
シナジー創薬学：

情報・物質・生命の協奏による化合物相乗効果の統合理解と設計

領域番号：20B402

令和2年度～令和4年度

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）

（学術変革領域研究（B））

研究成果報告書

令和5年6月

領域代表者 山西 芳裕

九州工業大学大学院情報工学研究院・教授

はしがき

複数の薬剤の組合せによる相乗効果（薬剤シナジー）を活用した化学療法が、がんや神経変性疾患など多因子疾患に対する有効な治療法として注目されている。治療効果の増強だけでなく、個々の薬剤の使用量を減らし、重篤な副作用の発現頻度を低下させるなどの利点があり、これまでの治療法を一新させる可能性がある。本研究では、薬剤シナジーを体系的に研究する新しい学問領域「シナジー創薬学」を提唱し、情報科学・物質科学・生命科学の協奏によって、薬剤相乗効果の統合理解とその設計手法の構築を目指す。

本研究領域が提唱する「シナジー創薬学」は、情報科学で発展著しいAIによるビッグデータ解析を介した、生命科学分野と物質科学分野の連結によって生み出される新しい学問領域となる。生体分子データをAI解析するバイオインフォマティクス、薬剤・化合物データをAI解析するケモインフォマティクス、医療データ解析、予測・設計した化合物の構造を実際に合成できる有機化学合成、予測した薬理作用を細胞レベル・動物レベルで検証できる薬理学を融合させ、本領域の研究項目を実現する。研究体制は、AI班、医療データ班、薬理班から構成される。

計画研究 A01 (AI 班) では、薬剤の標的分子や新規効能の予測を行う機械学習手法の技術を薬剤の組合せに拡張し、本研究で提案する薬剤の組合せやシナジー効果を予測する機械学習手法を開発する。また、薬剤や生体分子の組合せ問題の数理モデル化とその理論的解法を開発する。さらに、シナジー効果を持つ化合物の化学構造を予測・設計する。

計画研究 A02 (医療データ班) では、医療ビッグデータを解析して、疾患予防効果のある薬剤ペアや薬剤組合せを予測するデータマイニング技術を開発する。

計画研究 A03 (薬理班) では、薬剤群によるシナジー効果を検証する病態モデルを構築し、予測した薬理作用を実験検証する。

研究組織

計画研究

領域代表者 山西 芳裕 (九州工業大学・大学院情報工学研究院 教授)

(総括班)

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)

(AI 班)

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)

研究分担者 竹下潤一 (産業技術総合研究所・エネルギー・環境領域 主任研究員)

研究分担者 天池一真 (名古屋大学・物質科学国際研究センター, 助教)

研究分担者 味八木 茂 (広島大学・病院(医) 講師)

(医療データ班)

研究代表者 座間味 義人 (岡山大学・大学病院 教授)
研究分担者 中馬 真幸 (旭川医科大学・大学病院 講師)
研究分担者 石澤 有紀 (岡山大学・大学病院 准教授)
研究分担者 石澤 啓介 (岡山大学・大学病院 教授)
研究分担者 小山 敏広 (岡山大学・医歯薬学域 准教授)
研究分担者 谷岡 広樹 (徳島大学・情報センター 講師)
研究分担者 濱野 裕章 (岡山大学・大学病院 講師)
研究分担者 松本 准 (岡山大学・医歯薬学域 助教)

(薬理班)

研究代表者 合田 光寛 (徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域), 准教授)
研究分担者 八木 健太 (徳島大学・大学病院 特任助教)
研究分担者 相澤 風花 (徳島大学・大学病院 特任助教)
研究分担者 濱野 裕章 (徳島大学・大学病院 薬剤師)

交付決定額 (配分額)

	合計	直接経費	間接経費
令和2年度	54,470,000 円	41,900,000 円	12,570,000 円
令和3年度	50,570,000 円	38,900,000 円	11,670,000 円
令和4年度	50,570,000 円	38,900,000 円	11,670,000 円
総計	155,610,000 円	119,700,000 円	35,910,000 円

研究発表

雑誌論文

1. Iwata, M., Kosai, K., Ono, Y., Oki, S., Mimori, K., and Yamanishi, Y., "Regulome-based characterization of drug activity across the human diseasesome", *npj Systems Biology and Applications*, 8:44, 2022.
2. Nakamura, T., Iwata, M., Hamano, M., Eguchi, R., Takeshita, J., and Yamanishi, Y., "Small compound-based direct cell conversion with combinatorial optimization of pathway regulations", *Bioinformatics*, 38:ii99-ii105, 2022.
3. Eguchi, R., Hamano, M., Iwata, M., Nakamura, T., Oki, S., and Yamanishi, Y., "TRANSDIRE: data-driven direct reprogramming by a pioneer factor-guided transcriptomics approach", *Bioinformatics*, 38(10), 2839-2846, 2022.
4. Kaitoh, K. and Yamanishi, Y., "Scaffold-Retained Structure Generator to Exhaustively Create Molecules in an Arbitrary Chemical Space", *Journal of*

- Chemical Information and Modeling, 62(9), 2212-2225, 2022.
- Zou, Z., Iwata, M. Yamanishi, Y., and Oki, S., "Epigenetic landscape of drug responses revealed through large-scale ChIP-seq data analyses", *BMC Bioinformatics*, 23:51, 2022.
 - Kaitoh, K. and Yamanishi, Y., "TRIOMPHE: Transcriptome-based Inference and Generation of Molecules with Desired Phenotypes by Machine Learning", *Journal of Chemical Information and Modeling*, 61(9), 4303-4320, 2021.
 - Takeshita, J.I., Toyoda, A., Tai, H., Endo, Y., and Miyamoto, S., "Classification of chemical compounds based on the correlation between in vitro gene expression profiles", *Bulletin of Informatics and Cybernetics*, 53(4), 1-14, 2021.
 - Nishida, C., Tomonaga, T., Izumi, H., Wang, K.Y., Higashi, H., Ishidao, T., Takeshita, J.I., Ono, R., Sumiya, K., Fujii, S., Mochizuki, S., Sakurai, K., Yamasaki, K., Yatera, K., and Morimoto, Y., "Inflammogenic effect of polyacrylic acid in rat lung following intratracheal instillation", *Particle and Fibre Toxicology*, 19:8, 2022.
 - Tanigaki, S., Takeshita, J.I., Itaka, S., and Suzuki, T., "Measurement precision with ordinal categorical data considering dose-response relationships", *Total Quality Science*, 7(1), 31-41, 2022.
 - Asai, T., Takeshita, J.I., Shimizu, Y., Tochikubo, Y., Shizu, R., Hosaka, T., Kanno, Y., and Yoshinari, K., "Chemical characterization of anemia-inducing aniline-related substances and their application to the construction of a decision tree-based anemia prediction model", *Food and Chemical Toxicology*, 157:112547, 2021.
 - Shimizu, Y., Sasaki, T., Takeshita, J.I., Watanabe, M., Shizu, R., Hosaka, T., and Yoshinari, K., "Identification of average molecular weight (AMW) as a useful chemical descriptor to discriminate liver injury-inducing drugs", *PLoS ONE*, 16(6):e0253855, 2021.
 - Takeshita, J.I., Toyoda, A., Tani, H., Endo, Y., and Miyamoto, S., "Classification of chemical compounds based on the correlation between in vitro gene expression profiles", *Bulletin of Informatics and Cybernetics*, 53(4), 1-14, 2021.
 - Shimizu, Y., Sasaki, T., Yonekawa, E., Yamazaki, H., Ogura, R., Watanabe, M., Hosaka, T., Shizu, R., Takeshita, J.I., and Yoshinari, K., "Association of CYP1A1 and CYP1B1 inhibition in vitro assays with drug-induced liver injury", *The Journal of Toxicological Science*, 46(4), 167-176, 2021.
 - Nishida, C., Izumi, H., Tomonaga, T., Takeshita, J.I., Wang, K.Y., Yamasaki,

