

**分子サイズにモダリティを求める  
のは間違っているだろうか**

2020.11.28 @fmkz

# ModalityとStructure Based Drug Design (SBDD)の話

エモすぎない程度にエモい話になるかと思いますがご容赦を

Mishima.syk #16となれば、  
緊急エモい宣言が視野に入る  
ということも  
ずっと申し上げている



# Modality?



# Can You Explain Modality Correctly?



# The Process of Drug Discovery



- 疾患に関連する蛋白質を探す
- その蛋白質に結合して干渉する**なにか**を探す
- その**なにか**を薬らしく改変する
- ■ 臨床試験で人に対し効果があるか実証する

[http://www.jpma.or.jp/opir/news/058/no058\\_11.html](http://www.jpma.or.jp/opir/news/058/no058_11.html)

# 医薬産業政策研究所

Office of Pharmaceutical Industry Research

ホーム

ホーム > 刊行物／政策研ニュース

刊行物

● 政策研ニュース

● リサーチペーパー

● 産業レポート

● 研究会報告書

プリント等で出力できるPDFで政策研  
ニュースをご覧いただけます。

PDFのご利用には、Acrobat Reader日  
本語版が必要です。

Acrobat Reader日本語版は、[アドビシ  
ュニバーサルサイト](#)より無料でダウンロード

図1-1 モダリティ・企業タイプ別 NME 保有企業数（延べ、自社創製および企業買収によるもの）

Category	Phase I	Phase II	Phase III	申請・承認・発売
Biotechnology	210	160	80	30
Specialty	30	20	10	5
Regional Major	20	10	5	2
Global Major	120	70	30	10
Others	30	40	20	10

Category	Phase I	Phase II	Phase III	申請・承認・発売
Biotechnology	26	32	12	3
Specialty	8	25	5	2
Regional Major	2	2	1	1
Global Major	2	2	1	1
Others	2	3	1	1

Category	Phase I	Phase II	Phase III	申請・承認・発売
Biotechnology	22	85	10	2
Specialty	5	5	1	1
Regional Major	1	1	1	1
Global Major	1	1	1	1
Others	10	15	5	2

Category	Phase I	Phase II	Phase III	申請・承認・発売
Biotechnology	145	140	30	5
Specialty	20	5	5	2
Regional Major	5	1	1	1
Global Major	5	1	1	1
Others	35	30	10	2

出所：EvaluatePharma のデータを基に集計

Specialtyが権利を保有している傾向がある。

遺伝子治療、細胞治療ではすべての開発段階においてBiotechnology企業が中心的な役割を果たしており、細胞治療の発  
展段階でSpecialtyに上る「企業買収」が多い傾向が認められるが、Global Major、Regional Majorに上る「自社創製」

English

# KyowaKirin



会社情報 研究開発 社会との共有価値 知る・学ぶ プレスルーム



ホーム > 研究開発 > 4つのモダリティ

X  
閉じる

医療関係者  
の皆様

患者・ご家族  
の皆様

株主・投資家  
の皆様

採用情報

## 4つのモダリティ

協和キリンは、バイオ医薬品で培った独自の研究開発力及び製造技術力とオープンイノベーションを最大限に活用し、抗体医薬、低分子医薬、核酸医薬、再生医療の4つのモダリティを核とした新薬創出活動を展開しています。私たちは、このようなユニークな創薬スタイルを『Technology-driven創薬』と呼んでいます。

※ モダリティとは、構想した治療コンセプトを実現するための創薬技術（方法・手段）の分類を指します。

## 抗体医薬



**Modalityとは分子サイズによる  
分類のことなの？**

# 質問

PROTACは新規モダリティなの？

ただのちょっと大きい低分子化合物なのでは？



<https://ja.wikipedia.org/wiki/>

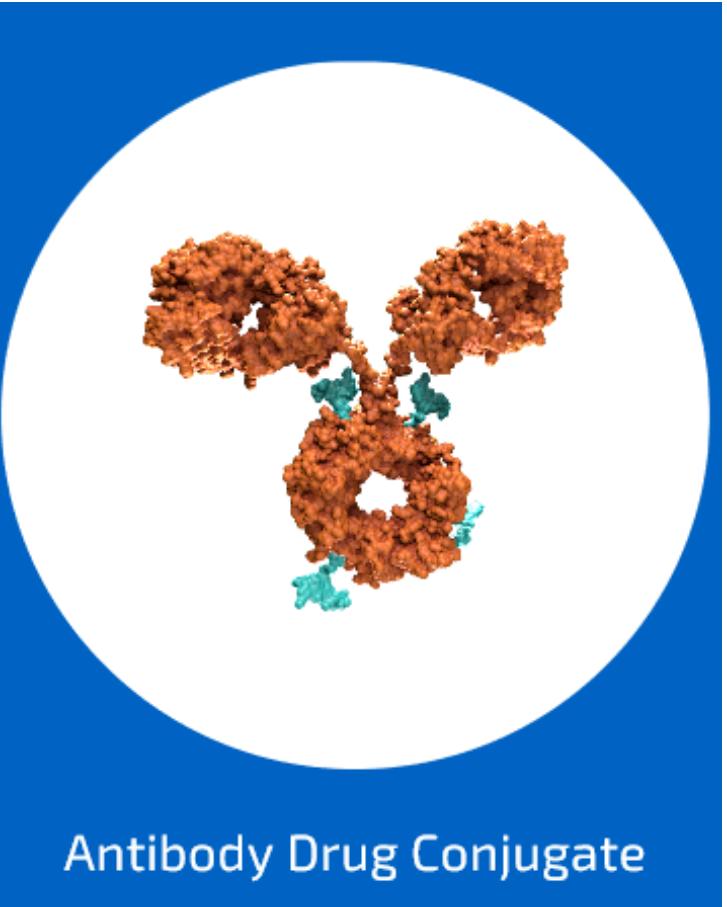
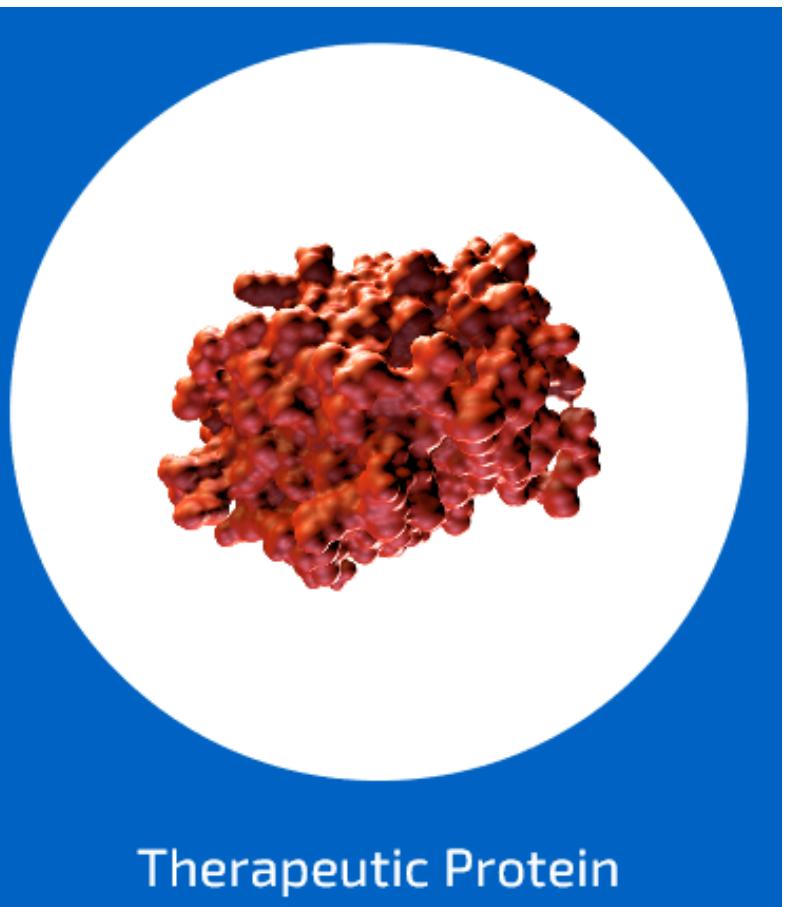
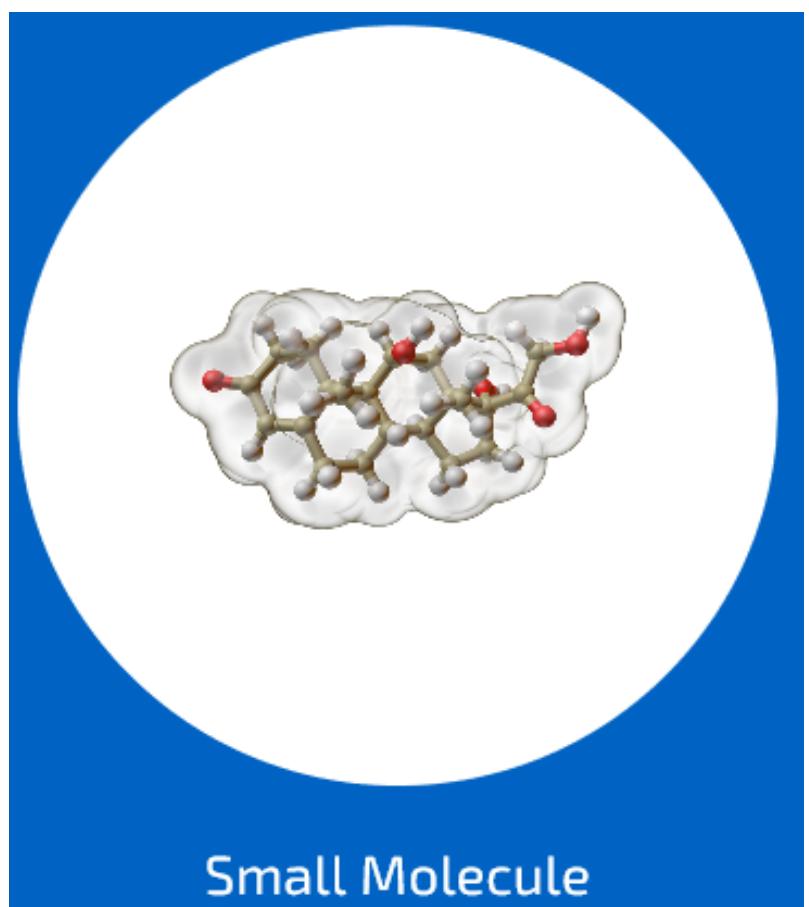
<https://ja.wikipedia.org/w/index.php?title=%E3%82%BF%E3%83%B3%E3%83%91%E3%82%AF%E8%B3%AA%E5%88%86%E8%A7%A3%E8%AA%98%E5%B0%8E%E3%82%AD%E3%83%A1%E3%83%A9%E5%88%86%E5%AD%90&oldid=5800000>

# Molecular Size

## MSM

分子サイズは局在性に効いてくる。細胞内外とか  
それからアクセシビリティも

Molecular Weight



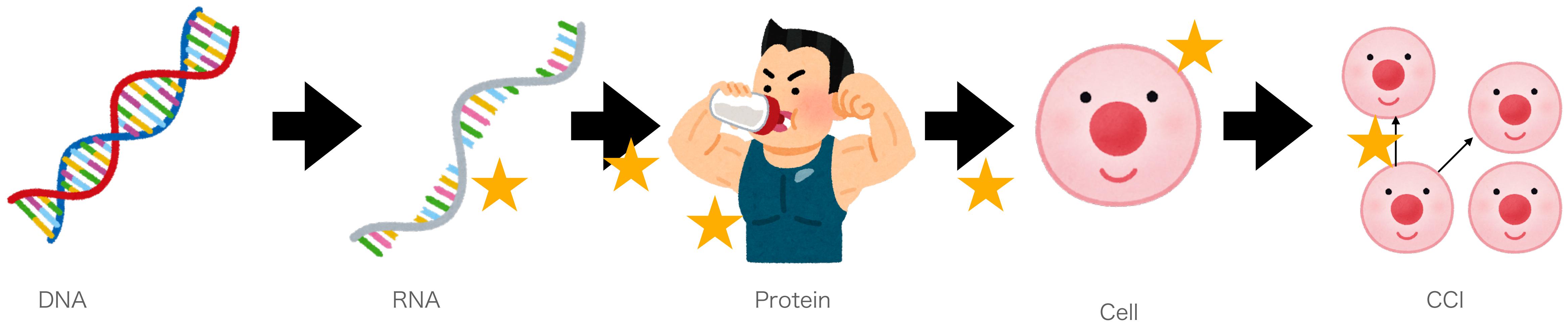
# Central Dogma

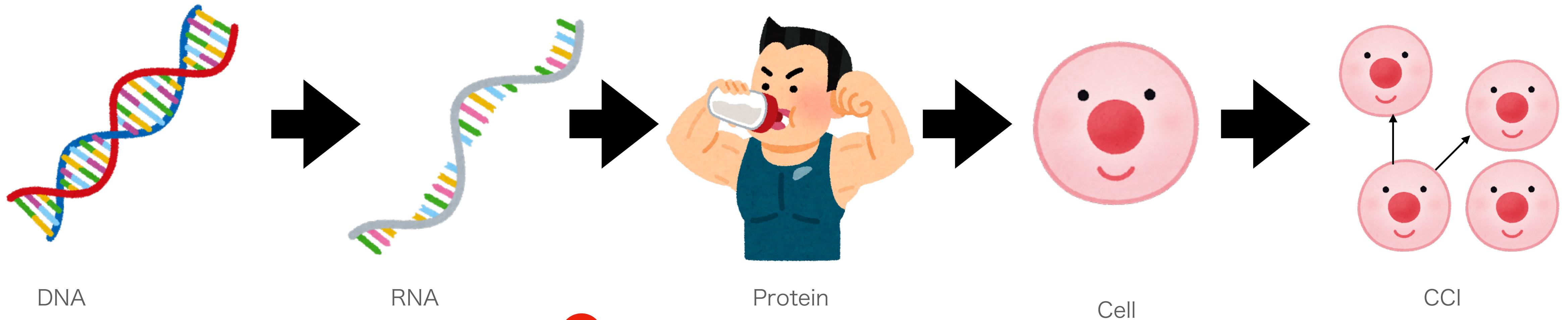
MoA

アゴニスト、アンタゴニスト

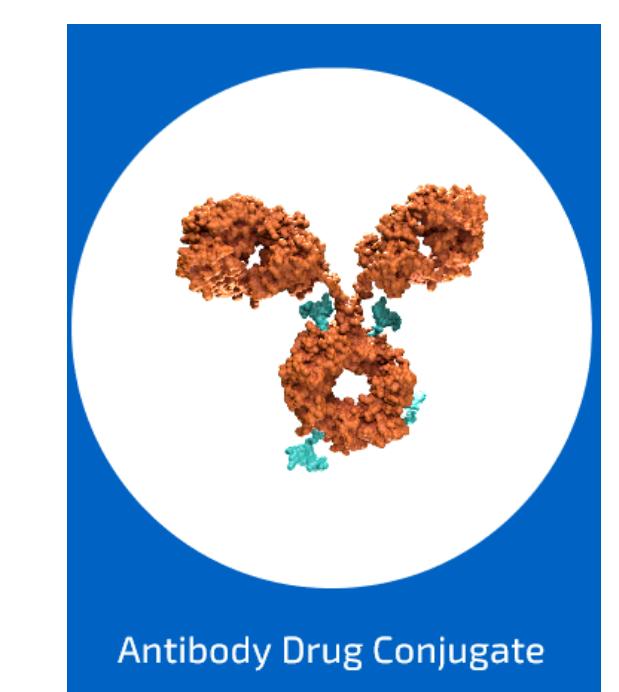
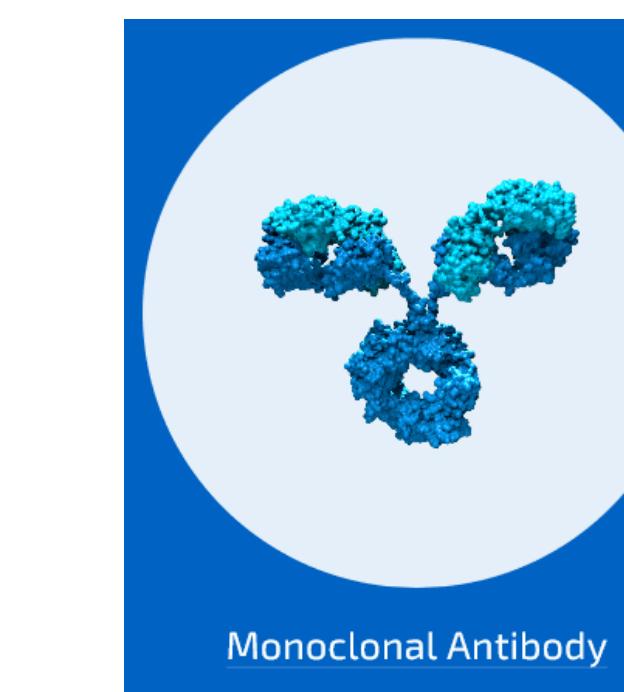
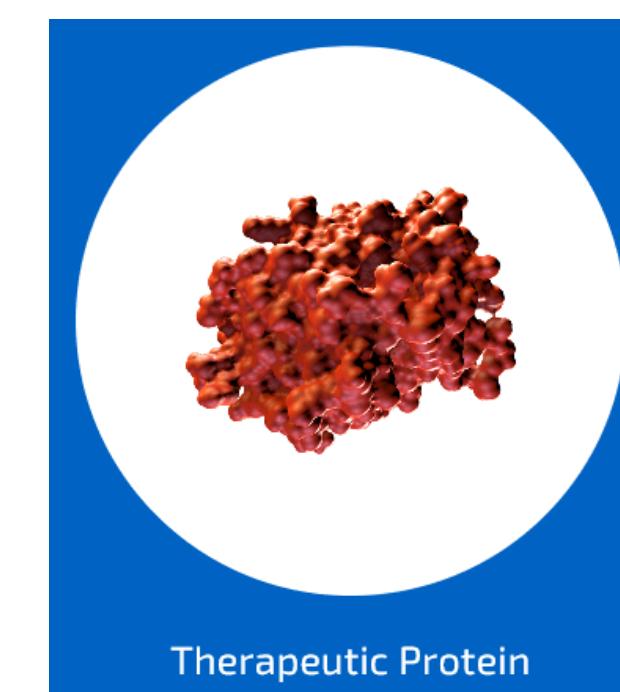
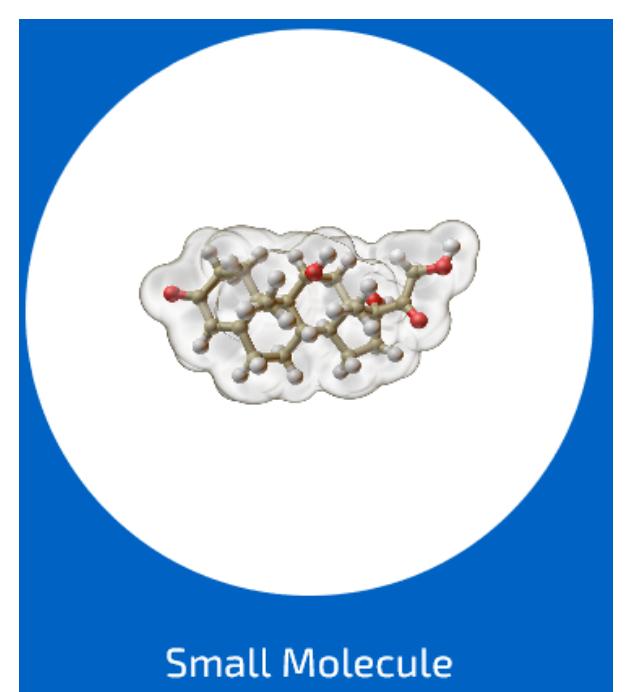
転写、翻訳、スプライシング

