

化合物数と多様性をめぐる医薬品ライブラリーの温故知新

清岡和俊¹、櫻井一正²、米澤康滋²、白木琢磨¹

要旨

疾患の治療薬を見つける創薬は現代における必須の研究分野となっている。創薬に必要なとなる医薬品ライブラリーは、天然物から学んだことを取り込みながらアップグレードしてきた。本稿ではその歴史を俯瞰し、今後の展開について議論したい。まずライブラリー構築は独特の化合物を産生する微生物を探索し集めることから始まった。結果、ペニシリンやスタチン、ラパマイシンなどが発見された。その後化合物そのものをライブラリーとして収集する今の流れが作られた。天然物の全合成の試みから様々な有機合成法が開発され、コンビナトリアル・ケミストリー（以下コンビケム）の誕生により合成化合物ライブラリーの爆発的増大につながった。その成果は人類の共有財産として Pubchem、ChEMBL、ZINC、ChemSpider として公開されている。天然物探索の歴史に視点を戻すと、産業革命以降は社会の変化に連動しているのが特徴といえる。ビタミンの発見は食生活の変化に基づくのが好例である。天然化合物は複雑かつ多様だが、ワシントン条約等により材料の調達が出来ないなど社会的制約が生じている。この問題点を解決しうる方法として天然物の人工産生系について紹介する。さらに人工知能(AI)を活用し、化合物を「進化」させる創薬の可能性を議論する。

キーワード：化合物ライブラリー、有機合成、生合成、創薬、人工知能 (AI)

原稿受付 2022年12月23日

本研究はオール近大ポストコロナプロジェクト、近畿大学アンチエイジングセンター研究費、近畿大学21世紀研究開発奨励金からの助成を受けた。

1. 近畿大学生物理工学研究科 生物工学専攻, 〒649-6493 和歌山県紀の川市西三谷 930
2. 近畿大学先端技術総合研究所 高圧力蛋白質研究センター, 〒649-6493 和歌山県紀の川市西三谷 930

1. 緒論

治療薬を見つける創薬研究は人類にとって必須であり、様々な技術的イノベーションが生み出される分野となっている。現代の創薬の基本要素は医薬品ライブラリーの準備とスクリーニングであり、さまざまな技術的発展がなされている。医薬品の発見と実用化への流れはこれまでの創薬の歴史に様々なエピソードを残しており、多くのノーベル賞にも関わっている (図 1 A)。また化合物の公開データベースには NMR、質量分析器などの分析データが含まれるが、これらの分析技術の発展が化合物の探索と構造解析に貢献したことが伺える (表 1 HMDB)。

注目すべきことは、有用な天然物の全合成の試みが、後の医薬品ライブラリーの発展につながったことである。天然物全合成の金字塔として現在も語り継がれるビタミン B12 は、1956 年に Hodgkin によって X 線結晶構造解析がなされてから⁽¹⁾、実に 100 人規模の博士研究員が全合成の研究に投入され、ようやく 1973 年に全合成が完成した⁽²⁾。このような全合成の研究から様々な有機化学分野の新しい合成技術が誕生した。さらにこれらの有機合成反応に使うパーツの組み合わせによって、多数の類似した化合物群を合成するコンビナトリアル・ケミストリー (以下コンビケム) という考え方が Merrifield により提唱され⁽³⁾、現在の医薬品ライブラリーの拡大につながった (図 1A)。このように天然化合物に学び、技術発展により得られた化合物については人類の共有財産として Pubchem、ChEMBL、ZINC、ChemSpider として公開されており (表 1)、これらは天然化合物に学び、技術発展した賜物と言える。

一方、2000 年以降コンピュータの性能向上に伴い、タンパク質の立体構造解析に基づく structure-based drug design (SBDD) や fragment-based drug discovery (FBDD) といった新しい創薬法が誕生した。現在ではコンビケムと SBDD を組み合わせ、リード化合物を経ずに効率的に薬を見つける ultra large library screening も報告されている⁽⁴⁾。ただ、出版論文数の変遷からコンビケムや SBDD に関する研究はピークを過ぎており、創薬研究は大きな転機を迎つつある (図 1B)。そのため、これらの技術の限界を突破する新たなイノベーションが求められている。