- K., Yatera, K., and Morimoto, Y., "Predictive biomarkers for the ranking of pulmonary toxicity of nanomaterials", *Nanomaterials*, 10(10), 2032, 2020.
15. Nonaka, H., Mino, T., Sakamoto, S., Oh, J. H., Watanabe, Y., Ishikawa, M., Tsushima, A., Amaike, K., Kiyonaka, S., Tamura, T., Aricescu, A. R., Kakegawa, W., Miura, E., Yuzaki, M., Hamachi, I. "Revisiting PFA-mediated tissue fixation chemistry: FixEL enables trapping of small molecules in the brain to visualize their distribution dynamics", *Chem*, 9, 523-540, 2023.
 16. Ueda, A., Aihara, Y., Sato, S., Kano, K., Mishiro-Sato, E., Kitano, H., Sato, A., Fujimoto, K. J., Yanai, T., Amaike, K., Kinoshita, T., Itami K., "Discovery of 2,6-Dihalopurines as Stomata Opening Inhibitors: Implication of an LRX-mediated H⁺-ATPase Phosphorylation Pathway", *ACS Chemical Biology*, 2023. DOI: 10.1021/acscchembio.2c00771
 17. Ueda, A., Amaike, K., Shirotani, Y., Warstat, R., Ito, H., Choi, J.-H., Kawagishi, H., Itami, K., "C-H arylation enables synthesis of imidazole-4-carboxamide (ICA) based fairy chemicals with plant growth promoting activity", *Canadian Journal of Chemistry*, 2023, DOI: 10.1139/cjc-2022-0256
 18. Fujiki, S., Amaike, K., Yagi, A., Itami, K., "Synthesis, properties, and material hybridization of bare aromatic polymers enabled by dendrimer support", *Nature Communications*, 13, 5358, 2022.
 19. Kolarski, D., Miller, S., Oshima, T., Nagai, Y., Aoki, Y., Kobauri, P., Srivastava, A., Sugiyama, A., Amaike, K., Sato, A., Tama, F., Szymanski, W., Feringa, B., Itami, K., Hirota, T., "Photopharmacological Manipulation of Mammalian CRY1 for Regulation of the Circadian Clock", *Journal of the American Chemical Society*, 143, 2078-2087, 2021.
 20. Chuma, M., Hamano, H., Bando, T., Kondo, M., Okada, N., Izumi, Y., Ishida, S., Yoshioka, T., Asada, M., Niimura, T., Zamami, Y., Takechi, K., Goda, M., Miyata, K., Yagi, K., Kasamo, S., Izawa-Ishizawa, Y., Azuma, M., Yanagawa, H., Tasaki, Y. and Ishizawa, K., "Non-recovery of vancomycin-associated nephrotoxicity is related to worsening survival outcomes-combined retrospective analyses of two real-world databases", *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 131, 525-535, 2022.
 21. Nawa, H., Hamano, H., Niimura, T., Miyata, K., Yagi, K., Goda, M., Zamami, Y. and Ishizawa, K., "Evaluation of the potential complication of interstitial lung disease associated with antifibrotic drugs using data from databases reporting spontaneous adverse effects", *Clinical and Translational Science*, 15(12), 2982-2988, 2022.
 22. Nishiuchi, S., Yagi, K., Saito, H., Zamami, Y., Niimura, T., Miyata, K.,

- Sakamoto, Y., Fukunaga, K., Ishida, S., Hamano, H., Aizawa, F., Goda, M., Chuma, M., Izawa-Ishizawa, Y., Nawa, H., Yanagawa, H., Kanda, Y. and Ishizawa, K., "Investigation of drugs for the prevention of doxorubicin-induced cardiac events using big data analysis", *European Journal of Pharmacology*, 928, 175083, 2022.
23. Zamami, Y., Niimura, T., Kawashiri, T., Goda, M., Naito, Y., Fukushima, K., Ushio, S., Aizawa, F., Hamano, H., Okada, N., Yagi, K., Takechi, K., Chuma, M., Koyama, T., Kobayashi, D., Shimazoe, T., Fujino, H., Izawa-Ishizawa, Y. and Ishizawa, K., "Identification of Prophylactic Drugs for Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy using Big Data", *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 148, 112744, 2022.
24. Uchida, M., Ushio, S., Niimura, T., Takechi, K., Kawazoe, H., Hidaka, N., Tanaka, A., 縹Araki, H., Zamami, Y., Ishizawa, K., Kitamura, Y., Sendou, T., Kawasaki, H., Namba, H., Shibata, K., Tanaka, M. and Takatori, S., "Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors Prevent the Onset of Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy: A Retrospective Multicenter Study and in Vitro Evaluation", *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 45(2), 226-234, 2022.
25. Mitsuboshi, S., Niimura, T., Yoshino, M., Sakamoto, Y., Zamami, Y. and Ishizawa, K., "Fluoropyridimidine use and hypertriglyceridemia among Japanese patients: analysis of adverse event database", *International Journal of Clinical Pharmacy*, 44(1), 260-263, 2022.
26. Zamami, Y., Hamano, H., Niimura, T., Aizawa, F., Yagi, K., Goda, M., Izawa-Ishizawa, Y. and Ishizawa, K., "Drug-Repositioning Approaches Based on Medical and Life Science Databases", *Frontiers in Pharmacology*, 12, 752174, 2021.
27. Hagiya, H., Koyama, T., Deguchi, M., Minato, Y., Miura, S., Funahashi, T., Teratani, Y., Zamami, Y., Shinomiya, K., Kitamura, Y., Sendo, T., Hinotsu, S. and Kano, M., "Trends in hepatitis C virus-associated mortality rates in Japan, 1998-2017", *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 36, 9, 2021.
28. Mitsuboshi, S., Niimura, T., Zamami, Y. and Ishizawa, K., "Differences in risk factors for anticoagulant-related nephropathy between warfarin and direct oral anticoagulants: Analysis of the Japanese adverse drug event report database", *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(7), 2977-2981, 2021.
29. Funahashi, T., Koyama, T., Hagiya, H., Harada, K., Iinuma, S., Ushio, S., Zamami, Y., Niimura, T., Shinomiya, K., Ishizawa, K., Sendo, T., Hinotsu, S. and Kano, M.R., "Population-Based Observational Study of Adverse Drug Event-Related Mortality in the Super-Aged Society of Japan", *Drug Safety*, 44(5),

531-539, 2021.