Immunity, CCI





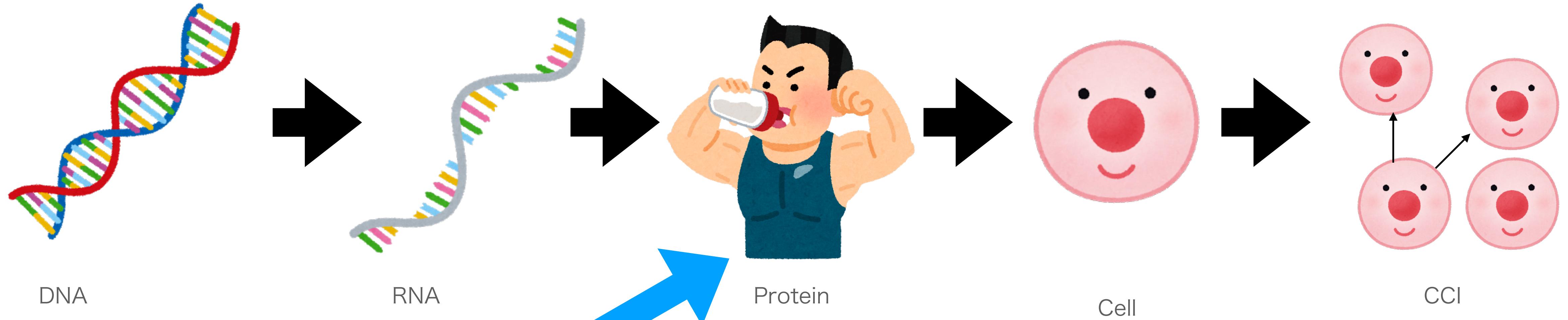
2つを結ぶものがモダリティ



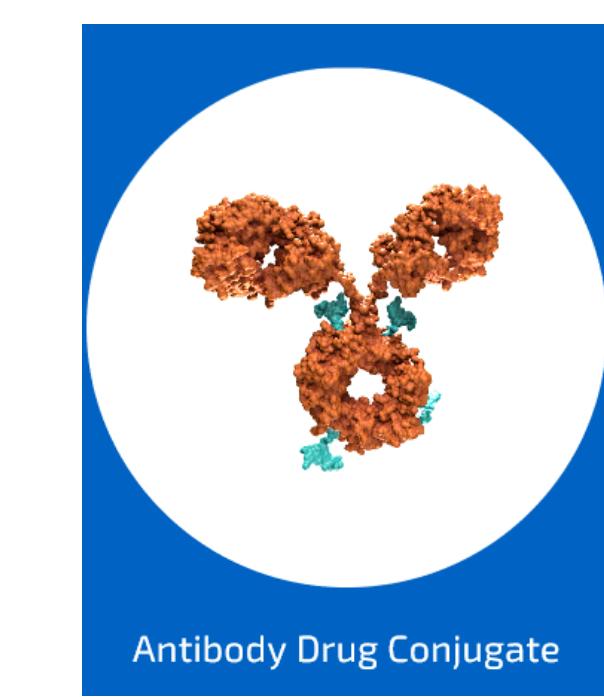
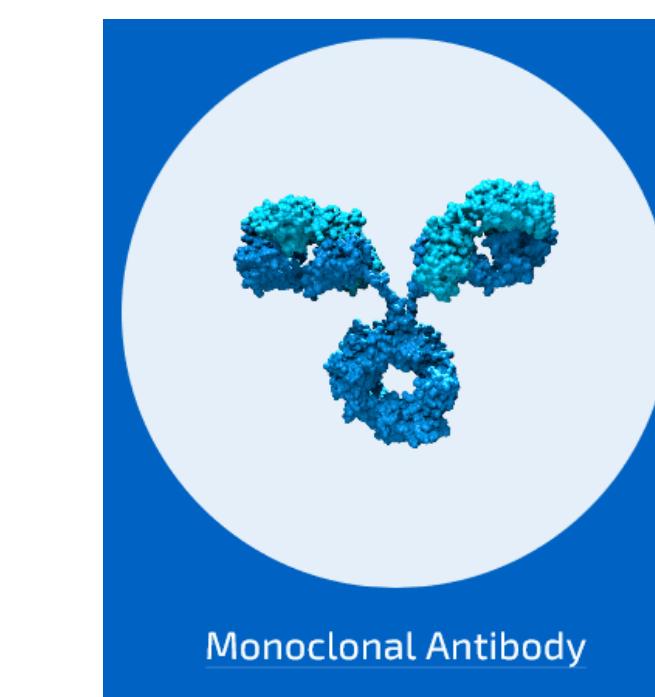
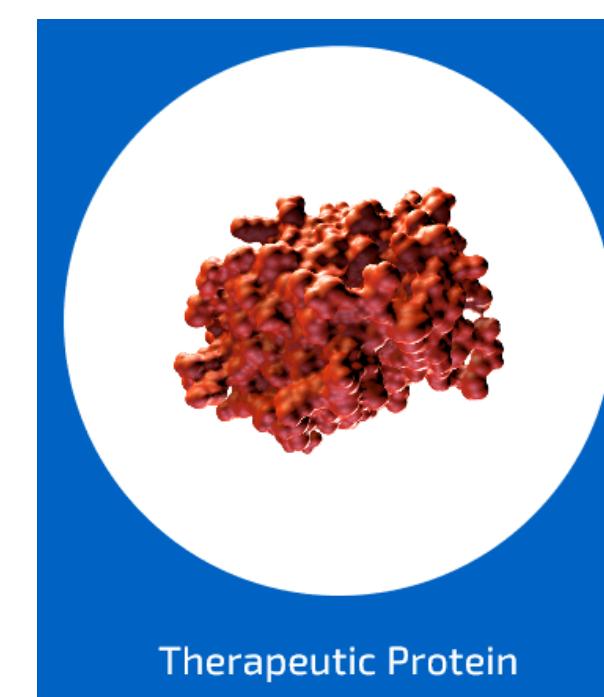
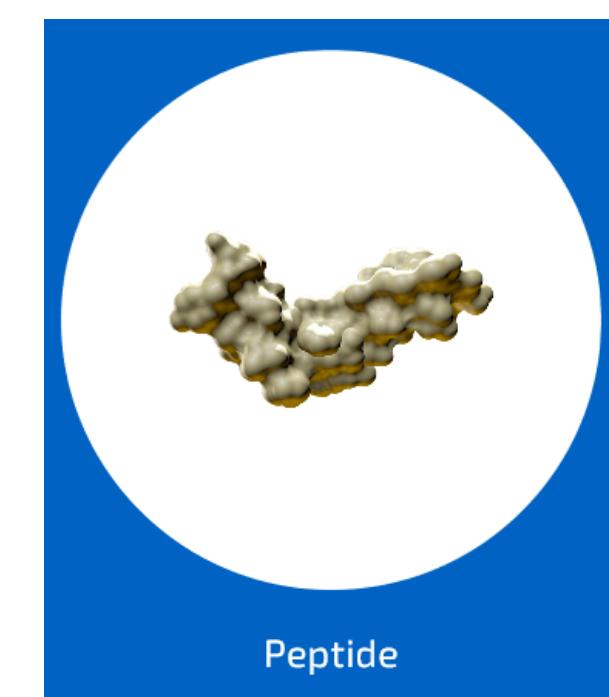
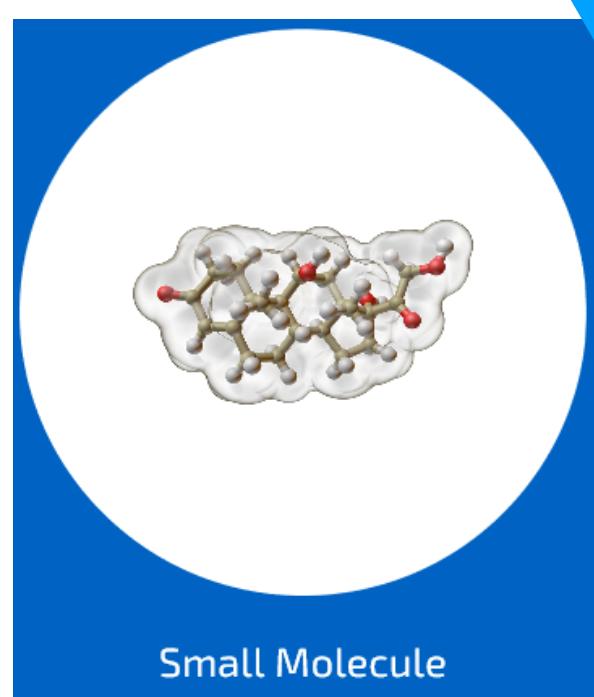


**Modality**  
どの分子量でどのメカに干渉するか?

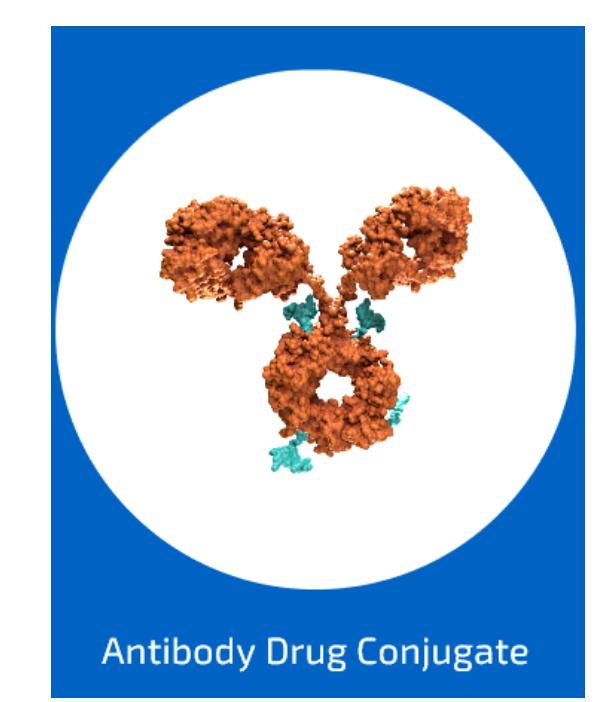
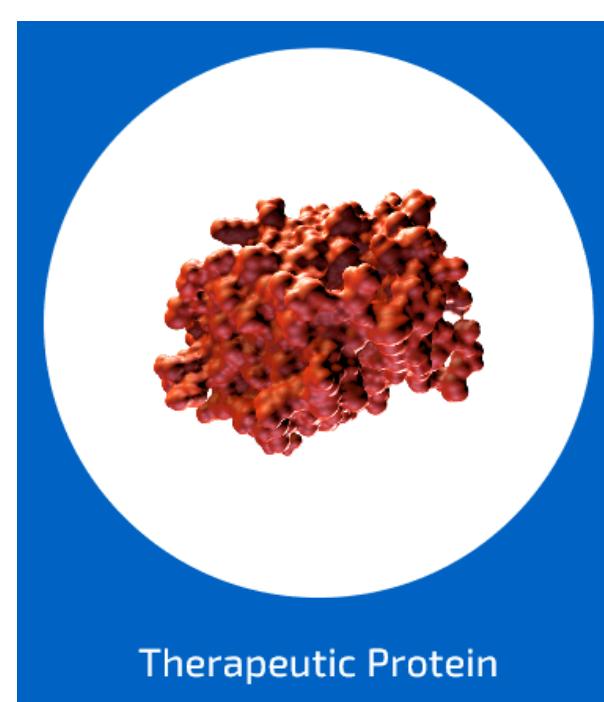
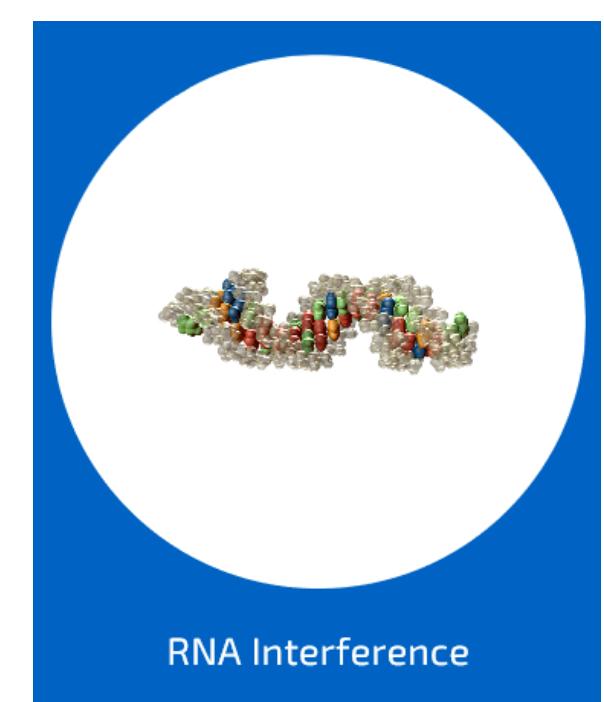
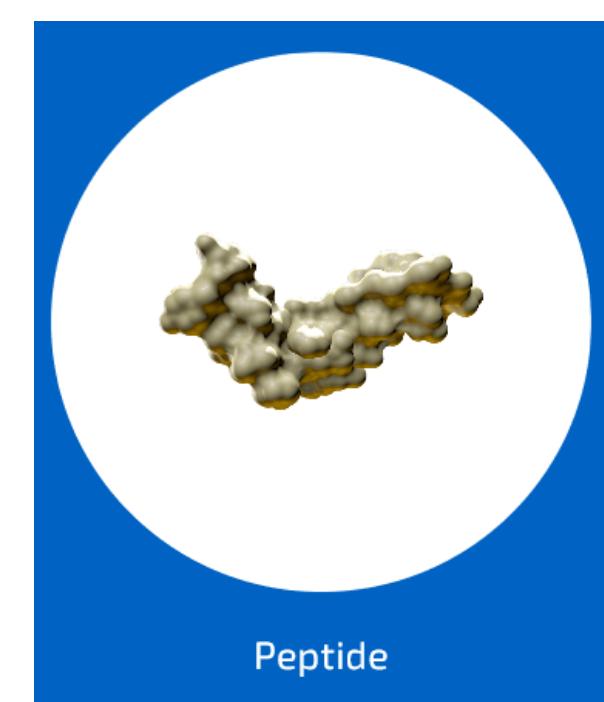
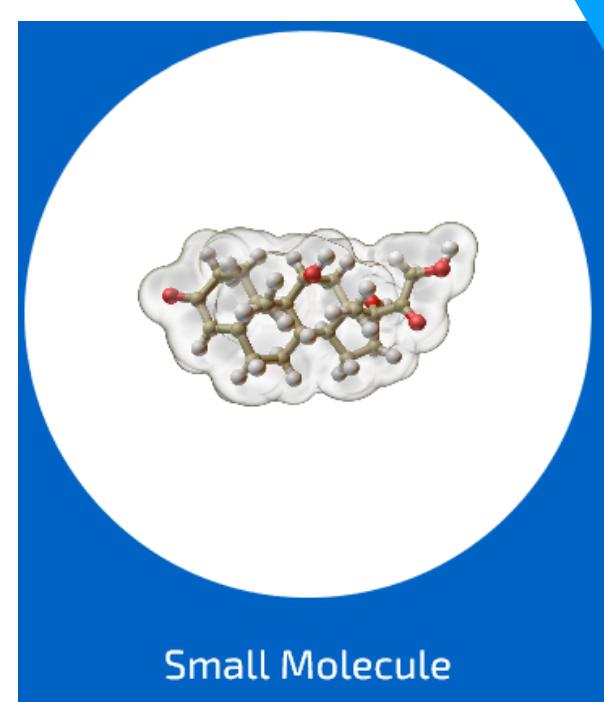
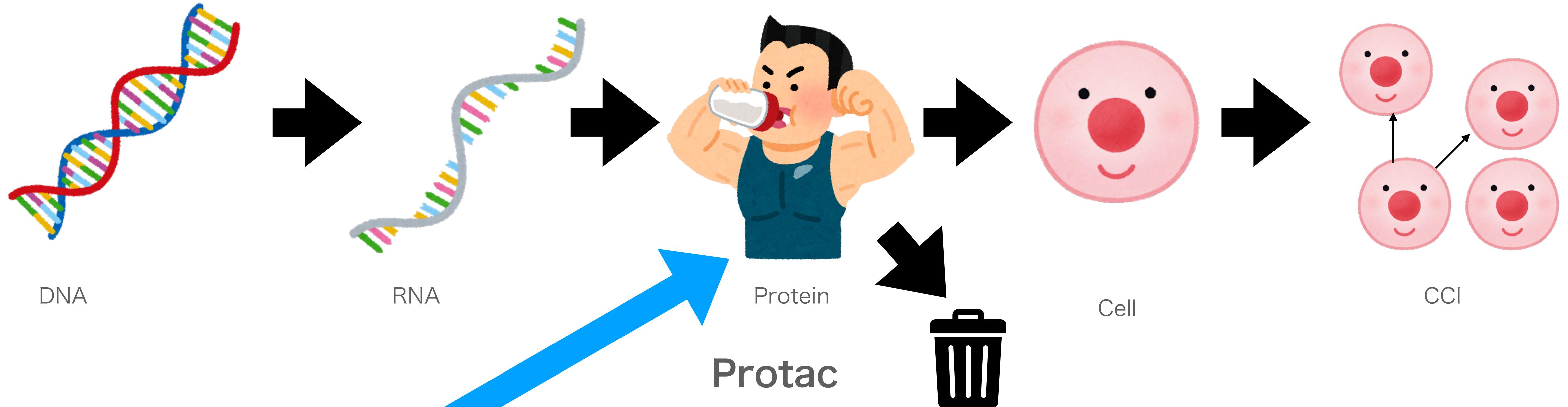
Molecular size × MoA = Modality