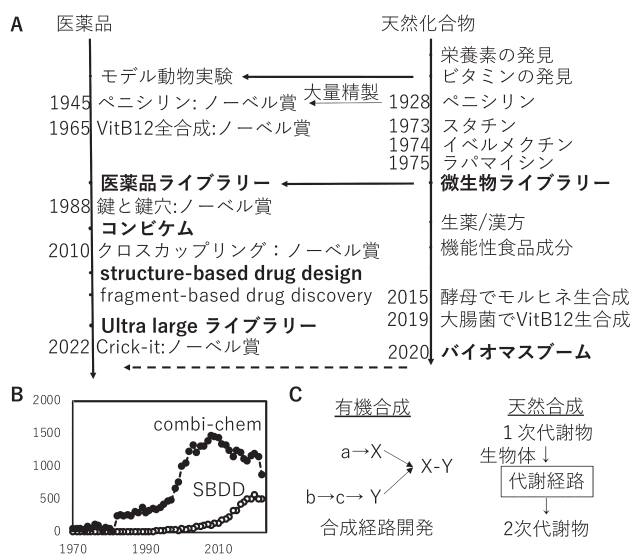


図 1 創薬のためのライブラリー構築技術の変遷
 A: 医薬品、天然化合物の発見、技術発展の歴史
 B: 技術の変遷を示す pubmed の論文ヒット件数
 C: 合成化合物、天然化合物の作られ方

表 1 公開されている化合物データベース

DB	特徴	化合物数	URL
Pubchem	NCBIの提供による、化学・生物学文献から小分子を抽出したデータベース	113 million	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/
ChEMBL	小分子の医薬品化学や生物学的活性に関する情報のデータベース	2.3 million	https://www.ebi.ac.uk/chembl/
ZINC	バーチャルスクリーニングのために特別に準備された、市販の化学物質に関する精選されたコレクション	750 million	https://zinc.docking.org/
ChemSpider	王立化学会が持つフリーの化学データベース	115 million	http://cssp.chemspider.com/
HMDB	人体に見られる低分子代謝物に関する詳細情報を含む、自由に利用できる電子データベース	220,945	https://hmdb.ca/
Supernatural III	天然物および天然物ベースの誘導体のデータベース	449,058	https://bioinf-applied.charite.de/supernatural_3/index.php

天然物探索に視点を戻すと、産業革命や世界大戦の時代は環境変化、食生活の変化から栄養素の欠乏症が蔓延し、食物に含まれる栄養素探索の考え方が生まれ、種々のビタミンの発見へとつながった⁽⁶⁾。例えば、産業革命後のイギリスではスモッグによる日照不足によってくる病が発生した。通常の疫学調査に加え、疾患動物モデルの構築と食事による改善を検証する動物実験がマッカラムらにより始められた。実験動物のおかげで動物実験のおかげで機能性成分の疾患改善効果を明瞭に検証することができ、ビタミン D の発見につながった (図 1A)。食品に限らず天然化合物が様々な効用をもつことは、生薬や漢方が古来より重宝されていることから明らかである。不足したものを補うことによって病気を防ぐというビタミン研究の流れは、現代の食品機能性解析研究にも通じている。

下ってコッホやパスツールの活躍した時代では、感染症の原因となる細菌やウイルスが探索され同定された一方で、微生物の産生する天然化合物としてペニシリンが発見されたことは興味深い⁽⁶⁾⁽⁷⁾。その後次々と微生物からスタチン⁽⁸⁾ やイベルメクチン⁽⁹⁾、ラパマイシン⁽¹⁰⁾ など医薬に有用な物質が発見され、有用微生物の探索という研究の流れは創薬に「ライブラリー」という新しい考え方を生み出した (図 1A)。それ以後は、有用な天然化合物の全合成を通じて有機化学分野が発展し、創薬のための医薬品ライブラリーが全盛期を迎えたことは先に述べたとおりである。

この後プラントハンターなどが世界を探検し、新しい有用生物の探索が進められたことがあったが、今ではワシントン条約やカルタヘナ議定書などにより微生物や植物の国外持ち出しは制限されている⁽¹¹⁾。例えばモルヒネは、ガン患者の多くが苦しむ疼痛を和らげるのに用いられており、生薬から初めて分離同定された医薬品として近代薬学の象徴として知られる。モルヒネそのものはもちろん原材料であるケシも輸出入が禁止されている。工業的に安定生産することができていないという問題から、現在でも非合法的な麻薬としての側面からケシの価値が高く、その生産と取引は国家間での摩擦の一因である。このような