30. Hamano, H., Ikeda, Y., Goda, M., Fukushima, K., Kishi, S., Chuma, M., Yamashita, M., Niimura, T., Takechi, K., Imanishi, M., Zamami, Y., Horinouchi, Y., Izawa-Ishizawa, Y., Miyamoto, L., Ishizawa, K., Fujino, H., Tamaki, T., Aihara, K. and Tsuchiya, K., "Diphenhydramine may be a preventive medicine against cisplatin-induced kidney toxicity", *Kidney international*, 99, 885-899, 2021.
31. Kondo, Y., Fukuda, T., Uchimido, R., Kashiura, M., Kato, S., Sekiguchi, H., Zamami, Y., Hifumi, T. and Hayashida K., "Advanced Life Support vs. Basic Life Support for Patients With Trauma in Prehospital Settings: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Frontiers in Medicine*, 8, 660367, 2021.
32. Asada, M., Mikami, T., Niimura, T., Zamami, Y., Uesawa, Y., Chuma, M. and Ishizawa, K., "The Risk Factors Associated with Immune Checkpoint Inhibitor-Related Pneumonitis", *Oncology (Switzerland)*, 99(4), 256-259, 2021.
33. Mikami, T., Liaw, B., Asada, M., Niimura, T., Zamami, Y., Green-LaRoche, D., Pai, L., Levy, M. and Jeyapalan, S., "Neuroimmunological adverse events associated with immune checkpoint inhibitor: a retrospective, pharmacovigilance study using FAERS database", *Journal of Neuro-Oncology*, 152(1), 135-144, 2021.
34. Hagiwara, H., Fukuta, H., Hashimoto, H., Niimura, T., Zamami, Y., Ishizawa, K., Kamiya, T. and Ohte, N., "A comparison of the safety and effectiveness of prasugrel and clopidogrel in younger population undergoing percutaneous coronary intervention: A retrospective study using a Japanese claims database", *Journal of Cardiology*, 77(3), 285-291, 2021.
35. Mitsuboshi, S., Niimura, T. and Zamami, Y., "Concomitant Use of Acetaminophen and Aspirin Increases Risk of Kidney Injury: Analysis of the Japanese Adverse Drug Event Report Database" *Journal of Clinical Pharmacology*, 61(2), 269-270, 2021.
36. Mitsuboshi, S., Niimura, T., Kanda, M., Ishida, S., Zamami, Y. and Ishizawa, K., "Risk of Hematologic Events With Coadministration of Methotrexate and the Breast Cancer Resistance Protein Inhibitor Febuxostat", *Annals of Pharmacotherapy*, 2021.
37. Yagi, K., Mitstui, M., Zamami, Y., Niimura, T., Izawa-Ishizawa, Y., Goda, M., Chuma, M., Fukunaga, K., Shibata, T., Ishida, S., Sakurada, T., Okada, N., Hamano, H., Horinouchi, Y., Ikeda, Y., Yanagawa, H. and Ishizawa, K., "Investigation of drugs affecting hypertension in bevacizumab-treated patients and examination of the impact on the therapeutic effect", *Cancer Medicine*, 10(1), 164-172, 2021.

38. Niimura, T., Zamami, Y., Miyata, K., Mikami, Y., Asada, M., Fukushima, K., Yoshino, M., Mitsuboshi, S., Okada, N., Hamano, H., Sakurada, T., Matsuoka-Ando, R., Aizawa, F., Yagi, K., Goda, M., Chuma, M., Koyama, T., Izawa-Ishizawa, Y., Yanagawa, H., Fujino, H., Yamanishi, Y., Ishizawa, K.,
“Characterization of Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myasthenia Gravis Using the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System”, *Journal of Clinical Pharmacology*, in press.
39. Ando-Matsuoka, R., Yagi, K., Takaoka, M., Sakajiri, Y., Shibata, T., Sawada, R., Maruo, A., Miyata, K., Aizawa, F., Hamano, H., Niimura, T., Izawa-Ishizawa, Y., Goda, M., Sakaguchi, S., Zamami, Y., Yamanishi, Y., Ishizawa, K., “Differential effects of proton pump inhibitors and vonoprazan on vascular endothelial growth factor expression in cancer cells”, *Drug Development Research*, in press.
40. Kanda, M., Goda, M., Maegawa, A., Yoshioka, T., Yoshida, A., Miyata, K., Aizawa, F., Niimura, T., Hamano, H., Okada, N., Sakurada, T., Chuma, M., Yagi, K., Izawa-Ishizawa, Y., Yanagawa, H., Zamami, Y., Ishizawa, K.,
“Discovery of preventive drugs for cisplatin-induced acute kidney injury using big data analysis”, *Clinical and Translational Science*, 15: 1664-1675, 2022.
41. Sakurada, T., Nokihara, H., Koga, T., Zamami, Y., Goda, M., Yagi, K., Hamano, H., Aizawa, F., Ogino, H., Sato, S., Kirino, Y., Goto, H., Nishioka, Y. and Ishizawa, K., “Prevention of Pemetrexed-Induced Rash Using Low-Dose Corticosteroids: A Phase II Study”, *The Oncologist*, 27(7):e554-e560, 2022.
42. Chuma, M., Nakamoto, A., Bando, T., Niimura, T., Kondo, Y., Hamano, H., Okada, N., Asada, M., Zamami, Y., Takechi, K., Goda, M., Miyata, K., Yagi, K., Yoshioka, T., Izawa-Ishizawa, Y., Yanagawa, H., Tasaki, Y. and Ishizawa, K., “Association between statin use and daptomycin-related musculoskeletal adverse events: A mixed approach combining a meta-analysis and a disproportionality analysis”, *Clinical Infectious Diseases*, ciac128, 2022.
43. Mitsuboshi, S., Niimura, T., Aizawa, F., Goda, M., Zamami, Y. and Ishizawa, K., “Atenolol and mortality events in patients with chronic kidney disease: Analysis of data from the Japanese Adverse Drug Event Report database”, *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 2022.
44. Nawa, H., Niimura, T., Hamano, H., Yagi, K., Goda, M., Zamami, Y. and Ishizawa, K., “Evaluation of Potential Complications of Interstitial Lung Disease Associated With Antiandrogens Using Data From Databases Reporting Spontaneous Adverse Effects”, *Frontiers in Pharmacology*, 9(12):655605,

2021.