従来の、鍵と鍵穴モデル  
Kinase, Protease, GPCRみたいな



Molecular Weight



Molecular Weight



DNA

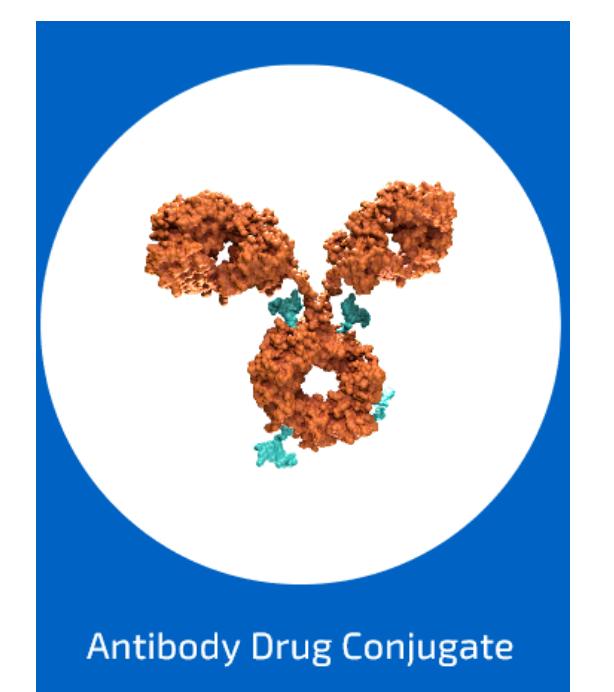
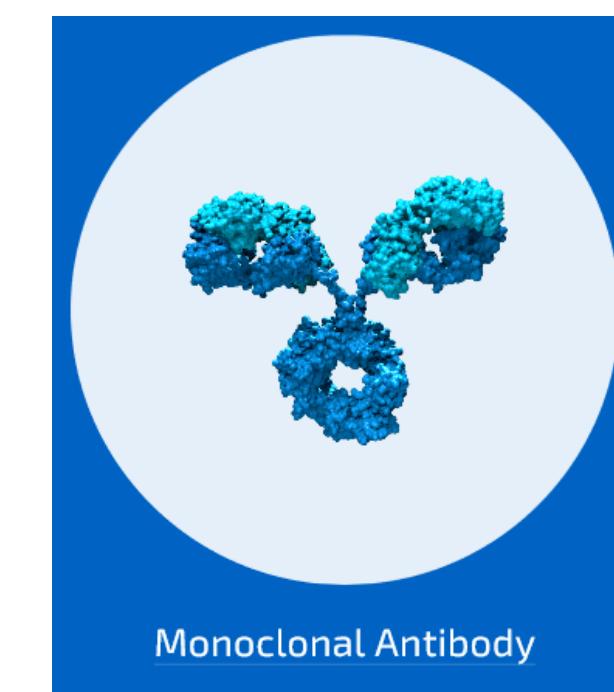
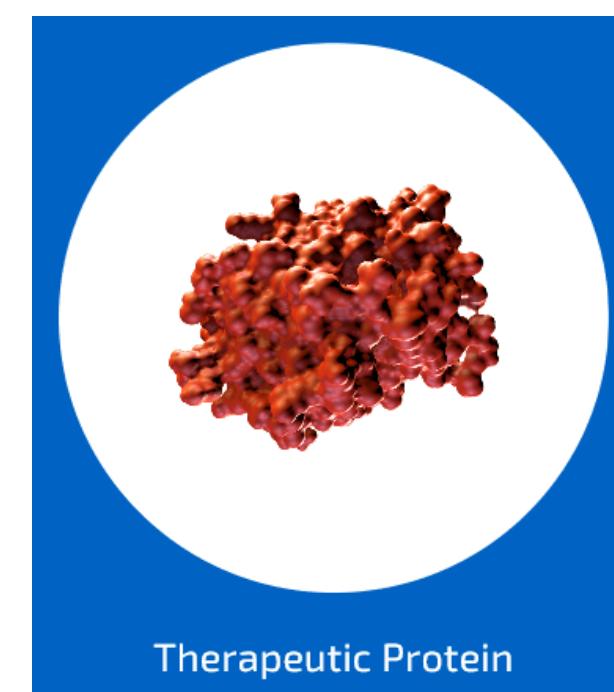
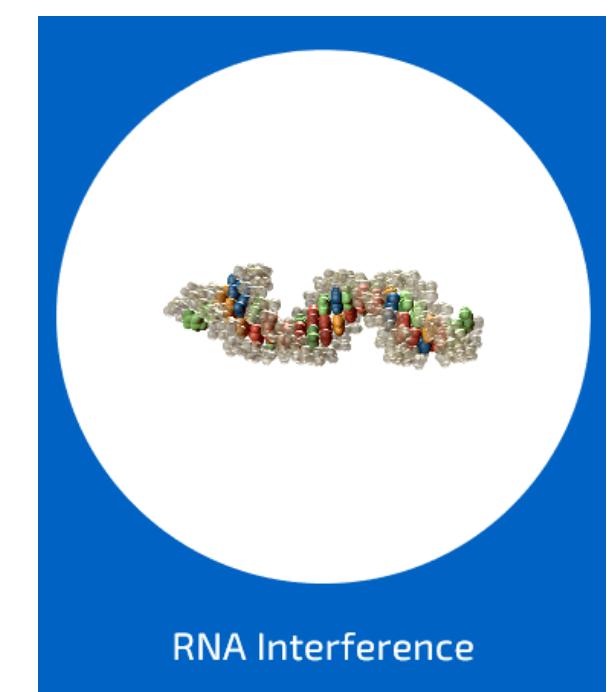
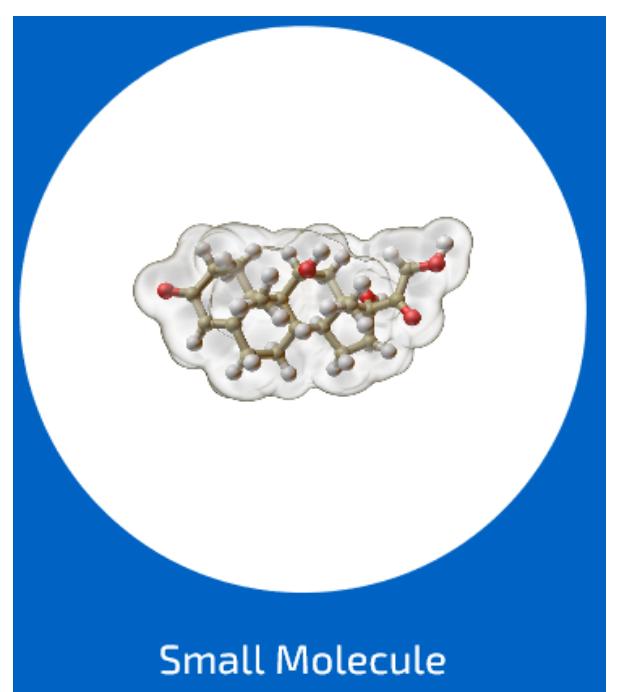
RNA

Protein

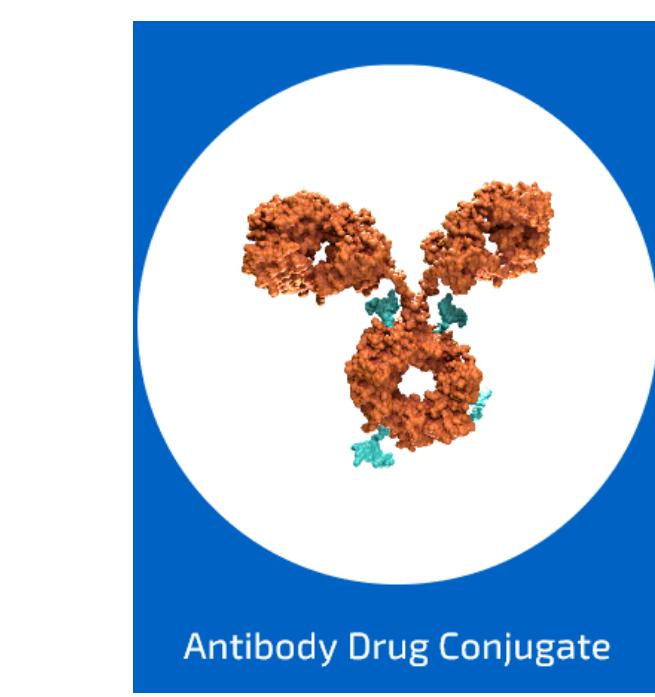
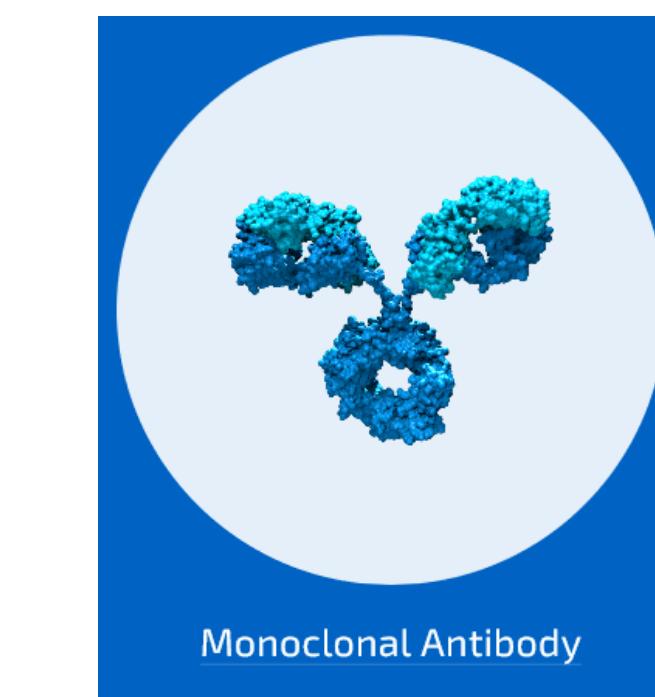
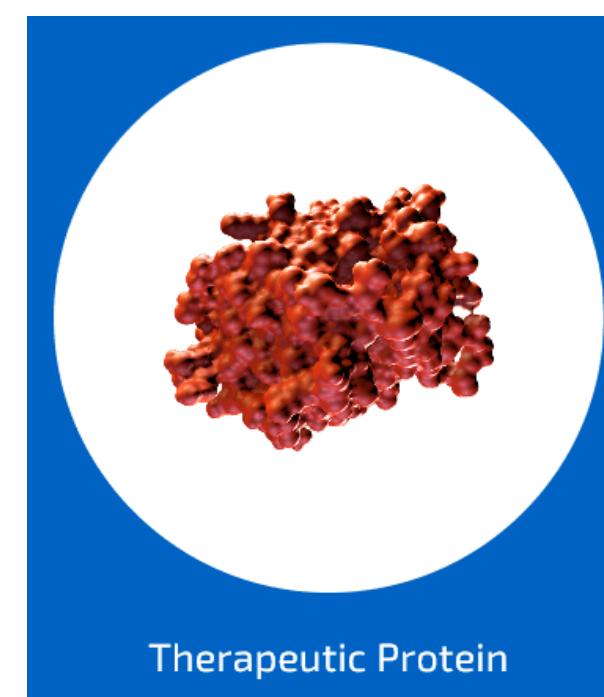
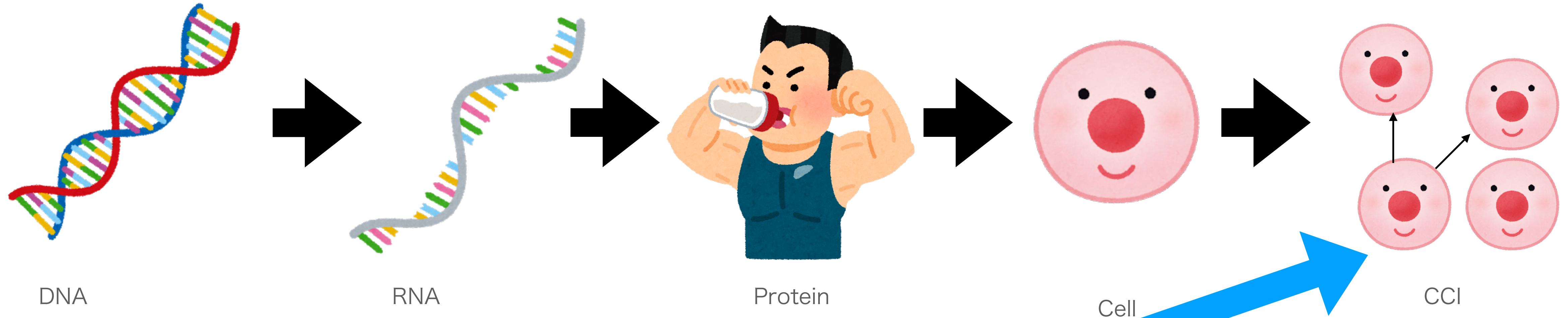
Cell

