

日本医療研究開発機構 創薬基盤推進研究事業 事後評価報告書

I 基本情報

研究開発課題名：新医薬品創出に資する生体高分子局所構造の低分子模倣技術の開発

Development of small-molecule peptidomimetics of biomolecular local structures for discovery of new drugs

研究開発実施期間：令和5年4月15日～令和8年3月31日

研究開発代表者 氏名：松岡 茂

Shigeru Matsuoka

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

国立大学法人大分大学 医学部 特任教授

Oita University, School of Medicine, Specially Appointed Professor

II 研究開発の概要

近年、抗体や核酸などのバイオ医薬品は大きく発展し、難治性疾患に対する新しい治療選択肢を広げてきた。一方で、製造工程の複雑さやコストの高さ、保存や投与法の制約は依然として大きい。こうした背景のもと、本研究では、生体分子が示す優れた働きを、より扱いやすい低分子医薬として再現するための創薬基盤の高度化に取り組んだ。特に、タンパク質やペプチドの機能を支える「局所立体構造」に注目し、その形を低分子で模倣する設計思想を発展させた（図1）。



図1. 本研究の目指す低分子医薬品設計技術

本課題の出発点は、AI 技術そのものの開発ではなく、実際の創薬研究で直面した課題の解決にある。前課題（2020-2022）では、生体高分子の局所構造を低分子で模倣するペプチドミメティクスの設計法を構築し、分子設計、合成、活性評価を一体的に進めた。その結果、抗ウイルス活性や抗線維化活性を持つ低分子群が得られ、理論にとどまらず、実創薬へ展開しうる手応えが得られた。今回の課題では、その成果を基盤に、設計法の汎用性と再現性を高めながら、より本質的な構造理解へと研究を進めた。

研究を進めるなかで、既存の AI 創薬や分子表現の限界も明確になってきた。従来法は、SMILES のような文字列、あるいは特徴量や記述子を通して分子を扱うことが多く、言わば AI が『分子の説明文』を学習している側面がある。これらの方法は有用である一方、生体分子の局所立体構造や空間配置を統一的に扱うには難しさが残

る。実際の薬効は、単純な標的親和性だけでは説明しきれず、三次元形状、分子の向き、周辺環境との関係、さらには細胞内ネットワークの変化が重要になる場合がある。研究が進んだからこそ、次に越えるべき本質的な課題が見えてきた。

この課題意識から、本研究は分子の三次元情報を、原子間距離にもとづいてAIが扱いやすい形へ変換する構造認識基盤へと発展した。PSM (Proximity Score Matrix) は、分子の形を座標系に強く依存しない形で表し、AIが局所構造そのものを『見る』ことを目指す考え方である。これは、分子を説明文として読むのではなく、構造そのものを視覚的に認識する方向への進化と言える。創薬現場におけるAIの活用で必要性が実感された『形の理解』をAIに実装する点が、本手法の最大の特徴である(図2)。

