

最先端の科学技術を駆使した DSP-1181の創製研究 —AI、光遺伝学の応用と トランスレーショナル研究の実践—



大日本住友製薬株式会社
リサーチディビジョン 基盤技術研究ユニット
今井 英明
リサーチディビジョン 化学研究ユニット
吉永 英史
開発本部 臨床企画部 兼
リサーチディビジョン 研究企画推進部
石川 達也

An Innovative Approach to the Discovery of DSP-1181: Contributions of Artificial Intelligence, Optogenetic Technology, and Translational Biomarkers to CNS Drug Discovery

Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.
Drug Research Division, Platform Technology Research Unit
Hideaki IMAI
Drug Research Division, Chemistry Research Unit
Hidefumi YOSHINAGA
Drug Development Division, Clinical Research
Drug Research Division, Research Planning & Coordination
Tatsuya ISHIKAWA

DSP-1181 is a novel compound which was discovered by Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd. using AI (Artificial Intelligence) technology of Exscientia Ltd. It has garnered attention for completing drug discovery research in less than 12 months, compared to the industry average of four and a half years. DSP-1181 has been developed as an orally active agent for OCD (Obsessive Compulsive Disorder), and its Phase 1 study was initiated in Japan in 2020. Here, we introduce an innovative approach to the drug discovery of DSP-1181 utilizing AI, optogenetic technology, and translational biomarkers.

はじめに

大日本住友製薬株式会社（以下、当社）は、精神神経領域を研究重点領域の一つとして位置付けており、優れた医薬品の継続的な創製を目指している。精神神経領域の創薬の課題としては、病態に未解明な部分が多い、病態モデルが欠如している、開発成功確度が総じて低い、特に精神疾患は患者層が一様ではなく、臨床試験でのプラセボ効果*1が高い、といったことが挙げられる。そのため当社では、研究開発の効率化や開発の成功確度向上の観点から、デジタル技術を取り入れた研究、症候学的な主観的診断に基づいた表層的な症状よりも神経回路異常や遺伝子異常を重

視した研究、非臨床（げっ歯類、非ヒト霊長類）から臨床（健康成人、患者）へつなぐトランスレーショナル・バイオマーカーの研究などに精力的に取り組んでいる。また、自社研究に加え、技術導入、ベンチャー企業やアカデミアとの共同研究など、あらゆる方面から最先端の技術を取り入れた研究を目指している。

その中で、当社が英国 Exscientia Ltd.（以下、Exscientia社）の人工知能（Artificial Intelligence：AI）技術を活用して創製した低分子化合物 DSP-1181 は、業界平均で通常4年半を要するとされる探索研究¹⁾を12カ月未満で完了したことで注目を集めている。DSP-1181はセロトニン5-HT_{1A}受容体アゴニスト*2（作動薬）であるが、抗不安薬として上市されている

*1 プラセボ効果：有効成分が含まれていない偽薬（プラセボ）を服用したにもかかわらず、症状が改善したり、副作用が現れたりする効果。心理的な要因が大きいと考えられている。

*2 アゴニスト：受容体に結合して生体内分子と同様に機能する薬剤を意味する。アゴニストは、その活性強度から完全作動薬（フルアゴニスト）と部分作動薬（パーシャルアゴニスト）に分類され、前者は生体内分子と同等以上の機能を、後者はそれより弱く、時に生体内分子の機能を阻害し機能を抑制する作用を示す。

5-HT_{1A}受容体アゴニストのすべてが部分作動性であるのに対して、DSP-1181は強力な完全作動性を持つという特徴がある。DSP-1181は強迫性障害（Obsessive Compulsive Disorder：OCD）の治療薬候補として、2020年に日本でフェーズ1試験を開始した。

OCDは、強迫観念（反復的で持続的な思考、イメージ、衝動）および強迫行為（繰り返される行動、心の中の行為）によって時間を浪費し（1日1時間以上）、社会的・職業的な障害とともに生活の質の低下をもたらす精神疾患である²⁾。OCDの薬物療法の第一選択として抗うつ薬の選択的セロトニン再取り込み阻害薬（Selective Serotonin Reuptake Inhibitor：SSRI）が使用されているが、約40%のOCD患者に効果不十分であり³⁾、嘔気や下痢などの消化器症状、性機能障害などの副作用に注意する必要がある。また、SSRI併用療法として非定型抗精神病薬も使用されているが、適応外使用であり、加えて錐体外路症状、抗コリン作用、体重増加、高血糖などの副作用に注意する必要がある。このように、OCDの薬物治療は不十分であり、有効性および安全性の高い薬剤が求められている。

本稿ではこのDSP-1181を事例に、最先端の「AI」「光遺伝学」「トランスレーショナル・バイオマーカー」に着目した創薬アプローチを紹介する。

開発候補化合物の早期創出のための取り組み —AIを活用した創薬—

1. Exscientia社のAI創薬プラットフォーム

Jack W. Scannellらの調査によると、1950年から2010年までの間に毎年、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）に承認された新薬の数を研究開発にかかった費用10億ドルごとに換算した数は、9年ごとに半減するなど、製薬企業の研究開発生産性の低下は大きな問題となっている⁴⁾。その生産