CCI

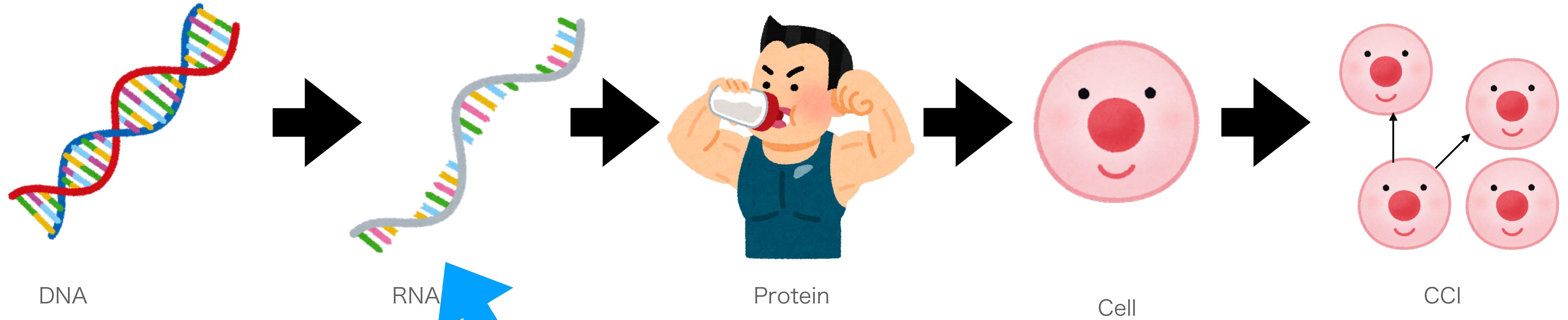
みんな大好き  
ペプチドリー



Molecular Weight

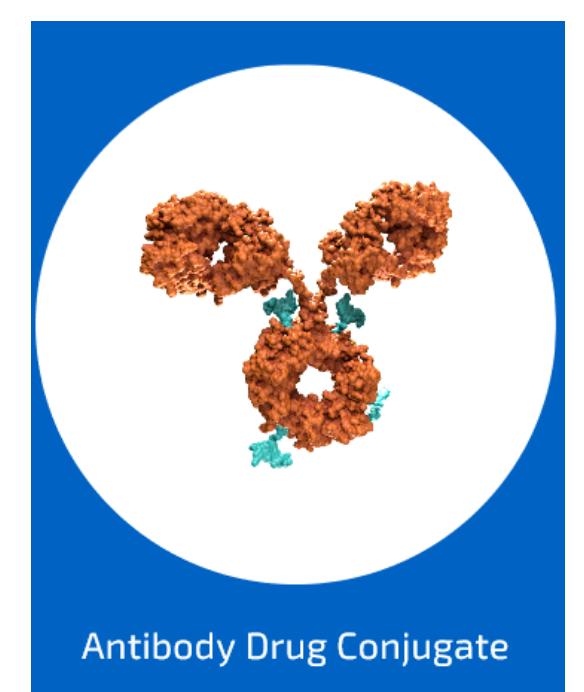
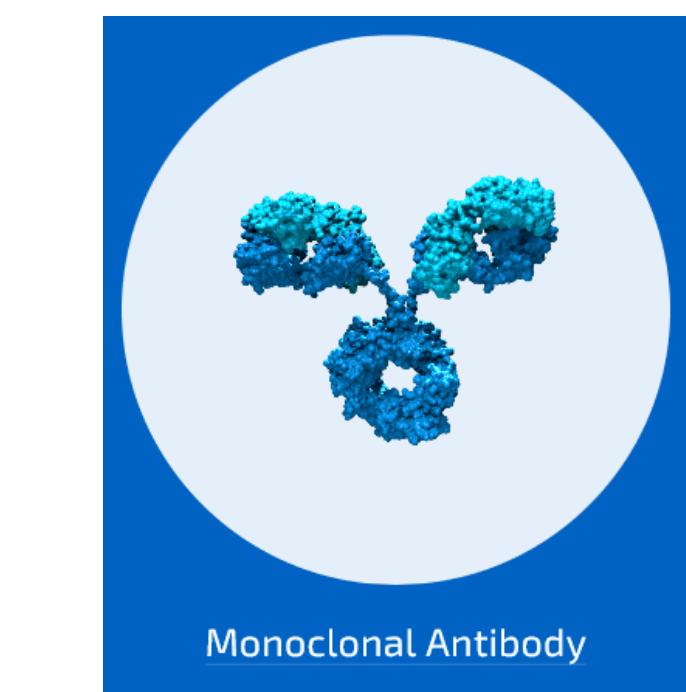
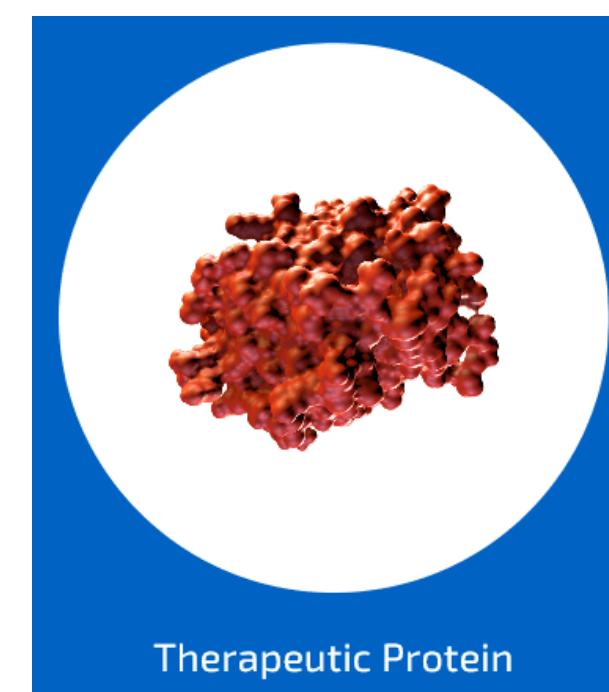
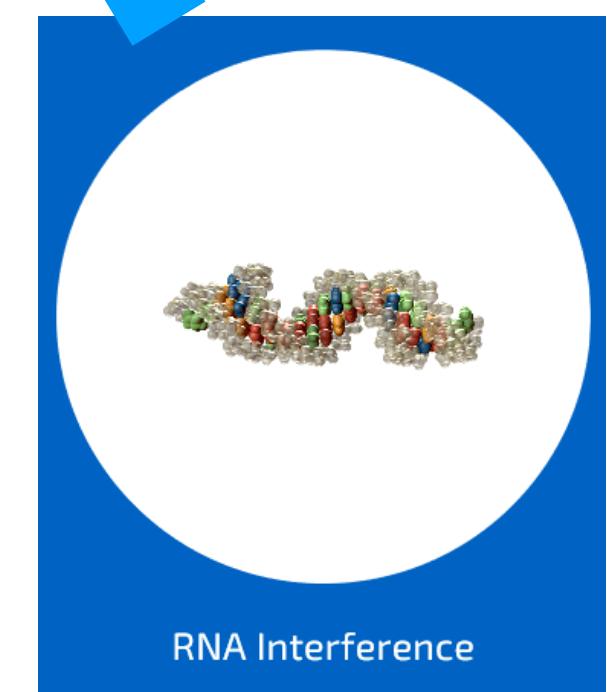
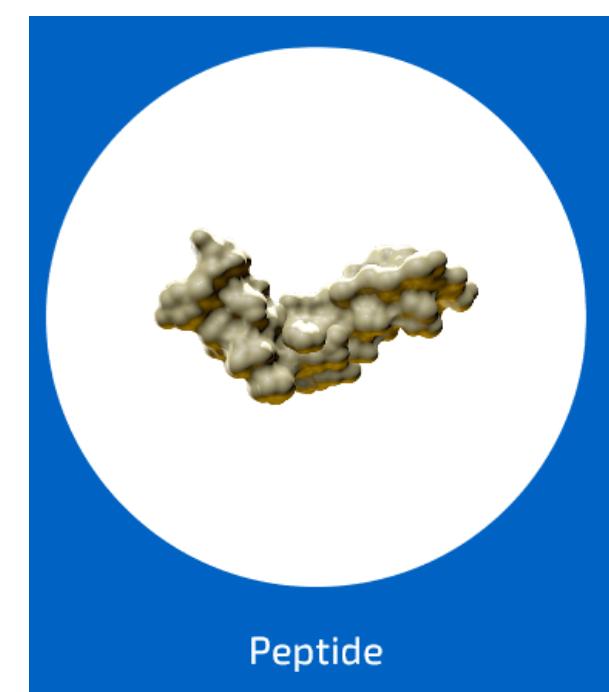
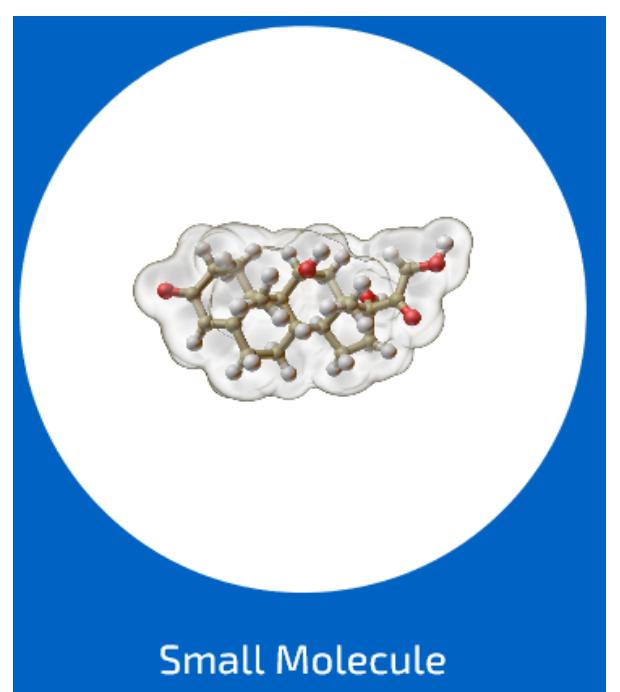


Molecular Weight



## スピンラザ(ASO)

<https://www.spinraza.jp/ja-jp/homepage/mechanism/mechanism.html>



Molecular Weight



DNA

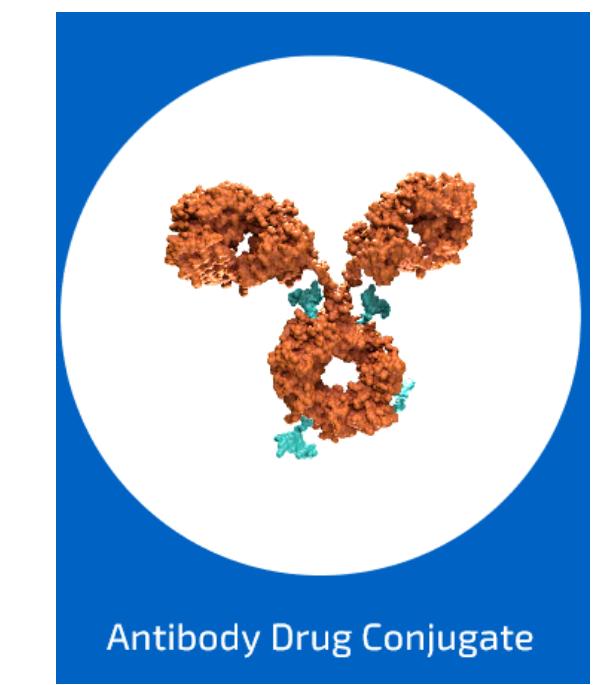
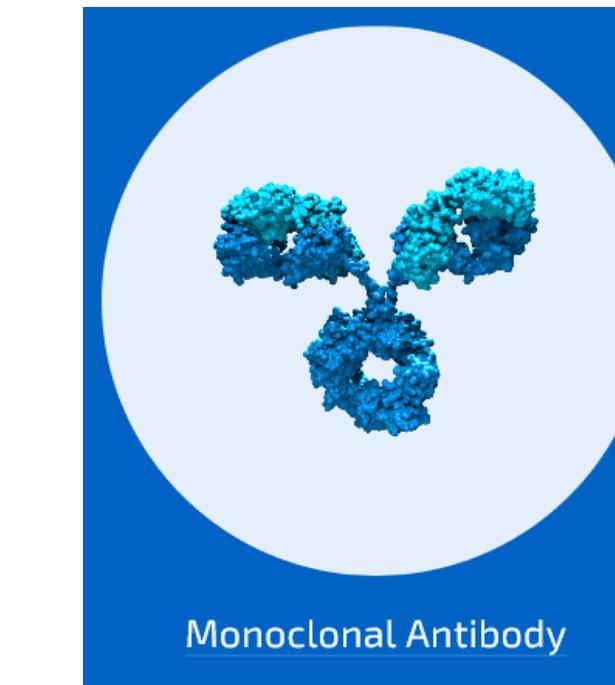
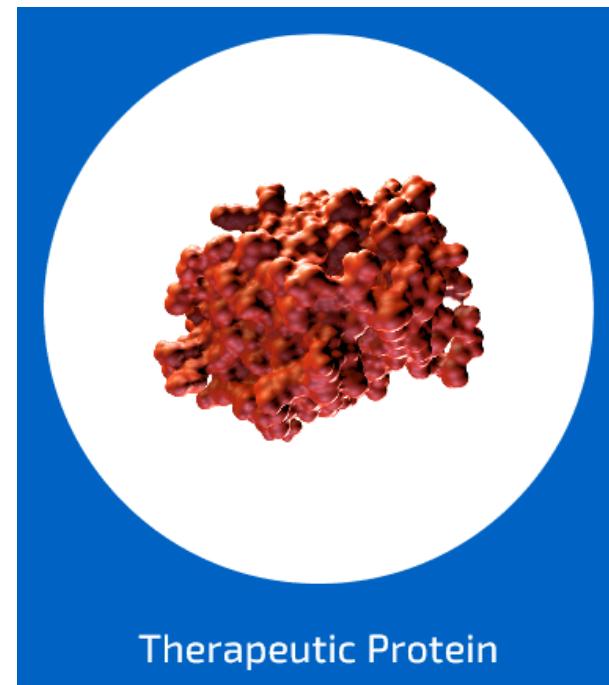
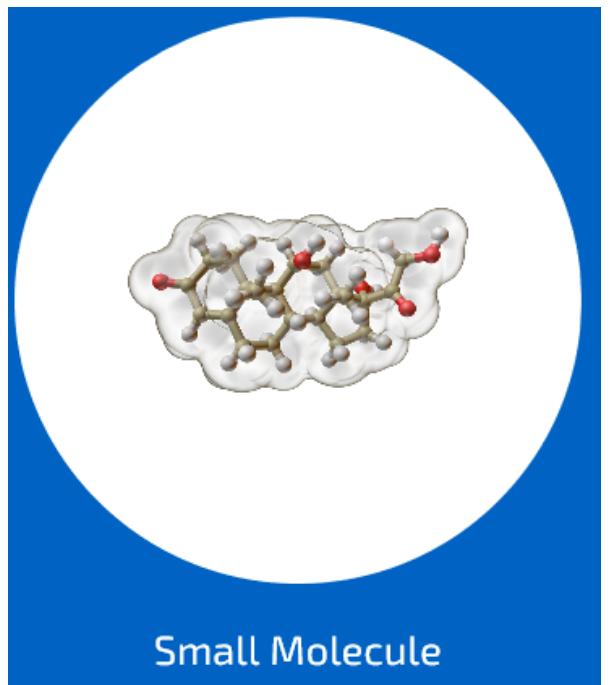
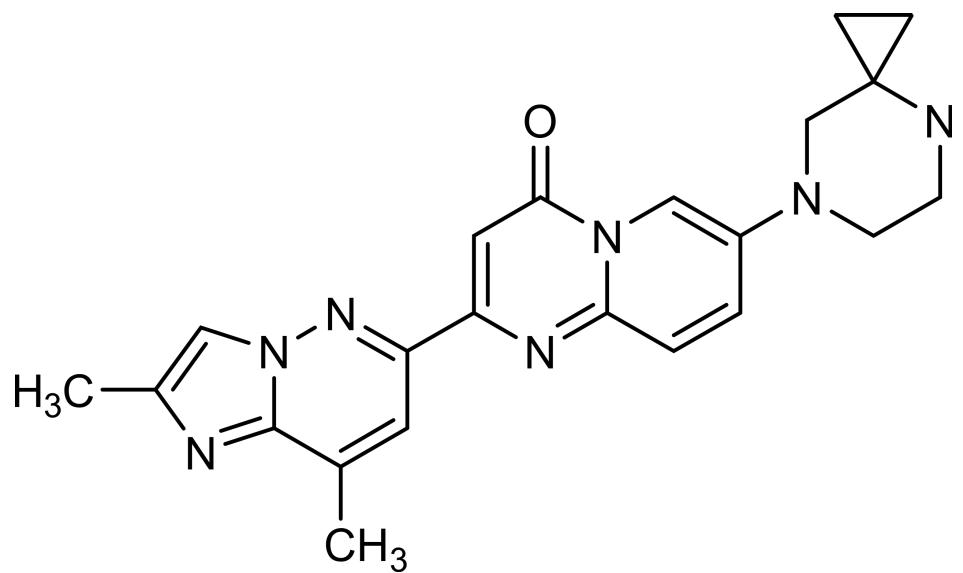
RNA