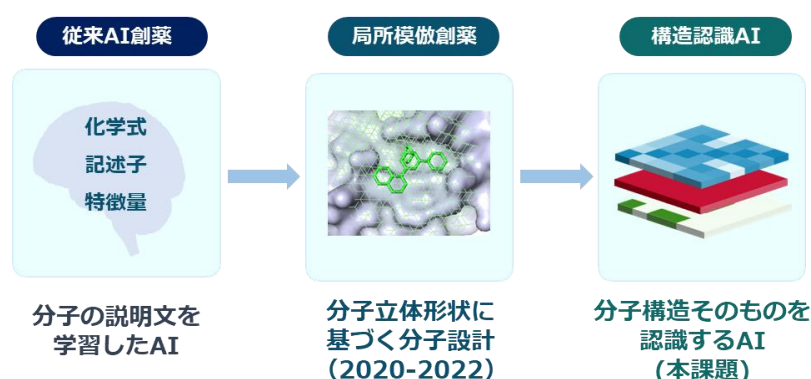


図2 本研究および関連研究での低分子医薬品設計法の進化

この構造認識の設計思想は、実際の創薬応用にもつながった。抗線維化領域では、肺線維症を対象として、二つの独立した動物モデルで有望な治療効果を確認し、非臨床PoC取得へと進展した。さらに空間トランスクリプトーム解析を通じて、病態に関わる細胞状態の変化を読み解く段階へ進み、病態制御機構の理解にもつながりつつある。加えて、AMED BINDSを活用した薬物動態解析や、経肺投与を見据えたナノカプセル製剤化にも取り組み、基礎研究から実際の疾患応用・製剤開発までを接続する研究へと発展している。また抗ウイルス領域では、コロナウイルス、ネココロナウイルス、デングウイルス、フィロウイルスなど、幅広いエンベロープウイルスに有効な抗ウイルス薬の新規骨格を見出し、新しい低分子創薬の可能性を示した。

さらに、本研究成果はアカデミア研究にとどまらず、社会実装へ向けた動きにもつながっている。大学発スタートアップの設立、技術導出活動、国際共同研究に展開し、AI創薬基盤としては構造データを資産として活用する新しい創薬エコシステムの萌芽が見え始めた。こうした展開は、一つの候補化合物に限らず、将来の抗ウイルス薬や慢性疾患治療薬の創出を支える基盤技術として重要である(図3)。

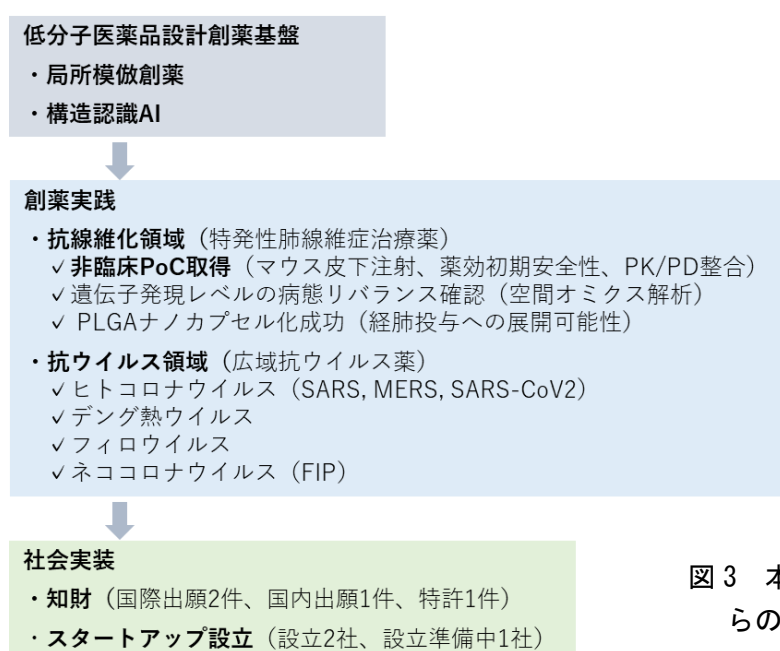


図3 本研究で開発した創薬基盤技術からの創薬実践と社会実装への展開

本研究は、創薬研究から逆算して生まれた構造認識 AI であり、基礎研究から実創薬、さらに社会実装へとつながる創薬基盤研究として位置づけられる（図 4）。生体分子の局所立体構造を理解し、それを低分子設計へ結び付ける考え方は、今後の創薬に新しい視点を与える。本研究で得られた知見は、低分子医薬品の新しい設計思想として、今後の AI 創薬やペプチドミメティクス創薬の発展に寄与すると期待される。さらに、基礎研究から社会実装までを接続する日本発の創薬基盤として、持続可能な新薬創出への貢献が期待される。