45. Okada, N., Izumi, Y., Nakamoto, A., Chuma, M., Goda, M., Yagi, K., Aizawa, F., Hamano, H., Zamami, Y., Azuma, M. and Ishizawa, K., “Impact of Area Under the Concentration-Time Curve on the Prevalence of Vancomycin-Induced Nephrotoxicity in Combination With Tazobactam/Piperacillin or Cefepime: A Single-Institution Retrospective Study” , *Clinical Therapeutics*, 44(6), 869-874, 2021.
46. Goda, M., Kanda, M., Yoshioka, T., Yoshida, A., Murai, Y., Zamami, Y., Aizawa, F., Niimura, T., Hamano, H., Okada, N., Yagi, K., Chuma, M., Izawa-Ishizawa, Y. and Ishizawa, K., “Effects of 5-HT₃ receptor antagonists on cisplatin-induced kidney injury” , *Clinical and Translational Science*, 14(5):1906-1916, 2021.
47. Takahashi, S., Takechi K., Jozukuri, N., Niimura, T., Chuma, M., Goda, M., Zamami, Y., Izawa-Ishizawa, Y., Imanishi, M., Horinouchi, Y., Ikeda, Y., Tsuchiya, K., Yanagawa, H. and Ishizawa, K., “Examination of the antiepileptic effects of valacyclovir using kindling mice— search for novel antiepileptic agents by drug repositioning using a large medical information database” , *European Journal of Pharmacology*, 902, 174099, 2021.
48. Okada, N., Fujiwara, N., Azuma, M., Tsujinaka, K., Chuma, M., Yagi, K., Hamano, H., Aizawa, F., Goda, M., Kirino, Y., Nakamura, T., Zamami, Y., Hashimoto, I. and Ishizawa, K., “Assessment of adherence to post-exposure prophylaxis with oseltamivir in healthcare workers: A retrospective questionnaire-based study” , *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 44(6), 869-874, 2021.
49. Chuma, M., Takechi, K., Yagi, K., Sakaguchi, S., Nokihara, H., Kane, C., Sato, Y., Niimura, T., Goda, M., Zamami, Y., Ishizawa, K. and Yanagawa H., “Academic investigators’ interest in promoting specified clinical trials: Questionnaire survey before and after implementation of the clinical trial act” , *Journal of Medical Investigation*, 68(1.2), 71-75, 2021.
50. Hamano, H., Mitsuhashi, C., Suzuki, Y., Zamami, Y., Tsujinaka, K., Okada, N., Niimura, T., Hayama, T., Imai, T., Ishida, S., Sakamoto, K., Goda, M., Takechi, K., Yagi, K., Chuma, M., Horinouchi, Y., Shinomiya, K., Ikeda, Y., Kirino, Y., Nakamura, T., Yanagawa, H., Hamada, Y. and Ishizawa, K., “Effects of palonosetron on nausea and vomiting induced by multiple-day chemotherapy: A retrospective study” , *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 44(4), 478-484, 2021.

学会発表

1. 山西芳裕, “シナジー創薬学: 情報・物質・生命の協奏による化合物相乗効果の統合理解と設計”, 日本薬学会 第 143 年会, シンポジウム「進展する創薬・医療 AI」, 札幌, 3/25-3/28, 2023. 【口頭発表・招待講演】
2. 濱野桃子, 中村透, 岩田通夫, 江口凌平, 竹下潤一, 山西芳裕, “ダイレクトリプログラミングを誘導する低分子化合物組み合わせの in silico 予測”, 第 22 回日本再生医療学会総会, 国立京都国際会館, 3/25, 2023. 【口頭発表】
3. 山西芳裕, “AI によるデータ駆動型研究が拓く創薬と医療”, 第 96 回日本薬理学会年会サテライト企画 新薬理学セミナー Digital Pharmacology Conference 「DPC S3 シンポジウム 3」, 横浜, 11/30-11/30, 2022. 【招待講演】
4. 山西芳裕, “AI によるデータ駆動型研究が拓く創薬と医療”, 日本動物実験代替法学会 第 35 回大会, 特別講演 3, 静岡, 11/18-11/20, 2022. 【招待講演】
5. 山西芳裕, “AI によるデータ駆動型研究が拓く創薬と医療”, 日本薬物動態学会 第 37 回年会, シンポジウム「デジタル解析技術を活用した疾患の予防・治療戦略」, 横浜, 11/7-11/10, 2022. 【招待講演】
6. Midori Iida, Yurika Kuniki, Kenta Yagi, Mitsuhiro Goda, Satoko Namba, Jun-ichi Takeshita, Ryusuke Sawada, Michio Iwata, Yoshito Zamami, Keisuke Ishizawa, and Yoshihiro Yamanishi, “Developing a network-based combination therapy approach for complex diseases”, 情報計算化学生物学会 (CBI 学会) 2022 年大会, 口頭発表セッション, 東京, 10/25-10/27, 2022. 【口頭発表】
7. 山西芳裕, “AI によるデータ駆動型創薬と医療”, 第 81 回日本癌学会学術総会, シンポジウム「AI サイエンスによるがん研究の臨床応用と創薬にむけて」 「Clinical application of cancer research and its application to drug discovery based on AI science」, 横浜, 9/29-10/1, 2022. 【招待講演】
8. 山西芳裕, “AI によるデータ駆動型研究が拓く創薬と医療”, 日本化学会関東支部 2022 年度講演会 「化学分野における DX (デジタルトランスフォーメーション) の現状ならびに今後の展望」, オンライン, 9/16, 2022. 【招待講演】
9. 山西芳裕, “AI によるデータ駆動型研究が拓く創薬と医療”, 日本オミックス医学会シンポジウム『AI 創薬の最新の展開』, オンライン, 9/6, 2022. 【招待講演】
10. 島田祐樹, 江副晃洋, 澤田隆介, 柴田友和, 門脇真, 山西芳裕, “生薬比率を考慮した漢方薬の作用機序や効能の in silico 予測”, 第 39 回和漢医薬学会学術大会, 口頭発表セッション, オンライン, 8/27-8/28 (発表日オンデマンド), 2022. 【口頭発表】
11. Yuki Shimada, Akihiro Ezoe, Ryusuke Sawada, Tomokazu Shibata, Makoto Kadowaki, and Yoshihiro Yamanishi, “パスウェイを考慮した漢方薬の作用機序解析と効能予測”, 第 11 回生命医薬情報学連合大会, ポスターセッション, 大阪, 9/13-9/15, 2022. 【ポスター発表】
12. 山西芳裕, “学術変革 B 「シナジー創薬学」: 情報・物質・生命の協奏による化合物相乗効果の統合理解と設計”, 日本科学振興協会第 1 回総会・キックオフミーティング,

