

山西芳裕

九州工業大学大学院情報工学研究院
教授

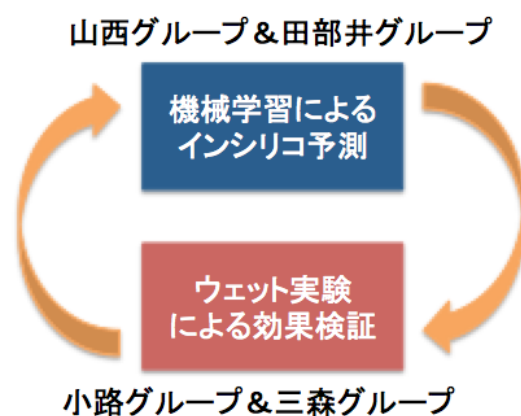
創薬標的分子の確からしさを検証するツール物質の探索

§ 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を予測する機械学習手法の開発を行う。また創薬標的候補の「確からしさ」の検証実験に利用可能なツール化合物を、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、創薬標的分子やツール化合物を効率的に発見することを狙う。

2019年度は、創薬標的分子や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継続して行なった。インシリコ予測手法開発では、ゲノムデータを用いた創薬標的探索、臨床データを用いた創薬標的探索、深層学習による創薬標的探索、分子間相互作用ネットワークを用いた創薬標的探索、オミクスデータを用いたツール化合物予測手法の開発に取り組んだ。実際に、特発性肺線維症に対して、いくつかの生体分子を有望な創薬標的候補として予測することができた。また、化合物応答トランスクリプトームを最新のテンソル分解アルゴリズムで解析し、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。更に、大規模化合物データの効率的なスクリーニングを可能にするため、化合物記述子の類似度検索アルゴリズムの開発と実装を行った。肺がんに対する活性評価系を構築し、抗がん作用を持ついくつかの化合物を見出した。同様に、特発性肺線維症に対する化合物の活性評価系を構築し、抗繊維化作用を持ついくつかの化合物を見出した。現在、その作用機序につ

いて検証中である。



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。

肺がんに対する実験検証：
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(研究機関別)

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を予測する機械学習手法を開発する。さらに、その創薬標的の「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ッ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生体分子や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(研究機関別)

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

肺癌に対するオミックスデータの解析や他のがん種のオミッ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(研究機関別)

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(研究機関別)

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 ユニッティリーダー)

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。