状況下で、遺伝子組換えを行った酵母を用いたモルヒネの人工生産系が報告され⁽¹²⁾、その有用性と引き起こされうる問題点が議論となっている。このように、有機化学による全合成の流れから、微生物を使って有用な化合物を作る研究へのシフトが始まっている。エネルギー問題や環境問題の解決策としてバイオエタノールやバイオプラスチックの生産が注目され、さらにペプチド医薬、抗体医薬ブームに後押しされて医薬においても生物の力を借りた医薬品生産としてのバイオマスブームが到来している (図 1A)。

以上、歴史を俯瞰してわかるように、天然化合物研究は創薬の分野に様々な貢献をしてきた。しかし、それぞれの分野で壁にぶち当たっているのも事実である。例えば医薬品の化学合成では中間体のパーツを含むすべての化合物の合成過程を構築した上で反応の効率化を図らなければならないが、それらの研究は未だにトライアンドエラーとなっている (図 1C)。さらに有機化学独特の職人技のようなプロトコル化の難しさも発展を鈍化させている。天然物では合成経路のパーツをわざわざ作る必要はないが、途中の合成経路にどの遺伝子が関与するのかを明らかにする研究が必要となる (図 1C)。そのためには希少生物の入手や環境問題など倫理的側面も複雑に絡むため、法律による規制と研究の発展という難しい問題をはらんでいる。

2. コンビケムの最新事情

有用なカップリング反応が次々と発見されコンビケムが手軽になった結果、コンビケム自体のブームは収束しつつある (図 1B)。また、先に述べたように有機化学独特の職人技のような敷居の高さから、コンビケムに貢献するテクノロジーはフローケミストリーを除きあまり多くは報告されていない。一方、分子生物学における DNA 操作・解析技術の発展は著しく、DNA 合成、DNA 増幅、DNA 配列解析技術に関しては飛躍的に発展している。分子生物学におけるテクノロジーをコンビケムと融合した DNA-encoded chemical library (DECL) と呼ばれる非常にスマートなライブラリーが開発された⁽¹³⁾ (図 2A)。

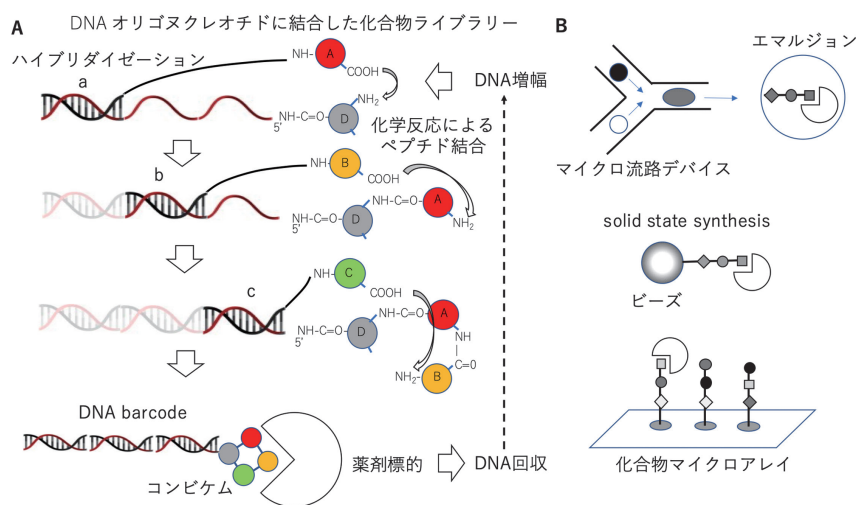


図 2 DNA バーコードとその活用

A : DNA バーコードを活用した医薬品ライブラリー(DECL)

化学合成はバーコード DNA 配列の末端に結合した化合物 D に対して行われる。領域 a のバーコードにハイブリダイゼーションしたオリゴヌクレオチドが化合物 A を運び、化合物 D に A がペプチド結合する。同様に領域 b に対応した化合物 B、領域 c に対応した化合物 C が結合し、環状ペプチドとなり化合物が完成する。複数の化合物がそれぞれ領域 a, b, c の配列に対応しており、化合物 ABCD のコンビケムが可能になる。

