

未来社会創造事業 探索加速型  
「共通基盤」領域  
終了報告書(探索研究期間)

令和3年度  
研究開発終了報告書

令和元年度採択研究開発代表者

[研究開発代表者名:岡田 眞里子]

[大阪大学 蛋白質研究所・教授]

[研究開発課題名:創薬を加速する細胞モデリング基盤の構築]

実施期間 : 令和元年 11 月 1 日～令和 4 年 3 月 31 日

## § 1. 研究実施体制

### (1)「細胞モデリング基盤開発」グループ(大阪大学)

① 研究開発代表者: 岡田 眞里子 (大阪大学蛋白質研究所、教授)

② 研究項目

・細胞の数理モデリング基盤の構築と細胞動態を利用した疾患分類と薬剤応答解析

### (2)「がんオミクス」グループ(東京大学)

① 主たる共同研究者: 鈴木 穰 (東京大学新領域創成科学研究科、教授)

② 研究項目

・乳がんおよび肺がんの臨床オミクスデータについての患者の分類に関する情報学的解析

### (3)「分子シミュレーション」グループ(理化学研究所)

① 主たる共同研究者: 泰地 真弘人 (理化学研究所生命機能科学研究センター、副センター長・計算分子設計研究チームリーダー)

② 研究項目

・遺伝子や薬剤による患者固有モデルのパラメータの変化の推定を行うための手法開発

## § 2. 研究実施の概要

生命科学研究では、近年、膨大なデータが蓄積され、これらのデータを利用した研究のデジタル化が、今後の発展性を握る鍵となっている。創薬研究では、蛋白質立体構造データを用いたドッキングや分子動力学シミュレーションが既に広く進められている。しかし、一方で、遺伝子情報などのオミクスデータは蛋白質情報を上回る勢いで増加しているが、これらのデータを用いた細胞や個体レベルのシミュレーション研究は進んでおらず、統合的な解析手法も構築されていない。よって、本研究では、細胞と個体を対象とした生命モデリング基盤の構築と解析手法の開発を行うことで、生命の階層的なシミュレーションを可能にし、生命科学研究のデジタル化を加速することを目的とする。探索研究では、数学やプログラミング知識を必要としない利便性の高い細胞の数理モデリング基盤の構築を行う。そして、その数理基盤を用いて、がんをはじめとした疾患の臨床オミクスデータを用い、患者固有の数理モデルの構築を行う。この患者固有モデルのシミュレーション解析により、患者ひとりひとりの疾患発症メカニズムの解明、バイオマーカーの同定、予後予測、薬剤応答予測がすべてイン・シリコで可能かどうかを調べていく。

本研究期間には、実験現場において、誰もが簡単に使うことのできる数理モデリング基盤 BioMASS (A Python Framework for Modeling and Analysis of Signaling Systems) を構築し、公開を行った (<https://github.com/okadalabipr/biomass>) (2022年4月7日現在 26,579 件のダウンロード実績)。BioMASS では、数理モデリングの知識なしに、生化学ネットワークの微分方程式モデルの構築、未知パラメータ推定、感度解析などが、初心者でもおよそ一週間で遂行可能となった。また、この数理モデリング基盤を用い、がんのシグナル伝達系の数理モデルを構築し、シグナル活性の実験データを学習データとして与えることで、実験をしなくとも、遺伝子発現データだけを用いて、別の細胞のシグナル活性の時系列パターンを再現できるようになった。このことをさらに発展させ、同モデルにがんの公共遺伝子発現データを与え、患者ひとりひとりのシミュレーション

シミュレーションを行い、そのイン・シリコシグナル活性からトリプルネガティブ乳がん(TNBC)、大腸がん、胃がんの予後を分類することが可能になった。さらに、この予後を決定する予後因子マーカ―を感度解析により同定し、それぞれの患者群に効果のある薬剤候補を予測することができた。これらの臨床データ解析に特化した患者固有モデリングツール Pasmopy (Patient-specific modeling in Python)を、パッケージ化し、公開を行った(2022年4月7日現在6,292件のダウンロード実績)。また、遺伝子相互作用や生化学反応のテキストを入力することで微分方程式モデルを自動構築する Text2Modelを開発し、Pasmopyに組み入れることにより数学的な知識がなくとも、シミュレーション、患者データ入力、分類までが可能になった。このように、遺伝子ネットワーク再構成と患者固有モデルの構築を通して、疾患発症メカニズムの解明、バイオマ―の同定、予後予測、薬剤応答予測などがシミュレーション解析で可能になり、創薬研究に貢献するシミュレーション基盤を構築することができた。

発表論文

1. Imoto H, Yamashiro S & Okada M. A text-based computational framework for patient-specific modeling for classification of cancers. *iScience*, 103944, 2022.
2. Imoto H, Zhang S, Okada M. A Computational Framework for Prediction and Analysis of Cancer Signaling Dynamics from RNA Sequencing Data—Application to the ErbB Receptor Signaling Pathway. *Cancers* 12 (10), 2878, 2020.
3. Michida H, Imoto H, Shinohara H, Yumoto N, Seki M, Umeda M, Hayashi T, Nikaido I, Kasukawa T, Suzuki Y, Okada-Hatakeyama M. The number of transcription factors at an enhancer determine switch-like gene expression. *Cell Reports*. 31 (9), 107724, 2020.