- ポスターセッション, 東京, 6/18-6/19, 2022. 【ポスター発表】
13. Yamanishi, Y., "Data-driven drug discovery and molecular design by machine learning", Inserm/JSPS joint seminar on artificial intelligence and big data approaches in precision medicine and health science, Yamaguchi, Dec.3-Dec.4, 2022. 【口頭発表、招待講演】
 14. Yamanishi, Y., "Data-driven drug discovery and molecular design by machine learning", The 7th Autumn School of Chemoinformatics in Nara 2022, Nara, Nov.29-Nov.30, 2022. 【口頭発表、招待講演】
 15. Toru Nakamura, Michio Iwata, Momoko Hamano, Ryohei Eguchi, Jun-ichi Takeshita, and Yoshihiro Yamanishi, "Small compound-based direct cell conversion with combinatorial optimization of pathway regulations", The 21st European Conference on Computational Biology (ECCB2022), Barcelona, Spain, Sep.18-Sep.21, 2022. 【口頭発表】
 16. Yamanishi, Y., "Data-driven drug discovery and healthcare by machine learning", The Eighteenth International Conference on Intelligent Computing (ICIC2022), Xi'an, China, Aug.7-Aug.11, 2022. 【口頭発表、招待講演】
 17. Li, C., Yamanaka, C., Kaitoh, K. and Yamanishi, Y., "Transformer-Based Objective-Reinforced Generative Adversarial Network to Generate Desired Molecules", The 31st International Joint Conference on Artificial Intelligence and the 25th European Conference on Artificial Intelligence (IJCAI-ECAI 2022) (IJCAI-ECAI 2022), Vienna, Austria, Jul.23-Jul.29, 2022 【口頭発表】
 18. 山西芳裕, "AIによるデータ駆動型創薬と分子設計", 日本薬学会 第142年会, シンポジウム「創薬・医療における人工知能の活用」, 名古屋(オンラインに変更), 3/25-3/28, 2022. 【招待講演】
 19. 山西芳裕, "AIによるデータ駆動型研究が拓く医薬品・食品開発", 生物資源と触媒技術に基づく食・薬・材創生コンソーシアム 第5回シンポジウム, オンライン, 3/2-3/2(発表日3/2), 2022. 【招待講演】
 20. 山西芳裕, "シナジー創薬学: 情報・物質・生命の協奏による化合物相乗効果の統合理解と設計", 第11回化学フェスタ, 特別企画: 「重水素学」の今 × 学術変革(B) 「革新ラマン」 「高分子精密分解」 「シナジー創薬学」 座談会, オンライン, 10/21, 2021. 【招待講演】
 21. 山西芳裕, "AIによるデータ駆動型研究が拓く創薬と医療", 第80回日本癌学会学術総会, Symposia「AIによる創薬・診断の強化」 「Drug discovery and diagnosis enhanced with AI」, 横浜, 9/30-10/2, 2021. 【招待講演】
 22. 山西芳裕, "機械学習によるデータ駆動型研究が拓くヘルスケア", ワークショップ「人工知能と生命誌に基づく生命医学のためのバイオインフォマティクス」, 第10回生命医薬情報学連合大会, オンライン, 9/27-9/29, 2021. 【招待講演】

23. 山西芳裕, “シナジー創薬学：情報・物質・生命の協奏による化合物相乗効果の統合理解と設計”, 企画セッション「学術変革B「シナジー創薬学」」, 第10回生命医薬情報学連合大会, オンライン, 9/27-9/29, 2021. 【招待講演】
24. 山西芳裕, “AIによるデータ駆動型研究が拓く創薬”, 第25回日本がん分子標的治療学会学術集会日本薬学会, シンポジウム「AI」, 東京(オンラインに変更), 5/26-5/28, 2021. 【招待講演】
25. 竹下潤一, “有害性評価の合理化に向けた数理科学の役割と応用”, 令和3年度化学物質の安全管理に関するシンポジウム「新規技術による化学物質のリスク評価・管理の高度化」, オンライン, 12/15, 2021. 【口頭発表・招待講演】
26. 竹下潤一, “安全性評価への数理科学的手法の応用”, 第15回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム「若手シンポジウム(異領域融合型)」, オンライン, 10/23, 2021. 【口頭発表・招待講演】
27. 竹下潤一, “学術変革B「シナジー創薬学」: 薬剤組合せ探索のための数理計画問題とその解法”, 第10回生命医薬情報学連合大会(IIBMP2021), オンライン, 9/27, 2021. 【口頭発表・招待講演】
28. 座間味義人, “大規模医療情報データベースを用いた薬剤性心毒性の予防法の開発”, 日本薬学会第143年会, シンポジウム「抗がん剤心毒性の統合的な理解～基礎から臨床まで～」, 札幌, 3/25-3/28, 2023. 【口頭発表】
29. 座間味義人, “Bridge research between clinical pharmacology and basic pharmacology using medical bigdata based data science”, 第43回日本臨床薬理学会学術総会, シンポジウム「日本臨床薬理学会共催シンポジウム」, 横浜, 11/30-12/3, 2022. 【口頭発表】
30. 座間味義人, “大規模医療情報データベースを活用したデジタル解析技術を基盤とする薬剤性副作用に対する予防法開発”, 日本薬物動態学会第37回年会, シンポジウム「デジタル解析技術を活用した疾患の予防・治療戦略」, 横浜, 11/7-11/10, 2022. 【口頭発表】
31. 座間味義人, “医療ビッグデータを基盤としたデータサイエンスによる基礎臨床融合型研究”, 第32回日本医療薬学会年会, シンポジウム「医療薬学研究のボーダーレス化－基礎・臨床融合型研究のススメー」, 群馬, 9/23-9/25, 2022. 【口頭発表】
32. 相澤風花, 岡林亜美, 森山大嗣, 菌田悠平, 高橋志門, 新田綾香, 合田光寛, 八木健太, 新村貴博, 座間味義人, 石澤有紀, 石澤啓介, “スタチンの pleiotropic effects: 抗がん剤誘発性末梢神経障害抑制作用の検討”, 次世代を担う若手のための創薬・医療薬理シンポジウム2022, 口頭発表セッション, 静岡, 8/23, 2022. 【口頭発表】
33. 座間味義人, “大規模医療情報データベースを活用した医療薬学研究”, 第60回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会, 教育講演, オンライン, 10/23-10/24, 2021. 【口頭発表・招待講演】