性の低下は、半導体の集積率は18カ月で2倍になるという「ムーアの法則（Moore's Law）」を逆から読んで「イールームの法則（Eroom's Law）」と呼ばれるほどである。その大きな要因として、研究開発への投資が増える一方、その投資に見合ったほど新薬の数は増えていない点、規制強化などの理由による開発の長期化・コストの増加、平均の製品価値の減少などが挙げられる^{4),5)}。研究開発のトレンドがブロックバスターモデルから個別化医療へと変化する中で、製薬企業にとって特定領域の専門性向上による個別品目の価値向上に合わせ、研究開発の効率化は必須の検討課題となっている。2010年代のディープラーニングの発展により、第3次AIブームが到来し、今や医療・製造・農業・配達・翻訳・自動運転といったさまざまな分野でAIが活発に活用され、AIという文字を見ない日はないと言っても過言ではない。創薬研究の分野も例外ではなく、AIの活用による研究効率化が図られており、そのようなサービスを提供する会社も多く出てきている。当社でも、社内外のAI/*in silico**3技術の活用による研究効率化をかねてから進めており、その活動の一環として、AI創薬のパイオニア企業であるExscientia社と2014～2017年のおおよそ3年半の間、共同研究を行ってきた。AI創薬といってもそのアプローチはさまざまであるが、ここでは、当社との共同研究でExscientia社が活用したAI創薬プラットフォームについて簡単に述べる。

Exscientia社のAI創薬プラットフォームはAIと人間の能力が協力し、相互に補完することで高い生産性を発揮する。当社は「人間の能力」を担当し、Exscientia社の次の二つの技術に期待していた。一つ目は、化合物の自動構造発生技術である。起点とする化合物からあるルールに則ってコンピュータ上で化合物の化学構造を発生させる。そこで発生された化合物は、合成可能性と新規性（世の中でまだ知ら

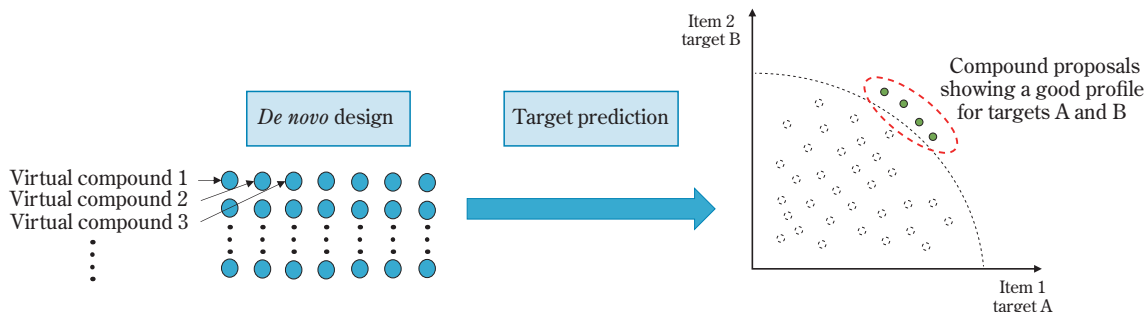


Fig. 1 Exscientia AI platform

*3 *in silico*：「コンピュータ（シリコンチップ）の中で」という意味で、*in vivo*（生体内で）や*in vitro*（試験管内で）に対応して作られた用語。コンピュータ上で仮想実験を行い、化合物の標的タンパクに対する薬理効果や薬物動態プロファイルなどを予測する技術のこと。

れていない化合物という意味)が考慮されている。二つ目は、知識ベース型のAI予測モデルである。この予測モデルにより、コンピュータ上で発生された化合物の化学構造から標的とする薬理活性、毒性に関連するターゲットに対する作用、そして代謝安定性から膜透過性・脳移行性といった薬物動態プロファイルなどを予測できる。この二つの技術を組み合わせることで、自動構造発生技術にて生成した膨大な数にのぼる仮想化合物の薬理活性・薬物動態プロファイルなどを予測する。コンピュータ上で、このサイクルを繰り返すことで、目的とするプロファイルを示す可能性が高いと思われる化合物を提案することができる (Fig. 1)。

紹介したExscientia社のAI創薬プラットフォームの詳細は、2012年に英国科学誌「Nature」に掲載された論文「Automated design of ligands to polypharmacological profiles」で記載されているので、興味のある方は参照されたい⁶⁾。

2. 探索研究

DSP-1181は、AIを探索研究に駆使することで、探索研究開始から12カ月未満という短い期間で見いだされた化合物である (この期間は、安全性評価を除く、目的とするプロファイルを示す化合物を見いだすまでの期間である)。DSP-1181は現在フェーズ1試験を実施中で、当社の競争優位性を確保するため、その化学構造や構造活性相関など、創薬研究で実施した多くのことは本稿では開示を控えさせていただく。以下、限定的な内容にはなるが、DSP-1181がどのように見いだされたか、その探索研究について述べる。

およそ3年半のExscientia社との共同研究で、セロトニン受容体やドパミン受容体といったモノアミン*4 GPCR*5を標的とする精神疾患治療薬の創出を目的とした複数のプロジェクトを実施した。そして、これまでに複数の開発 (候補) 化合物を見いだしている。DSP-1181は、そのうちのひとつで、5-HT_{1A}受容体へのアゴニスト活性を軸とする不安関連疾患の治療薬の創出を目指したプロジェクトの中で見いだされた化合物である。DSP-1181の早期創出には、いくつかの重要なポイントがあった。まず、本プロジェクトを開始した段階で大いに驚かされたExscientia社のAI創薬技術力である。通常、探索研究の初期段階で狙い通りに標的タンパクへの作用と精神疾患治療薬として好ましい動態プロファイルを併せ持つ化合物をデザインすることは容易ではない。しかし、Exscientia社

