

# Journal Club (2024 年 4 月 22 日) まとめ

担当: 清水 秀幸

## 発表論文:

Ren Feng et al.

A small-molecule TNIK inhibitor targets fibrosis in preclinical and clinical models

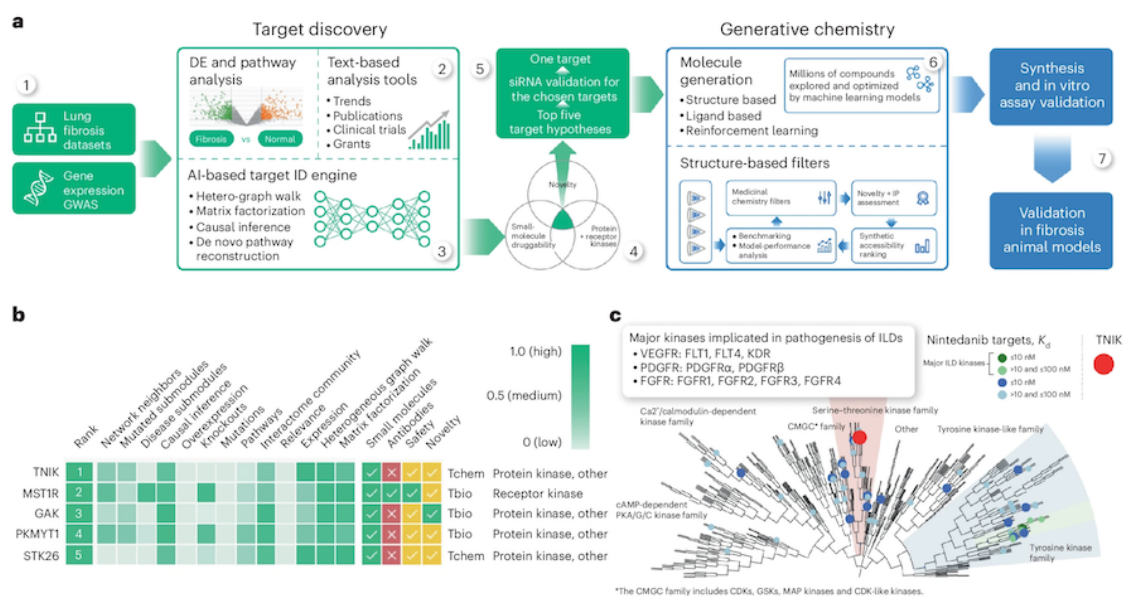
Nat Biotechnol. 2024 Mar 8. Online ahead of print

doi: 10.1038/s41587-024-02143-0

## 研究目的および概要:

1 つの薬を上市するには 10 年以上の歳月が必要とされる。AI を使えばここを大きく加速させられると考えられている。今回、筆者らは胚移植以外に全く治療法がない特発性肺線維症 (IPF) を題材に 18 ヶ月で治療標的分子の同定から前臨床試験までを終わらせることができた。

下図にワークフローを示す。筆者らの企業 (Insilico Medicine) が開発してきた PandaOmics にて IPF の治療ターゲット分子を探し TNIK を見出した。またその阻害剤について、これも筆者たちの手法である Chemistry42 を使って低分子化合物を同定。そこで見出した薬の候補を、細胞株を使った in vitro 実験や、IPF のモデルマウスを使った検証実験を行いその有効性を評価した。さらに Phase I の PK/PD 解析を行って毒性や薬物動態には大きな問題のないことを確認している。



**先行研究と比べて何がすごい？ 技術やアプローチのキモはどこ？：**

- 遺伝子発現変動やパスウェイ解析だけではなくグラフアルゴリズムも加味したオリジナルの手法で標的分子を見出したこと。

**どうやってこの手法/仮説の有効性を検証したのか：**

- 実際にその化合物を肺の細胞や、IPF モデルマウスへの投与など in vivo レベルで実験検証を行って有効性を示した

**その他、議論した内容 (ネガティブコメントや limitation もあれば)：**

- 創薬パイプラインを適切に理解するのは大事である。
- 実際には臨床研究が一番時間のかかるステップなのでデジタルツインなどそこを打破できる仕組みが AI でできると真の意味で創薬を変革させられるだろう

**この研究をさらに発展させるとしたら：**

- 化合物を同定し最適化するところにはまだ多くの工夫の余地が残っている。また近年中分子創薬も大事なトピックスだし、生成した化合物に毒性がないように制御する方策も必要だ。