Protein

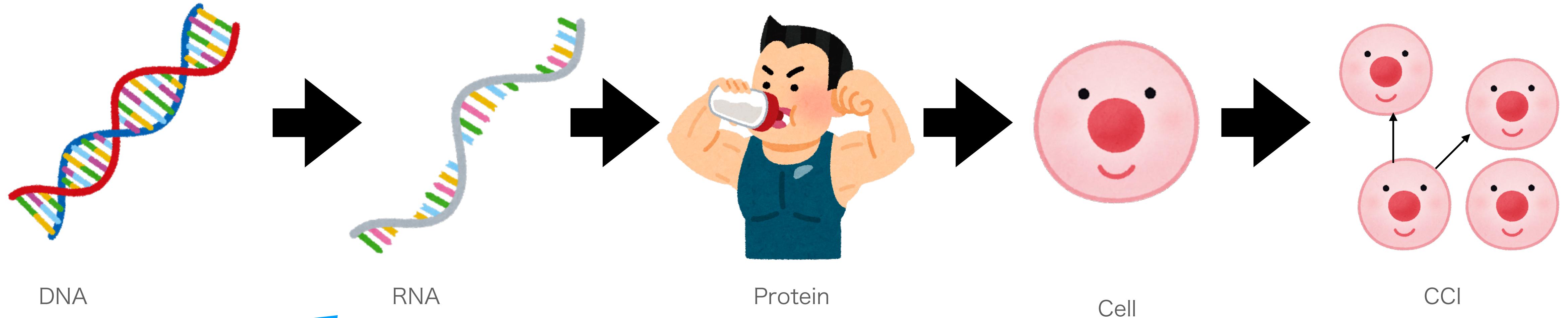
Cell

CCI

Risdiplam



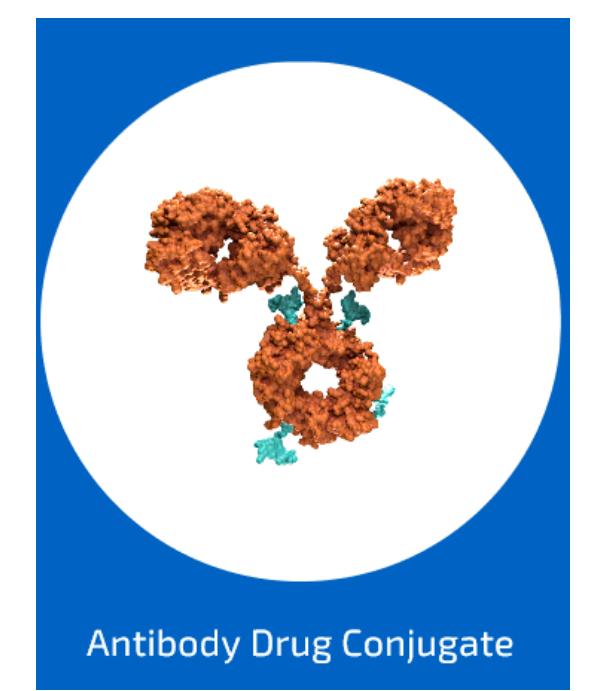
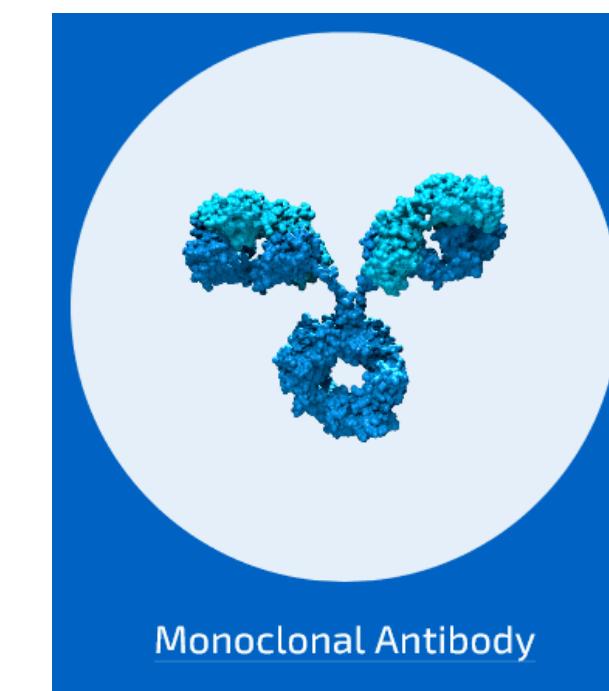
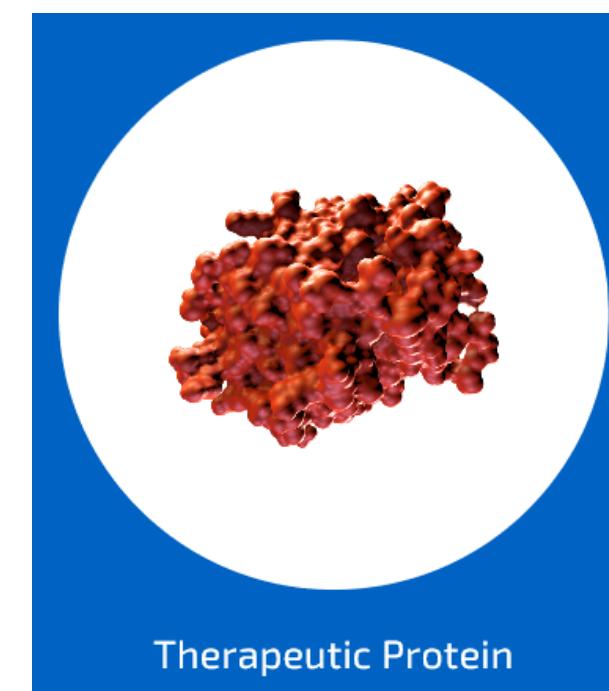
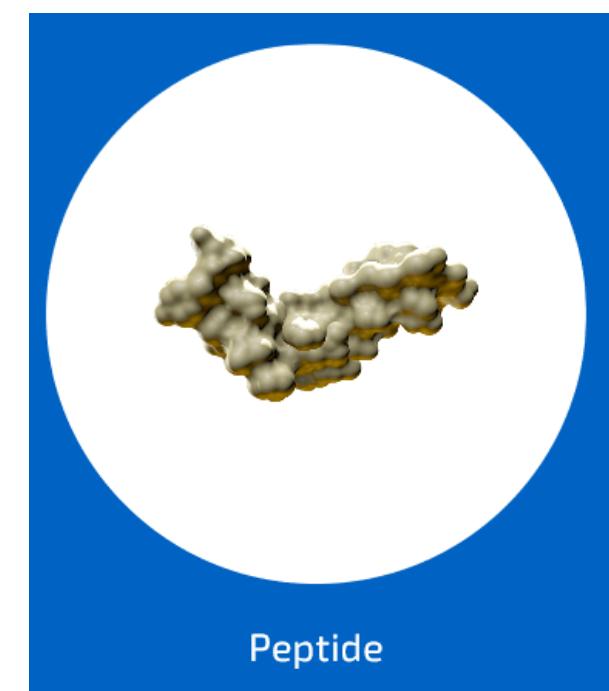
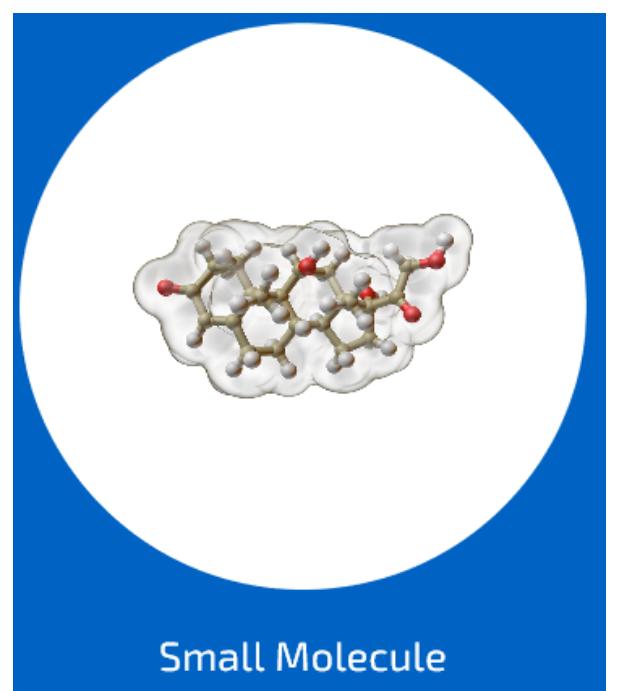
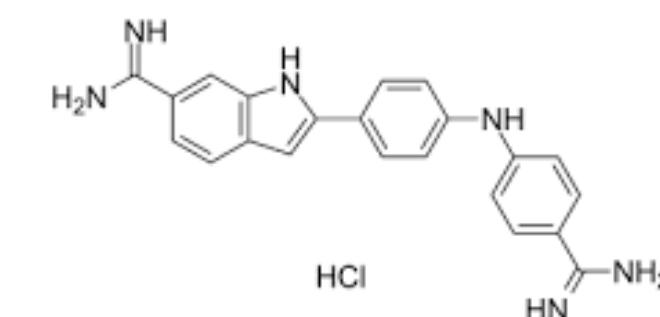
Molecular Weight



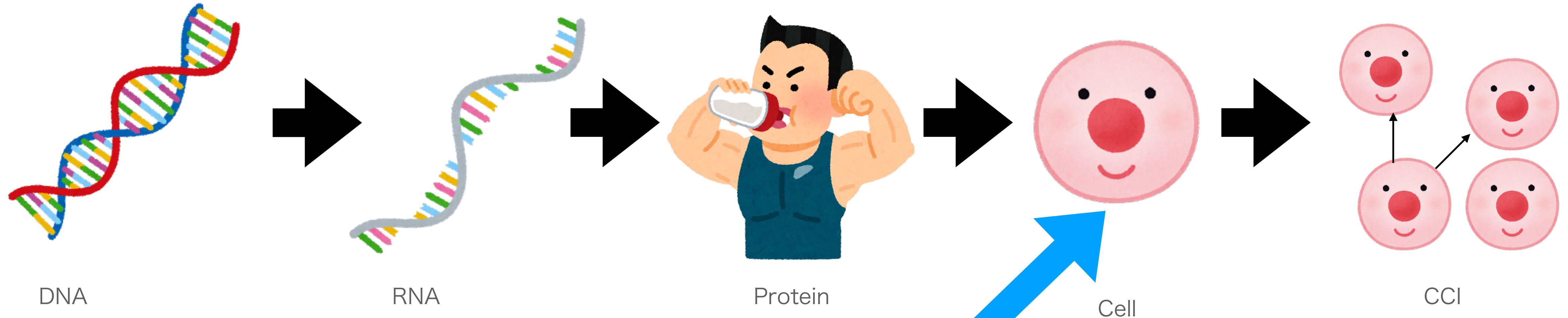
DNA                    RNA                    Protein                    Cell                    CCI

## Synucleozid

<https://www.pnas.org/content/117/3/1457>

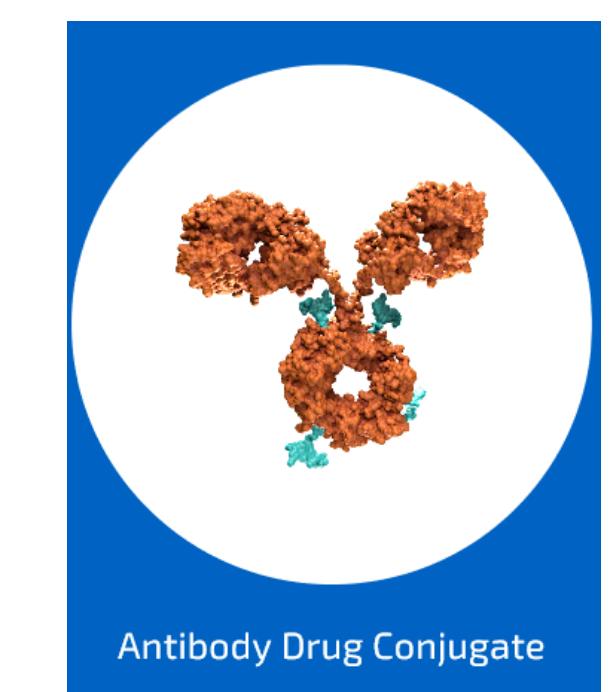
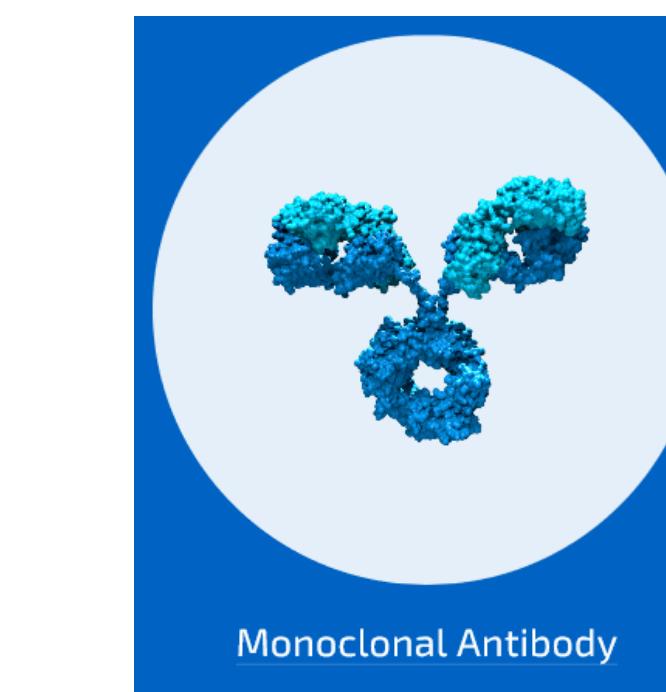
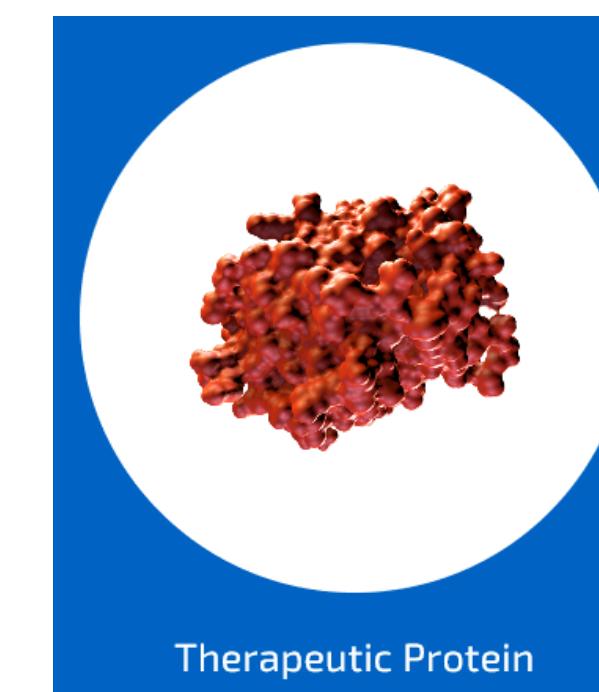
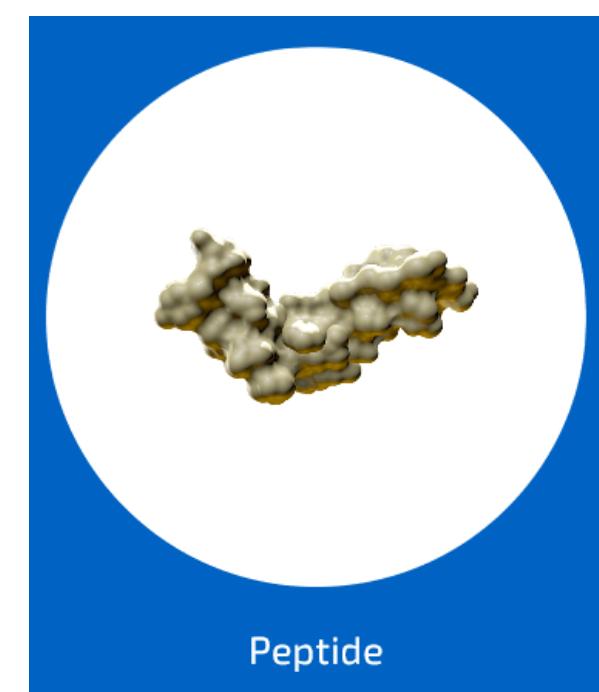
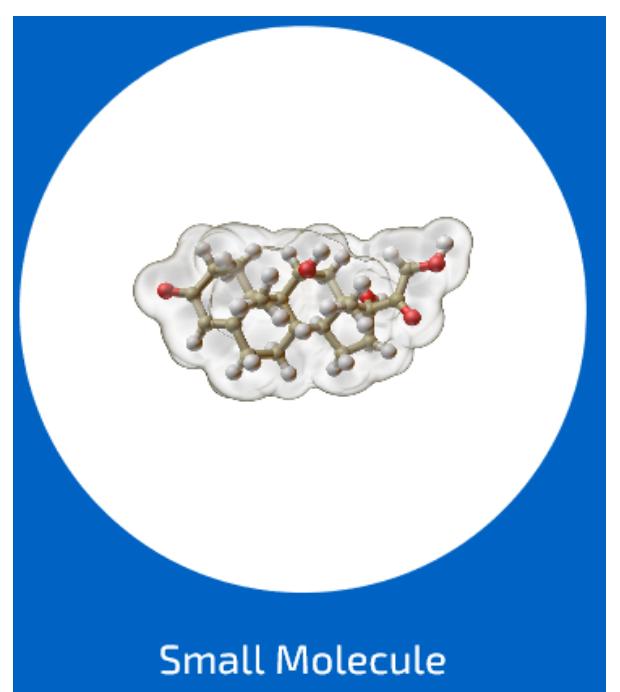