B : スクリーニングのスループットを上げる様々な技術

ここでポイントは、各コンビケムの元となるパーツ一個一個に DNA オリゴヌクレオチドが付加されており、DNA バーコードの配列情報にしたがってハイブリダイゼーションによりコンビケムのパーツを合成する点である。DNA バーコードの 3 つの領域 (図 2A、領域 a, b, c) の順に化合物を合成し、各領域では DNA 配列に対応して異なる化合物パーツが用意されているため、DNA バーコードの種類だけ多様なコンビケムが可能になる。さらに巧妙なのは、合成した化合物にその DNA バーコードが結合して残っているために、結合活性で分離した後、回収した DNA の配列解析から化合物の構造が類推可能である (図 2A)。このように、合成、分離、同定、再合成のサイクルを繰り返すことで特異性や親和性を上げることが可能になる。この利点についてはファージディスプレイを用いたペプチドライブラリーのスクリーニングに類似している。

コンビケムは元々ポリペプチド合成を行っていた Merrifield により、ペプチドライブラリーの発想から提唱された方法であるが、コンビケムの先端技術として DNA バーコードとペプチド結合を組み合わせた DECL が誕生し、さらにペプチド医薬、抗体医薬が現在主流になっているというのは、コンビケムの発見から一周して歴史が繰り返されているように

も見える。コンビケムにより拡大したライブラリーのスクリーニングを行う場合、そのスループットが問題となる。そこでもやはり分子生物学で活躍したテクノロジーが導入されている。例えば、最新の定量 PCR では、エマルジョンを利用した nL スケールでの DNA 増幅反応が可能となっており、一分子 DNA の有無をカウントすることで定量を行っている (droplet digital PCR など)。マイクロ流路デバイスを用いたエマルジョン法により (図 2B、上)、化合物と標的タンパク質を少量でかつ多種類を同時にアッセイ可能である⁽¹⁴⁾。他にも半導体技術を応用した DNA マイクロアレイが DNA 合成の集積化を可能にしたのと同様、コンビケム自体をビーズや基盤の上で固相合成することで (図 2B、中、下)、化学合成の集積化と効率化だけでなく、検出や回収を高速に行うことが可能となっている^{(15) (16)}。ただ、これらの方法は標的として精製したタンパク質であることを想定しており、細胞抽出液や生細胞、生体を用いた研究には不向きである。

3. 天然物の人工産生系の登場

先に述べたように天然物化学を支える資源としての植物や微生物は入手が困難になっており、天然化合物精製のために大量に生物体が必要となる研究は縮小されていくであろう。またビタミン B12 の例でもわかるように、天然物の全合成は複雑かつ困難であり、有機化学を牽引する役割は終わったように見える。ここで期待されるのは、天然物を微生物内で合成する人工産生系である。モルヒネを先陣として⁽¹²⁾、大麻の成分であるマリファナ⁽¹⁷⁾、さらには有機合成の金字塔でありながら誰も再挑戦を試みなかったビタミン B12 の人工産生に至るまで⁽¹⁸⁾、かなり複雑な天然物の合成が大腸菌や酵母への生合成酵素遺伝子群の組換えにより再構成されている。

モルヒネを例にすると (図 3A)、グルコースからシキミ酸合成経路で合成されたチロシンを前駆体として、Pictet-Spengler 反応とそれに続く 3 段階のメチル化反応、さらに水酸化反応により (S)-reticuline が作られる。このモルヒネ合成経路前半分に関して、人工産生系が 2015 年に報告された⁽¹⁹⁾。また、(S)-reticuline が異性化された (R)-reticuline を前駆体としてモルヒネへ至る後半の人工産生系は別のグループが成功させた⁽²⁰⁾。(S)-reticuline を (R)-reticuline に変換する異性化酵素は長らくミッシングリンクであったが、相次いで同定され⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽¹²⁾、これにより一連の合成経路の人工産生系が完成した⁽²³⁾。原理的には人工産生系によりグルコースからモルヒネを作ることができるが、まだすべての過程を単一の生物で行うことはなされていない。このように天然物の合成は、これまでのように熟練を要する有機合成による全合成ではなく、一般的な研究室で行っている分生物学的手法で可能になり (図 3B)、天然物化学に新しい流れを生み出したと言える。しかし、人工産生系を持つ生物を入手すれば誰でもモルヒネを合成できるようになるということのはかなりの社会的問題を引き起こすことになるため、法的規制の対象にならざるを得ない⁽²⁴⁾。さらには、DNA 配列さえ入手できれば人工産生系をどこでも作り出すことが原理的には可能であり、情報をどのように管理するのが良いのか議論が続いている。科学技術の光と影がここにある。