が最初に提示した化合物を合成・評価したところ、標的タンパクへの活性と良好な動態プロファイルを示した。すなわち、早々にリード化合物を取得することができたのである。合成した化合物を*in vitro*試験にて評価し、得られた活性データをExscientia社のAI予測モデルへフィードバックし、予測モデルが改良されることでより良い化合物がデザインされる。このサイクルを繰り返すごとに、標的タンパクに対する活性は強くなっていった。しかし、順調に進んだプロジェクトではあったが、開始3カ月ほどで壁にぶつかった。5-HT_{1A}受容体へのアゴニスト活性がなかなか強くないという点であった。ここまでで合成した化合物は5-HT_{1A}受容体への強い結合活性は示すが、アゴニスト活性はあまり強くない化合物群であった。アゴニスト活性の増強を命題にしたMMPA (Matched Molecular Pairs Analysis)⁷⁾による構造発生を行うことでこの壁を打ち破ることができ、研究はさらに進捗を見せた。自動的で網羅的な構造発生に加えて、特定の評価項目で発生した問題解決には異なる構造発生法による補完の有効性も認識され、後述の創薬化学者による構造提案 (デザイン) にもつながった。

DSP-1181の早期創出のもう一つの要因は、Exscientia社から提案された化合物を当社の化学チームが合成し、薬理チームが評価して、活性データをExscientia社へ共有するまでの1サイクルを2週間という短期間で繰り返す「2-week cycle」を実践したことである (Fig. 2)。これには、目的とする化合物を速やかに合成する高い化学合成力と正確に素早く*in vitro*評価を行えるアッセイ技術力が必要である。DSP-1181はプロジェクト開始から350番目に合成された化合物であった。1年弱の間に350個の化合物を合成し、評価したということは、この「2-week cycle」を迅速に実践したことを表す数値であろう。

最後に、非常に重要な点を述べる。化合物の合成は当社が実施したが、Exscientia社の提案化合物に加え、いくつかの類縁化合物を併せて合成した。提案化合物を合成するのに必要な中間体をうまく利用し、意味のある薬理データが得られると想定される化合物を当社の創薬化学者がデザイン・合成し、薬理データをExscientia社の予測モデルにインプットした。化合物の構造最適化を行う上で重要な構造活性相関を与える化合物がその中には含まれており、創薬サイクルをさらに加速させた。Exscientia社の高いAI創薬技術と当社の創薬化学者の経験とが合わさったことにより、

*4 モノアミン：セロトニンやドパミンなどの神経伝達物質の総称。

*5 GPCR (G protein-coupled receptor, Gタンパク質共役受容体)：生体に存在する受容体の形式の一つ。

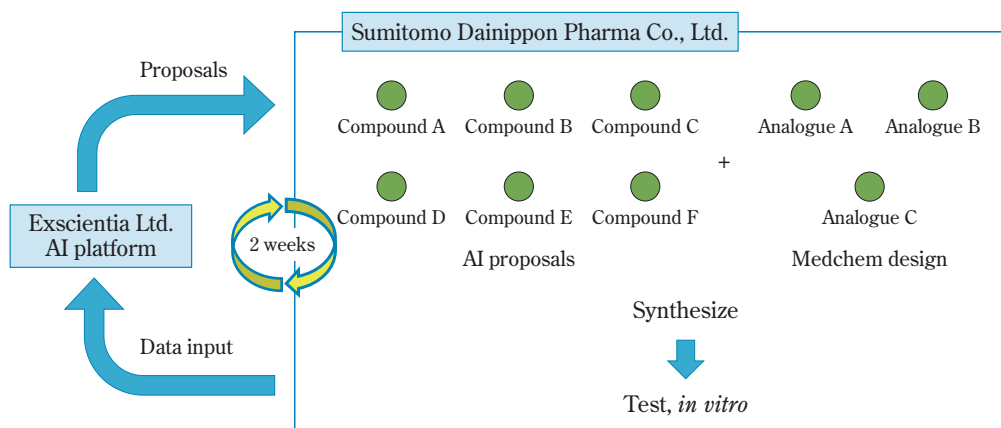


Fig. 2 2-week cycle

Buspironeや当社セディール（Tandospirone）といった既存の5-HT_{1A}受容体アゴニストとは異なり、フルアゴニスト活性という5-HT_{1A}受容体に強い活性を示すDSP-1181の短期間での創出を可能としたのである。

臨床開発成功確度向上のための取り組み —神経回路に着目した非臨床有効性の検証—

1. 精神疾患治療薬の研究開発の潮流

既存の精神疾患治療薬のUnmet Medical Needs（アンメット・メディカル・ニーズ）*6を満たすためのブレイクスルーが製薬各社の新薬研究開発に期待されている。しかしながら、精神疾患治療薬の開発成功確度の低さから複数の大手製薬企業で本領域の研究開発から撤退の判断を下している⁸⁾。低い成功確度の原因として、疾患病態生理の全容が解明されていないこと、適切な非臨床評価系・動物モデルが欠如していること、同一診断内での患者層の不均一性の高さなどが挙げられる^{9), 10)}。