Molecular Weight



ファイザーの  
mRNAワクチン

<https://biontech.de/covid-19>



Molecular Weight

創薬研究って生体ハッキングみたいになってきましたな



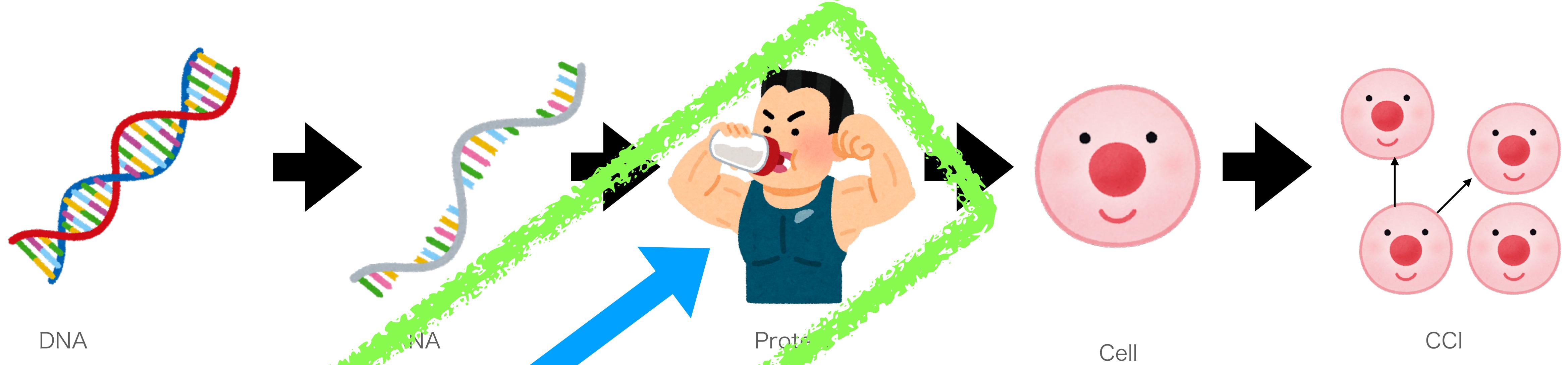
# ここから分子設計の話(SBDD)



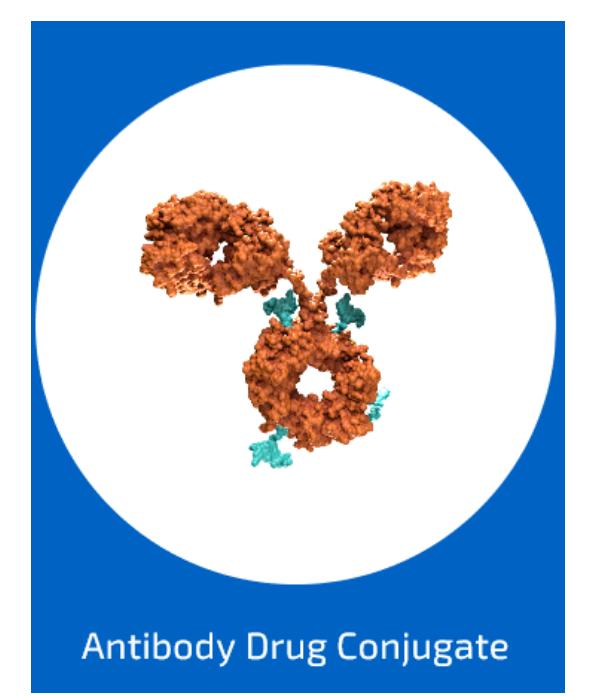
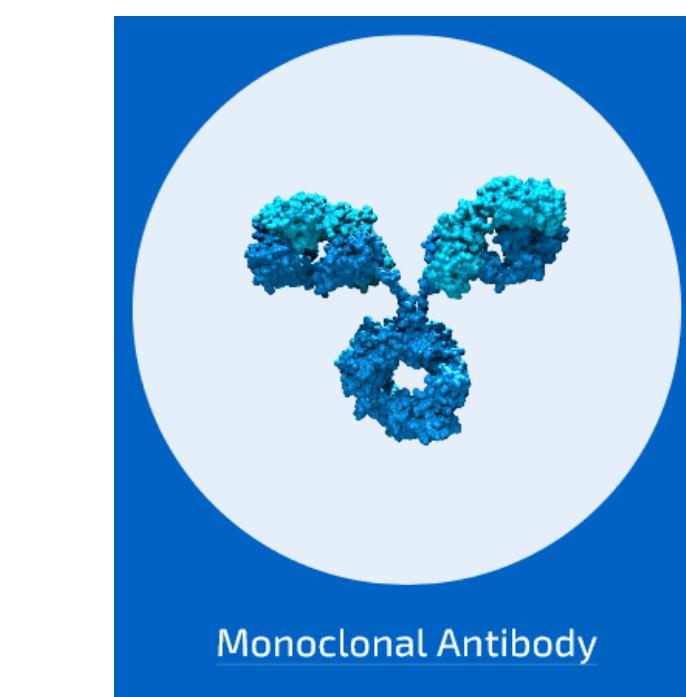
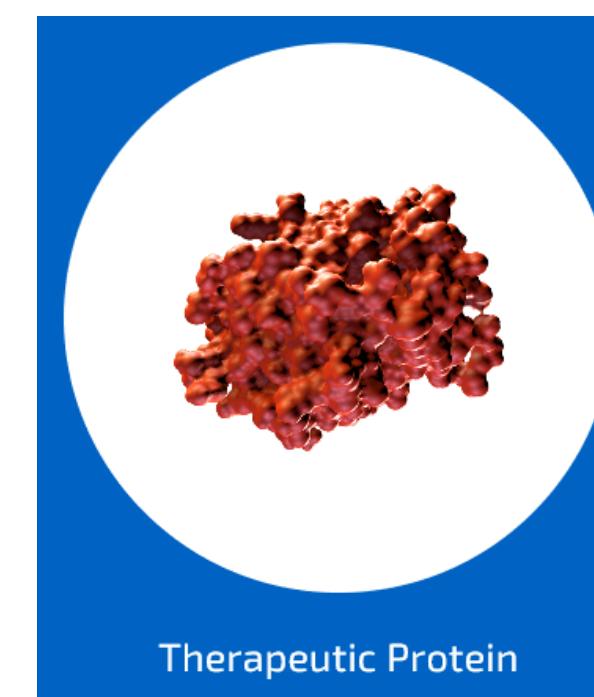
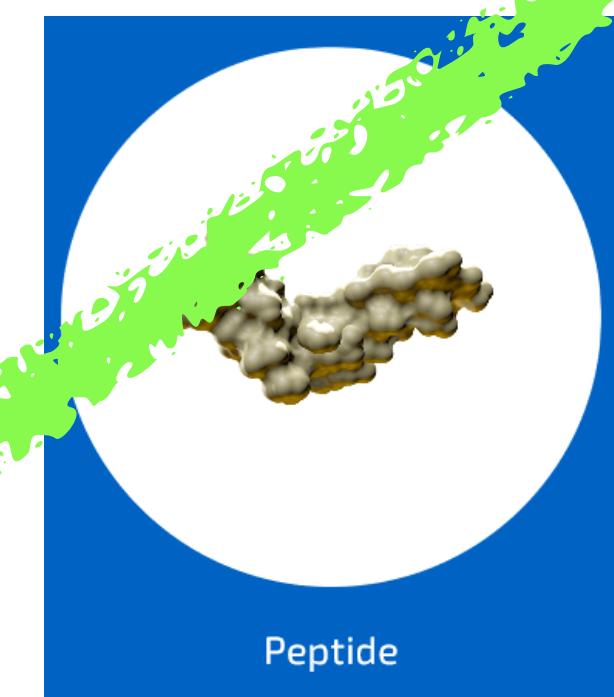
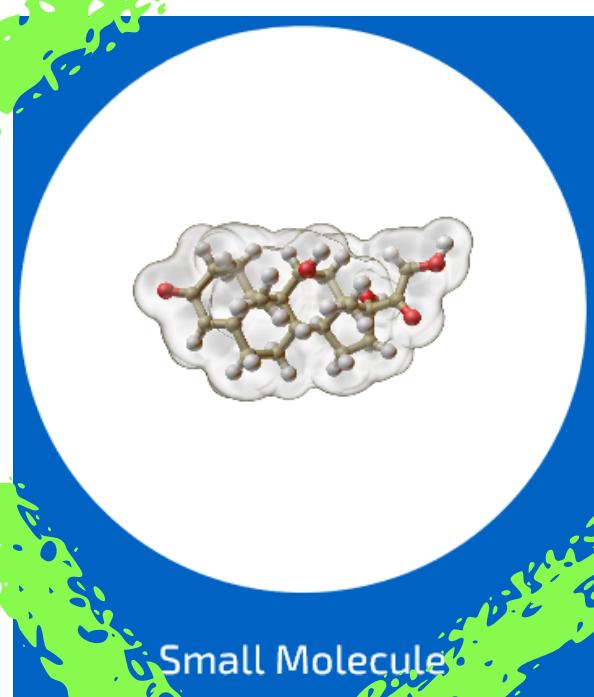
# The Process of Drug Discovery



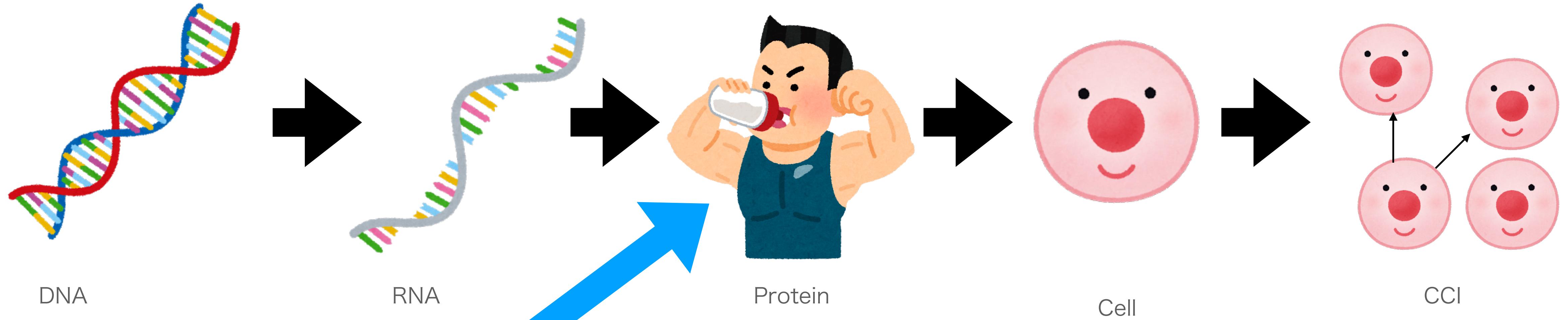
- 疾患に関する蛋白質を探す
- その蛋白質に結合して干渉する**なにか**を探す
- その**なにか**を薬らしく改変する
- ■ 臨床試験で人に対し効果があるか実証する



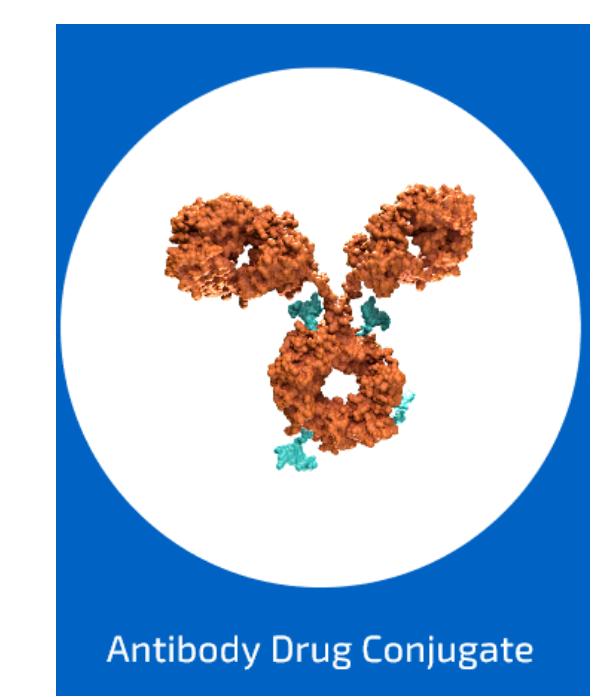
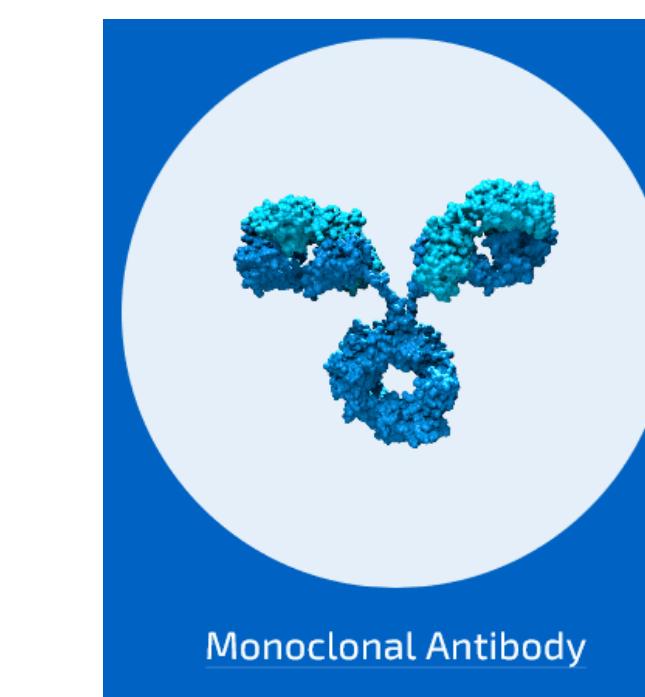
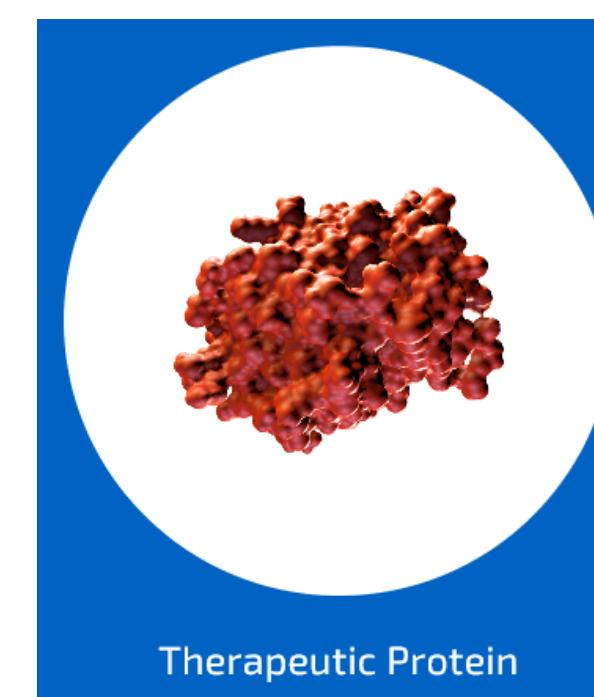
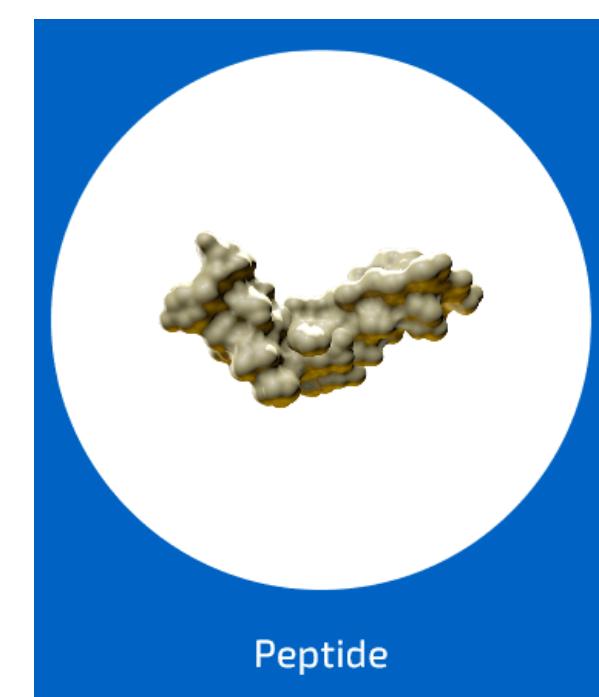
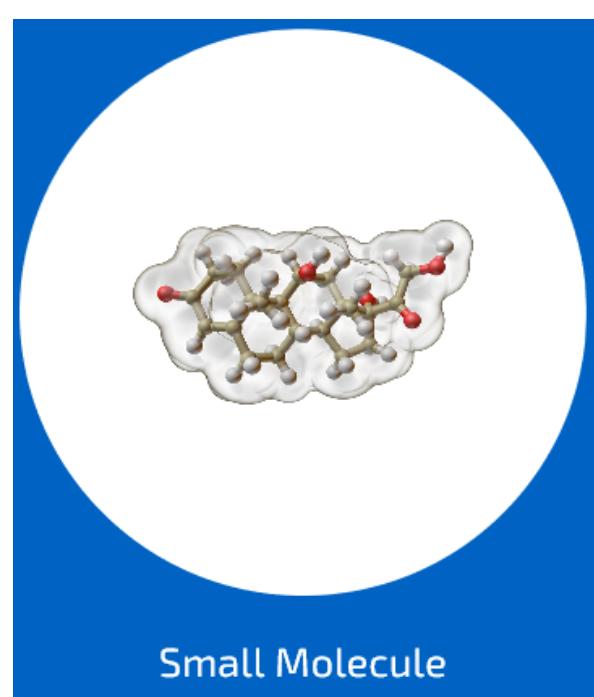
今までの分子設計とかSBDD担当の  
領域はこのあたり