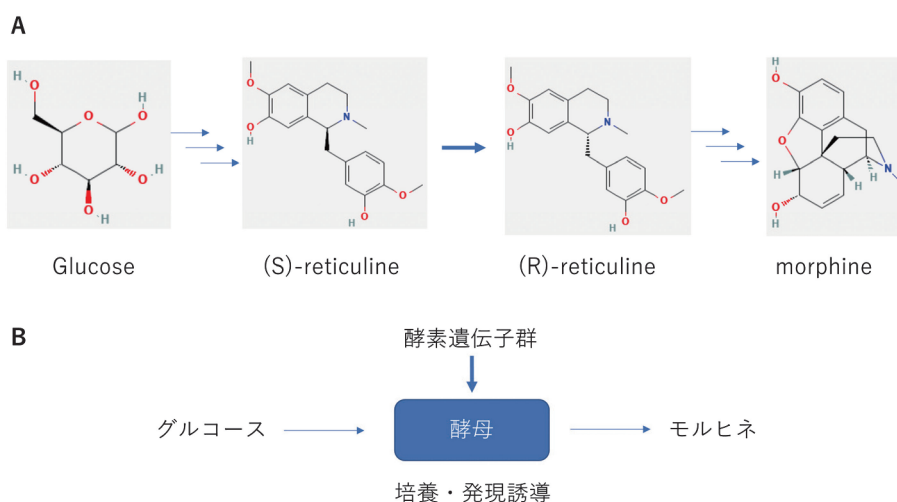


図3 morphine (モルヒネ)の天然合成と人工産生

A：モルヒネの生合成経路

B：酵素遺伝子群を導入した酵母を用いたモルヒネの人工産生系

4. 人工知能 (AI) の助けを借りた化合物デザイン

近年の AI 技術の進歩は目覚ましく、単なる自動分類・検索への利用にとどまらず、創薬における新たな知識発見のツールとして応用が期待されている。例えば、写真と同程度のリアリティーで AI が画像を発生することができるようになっており、同様の AI 技術を化合物に応用することで、化合物の結合に関するルールを教えなくても新規化合物をデザインすることができる⁽²⁵⁾。このような研究は、ライブラリーの発展とその公開データベースをうまく利用した新しい創薬のスタイルと言える。しかし、このようにしてデザインした化合物をどのようにして有機合成したら良いのか全くわからないという問題が生じている。文献的に報告されている有機合成反応をデータベースとして使い、化学反応そのものを AI が学習することで、化合物を与えられたときに有機合成経路を予測する逆合成解析に関する研究も始まっている⁽²⁶⁾。

天然化合物の分野ではまだまだあまり AI の活躍は報告されていないが、合成酵素に関するタンパク質科学やバイオインフォマティクス分野ではめざましい進展が見られている。分子生物学的手法の発展によりゲノム情報へのアクセスは容易になった。そこで得られた遺伝子の DNA 配列をもとに、バイオインフォマティクスツールにより合成酵素ファミリーを見つけ出すことができる。このようなホモログ、オルソログの情報を活用した AI による立体構造予測法として Alphafold が登場した⁽²⁷⁾。これにより構造解析を待たずして立体構造ベースで議論が可能になった。タンパク質の立体構造をもとに新しい活性を持つタンパク質をデザインするタンパク質工学が流行った時期もあるが、タンパク質立体構造から機能を予測することは最新の AI 技術でも未だに不可能である。

5. 化合物の進化を AI でデザイン

自然界では変異によって酵素遺伝子に変化が生じることで、新たな酵素活性が生まれ、結果としてその生物特有の化合物産生が可能になると考えられる。例えばカルコンを前駆体として植物ごとに異なる酵素の働きにより異なるフラボノイド類ができる⁽²⁸⁾。つまり、酵素遺伝子配列の変化が化合物の変化を可能にしたと言い換えることができる。遺伝子配列の変化は「進化」と考えることが可能であるため、このとき同時に起こる化合物の変化も「化合物の進化」と解釈することができるかもしれない。遺伝子配列の進化は DNA 配列（あるいはその遺伝子産物としてのタンパク質アミノ酸配列）という文字列の変化として進化論的に解析可能である（図 4、樹形図）。

