



未来社会創造事業 探索加速型
研究領域「共通基盤」
研究課題「創薬を加速する細胞モデリング基盤の構築」

誰でも使える創薬支援解析ツールを開発 1人1人に最適な治療法の選択が可能に

多様ながん治療薬が世界中で研究開発されています。がん医療は、がんの大きさや広がり具合、遺伝子発現の有無などいくつかの指標による分類と治療が主流です。しかし従来の方法では患者の状態に合わせた治療が難しく、患者によって予後に大きな違いが生じてしまうため、患者1人1人の遺伝子情報に基づいた新たな分類法が求められています。

大阪大学蛋白質研究所の岡田眞里子教授は、がんゲノムデータを用いて、薬剤応答による分類や、がんタイプに合わせて最適な治療法を選択する「個別化医療」を目的とした解析ツールを構築しました。

公共の遺伝子情報データベースから取得した網羅的ながん細胞の遺伝子発現データと、細胞中の遺伝子間の相互作用や活性を数理モデルで記述しコンピューター上で再現する細胞シミュレーションを組み合わせました。そして、がん細胞増殖の目印であり薬剤探索の指標となる、リン酸化酵素(キナーゼ)の活性を定量的に予測する計算手法を開発しました(図1)。

人工知能の一種である遺伝的アルゴリズムを使い、複数の細胞のキナーゼ活性の実験データを数理モデルに学習させ、パラメーター最適化計算を並行して行い、多数のパラメーターセットを取得します。これを別の細胞に適用すれば、その都度実験しなくても遺伝子発現データだけを用いて、細胞シミュレーションにより薬の効果を予測できます。

このような解析には熟練者でも約2~3ヵ月かかっていた。しかし

し本手法ではプログラミングや数値計算の知識や経験がなくても初心者(図2)。現在、国内外のアカデミックや製薬企業など9つのプロジェクトでこの手法を用いた解析を開始しており、特許や論文などの成果が出始めています。「細胞シミュレーションと臨床公共データを組み合わせれば、これまで現場でしか行えなかった創薬研究のデジタル化が可能になります。公共データを用いることで、初期の研究費用は数十分の1に、計算を用いることで研究開発時間は半分以上削減することができます。患者の遺伝子情報を基にシミュレーションを

行えば、予後の良し悪しを予測し、さらにその原因を探し出して薬のデータベースから最適な薬を選ぶことができます」と、岡田教授は創薬研究の進展や個別化医療の確立に向けて力強く語ります。他分野のシミュレーション解析にも応用できるため、工学など多様な分野への展開も期待されます。

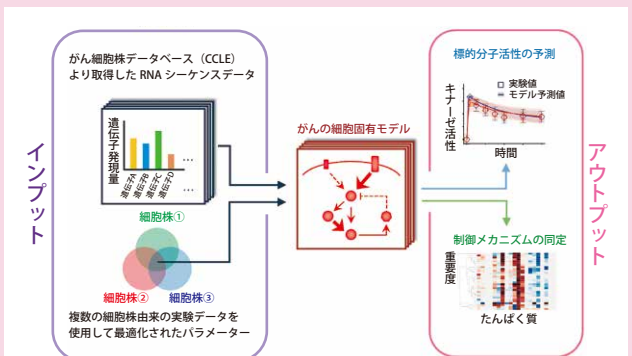


図1 細胞のリン酸化実験データを基に学習させた数理モデルに、公共データベースから取得した網羅的ながん細胞の遺伝子発現データを入力(インプット)することにより、創薬標的であるキナーゼの実活性値を予測し、その活性制御に関わる重要遺伝子を解析し同定(アウトプット)する。

This figure provides a comprehensive overview of the BioMASS platform. It is divided into three main sections:

- 臨床ゲノム情報 (Clinical Genomics Information):** Shows a signaling pathway diagram involving proteins like Ras, Raf, MEK, ERK, and others, leading to gene expression changes.
- 細胞シミュレーション (Cell Simulation):** Displays a set of differential equations: $\frac{d[A]}{dt} = \nu - \frac{[A]^n}{K^n + [A]^n} - k_d[A][C]$, $\frac{d[B]}{dt} = k_f[C] - k_r[B]$, and $\theta^* = \text{arg min} \left\{ \sum (y_i - y(t_i, \theta))^2 \right\}$. A graph shows the resulting time course of a variable over 60 minutes.
- 発症メカニズムに基づく疾患分類手法の開発 (Development of Disease Classification Method Based on Pathogenesis Mechanism):** Illustrates how clinical genomics data is combined with the simulation to classify diseases like cancer, inflammatory diseases, and aging-related diseases.

 The BioMASS logo and tagline 'Modeling and Analysis of Signaling Systems' are prominently displayed. A QR code and GitHub link (<https://github.com/okadalabipr/biomass>) are provided for access.

図2 開発したBioMASS(Modeling and Analysis of Signaling Systems) はオープンソースソフトウェアとして公開されている。臨床ゲノム情報と合わせることで、発症の仕組みに基づく疾患の分類や薬剤の選択が可能になる。