Molecular Weight



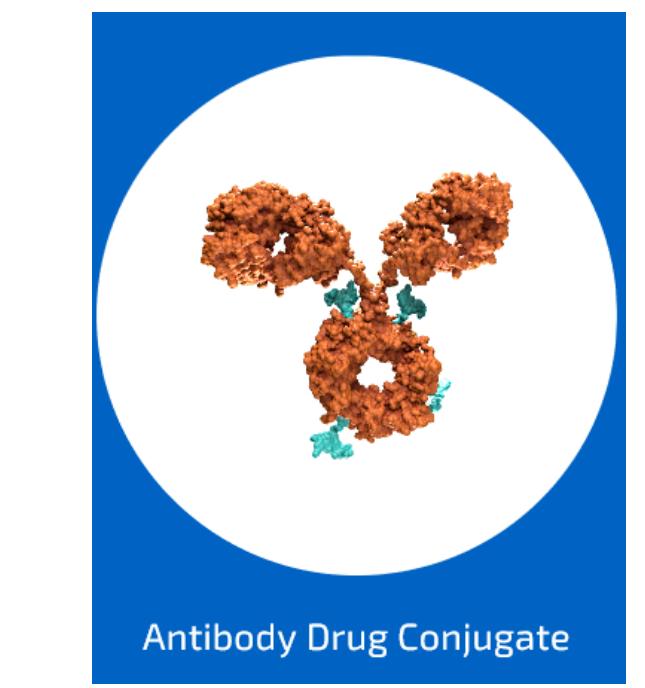
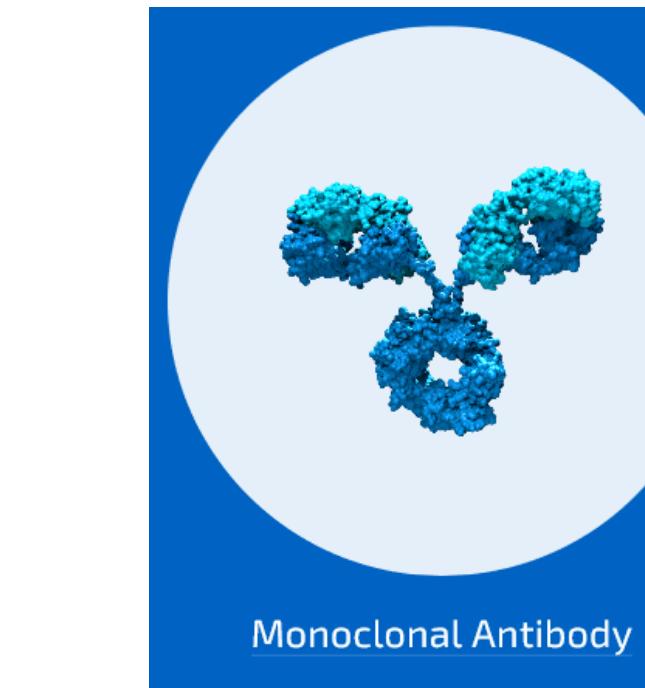
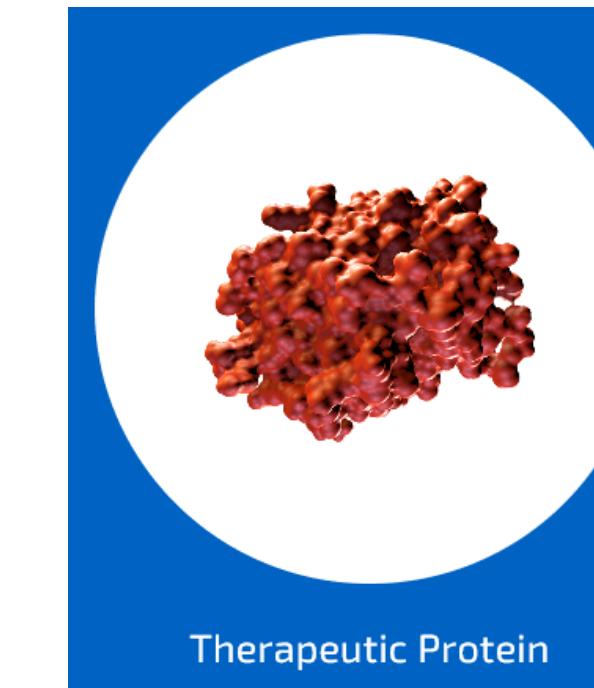
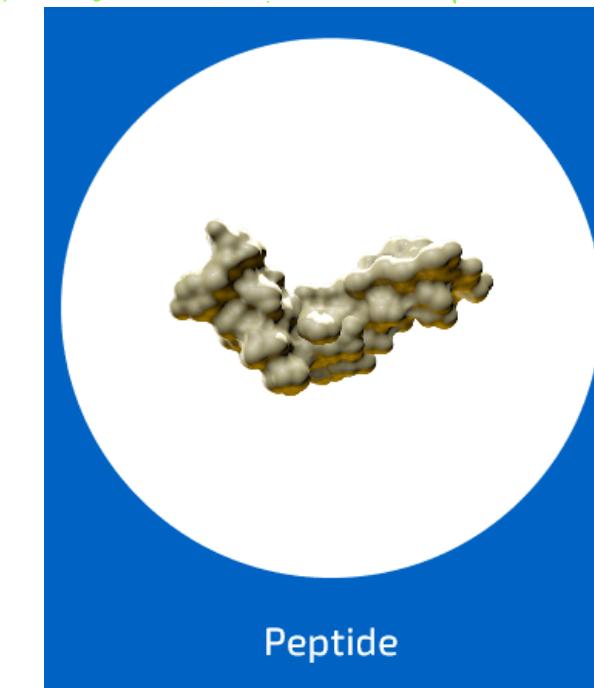
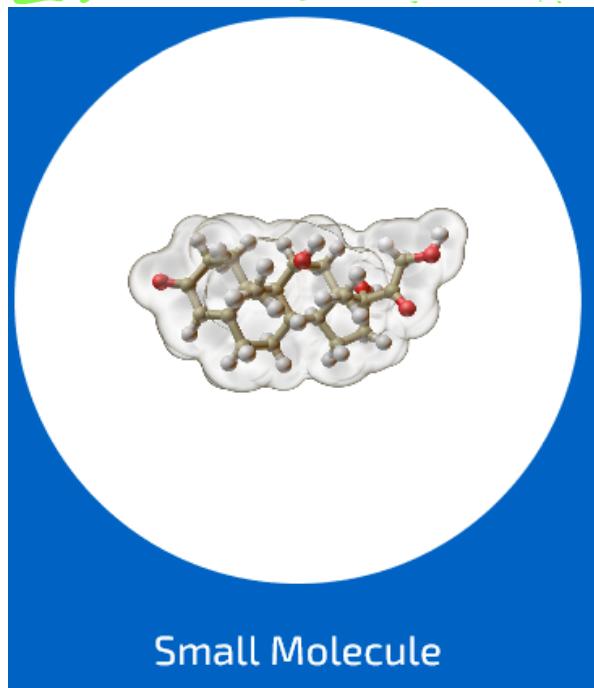
最近はこのあたりまで  
SBDDの守備範囲



Molecular Weight

# SBDD Feasibility

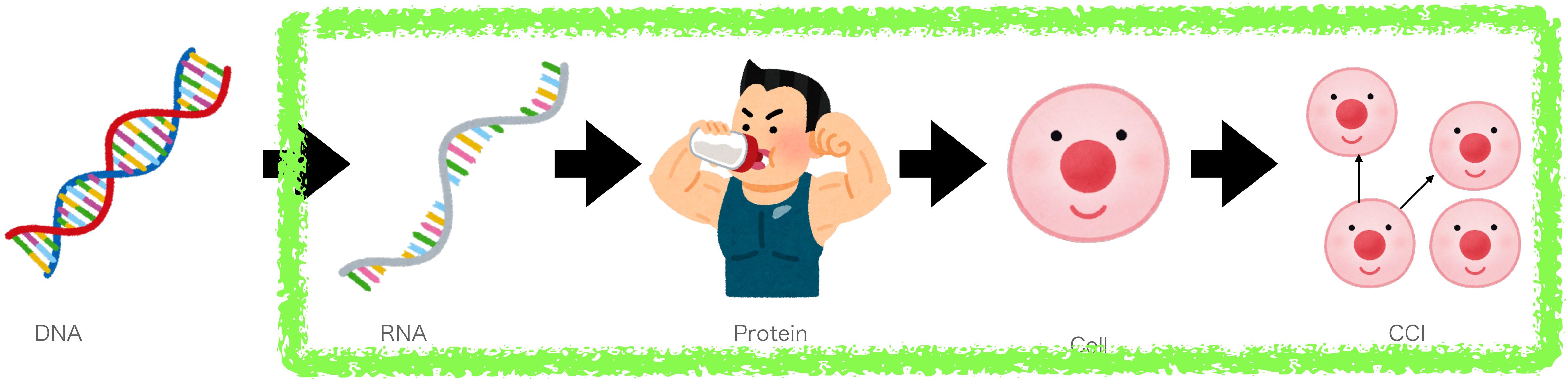
- ・ (複合体) 結晶構造が解けるか、ホモジーモデリングの鑄型になる構造があればSBDDはまぁできるよね
- ・ SBDD capabilityが分子量に依存してはいけないのではないか？



Molecular Weight

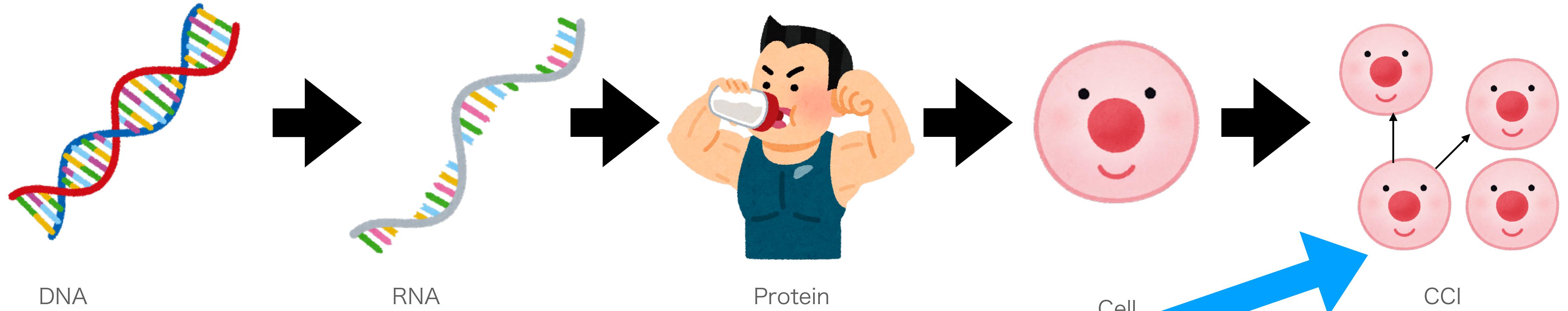
# SBDDerもMoAに精通しないといけない Molecular Biology知らないと良い分子設計ができない

- PROTAC自体単純なドッキングモデルで説明できるようなものじゃないし
- スプライシングに干渉とか、、、
- まあみんながんばれ

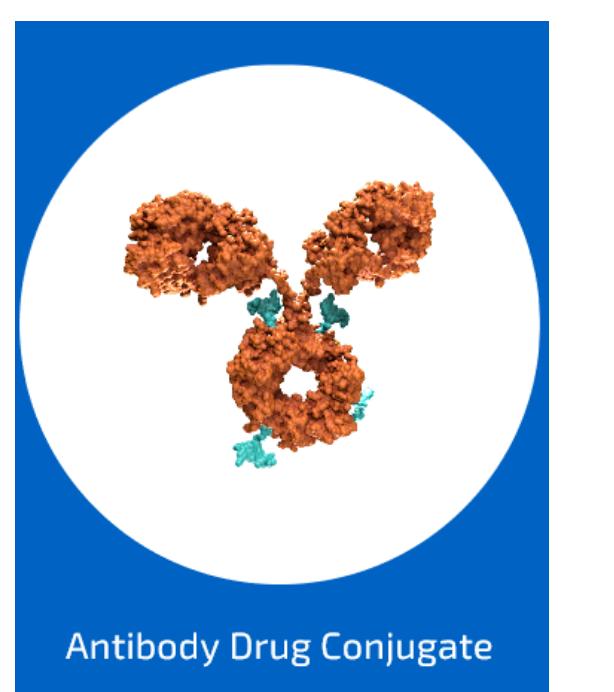
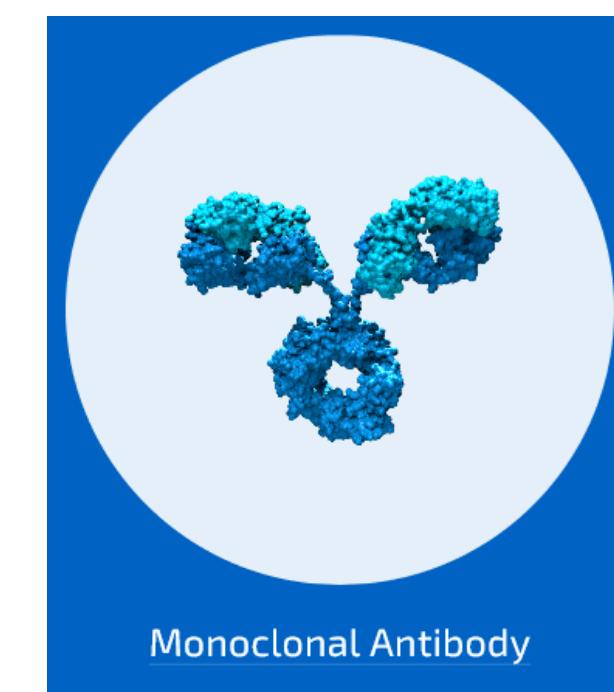
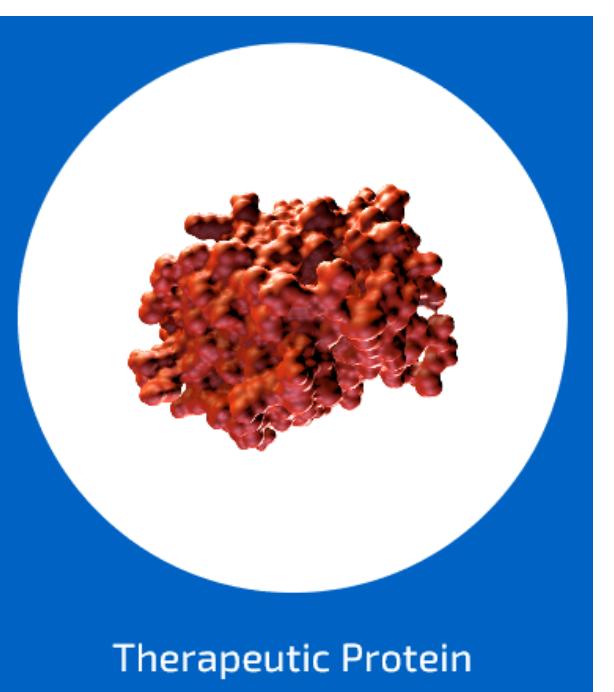
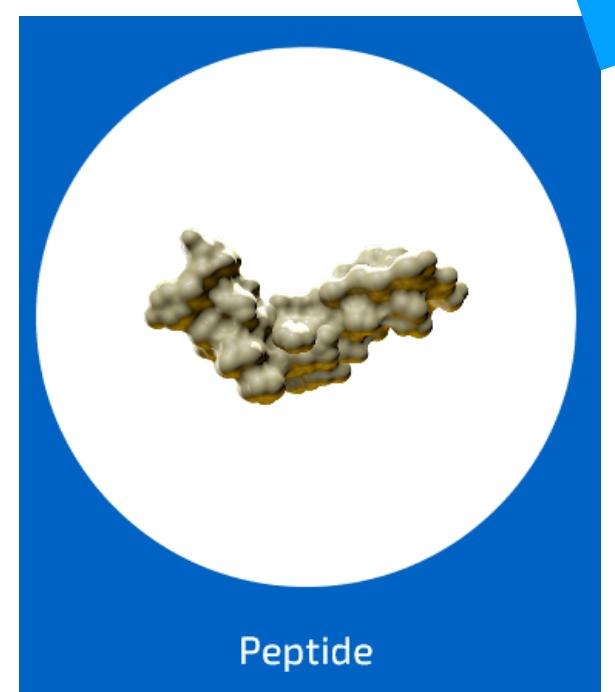
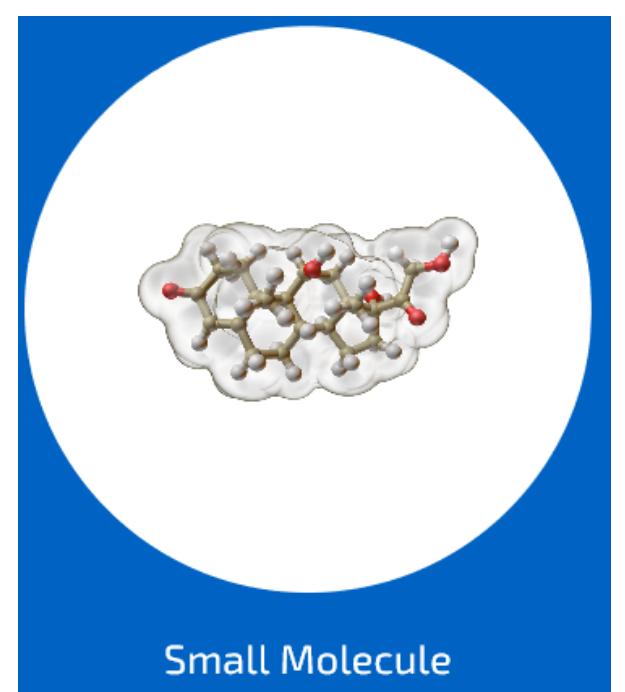