化合物も Simplified Molecular Input Line Entry System (smiles 表記) という 1 次元の文字列として表現可能であり、これまで化学構造の変化として 2 次元、3 次元で考えてきた化合物の変化を「文字列の進化」として解析できるかもしれない（図 4、化合物の smiles 表記）。AI がバッハの音楽を学習することで新しいバッハ風の音楽を作曲できる時代である。人では理解できなかった酵素と化合物の共進化に関して、AI がルールや法則性を見つけ出し、新しい酵素活性、新しい化合物を生み出す日が来るかもしれない。しかし、ここにも問題がある。AI はデータの無い範囲は学習することができず予測することは出来ない。天然化合物の合成酵素に関してはわからないことがまだまだ多いため、AI が学習するには情報が十分であるとは言えない。この問題を解決するべく、AI に与えるデータを大量に生み出す方法を開発することで⁽²⁹⁾、化合物の進化を学習した AI による化合物ライブラリーの拡大と多様性の確保が可能になると思われる⁽³⁰⁾。

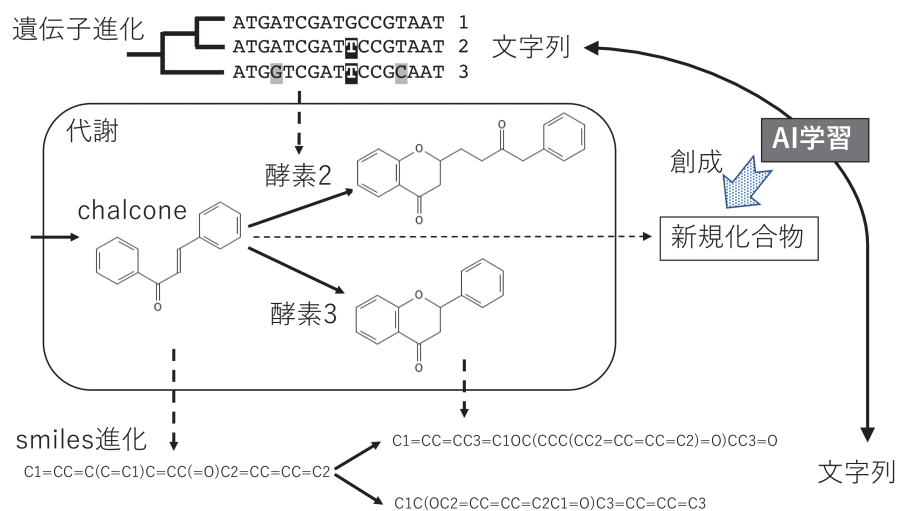


図 4 遺伝子進化に伴って変化する化合物の変化

遺伝子配列、化合物 smiles 表記はいずれも 1 次元文字配列として表記できるため AI に学習させることができる。

6. 結語

この総説では医薬品開発のために必要なライブラリーの発展の歴史を振り返ることで、天然物化学からいかに多くのことを学んできたかを整理して述べた。また、その時代ごとに生み出された先端技術が創薬研究にうまく融合し、その発展を支えてきたことも紹介した。社会発展と先端技術が基礎研究に新たな潮流を生み出し、基礎研究の成果が再び社会と科学の発展につながるという知の再生産を考えると、先端技術総合研究所において異分野融合により創薬に新たな研究の道を切り開く必要があると考える。

謝辞

近畿大学生物理工学部の児玉高志先生、松川哲也先生、梶山慎一郎先生には多くのご助言をいただき感謝いたします。また本研究はオール近大ポストコロナプロジェクト、近畿大学アンチエイジングセンター研究費、近畿大学 21 世紀研究開発奨励金（代表、森川敏生先生）の研究の一環として実施しています。