34. 座間味義人, “リアルワールドデータを活用したドラッグリポジショニング研究”, 第60回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, シンポジウム「リアルワールドデータを活用した臨床研究の実践—医療薬学分野のデータサイエンス—」, オンライン, 10/9-10/10, 2021. 【口頭発表】
35. 梶本春奈, 森山大嗣, 相澤風花, 新村貴博, 座間味義人, 合田光寛, 八木健太, 濱野裕章, 石澤有紀, 石澤啓介, “FAERS解析を活用したオキサリプラチン誘発末梢神経障害に対する予防薬の検討”, 第60回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, 口頭発表セッション, オンライン, 10/9-10/10, 2021. 【口頭発表】
36. 座間味義人, “医療ビッグデータ解析に基づく相乗効果が期待される薬剤組み合わせの探索”, 2021年日本バイオインフォマティクス学会年会・第10回生命医薬情報学連合大会, 企画セッション「学術変革B「シナジー創薬学」」, オンライン, 9/27-9/29, 2021. 【口頭発表】
37. 新村貴博, 座間味義人, 川尻雄大, 合田光寛, 相澤風花, 八木健太, 石澤有紀, 石澤啓介, “基礎研究と臨床研究の融合による薬剤性末梢神経障害に対する予防薬探索”, 日本薬学会第141年会, 口頭発表セッション, オンライン, 3/26-3/29, 2021. 【口頭発表】
38. 相澤風花, 座間味義人, 新村貴博, 川尻雄大, 合田光寛, 八木健太, 石澤有紀, 石澤啓介, “HMG-CoA還元酵素阻害剤はGSTを介してオキサリプラチン誘発末梢神経障害を抑制する”, 第94回薬理学会年会, 口頭発表セッション, 札幌, 3/8-3/10, 2021. 【口頭発表】
39. 座間味義人, 川尻雄大, 牛尾聡一郎, 武智研志, 新村貴博, 合田光寛, 八木健太, 中馬真幸, 石澤有紀, 楊河宏章, 石澤啓介, “大規模医療情報データベースを活用した有害事象軽減のための多施設共同研究”, 第41回日本臨床薬理学会学術総会, 学術委員会企画シンポジウム「多施設・多職種連携による医薬品適正使用ならびに医療費削減の推進」, 福岡, 12/3-12/5, 2020. 【口頭発表】
40. 座間味義人, 武智研志, 鈴木啓介, 肥田典子, 石澤啓介, “臨床薬理共同研究推進体制の構築に向けた事例紹介～ドラッグリポジショニングの研究を通じて～”, 第41回日本臨床薬理学会学術総会, フォローアップ・セミナー, 福岡, 12/3-12/5, 2020. 【口頭発表】
41. 座間味義人, 新村貴博, 石澤有紀, 合田光寛, 濱野裕章, 岡田直人, 八木健太, 中馬真幸, 桐野靖, 中村敏己, 石澤啓介, “医療ビッグデータを活用したドラッグリポジショニング研究”, 第30回日本医療薬学会年会, シンポジウム「アカデミックホスピタル薬剤部が挑む創薬研究—臨床薬学的視点に立った革新的治療薬の創製を目指して—」, オンライン, 10/24-11/1, 2020. 【口頭発表】
42. 中馬真幸, 座間味義人, 合田光寛, 八木健太, 濱野裕章, 岡田直人, 近藤正輝, 楊河宏章, 石澤啓介, “臨床研究から発想を得た薬剤耐性菌治療薬による副作用予防のた

めのドラッグリポジショニング研究”，第30回日本医療薬学会年会，シンポジウム「臨床薬学的アプローチからの創薬・育薬研究 ～臨床薬剤師が切り拓く次世代医療～」，オンライン，10/24-11/1，2020. 【口頭発表】

43. 合田 光寛，糸林 小友理，神田 将哉，吉岡 俊彦，杉本 祐悟，石田 朋奈，相澤 風花，新村 貴博，八木 健太，石澤 有紀，櫻田 巧，桐野 靖，石澤 啓介，“バルプロ酸ナトリウムのシスプラチン誘発腎障害に対する予防効果の作用機序解明”，日本薬学会第143年会，札幌，3/25-3/28，2023 【口頭発表】
44. 新村 貴博，運天 拓人，濱野 裕章，内田 和志，友近 七海，宮田 晃志，合田 光寛，八木 健太，相澤 風花，石澤 有紀，座間味 義人，石澤 啓介，“遺伝子改変マウスを用いた免疫チェックポイント阻害剤関連心筋炎の病態モデル開発”，日本薬学会第143年会，札幌，3/25-3/28，2023 【口頭発表】
45. 合田 光寛，相澤 風花，八木 健太，新村 貴博，櫻田 巧，小川 敦，石澤 有紀，座間味 義人，石澤 啓介，“医療ビッグデータ解析と基礎研究を融合した研究手法によるハイブリッド創薬”，第96回日本薬理学会年会/第43回日本臨床薬理学学術総会，シンポジウム41，横浜，11/30-12/3，2022. 【口頭発表】
46. 西内 栞，合田 光寛，新村 貴博，座間味 義人，八木 健太，相澤 風花，濱野 裕章，石澤 有紀，石澤 啓介，“ビッグデータ解析を基盤としたドキソルビシン誘発心筋炎の予防薬探索”，第142回日本薬理学会近畿部会，東大阪，11/12，2022. 【口頭発表】
47. 安藤 里英，八木 健太，岡本 尚大，高岡 麻佑，相澤 風花，新村 貴博，石澤 有紀，合田 光寛，石澤 啓介，“ボノプラザン、プロトンポンプ阻害剤ががん細胞の VEGF 発現に与える影響の違い”，第16回次世代を担う若手のための医療薬科学シンポジウム，和歌山，10/29-11/30，2022. 【口頭発表】
48. 神田 将哉，合田 光寛，吉岡 俊彦，小川 敦，石田 俊介，新村 貴博，相澤 風花，八木 健太，石澤 有紀，座間味 義人，石澤 啓介，“医療ビッグデータ解析を基盤としたシスプラチン誘発腎障害予防薬の探索”，次世代を担う若手のための創薬・医療薬理シンポジウム2022，静岡，8/27，2022. 【口頭発表】
49. 合田 光寛，神田 将哉，吉岡 俊彦，吉田 愛美，糸林 小友理，新村 貴博，櫻田 巧，小川 敦，岡田 直人，相澤風花，八木健太，濱野裕章，石澤 有紀，座間味 義人，石澤 啓介，“遺伝子発現および大規模医療情報データベースを活用したシスプラチン関連腎障害に対する予防薬の探索”，第51回日本心脈管作動物質学会学術集会，東京，7/30-7/31，2022. 【口頭発表】
50. 合田 光寛，神田 将哉，吉岡 俊彦，新村 貴博，櫻田 巧，小川 敦，相澤 風花，八木 健太，石澤 有紀，座間味 義人，石澤 啓介，“薬物療法の最適化を目指すリアルワールドデータ駆動型臨床薬理学研究”，第32回日本医療薬学会年会，シンポジウム32，高崎，9/23-25，2022. 【口頭発表】
51. 合田 光寛，“医療ビッグデータ解析と基礎研究を融合した研究手法による抗がん剤誘発副作用に対する予防法の探索”，日本臨床腫瘍薬学会学術大会 2022，シンポジウム