患者層の不均一性とは、精神領域では他疾患領域と比較して同一診断患者層の症状や病因の異質性が高いことを示している。そのため、診断疾患名を基準にリクルートされた患者を対象とした大規模臨床開発試験において、効果を示す患者層と示さない患者層が混在し、統計学的有意差をもって有効性が確認されないケースが頻発してきた¹¹⁾。疾患鑑別において血液検査や画像検査といった診断確定につながる生物学的評価指標が乏しいことが患者層の不均一性が高い要因の一つであり、客観的な指標をもって精神疾患への理解を深める取り組みが精力的に行われている。その一例として、米国国立精神保健研究

所（National Institute of Mental Health：NIMH）が推進する研究フレームであるResearch Domain Criteria（RDoC）が挙げられる。RDoCは、病態に寄与する神経回路異常がある程度明らかな機能ドメイン（快/不快の感情価、認知、社会性、覚醒）について生物学的指標と照合することで、それらの機能ドメイン（症状）に共通する遺伝子・分子・細胞・神経回路異常などの解明を目指す取り組みである¹²⁾。

疾患の生理病態により近い神経回路異常に着目した取り組みは、患者層の不均一性を小さくし疾患治療戦略をより効果的にする可能性がある。例えば、うつ病患者を脳領域間の機能結合に基づいて四つのbiotypeに分けることで、特定のbiotypeでの治療効果の予測が可能になることが示唆されており¹³⁾、精神疾患症状の背後にある神経回路病態の特定を目指した検討が活発になっている。このような検討は、診断名ではなく症状を基準に分類することで、神経回路をはじめとする客観的指標に基づいた病態生理への理解を深めることを目指している。我々も治療薬の研究開発アプローチにもその方向性を反映させることが重要と考えている。

脳イメージング技術の進展によって精神疾患の神経回路異常が解明されつつあり、OCDの責任神経回路の一つとして前帯状皮質・眼窩前頭皮質の過活動に伴う大脳皮質と線条体の機能的結合の上昇が報告されている^{14), 15)}。SSRIがOCD治療薬として承認されていることも含めて、OCD症状、神経回路異常と5-HT神経系の関連は明らかであることなどから、5-HT受容体サブタイプの一つである5-HT_{1A}受容体は良い標的であり、DSP-1181のOCD治療薬としての可能性を見いだした。

*6 Unmet Medical Needs（アンメット・メディカル・ニーズ）：既存の治療薬では有効な治療法が確立されていない疾患・症状に対する、患者を含む医療現場からの要望、要求。

2. 革新的な神経回路操作技術の創製研究への活用

これまでにOCD病態への薬剤の効果を予測する代表的な非臨床動物モデルとして、マウスを用いたガラス玉覆い隠し試験が用いられてきた¹⁶⁾。この試験では、マウスがガラス玉に対して示す忌避行動（強迫行為様行動）を利用して、一定時間内にケージ内に設置されたガラス玉を隠す行動を評価する。一方、このモデルについては構成概念妥当性^{*7}が不明であることに加えて、予測妥当性^{*8}の観点でもSSRIが単回投与で有効性を示すなど薬剤の臨床効果との乖離が報告されている。前述したように、低い創製成功確度の原因の一つとして臨床効果を予測可能にする適切な病態モデルの欠如が挙げられており、臨床生理病態よりよく反映すると考えられる神経回路異常を、近年目覚ましい発展を遂げている神経回路操作技術を用いて再現することで新たなOCD病態モデルを作出することを試みた。

代表的な神経回路操作技術として、光遺伝学がある。神経科学研究のパラダイムシフトを起こしたこの技術によって、自由行動下の動物の特定の神経細胞の活動を可逆的、かつ高い時間分解能（ミリ秒単位）をもって制御することが可能になった。この技術の最重要分子が、光受容体タンパクであるチャンネルロドプシン（channelrhodopsin：ChR）である。ChRは光受容体タンパクであるロドプシンのサブタイプであり、光を受容することで細胞内に陽イオンを通す分子として2002年にPeter Hegemannらによって報告された¹⁷⁾。この分子を神経科学に応用したのがKarl Deisserothらであり、培養細胞に発現させたChRに光を照射することで神経細胞から活動電位が得られることを世界で初めて報告した¹⁸⁾。この発見の革新的な点は、光を照射した際にChRを発現させた細胞でのみ活動電位が変化することであり、生体の特定の脳部位の細胞で活動電位を制御することを可能にした。組換えアデノ随伴ウイルスを用いて生体脳内にChRを発現させ、脳の特定の領域に局所的に光を照射する技術が開発され、Deisserothの発見はさらなるイノベーションへと発展した。局所的に神経回路とその機能との関連性を解析することで、複雑に絡まり合った脳内の神経回路網を解すことを可能にする技術が光遺伝学である、といえよう。

そこで、OCD神経回路病態として報告されている眼窩前頭皮質（orbitofrontal cortex：OFC）—腹側線条体（ventromedial striatum：VMS）回路を、生体マウス脳内で光遺伝学によって操作¹⁹⁾することを試み