# 私が個人的に興味のある Modality





ペプチドには  
低分子で得られない  
分子設計的な面白さがある



Molecular Weight



DNA

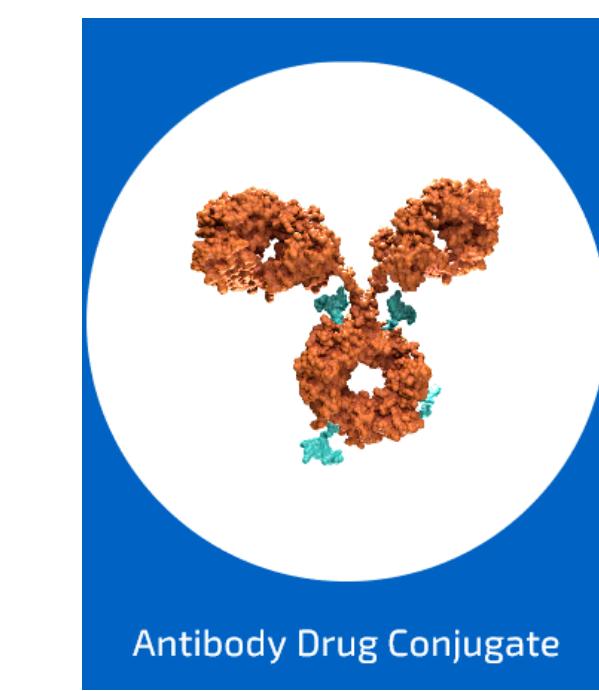
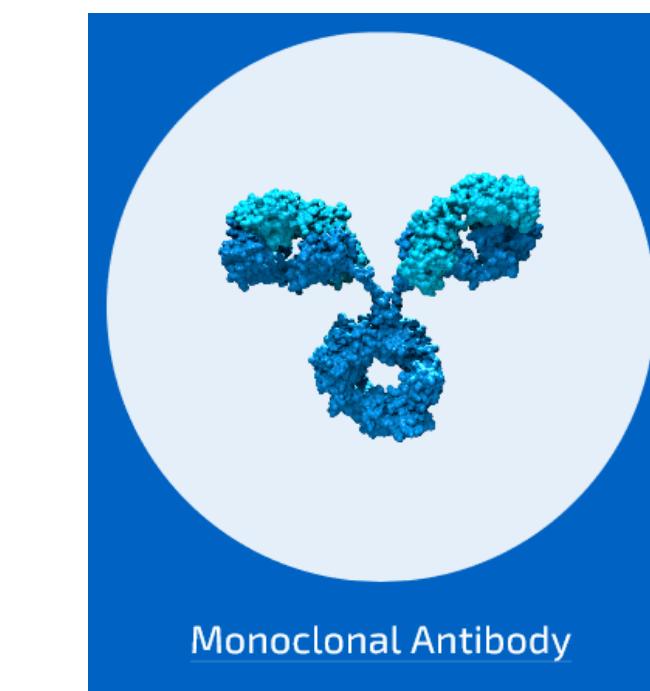
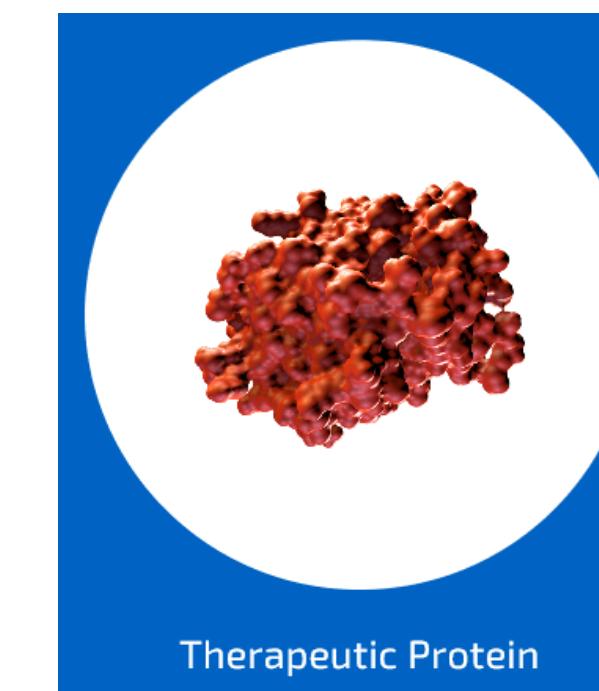
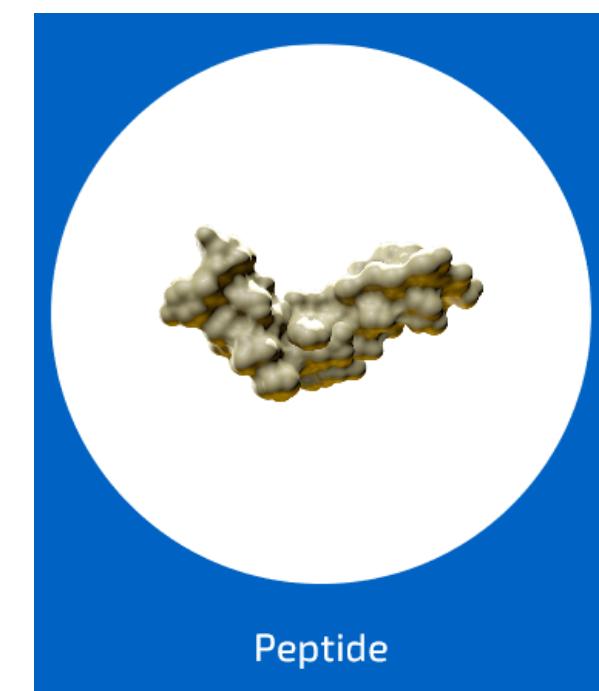
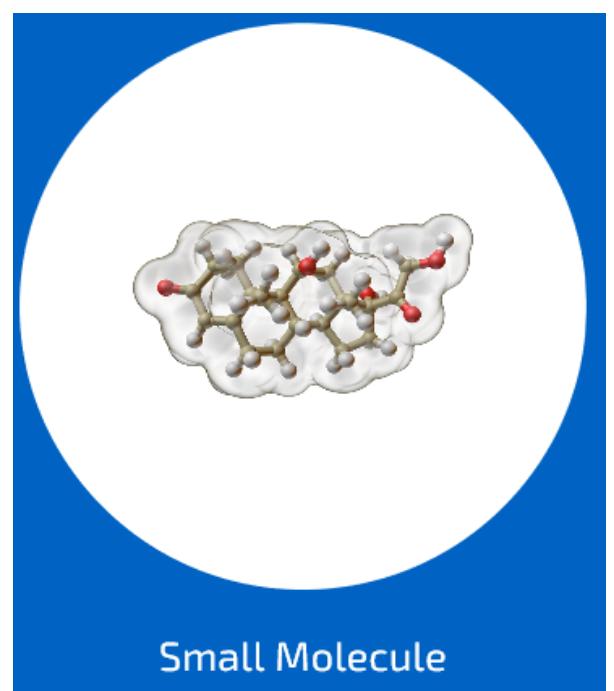
RNA

Protein

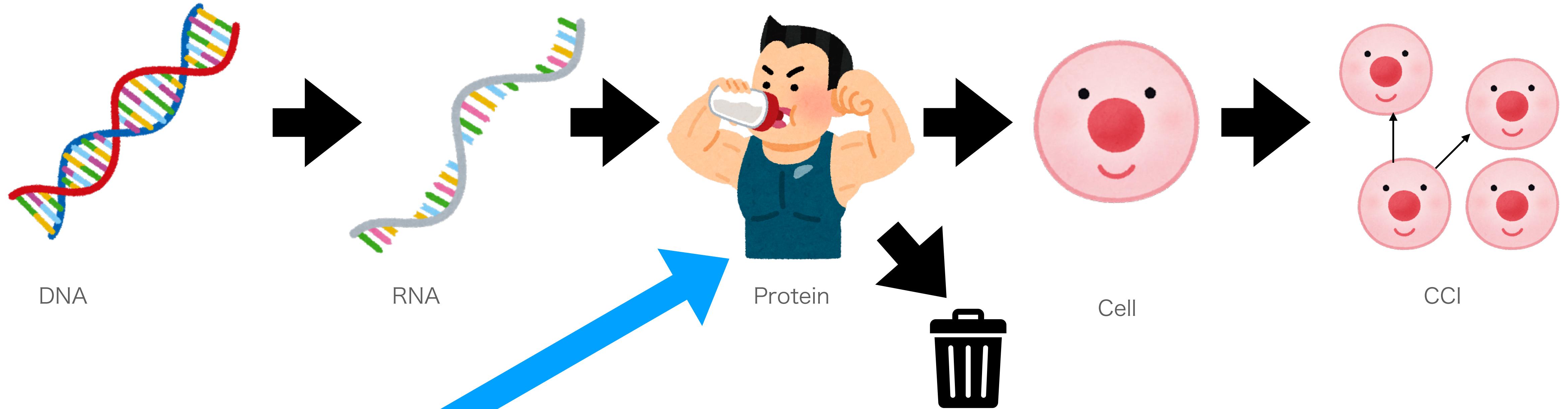
Cell

CCI

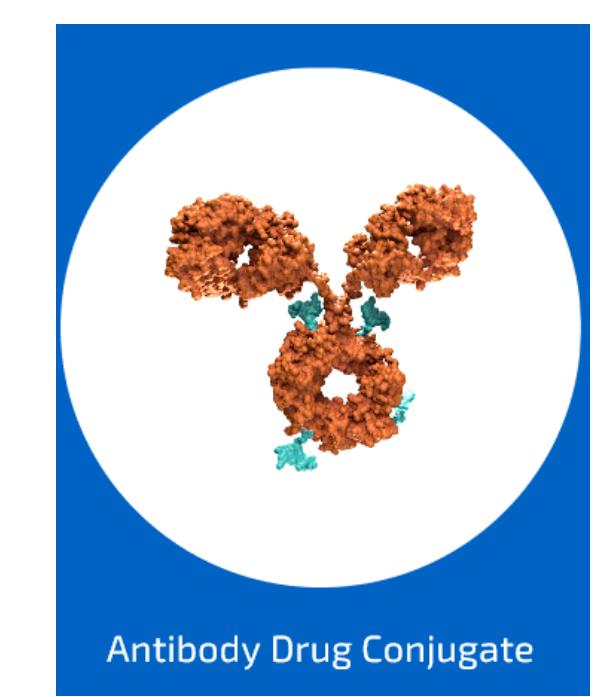
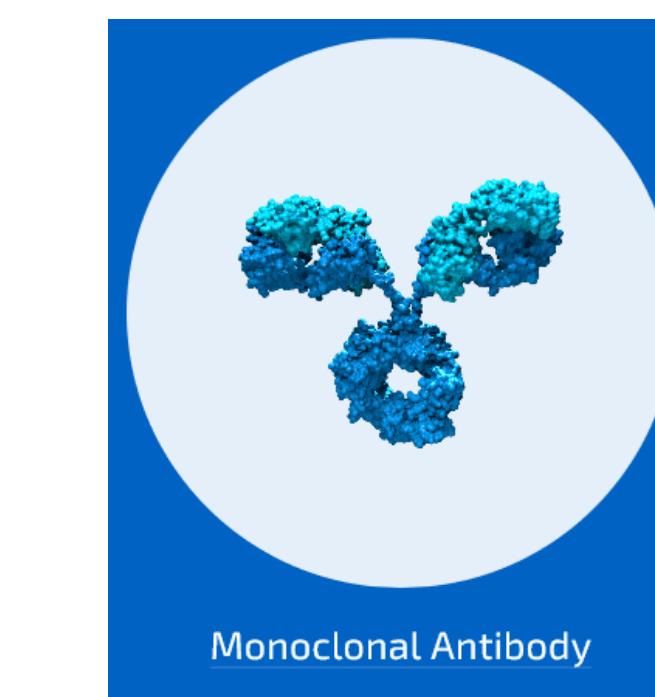
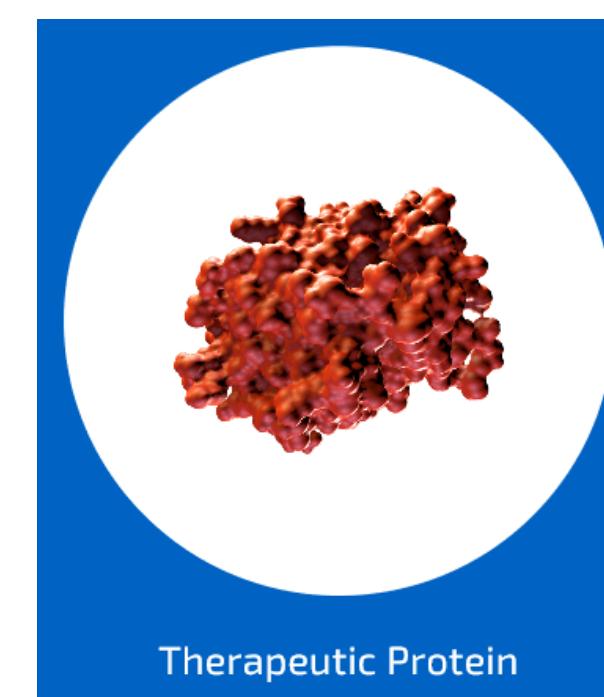
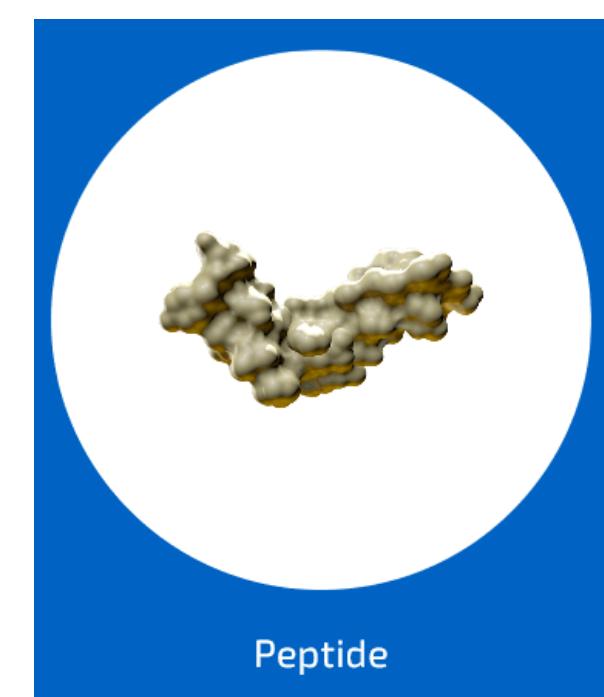
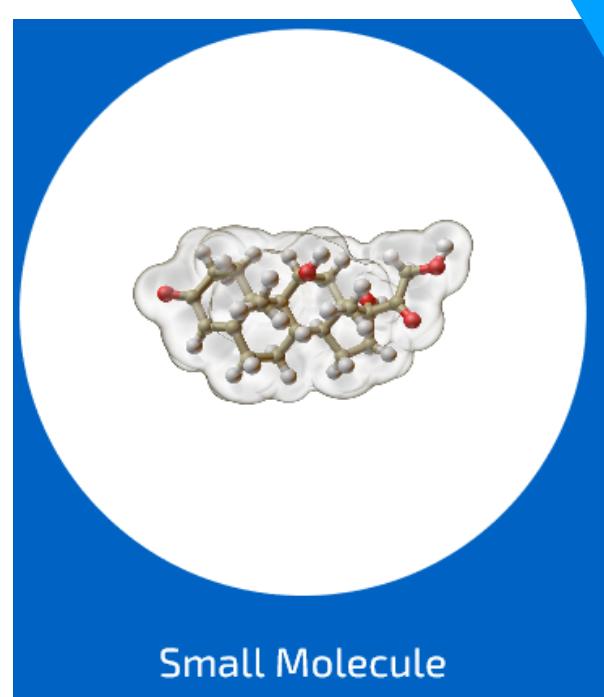
LoF, GoF等の疾患関連SNPsが  
翻訳領域でないことのほうが多い



Molecular Weight



Protein degraderは  
描像の捉え方をちょっと間違ってんじゃないかな？



Molecular Weight

# まとめ

モダリティに対する自分の心構え的なものを簡単に説明してみました

従来のdrug-like, nondrug-likeという区別は古典的すぎて  
notyetdrug-likeと呼ぶのがよいように思っています。



今後、低分子や従来のMoAを超えた新しいモダリティに挑戦していく  
たい感じ