参考文献

- (1) Randaccio, L., Geremia, S., Demitri, N. and Wuerges, J. (2010) Vitamin B12: Unique Metalorganic Compounds And The Most Complex Vitamins. *Molecules*, 15, 3228-3259.
- (2) Woodward, R.B. (1973) The total synthesis of vitamin B12. *Pure and Applied Chemistry*, 33, 145-177.
- (3) 高橋孝志、土井隆行 (2002) コンビナトリアルケミストリー、有機合成化学協会誌, 60, 426-433.
- (4) Lyu, J., Wang, S., Balius, T. E., Singh, I., Levit, A., Moroz, Y. S., O'Meara, M. J., Che, T., Algaa, E., Tolmachova, K., Tolmachev, A. A., Shoichet, B. K., Roth, B. L., and Irwin, J. J. (2019) Ultra-large library docking for discovering new chemotypes. *Nature*, 566, 224-229.
- (5) 野口正人、五十嵐和彦 (2020) シンプル生化学 第7版 89-91 南江堂
- (6) Fleming, A. (1929) On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *The British Journal of Experimental Pathology*, 10, 226-236.
- (7) 梶本哲也 (2019) ペニシリンの発見から製品化までの道のり、*化学と教育*, 67, 550-553.
- (8) 遠藤章 (2010) コレステロール低下薬”スタチン”の発見、誰が、いつ、どこで? *化学と生物* 48, 4 276-280.
- (9) Omura, S. and Crump, A. (2014) Ivermectin: panacea for resource-poor communities? *Trends in Parasitology*, 30, 9, 445-455.
- (10) Sehgal, S. N. (2003) Sirolimus: Its Discovery, Biological Properties, and Mechanism of Action. *Transplantation Proceedings*, 35, 7S-14S.
- (11) 鈴木亨尚 (2011) 生物多様性条約とその課題-第10回締約国会議を中心として、*実践女子大学人間社会学部紀要* 7, 123-138.
- (12) Galanie, S., Thodey, K., Trenchard, I. J., Interrante, M. F., and Smolke, C. D. (2015) Complete biosynthesis of opioids in yeast. *Science*, 349, 1095-1100.
- (13) Gartner, Z. J., Tse, B. N., Grubina, R., Doyon, J. B., Snyder, T. M., Liu, D. R. (2004) DNA-Templated Organic Synthesis and Selection of a Library of Macrocycles. *Science*, 305, 1601-1604.
- (14) 西山慶音, 木村笑, 真栄城正寿, 渡慶次学 (2019) マイクロ流体デバイス: 薬剤学研究・開発のツールとして、*薬剤学*, 79, 124-129.
- (15) Liu, C., Xie, J., Wu, W., Wang, M., Chen, W., Idres, S. B., Rong, J., Deng, L.-W., Khan, S. A., and Wu, J. (2021) Automated synthesis of prexasertib and derivatives enabled by continuous-flow solid-phase synthesis, *Nature Chemistry*, 13, 451-457.

-
- (16) 福本圭一郎 (2000) Morphine 合成あれこれ、有機合成化学協会誌 58, 116-118.
- (17) Luo, X., Reiter, M. A., d'Espaux, L., Wong, J., Denby, C. M., Lechner, A., Zhang, Y., Grzybowski, A. T., Harth, S., Lin, W., Lee, H., Yu, C., Shin, J., Deng, K., Benites, V. T., Wang, G., Baidoo, E. E. K., Chen, Y., Dev, I., Petzold C. J., and Keasling J. D. (2019) Complete biosynthesis of cannabinoids and their unnatural analogues in yeast. *Nature*, 567, 123-126.
- (18) Fang, H., Li, D., Kang, J., Jiang, P., Sun J. and Zhang, D. (2018) Metabolic engineering of *Escherichia coli* for de novo biosynthesis of vitamin B12. *Nature Communications*, 9, 4917.
- (19) DeLoache, W. C., Russ, Z. N., Narcross, L., Gonzales, A. M., Martin, V. J. J. and Dueber, J. E. (2015) An enzyme-coupled biosensor enables (S)-reticuline production in yeast from glucose. *Nature Chemical Biology*, 11, 465-471.
- (20) Fossati, E., Narcross, L., Ekins, A., Falgoutyret, J.-P. and Martin, V. J. J. (2015) Synthesis of Morphinan Alkaloids in *Saccharomyces cerevisiae*. *PLOS ONE* 10, e0124459.
- (21) Farrow, S. C., Hagel, J. M. Beaudoin, G. A. W., Burns, D. C., and Facchini, P. J. (2015) Stereochemical inversion of (S)-reticuline by a cytochrome P450 fusion in opium poppy. *Nature Chemical Biology*, 11, 728-732.
- (22) Winzer, T., Kern, M., King, A. J., Larson, T. R., Teodor, R. I. Donninger, S. L., Li, Y., Dowle, A. A., Cartwright, J., Bates, R., Ashford, D., Thomas, J., Walker, C., Bowser, T. A., and Graham, I. A. (2015) Morphinan biosynthesis in opium poppy requires a P450-oxidoreductase fusion protein. *Science*, 349, 309-312.
- (23) Beaudoin, G. A. (2015) <https://prism.ucalgary.ca/handle/11023/2115>
- (24) Oye, K., Bubela, T., and Lawson, J. C. H. (2015) regulate home brew opiates. *Nature*, 521, 281-283.
- (25) Gupta, A., Muller, A. T., Huisman, B. J. H., Fuchs, J. A., Schneider, P. and Schneider, G. (2018) Generative Recurrent Networks for De Novo Drug Design. *Molecular Informatics*, 37, 1700111.
- (26) Shibukawa, R., Ishida, S., Yoshizoe, K., Wasa, K., Takasu, K., Okuno, Y., Terayama, K. and Tsuda, K. (2020) CompRet: a comprehensive recommendation framework for chemical synthesis planning with algorithmic enumeration. *Journal of Cheminformatics*, 12, 52.
- (27) Jumper, J., Evans, R., Pritzel, A., Green, T., Figurnov, M., Ronneberger, O., Tunyasuvunakool, K., Bates, R., Žídek, A., Potapenko, A., Bridgland, A., Meyer, C., Kohl, S. A. A., Ballard, A. J., Cowie, A., Romera-Paredes, B., Nikolov, S., Jain, R., Adler, J., Back, T., Petersen, S., Reiman, D., Clancy, E., Zielinski, M., Steinegger, M.,