た。麻酔下のマウスOFC領域に、組換えアデノ随伴ウイルス（rAAV-DJ/8(mCamKII α)_mCherryもしくはrAAV-DJ/8(mCamKII α)ChR2(H134R)-mCherry)を注入した。一定の回復期間後、VMS領域に光ファイバーの埋め込みを施し、VMS領域を照射した際のマウスの毛づくろい行動を評価した（Fig. 3）。その結果、照射前（pre）は対照群とChR発現群の間に差は認められなかったが、光刺激（stim）によってChR発現群で毛づくろい時間が顕著に増加し、照射終了1時間後にその作用が消失することを見いだした（Fig. 4）。行動評価後に脳を摘出し、OFC領域への限局的なウイルス投与、および光刺激によるVMS領域での神経活動蛍光標識にて評価し、作製した動物において

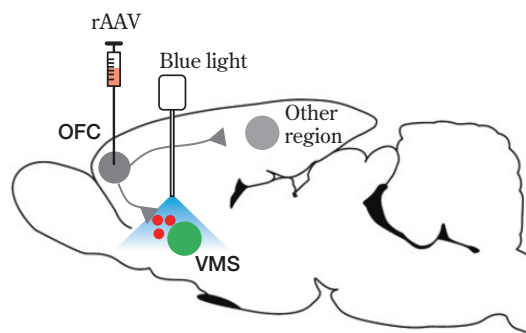


Fig. 3 Schematic representation of neural circuits and experimental method in the brain of a rodent

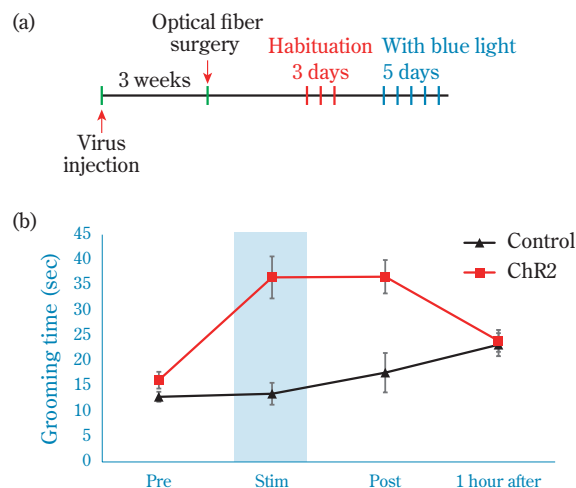


Fig. 4 (a) Experimental schedule and (b) Effect of OFC-VMS hyperactivation on grooming behavior in mice

*7 構成概念妥当性：疾患モデル動物における行動および神経学的変化が臨床像と一致するか、という観点での妥当性。

*8 予測妥当性：その疾患に対する治療薬が疾患モデル動物で効果を示すか、という観点での妥当性。

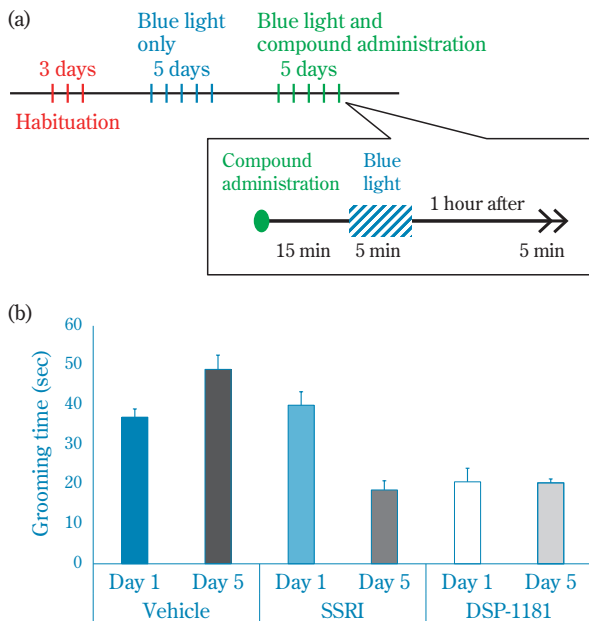


Fig. 5 (a) Experimental schedule and (b) Effect of DSP-1181 and SSRI on abnormal grooming after blue light stimulation

目的の神経回路を操作していることを確認した。以上の結果から、OFC-VMS神経回路を光遺伝学で特異的に刺激し過剰興奮させることによって、マウスのOCD様行動（毛づくろい行動）を増加させることが明らかとなった。本モデルは、従来のOCD動物モデルで確認できなかったOCD病態の構成概念妥当性を担保した新たな動物モデルであると言える。作製したOCDモデルマウスを用いてDSP-1181の作用評価、および予測妥当性の検証として、OCD治療薬として欧州で用いられるSSRIの作用評価を実施した。光照射と薬剤投与を実施し、投与初日と5日間の連続投与後の評価データを示した (Fig. 5)。溶媒投与群と比較して、薬剤を連続投与した後ではすべての薬剤投与群で毛づくろい行動の減少が認められたが、投与初日から毛づくろい行動を抑制したのはDSP-1181のみであった。この結果は、OCDの治療効果がDSP-1181で早く発現することを示唆しており、臨床でも効果発現まで数週間を要するSSRIのアンメット・メディカル・ニーズを改善するDSP-1181の可能性を示した。5-HT_{1A}受容体は、SSRIの作用点でもある5-HTニューロン起始核の背側縫線核で発現することが報

