

山西 芳裕

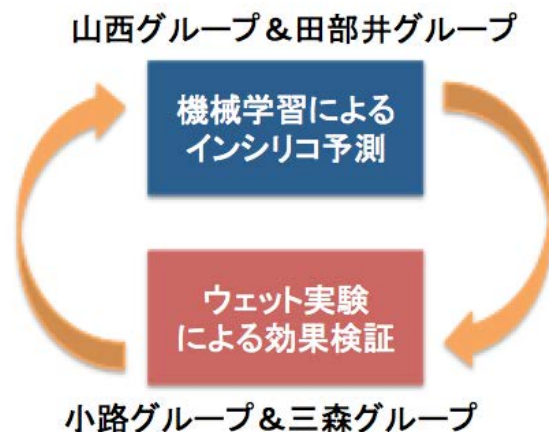
九州工業大学大学院情報工学研究院
教授

創薬標的分子の確からしさを検証するツール物質の探索

§ 1. 研究成果の概要

本研究では、特発性肺線維症および肺がんの創薬標的分子候補の「確からしさ」の検証実験に利用可能なツール化合物を、既承認薬や生理活性化合物を含む膨大な化合物セットの中から探索する手法の研究開発を行う。疾患患者のマルチオミクス情報、臨床情報、分子ネットワーク情報などの医薬ビッグデータを大規模解析し、より効率的なツール化合物を予測する機械学習アルゴリズムを開発する。特発性肺線維症および肺がんの創薬標的候補分子を制御し、抗繊維化作用や肺がん抗がん作用を有するツール化合物を発見し、創薬標的候補分子の妥当性を実験的に評価する。以下の図のように、山西グループと田部井グループがツール化合物のインシリコ予測、三森グループと小路グループがウェット実験を担当し、異なる専門分野の研究者が融合研究を行うことによって、ツール化合物を効率的に発見することを狙う。

2018年度は、ツール化合物のインシリコ予測手法の開発とウェット実験プラットフォームの構築を主に行った。インシリコ予測手法開発では、まず数百万個の化合物の化学構造データや、ヒト由来細胞における数万個の化合物応答トランスクリプトームデータを整備した。疾患オミクスデータと化合物オミクスデータの相関解析から、ツール化合物候補を予測する手法を開発した。パスウェイ情報を活用し、高感度に活性化合物を検出する手法を開発した。更に、簡潔データ構造を用いてフィンガープリントをコンパクトに表現し、分類モデルを学習するためのアルゴリズムを開発した。化合物-タンパク質間相互作用予測問題で、空間効率を既存手法比の大幅な向上を達成した。肺がんの実験プラットフォーム構築に向けて、様々なヒト肺がん細胞株を整備した。肺がん株化細胞を用いて活性評価系を構築し、既知の抗がん剤の抗腫瘍作用、感受性や抵抗性を確認した。特発性肺線維症の実験プラットフォームでは、線維芽細胞を単離して活性評価系を構築するとともに、肺線維症モデルマウスを用いるための準備を行った。並行して、化合物ライブラリーを整備した。



**特発性肺線維症に対する実験検証：
化合物の抗線維化作用を確認する。**

**肺癌に対する実験検証：
化合物の抗がん作用を確認する。**

§ 2. 研究実施体制

(1) 山西グループ

① 研究代表者: 山西 芳裕 (九州工業大学大学院情報工学研究院 教授)

② 研究項目

・創薬標的検証用ツール化合物探索手法の開発と大規模予測

医薬ビッグデータに基づいて、対象疾患の創薬標的候補の「確からしさ」の検証実験に利用可能なツール化合物を探索するインシリコ手法を開発する。様々ながん種および臓器線維症に関するマルチオミクスデータや分子ネットワークデータ、既承認薬、開発中止化合物、合成化合物、天然化合物など大規模な化合物の構造データや実験データを収集する。疾患データと化合物データの融合解析を行う統計手法や、多様なオミクス関連データを有効活用して化合物を効率的にスクリーニングできる機械学習の手法を開発する。最終的に、特発性肺線維症および肺癌に対して見出された創薬標的分子候補を制御するツール化合物の候補をインシリコ予測する。

(2) 三森グループ

① 主たる共同研究者: 三森 功士 (九州大学大学病院 教授)

② 研究項目

・がんに対するデータ解析と実験検証

肺癌に対するオミクスデータの解析や他のがん種のおミクスデータとの相関解析、ツールとなる可能性の高い化合物の選定を行う。細胞生存性、細胞毒性、アポトーシス誘導能など抗がん作用を *in vitro* で検証できる実験プラットフォームを構築し、予測したツール化合物の肺癌に対する効果を、実験的に検証する。国立がん研究センターによって見出された創薬標的分子をツール化合物で制御し、その抗腫瘍効果を検証する。

(3) 小路グループ

① 主たる共同研究者: 小路 弘行 (大分大学全学研究推進機構 特任教授)

② 研究項目

・線維症に対するデータ解析と実験検証

特発性肺線維症に対するオミックスデータの解析や他の関連疾患との相関解析、ツールとなる可能性の高い化合物を選定する。抗線維化作用を *in vitro* で検証できる実験プラットフォームを構築し、予測したツール化合物の特発性肺線維症に対する効果を、実験的に検証する。医薬基盤・健康・栄養研究所によって見出された創薬標的分子をツール化合物で制御し、その抗線維化作用を検証する。

(4) 田部井靖生グループ

① 主たる共同研究者: 田部井 靖生 (理化学研究所革新知能統合研究センター ユニットリーダー)

② 研究項目

・アルゴリズムの開発と実装

膨大な数の化合物の構造データや実験データを効率的に処理するアルゴリズムを開発する。代表者が整備する化合物の大規模データを高速かつメモリ効率良く処理するため簡潔データ構造の技術の高度化を行う。また機械学習の手法とデータ圧縮技術を組み合わせて、大規模な化合物データから機械学習の予測モデルを高速に学習するためのアルゴリズムの実装を行う。特発性肺線維症や肺がんの創薬標的分子に対して、膨大な化合物のインシリコスクリーニングを行うための予測モデルの学習の際に、実装したアルゴリズムを用いる。