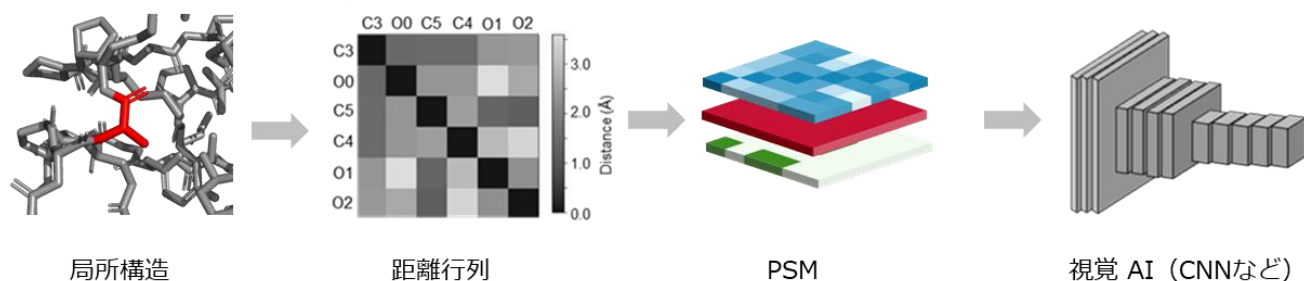


図 4 構造認識 AI・PSM (Proximity Score Matrix) の概要

また、本研究で得られた知見は、単に個別の候補化合物を創出するだけでなく、生体分子の局所立体構造をどのように低分子へ翻訳するかという、生体高分子局所構造の低分子模倣技術を一般化できる可能性を有する。低分子医薬品は、合成・保存・投与の面で高い実用性を有しており、感染症や慢性疾患など幅広い疾患領域への展開可能性を持つ。本研究は、こうした低分子創薬の新しい可能性を、構造認識という視点から再定義する試みでもある。

Biopharmaceuticals such as antibodies and nucleic-acid medicines have greatly expanded therapeutic options for difficult diseases. At the same time, their manufacturing complexity, cost, storage requirements, and delivery constraints remain important challenges. Against this background, this project aimed to advance a drug discovery platform that can reproduce the beneficial functions of biomolecules with more accessible small molecules. The central concept was to focus on the local three-dimensional structures that support protein and peptide function and to translate those structural motifs into small-molecule design.

This project did not begin as an abstract AI study. It emerged from practical medicinal chemistry efforts. In the previous AMED project conducted from 2020 to 2022, the research team established a peptide-mimetic design strategy to reproduce local structures of biomacromolecules with small molecules. Design, synthesis, and biological evaluation were integrated in one workflow, and promising low-molecular-weight compounds with antiviral and anti-fibrotic activities were obtained. These results showed that the concept was not merely theoretical, but already connected to real drug discovery.

As the work progressed, the team also recognized the limits of existing molecular representations and conventional AI-driven discovery approaches. Many current methods rely on strings, descriptors, or engineered features. In other words, AI often learns a textual or indirect description of a molecule rather than the structure itself. Those approaches remain useful, but they do not always handle local three-dimensional geometry, orientation, and spatial robustness in a unified manner. In real pharmacology, efficacy is not always explained by simple target affinity alone; spatial shape, local arrangement, and changes in cellular networks can also matter.

To address this issue, the project evolved toward a structure-recognition platform based on interatomic distance information. PSM (Proximity Score Matrix) represents molecular structure in a form that reduces strong dependence on a specific coordinate system and enables AI to compare local structure more directly. Conceptually, this is a shift from having AI read a molecular description to enabling AI to see the structure itself. The significance of the work lies not in presenting AI as an end in itself, but in building a structural recognition framework that was required by practical drug discovery.

This platform was further connected to real therapeutic applications. In antiviral research, the concept was extended to multiple enveloped viruses, including coronaviruses, feline coronaviruses, dengue virus, and filoviruses, indicating broader potential for small-molecule intervention. In anti-fibrotic research, nonclinical proof of concept was obtained in two independent pulmonary fibrosis models, and advanced analyses such as spatial transcriptomics supported the interpretation of disease-related cellular-state changes. These findings suggest that the structural design concept is moving steadily from basic science toward disease-oriented application.

The outcomes have also begun to move toward social implementation through university-originated startup activities, technology-outreach efforts, international collaboration, and expansion into an AI-enabled drug discovery platform. In this sense, the project represents a Japan-originated foundation for future drug discovery: a structure-recognition approach born from the needs of real medicinal research and developed toward practical use. By linking local structural understanding of biomolecules to small-molecule design, this work provides a practical framework for future AI-assisted drug discovery and contributes to the development of a sustainable Japan-originated drug discovery infrastructure.