告されており²⁰、受容体を強力に刺激することで誘発される受容体の内在化によって背側縫線核5-HTニューロンが活性化することが薬効発現スピードに関与しているかもしれない。

非臨床から臨床へのシームレスな移行に向けた取り組み

1. トランスレーショナル研究の重要性とバイオマーカーとしての瞳孔変化

トランスレーショナル研究とは非臨床研究と臨床試験との「橋渡し研究」を意味し、その推進によって新薬研究開発の成功確度向上を目指す狙いがある。トランスレーショナル研究を進める上で製薬各社は何を重視するべきかという点について、世界有数の製薬企業であるPfizer社から発表された報告は示唆に富んでいる。報告の中で、3 pillars（標的部位への曝露、結合、機能発現）を確認した化合物の臨床試験でのProof of concept (PoC)*⁹取得確率が85%を越え、2 pillars以下しか確認出来なかった場合と比較して高確率であることが示されている²¹。同様に、AstraZeneca社は過去に開発を中止したプロジェクトを分析し、開発後期段階における88%のプロジェクトで有効性が不十分であり、その理由の一つとして有効性に関するバイオマーカーの有無が報告されている。こうした分析結果に基づき、プロジェクトの判断基準に五つの観点（標的分子、曝露、安全性、患者集団、市場性のポテンシャル）から成る5 Right frameworkを提案している²²。こうした背景を踏まえ、精神疾患の創薬研究を進める上でも客観的、かつ、トランスレーション可能な手法でのバイオマーカー戦略を重視するべき、という判断基準を、創薬成功確度を上げるために我々は設定した。脳内で3 pillarsを確認するために、PET*¹⁰やfMRI*¹¹をはじめとしていくつかの手法が用いられるが、5-HT_{1A}受容体アゴニスト性を作用機序とする複数の剤で瞳孔の収縮作用が報告されていたことから^{23, 24}、瞳孔への作用評価をDSP-1181の重要なトランスレーショナル・バイオマーカーと位置づけた。

瞳孔の拡張収縮は、ノルアドレナリンもしくはアセチルコリンによって瞳孔散大筋もしくは括約筋が調節されることで起こる。瞳孔収縮においては、5-HT_{1A}

*9 Proof of concept (PoC)：概念実証。開発化合物が疾患病態への治療効果を示す、という仮説を科学的に実証すること。

*10 PET (Positron emission tomography)：陽電子を放出するトレーサーを利用して組織の断層画像を撮影する方法。評価したい受容体に結合するトレーサーが存在すれば、その受容体への結合が期待される薬剤の脳内受容体占拠率を評価可能である。また、グルコース代謝を利用した薬剤の神経活動の作用評価も可能。

*11 fMRI (Functional magnetic resonance imaging)：神経活動の変化とともに増減する脳血流動態を利用したイメージング技術。この技術を用いることで、薬剤が作用する脳領域や領域間の神経結合の変化を評価できる。

受容体アゴニスト投与による中脳Edinger-Westphal核（動眼神経副核）への作用が副交感神経支配の動眼神経を介して瞳孔括約筋を収縮させる、と考えられている²⁵⁾。つまり、瞳孔の変化は中枢神経系機能に依存しており、標的部位である脳への曝露を確認する指標となりうる。そこで、DSP-1181のトランスレーショナル・バイオマーカーとして縮瞳作用に着目して非臨床評価を試みたが、げっ歯類を用いた非臨床研究では5-HT_{1A}受容体アゴニストが散瞳作用を惹起することが既に報告されていた²⁶⁾。瞳孔への作用ベクトルの違いは、5-HT_{1A}受容体アゴニスト性に基づいた瞳孔への作用機序に種差があることを示唆していると考え、よりヒトに近い非ヒト霊長類を用いた評価系の構築に着手した。

南米を起源とするコモンマーモセット (*Callithrix jacchus*) は、霊長目マーモセット科に分類される新世界ザル的一种である。体重が300~400 gと小型であり、マカクザルと比較して実験ハンドリングが容易である。また、1度に2仔、年2回出産可能であり生殖能力が高い。マーモセットの脳構造や生体リズム、高度な社会性や音声コミュニケーションなど、げっ歯類と比較してヒトに近い特徴を示すことから、マーモセットを神経科学領域の実験動物として活用しようとする試みも活発に行われている²⁷⁾。それらの特徴に加えて、マーモセットの視機能のヒトとの類似性も、マーモセットが実験動物として優れているとされる理由である。我々は、覚醒マーモセットを用いて視覚刺激提示時の視線、瞬目、さらに瞳孔を評価するシステムを独自に構築し、新薬の候補化合物の作用評価に活用している。なお、専用のモンキーチェアや報酬として与える自動給餌機器、外部環境の影響を除外するための防音部屋の設置など、実験操作によるストレスを可能な限り排除する工夫を凝らした上で訓練を施したマーモセットを実験に用いている。本システムを用いて対照薬である5-HT_{1A}受容体アゴニストBuspironeの瞳孔への作用を評価した結果、Buspirone投与群で溶媒投与群と比較して統計学的に有意な縮瞳作用が認められた。また、この作用は、5-HT_{1A}受容体アンタゴニスト（拮抗薬）であるWAY-100635を前処置することによってキャンセルされることを確認した²⁸⁾。次にDSP-1181の作用を評価した結果、用量依存的に縮瞳作用が認められ、Buspironeと同様にWAY-100635の前処置によってその作用がキャンセルされた (Fig. 6)。以上の結果から、DSP-1181投与後のマーモセット縮瞳作用が5-HT_{1A}受容体アゴニスト性に基づいていることが明らかになった。マーモセットを用いた視機能評価試験の構築によって、ヒトとげっ歯類の評価間で認められた5-HT_{1A}受容体アゴニストの種差を埋め、DSP-1181のトランスレー