12. 仙台, 3/12-3/13, 2022. 【口頭発表】
52. 阪本 淑華, 友近 七海, 濱野 裕章, 合田 光寛, 新村 貴博, 相澤 風花, 八木 健太, 仲村 明人, 西内 栞, 石澤 有紀, 座間味 義人, 石澤 啓介, “大規模医療情報データベースを用いたスニチニブ誘発心不全に対する予防薬の探索”, 第 95 回日本薬理学会年会, 福岡, 3/7-3/9, 2022. 【口頭発表】
53. 西内 栞, 斎藤 広海, 新村 貴博, 座間味 義人, 合田 光寛, 八木 健太, 相澤 風花, 濱野 裕章, 石澤 有紀, 石澤 啓介, “ドキシソルピシン誘発心筋症に対する予防薬探索を目的としたドラッグリポジショニング研究”, 第 42 回日本臨床薬理学会学術総会, 仙台, 12/9-12/11, 2021. 【口頭発表】
54. 安藤 里英, 八木 健太, 岡本 尚大, 相澤 風花, 濱野 裕章, 石澤 有紀, 合田 光寛, 座間味 義人, 石澤 啓介, “ボノプラザンががん細胞の VEGF 発現に与える影響に関する検討”, 第 140 回日本薬理学会近畿部会, 奈良, 11/13, 2021. 【口頭発表】
55. 合田 光寛, 神田 将哉, 吉岡 俊彦, 吉田 愛美, 新村 貴博, 櫻田 巧, 小川 敦, 岡田 直人, 相澤 風花, 八木 健太, 濱野 裕章, 石澤 有紀, 座間味 義人, 石澤 啓介, “大規模医療情報データベースを活用した抗がん剤副作用に対する予防法の確立”, 第 60 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, シンポジウム 2, オンライン, 10/23-10/24, 2021. 【口頭発表】
56. 合田 光寛, 座間味 義人, 新村 貴博, 萱野 純史, 濱野 裕章, 岡田 直人, 相澤 風花, 八木 健太, 石澤有紀, 桐野 靖, 中村 敏己, 石澤 啓介, “大規模医療情報データベースを活用した抗がん剤副作用予防のためのリバーストランスレショナルリサーチ”, 日本薬学会第 140 年会, 一般シンポジウム S21-3, オンライン, 3/25-3/28, 2021. 【口頭発表】

図書

1. 山西芳裕, “薬剤群のシナジー効果の機序を解明する”, 実験医学, 5月号「学術変革領域研究採択領域代表者に聞きました」, vol. 39, no. 8, 1257-1257, 2021.

研究成果による産業財産権の出願・取得状況

出願

該当なし

取得

該当なし

研究成果

(総括班)

本総括班の山西グループは、本領域の HP を作成し、一般公開した。第 1 回、第 2 回、第 3 回、第 4 回、第 5 回、第 6 回、第 7 回領域会議を開催した。本領域の研究内容を情報発信するためのニュースレターの第 1 版、第 2 版、第 3 版を発行した。文科省科研費学術変革領

域研究(B)の他の領域と連携し、「重水素学」「革新ラマン」「高分子精密分解」「シナジー創薬学」の合同の座談会に参加し、情報発信を行った。また第10回生命医薬情報学連合大会の企画セッション「学術変革 B「シナジー創薬学」」に参加し、情報発信を行った。また日本科学振興協会第1回総会・キックオフミーティングで発表、日本薬学会第143年会シンポジウム「進展する創薬・医療 AI」で発表し、情報発信を行った。本領域の成果を一般公開するため、オンラインで一般公開シンポジウムを開催し、情報発信を行った。

(AI 班)

本計画研究班の山西グループは、シナジー効果を有する薬剤群を予測する統計手法、またより強い効果を持つ新しい化合物群の構造を出力する機械学習手法を開発している。特に、1) 疾患特異的オミックスデータ、薬剤応答オミックスデータ、分子間相互作用ネットワークを融合解析し、シナジー効果を有する薬剤群を予測する手法を開発、2) 予測された薬剤が作用する生体分子のネットワーク解析を行い、薬剤シナジーの作用機序を考察、3) 深層学習モデルを活用し、より高いシナジー効果を有する新しい化合物の化学構造を発生・設計する手法を開発に取り組んでいる。

インタラクトームやトランスクリプトームなどさまざまなオミックス情報を統合し、相乗効果のある薬物の組み合わせを予測する新しい計算手法を開発した。本研究では、まず生体分子間相互作用ネットワークに基づく『疾患と薬の位置関係と距離関係』を評価した。ここでは、疾患モジュールを疾患原因遺伝子、薬モジュールを薬応答遺伝子で定義し、疾患モジュールと薬モジュールの距離を調べた。また、疾患モジュールと2種類の薬モジュールの位置関係を調査した。次に、疾患特異的・薬物特異的な遺伝子発現データに基づく『疾患と薬の転写相関関係』を評価した。ここではまず、疾患モジュールと薬モジュールで重複する遺伝子に着目して、それらの転写相関関係を計算した。ネットワーク伝播により、モジュールを構成する遺伝子に関連がある遺伝子の探索を行うことで、転写相関関係を計算できるようにした。本研究では、疾患のモジュールと薬モジュールの位置関係スコア、距離関係スコア、転写相関関係スコアを統合することで、提案手法の予測スコアとした。この提案手法を用いて、慢性骨髄性白血病 (CML) などの疾患に対する薬の組み合わせを予測した。予測精度の程度を示す指標である ROC によって予測精度を評価した結果、従来法と比較し、予測精度を最大 2.7 倍向上させることができた。最後に、提案手法で予測された組み合わせの実証試験を行なった。ここでは、まず提案手法によって、CML に相乗効果がある薬の組み合わせを予測した。薬理班の合田グループで、予測した組み合わせの上位 20 組中、臨床応用が難しい 3 組を除いた 17 組を対象に *in vitro* 実験により CML 細胞の生存阻害率を評価した。この結果、13 組で相乗効果があることが明らかとなった。また、最上位に予測された薬の組み合わせを対象にしたマイクロアレイ解析により、薬の組み合わせによる相乗効果の根底にある作用機序をパスウェイレベルで同定した。本研究では、相乗効果のある薬の組み合わせを予測する新たなアプローチを提示した。これにより、より安価で高効率な医薬品の開発促進が期待される。今後は、有害事象発現データなど他の様々な医療ビッグデータを融合することにより、相乗効果ある薬の組み合わせだけでなく、副作用を持つ薬の組み合わせ