- Pacholska, M., Berghammer, T., Bodenstern, S., Silver, D., Vinyals, O., Senior, A. W., Kavukcuoglu, K., Kohli, P., Hassabis, D. (2021) Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature* 596, 583-589.
- (28) Wlodek, A., Kendrew, S. G., Coates, N. J., Hold, A., Pogwizd, J., Rudder, S., Sheehan, L. S., Higginbotham, S. J., Stanley-Smith, A. E., Warneck, T., Nur-E-Alam, M., Radzom, M., Martin, C. J., Overvoorde, L., Samborsky, M., Alt, S., Heine, D., Carter, G. T., Graziani, E. I., Koehn, F. E., McDonald, L., Alanine, A., Rodríguez Sarmiento, R. M., Chao, S. K., Ratni, H., Steward, L., Norville, I. H., Sarkar-Tyson, M., Moss, S. J., Leadlay, P. F., Wilkinson, B., Gregory, M. A. (2017) Diversity oriented biosynthesis via accelerated evolution of modular gene clusters. *Nature Communications*, 8, 1206
- (29) Bhattacharya, S., Margheritis, E. G., Takahashi, K., Kulesha, A., D'Souza, A., Kim, I., Yoon, J. H., Tame, J. R. H., Volkov, A. N., Makhlynets, O. V., and Korendovych, I. V. (2022) NMR-guided directed evolution. *Nature*, 610, 389-393.
- (30) Saka, K., Kakuzaki, T., Metsugi, S., Kashiwagi, D., Yoshida, K., Wada, M., Tsunoda, H., and Teramoto, R. (2021) Antibody design using LSTM based deep generative model from phage display library for affinity maturation. *Scientific Reports*, 11, 5852.

How to expand the scale and diversity of chemical library

Kazutoshi Kiyooka¹, Kazumasa Sakurai², Yasushige Yonezawa² and Takuma Shiraki¹

Drug discovery has become an essential step for medical research. In this paper, we review the history of drug discovery, and discuss the technologies that we have learned through the research of natural products. First, the total synthesis of natural products led to the discovery of various organic synthetic methods, and the idea of CombiChem subsequently led to an explosion of synthetic compound libraries. Fortunately, Pubchem, ChEMBL, ZINC, and ChemSpider are available as open source. On the other hand, the CITES treaty regulates trade in plants and animals, making it impossible to expand the scale and diversity of natural compounds. Then, we will discuss recent advances in bacterial production systems for natural compounds that will lead to future expansion of chemical libraries. In addition, the possibility of using artificial intelligence (AI) in drug design to "evolve" compounds from their existing forms to more complex forms will be discussed.

Keywords: chemical library, organic synthesis, biosynthesis, drug discovery, artificial intelligence (AI)

¹ Graduate School of Biology-Oriented Science and Technology, Kindai University, Nishimitani 930, Kinokawa, Wakayama, Japan

² High Pressure Protein Research Center, Institute of Advanced Technology, Kindai University, Nishimitani 930, Kinokawa, Wakayama, Japan