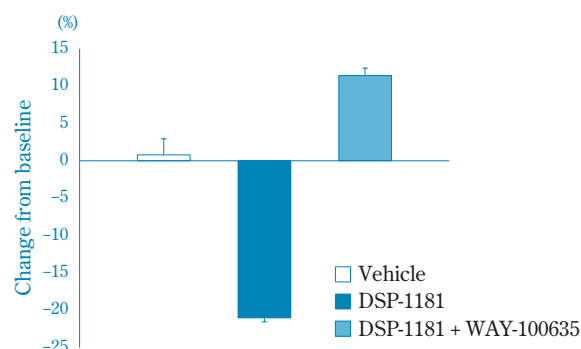


Fig. 6 Effect of DSP-1181 on the pupil area in marmosets

ショナル・バイオマーカーとして瞳孔評価が適切であることを支持する結果を得た。トランスレーショナル研究を重視したこの先進的な試みは、シームレスなDSP-1181のヒト初回投与試験 (First-in-human試験) へとつなげることを可能にした。

2. 日本でのFirst-in-human試験の実施

First-in-human試験は、ヒトに初めて化合物を投与した時の安全性や薬物動態を確認する臨床試験である。精神領域の化合物では、ヒトの脳内の標的部位で作用しているか否かを早期に確認するべく、その指標となるトランスレーショナル・バイオマーカーなどの薬力学的データをFirst-in-human試験などの初期臨床段階で評価することが多い。DSP-1181のFirst-in-human試験の実施に向けて非臨床データが整っていく中で、DSP-1181のポテンシャルを早期かつ確実に見極めるためのキープポイントは、健康成人を対象としたFirst-in-human試験での瞳孔径測定の実施可能性であった。薬剤投与による瞳孔径の変化量は0.3 mm程度から数mm程度と微小で^{23)–25)}、成人の瞳孔径は1.5~8 mm程度の範囲で環境照度、自律神経系活動、薬剤、嗜好品などによって変化することに加え、ヒップス（瞳孔動揺）と呼ばれる正弦波状の生体の揺らぎによって常に変動している^{29), 30)}、といった繊細な部分があった。また、瞳孔径測定中の瞬目（まばたき）などの測定アーチファクトを解析から適切に除外する必要もあった。

当社が創製した開発化合物の健康成人対象First-in-human試験は、2009年の米国Sepracor Inc. (現Sunovion Pharmaceuticals Inc.) の買収を境に、日本・欧州中心から米国中心にシフトしていた。しかしながら、瞳孔径測定の実施可能性を調査しているうちに、健康成人の0.3~1 mm程度の微小かつ繊細な瞳孔径変化を捉える研究は日本や欧州で相応に行われていることが分かってきた。そうであるならば、日本で創製したDSP-1181のFirst-in-human試験の瞳孔径測

定こそ、日本の医療機器を使用して日本のフェーズ1施設で実施すべきという考えに至り、医療関係者の協力を得ながら、具現化することになった。すなわち、瞳孔径の測定条件や解析条件を最適化するための臨床研究の実施を経て、DSP-1181のFirst-in-human試験の実施に至ったのである。

おわりに

本稿では、研究開発の効率化や成功確度向上を目的とした精神神経領域の創薬アプローチの一例として、DSP-1181の創製研究、特にAIの創薬への応用、光遺伝学による構成概念妥当性を担保したOCD動物モデルの活用、トランスレーショナル・バイオマーカーの実践による非臨床から臨床への橋渡し研究について述べてきた。DSP-1181のように、外部のAI技術を創薬研究に応用することで短期間に開発（候補）化合物を創出する一方で、同様の社内AI/*in silico*技術をさまざまなプロジェクトで実践することで創薬研究の効率化も図っている。また、神経回路に着目した非臨床モデルに関しては、光遺伝学以外にも特定の神経回路の活性化/不活性化を操作できる技術であるDREADDs (Designer Receptor Exclusively Activated by Designer Drugs) を応用し、さまざまな精神疾患病態モデルを構築している。さらには、化合物の脳内神経回路への作用評価手法としてさまざまなイメージング技術も積極的に取り入れ、多面的に神経回路の理解を深める挑戦を継続している。加えて、バイオマーカーとして、視機能評価以外に覚醒時脳波、睡眠構造評価、PET、fMRIなどの技術を創薬研究に取り入れて、トランスレーショナル研究を推進している。そして、前述した取り組みを組み合わせることによって、2020年度には過去に例を見ない七つの開発候補化合物を創出し、First-in-human試験の実施に向けた準備を進めている。

