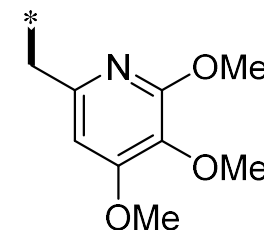
2.14 uM  
3.8uM, 84%



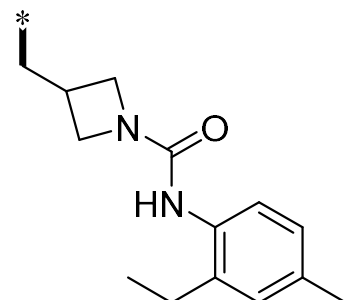
2.82 uM  
>10uM, 45%



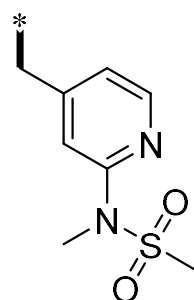
2.73 uM  
>10uM, 34%



2.72 uM  
>10uM, 26%



0.7 uM  
>10uM, 22%



3.39 uM  
8.4uM, 56%

- 約450化合物中、6化合物を合成 (約1.3%)
- 6化合物中、2化合物がヒット (約33%)
- 4つの2-ピリジン化合物間でも差異あり
- 類似構造ならAIによる活性予測との関係性が見られる



- チロシン由来のフェノール構造を回避する化合物群が見出された



# AI創薬のパイロット研究の教訓

創薬で後れているもの：合成化学・分子変換 AIに追いつく開発が必須

## <構造生成モデルの創薬における課題>

- 熟練の創薬化学者が**イメージする化合物がほとんどない**
- とにかく**合成が難しい**化合物が多い
- **合成しないからモデルが改善されない**

しかし、

- イメージできない = **合成のアイデアが広がる**
- 合成が難しい = **合成のチャレンジがある**
- **モデルの改善** = データ + **仮説検証**

**合成化学発展の基盤**

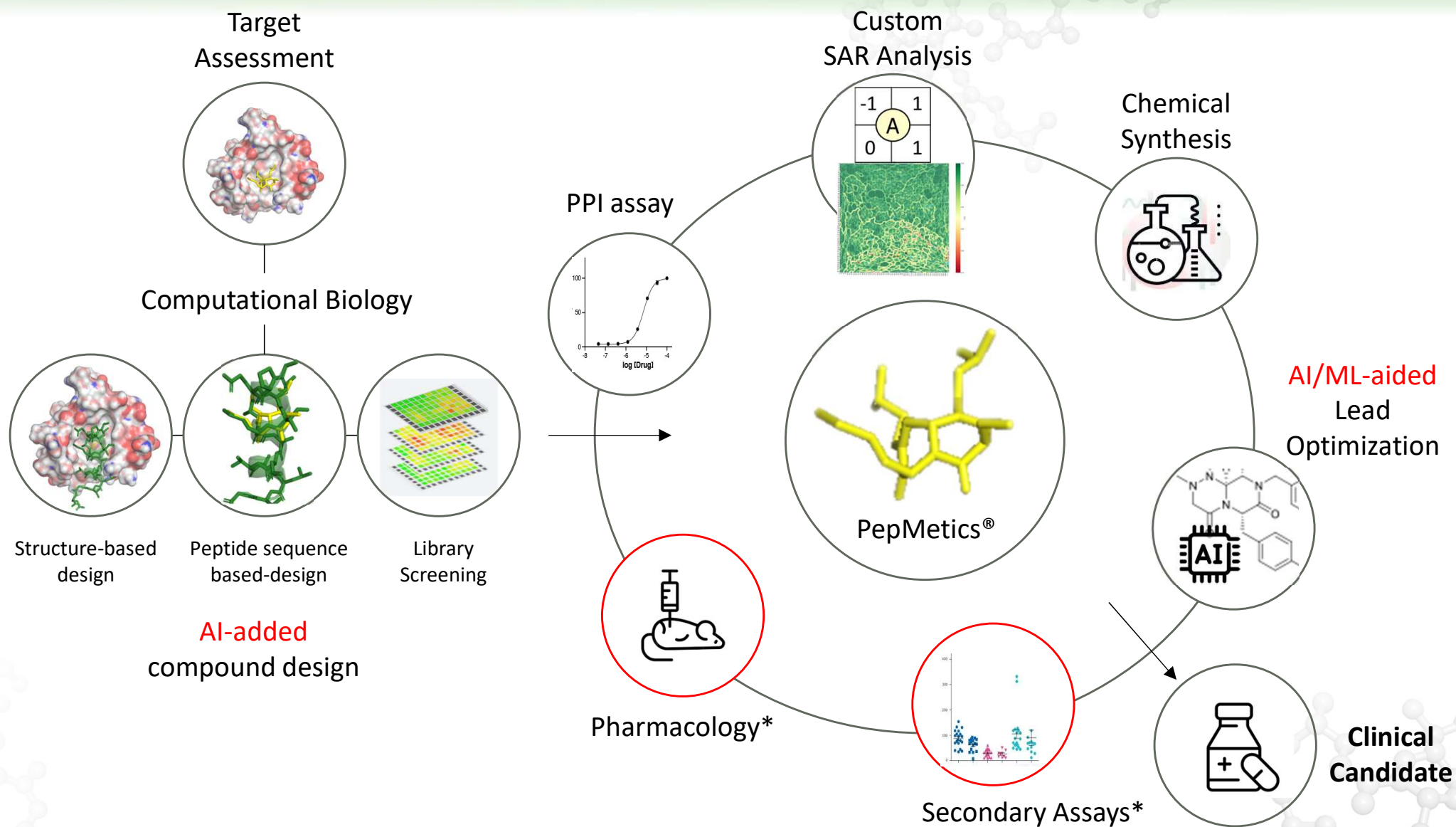
合成に至らないのはなぜ？

- 化学者のモチベーションが上がらないから
- **有機合成があまりにも未熟だから**

**創薬科学の基盤**

合成化学の研究・発展が喫緊の課題

# PRISMのPPI創薬



\* Done by PRISM, partner or third party



**Welcome to PPI World!**

[info@prismbiolab.com](mailto:info@prismbiolab.com)

<https://prismbiolab.com/ja/>



**PRISM**  
BioLab

