

創薬スクリーニング、「PDD」の活用拡大へ ターゲット枯渇で、新規作用の候補発見も

2024/1/22 04:30

医薬品探索に関する手法の一つとして「フェノティピックスクリーニング（PDD）」に注目が集まっている。PDDは、これまで主流だった「ターゲットベーススクリーニング（TDD）」とは異なり、標的を指定せず細胞全体の変化を観察して探索を行うため、TDDでは発見が難しかった新規作用機序を持つ医薬品候補を見つける可能性がある。脊髄性筋萎縮症（SMA）治療薬「エブリスディ」や抗がん剤「レブラミド」などPDDによって生み出された製品はすでにあるが、創薬ターゲットが枯渇する中で、PDDの活用は今後さらに広がりそうだ。Axcelead Drug Discovery Partners（Axcelead DDP）の伊井雅幸CSOが取材に応じ、PDDについて解説した。

●病態を模した細胞の形態・機能変化を評価

今まで主として医薬品のスクリーニングに使われてきたTDDでは、狙うべき標的分子を設定し、標的分子の機能変化（阻害、活性化）を指標にシーザーの探索を行ってきた。一方でPDDでは狙うべき標的分子を設定せずに、細胞の変化を指標にスクリーニングを実施する。具体的にはまずiPS細胞やスフェロイド（細胞同士が凝集して塊になったもの）などで調べたい病態を模した細胞を作製する。その後、作製した細胞に候補化合物を添加して、細胞の形態や機能変化を観察し、医薬品になり得るのか調べていく。



Axcelead DDPの伊井CSO

伊井氏によるとPDDは1990年代後半から活用され始め、主に抗菌薬の探索に使われてきたが、昨今、扱える細胞の種類が増えたことや、細胞の形態や機能変化を評価するための画像技術などが進歩した影響で活用の幅が広がった。

さらにPDDが見直された背景には、ゲノム解析やハイスループットスクリーニングの技術が年々発展しているにもかかわらず、有望な化合物が期待されたほど見つかっていないことや、創薬ターゲットが枯渇している現状などもあり、PDDは徐々に活用が広がっているとした。

●ターゲット不明瞭でも探索可能、コスト削減も

PDDを活用することで、△ターゲットが不明瞭でもスクリーニングができる△独自性が高い細胞を使用することで、オリジナル性が高いヒット化合物が得られる可能性がある△細胞での効き目を検証した上で非臨床試験以降へ進むため、その先の段階で失敗する確率が低くなり、トータルで見るとコスト削減につながる一などのメリットが期待できる。PDDを使用するモダリティは、基本的に低分子化合物を想定している。

伊井氏は、程度はあれど「創薬研究を行っている製薬企業であればどこもPDDを実施しているのではないか」との見解を示した。ただし、「見いだした化合物のターゲットを同定するところまでカバーしている企業は、それほど多くはないと考える」と付け加えた。Axcelead DDPで依頼を受けているスクリーニング業務のうち、約20%をPDDが占めるという。

●エブリスディやレブラミド、PDDで創出

すでに承認された医薬品の中にもPDDから見いだされたものがあり、エブリスディやレブラミドが該当する。それぞれ、エブリスディはRNAスプライシングモジュレーター、レブラミドはタンパク質分解誘導薬という特徴を持ち、このようなユニークな作用機序を持つ医薬品を創出できるのがPDDの強みの一つとなる。

●ターゲット同定にかかる時間が課題

一方、PDDは特定の機能を変化させる化合物を見いだすのは早いが、結局ターゲットを同定することに時間がかかるという課題を抱えている。ターゲットが分からないと、ヒット化合物を医薬品として最適な形にする際にデザインしにくくなり、安全性や競争優位性の把握も難しくなる。そのため、「PDDを行いヒット化合物を発見した後には、ターゲットや作用機序を同定するプロセスが必要になる」（伊井氏）という。

●Axcelead DDP、PDD専用のライブラリー保有

Axcelead DDPではPDDはもちろん、そこからさらにターゲットを同定するまでのサービスを提供している。特に同社ではPDD専用の化合物ライブラリーを有しており、「これら化合物は細胞毒性が低く、かつ多様性に富んだものとなっている」と説明。また見いだされたヒット化合物がどのターゲットに反応しているのか特定するためのライブラリーも別に持っているため、「ヒットした化合物の作用機序や標的を、すぐにでも絞ることができる」とアピールした。

伊井氏はPDDについて「製薬企業の現状として創薬ターゲットが枯渇していることや、探索から先の段階への外挿性が高いターゲットや化合物を選んで成功確率を上げた

いとの思いを各社が持っていることから、今後さらに広がっていくだろう」との見方を示した。その一方でTDDの技術革新も進んでいるため、「今後もPDDとTDDは並行して活用されていくだろう」とも話した。（刑部 智弘）

All documents,images and photographs contained in this site belong to JIHO,Inc.
Use of these documents, images and photographs is strictly prohibited.
Copyright (C) JIHO,Inc.

株式会社**じほう**