最後に、DSP-1181の創薬アプローチに対して、プロジェクト制³¹⁾が貢献した点について少し触れたい。プロジェクト制は、当社が革新的新薬の創出を加速するために、2017年10月の研究本部からリサーチディビジョンへの改称に合わせて導入された社内制度である。この制度は、熱意のあるプロジェクトリーダーが研究の初期段階から後期段階まで一貫して主導することで、その熱意がプロジェクトメンバーに伝播し、それがプロジェクトの推進力となって開発候補化合物を創出する、さらにはその過程が研究者の自信醸成や人材育成につながるという考え方である。DSP-1181プロジェクトでは前章で述べたとおり、縮瞳作用の非ヒト霊長類から健康成人への橋渡しがキーポイントの一つであったが、これはプロジェクトリー

ダーが研究段階から開発の初期段階まで一貫して主導したことが奏功し、日本での瞳孔径測定の臨床研究やFirst-in-human試験に結実した事例となった。

以上のように、当社は最新の技術を創薬研究に取り入れ、トランスレーショナル研究を継続することによって研究開発の効率化や成功確度向上に取り組んでいる。当社が注力している精神神経領域は創薬の難易度が高いが、長年にわたり多くの製品を研究開発してきた実績やノウハウがある。アンメット・メディカル・ニーズが高い精神神経領域に対して、今後も新規技術を活用しながら新薬を創出することで、患者や医療に貢献していきたい。

引用文献

- 1) S. M. Paul *et al.*, Nat. Rev. Drug Discovery, 9, 203 (2010).
- 2) American Psychiatric Association, “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)”, American Psychiatric Association (2013).
- 3) B. Bandelow *et al.*, World J. Biol. Psychiatry, 9, 248 (2008).
- 4) J. W. Scannell *et al.*, Nat. Rev. Drug Discovery, 11, 191 (2012).
- 5) デロイト トーマツ コンサルティング合同会社, “最新動向/市場予測 「研究開発の生産性向上への取り組み」”, (2016).
- 6) J. Besnard *et al.*, Nature, 492, 215 (2012).
- 7) Ed Griffen *et al.*, J. Med. Chem., 54, 7739 (2011).
- 8) G. Wegener and D. Rujescu, Int. J. Neuropsychopharmacol., 16, 1687 (2013).
- 9) E. J. Nestler and S. E. Hyman, Nat. Neurosci., 13, 1161 (2010).
- 10) T. Suhara *et al.*, Int. J. Neuropsychopharmacol., 20, 285 (2017).
- 11) J. Arrowsmith and P. Miller, Nat. Rev. Drug Discovery, 12, 569 (2013).
- 12) T. R. Insel, Am. J. Psychiatry, 171, 395 (2014).
- 13) A. T. Drysdale *et al.*, Nat. Med., 23, 28 (2017).
- 14) J. Y. Rotge *et al.*, J. Psychiatry Neurosci., 33, 405 (2008).
- 15) Y. Sakai *et al.*, Eur. Psychiatry, 26, 463 (2011).
- 16) G. de Brouwer *et al.*, Cogn. Affect. Behav. Neurosci., 19, 1 (2019).
- 17) G. Nagel *et al.*, PNAS, 100, 13940 (2003).
- 18) E. S. Boyden *et al.*, Nat. Neurosci., 8, 1263 (2005).
- 19) S. E. Ahmari *et al.*, Science, 340, 1234 (2013).
- 20) Y. Q. Zhang *et al.*, Neuroreport, 11, 3361 (2000).

- 21) P. Morgan *et al.*, Drug Discovery Today, 17, 419 (2012).
- 22) D. Cook *et al.*, Nat. Rev. Drug Discovery, 13, 419 (2014).
- 23) M. Fanciullacci *et al.*, Clin. Pharmacol. Ther., 57, 349 (1995).
- 24) G. Wensing *et al.*, Eur. J. Clin. Pharmacol., 63, 1123 (2007).
- 25) M. A. Phillips *et al.*, J. Psychopharmacol., 13, 391 (1999).
- 26) M. R. Prow *et al.*, Eur. J. Pharmacol., 317, 21 (1996).
- 27) H. Okano *et al.*, Neuron, 92, 582 (2016).
- 28) M. Kotani *et al.*, Behav. Pharmacol., 28, 313 (2017).
- 29) 坪田 一男, 大鹿 哲郎, “TEXT眼科学”, 改訂3版, 南山堂 (2012).
- 30) 川守田 拓志, 魚里 博, IOL&RS (日本眼内レンズ屈折手術学会誌), 23, 172 (2009).
- 31) 大日本住友製薬(株), “2020年3月3日 R&D説明会”, <https://www.ds-pharma.co.jp/ir/library/presentation/pdf/ir20200303.pdf> (参照2020/3/3).

PROFILE



今井 英明
Hideaki IMAI

大日本住友製薬株式会社
リサーチディビジョン 基盤技術研究ユニット
主任研究員
医学博士



石川 達也
Tatsuya ISHIKAWA

大日本住友製薬株式会社
開発本部 臨床企画部 兼
リサーチディビジョン 研究企画推進部
主席部員



吉永 英史
Hidefumi YOSHINAGA

大日本住友製薬株式会社
リサーチディビジョン 化学研究ユニット
主席研究員
工学博士