を探索し、より効率的で低毒性な医薬品開発につなげていきたい。

漢方医学は生薬比率を重視した日本の伝統医学であり、漢方薬も複数の生薬の組み合わせとして考えると、シナジー創薬学の研究対象となる。通常の漢方医療では、漢方医が経験則に基づいて患者ごとの体質や症状から処方を組み立てるが、作用機序が複雑でメカニズムが不明なものがほとんどである。蓄積された資源データ、分子データ、オミックスデータ、分子ネットワーク等のビッグデータを収集して統合解析し、漢方薬の効能決定に重要な生薬の組み合わせと比率を使用して、情報学的に漢方薬の作用機序や効能の予測を行なった。機械学習手法を用いて、漢方薬の構成化合物とタンパク質の相互作用を予測し、疾患の発症や悪化に関与するタンパク質の相互作用ネットワーク（疾患パスウェイ）の制御の視点から、漢方薬の作用機序や効能を予測する手法を提案した。提案手法による漢方薬の作用機序や効能の情報解析は、医療現場での漢方薬の有効利用を促進することができると期待できる。

並行して、疾患の治療標的分子を考慮し、より高いシナジー効果を持つ新規化合物の構造の発生・設計を行う深層学習モデルの開発も進めた。提案した深層学習モデルで、シナジー効果を持つ新規化合物の化学構造を設計した。天池グループで実際にその化合物を合成し、疾患治療標的分子に結合することを確認した。シナジー効果を有する新しい化合物の化学構造を発生・設計する情報科学的手法として、創薬現場での有用性が期待される。

竹下グループでは、『シナジー創薬学』の提唱と発展に必要となる数理科学的手法の研究を担当しており、大きく次の2つの役割を担っている。(1)効率的な薬剤組合せの探索手法の提案、及び(2)シナジー効果の解析手法の提案である。

(1) 効率的な薬剤組合せの探索手法の提案については、『シナジー創薬学』では所望の性質を持つ薬剤組合せを網羅的に探索する必要があるが、全探索することは非現実的である。それは候補薬剤数が増えると、その組合せ総数が指数的に増加してしまう「組合せ爆発」現象があるからである。そこで、薬剤組合せの探索問題を次のように数理科学分野の「組合せ最適化問題」として定式化した。次に定式化した組合せ最適化問題は、得られる近似解の安定性とアルゴリズムのわかりやすさから「アニーリング法」を応用して求解することとした。アニーリング法はメタヒューリスティクス(MH)とよばれる手法の1つで、物理現象の焼きなましを模倣している手法である。MHは、得られた解に精度の保証はないものの経験的に近似解が得られるとわかっている手法のうち、汎用的に適用可能な手法群を指す。以上に述べた方法を、ダイレクトリプログラミング(DR)を誘導する低分子化合物群の探索に応用した。報告されている線維芽細胞から神経細胞・心筋細胞へのDRを引き起こす化合物組合せの標的パスウェイを被覆する薬剤組合せを、KEGG DRUG(日本、米国、欧州の医薬品情報を化学構造と成分の観点から一元的に集約したデータベース)に掲載されている約5000個の承認薬を対象に探索した。組合せ最適化問題の最大化する目的関数に、既存報告の標的パスウェイの被覆度と非標的パスウェイの非被覆度に加え、使用薬剤数の少なさを取り入れることで、既存報告よりも少ない薬剤組合せを探索することに成功した。また、既存報告にある薬剤もしくは、それに類似している薬剤が探索結果に高頻度で含まれていることから結果の妥当性が確認できた。今後、得られた薬剤組合せが実験的にDRを引き起こすかど

うかを、実験科学者との協同で検証していきたい。

(2) シナジー効果の解析手法の提案については、『シナジー創薬学』における検証実験では、多剤併用による実験結果からシナジー効果の有無を定量的に判定する方法が必要となる。そこで、加算性の仮定(シナジー効果及びアナジー効果がないこと)の元での基本的な複合影響予測モデルである Loewe & Muischnek の濃度加算(Concentration Addition ; CA)モデルと Bliss の独立作用(Independent Addition; IA)モデルに基づき、シナジー効果の有無を判定することを提案した。現時点でプロジェクト内では、複数の薬剤組合せのスクリーニングという観点から、2つのモデルの両方を用いて総合的に2剤併用実験の結果を判断した。今後は、理論研究として、使用した薬剤の作用機序などの情報からどのモデルを用いるべきかの判断する方法や、実験結果が IA/CA モデルによる予測と有意に差があるかを確認する統計的な方法を提案していきたいと考えている。

天池グループでは、有機合成化学を用いて仮想世界(AI)と実世界(生物活性評価)との架け橋となる研究をおこなう。大きく分けて次のような二つの役割を果たす。すなわち(1)有機合成化学の視点から、AI で予測される分子設計モデルの改良のためのデータ提供、(2)AI で予測された化合物とその周辺化合物を合成し提供、および新たな分子設計の指針提供である。AI で予測される分子設計は多くの場合、設計された分子構造が自然界に存在する分子や過去に合成された分子とは大きく乖離する場合があります、分子の生体内における安定性・物性・合成可能性(合成コスト、合成効率、逆合成解析など)まで考慮した設計は困難であった。そこで有機化学合成の視点から、化合物の物性・反応性・合成に関する知見やデータをAI 班に提供し、合成可能性も考慮したモデルへの改良に尽力した。複数のタンパク質を標的とし、シナジー効果を発揮する候補化合物群の合成をおこなった。加えてユニークな molecular scaffold としてナノカーボン分子に着目している。ナノカーボン分子はベンゼン環を基本ユニットとした化合物群であり、伝導性、光学特性、磁性、抱接能などの面で魅力的な物性をもつ次世代マテリアルである。一方で、これらの物質群はその高い脂溶性と水溶性の低さからリピンスキーの法則に当てはまらないため、長らく生物活性分子としては注目されていなかった。しかし近年当研究室で合成された 4,5-ジアリールフェナントレンが哺乳類の概日時計を長周期化させることを見出し、ナノカーボン分子の創薬における新たなケミカルスペースとしての可能性を示している。このような生物活性を有するナノカーボン分子と相互作用するタンパク質を網羅的に同定することで、シナジー効果を有する新たな分子設計の指針を提供した。

(医療データ班)

本計画研究班の座間味グループは、主に医療ビッグデータを活用したデータマイニング技術の開発に取り組んでいる。データマイニングとは、大量のデータから有用な知見を見出す技術である。医療ビッグデータを中心に、バイオインフォマティクス、ケモインフォマティクスなどの異なる特性を持つ複数のビッグデータを活用して、治療効果を向上させる「シナジー効果」を有する薬剤の組み合わせを探索している。疾患に関連する生体内の複数の分子に対して、複数の薬剤を組み合わせることで、薬物治療の有効性向上と耐性化

の抑制が期待される。

医療ビッグデータは薬剤の投与によって生じる安全性・有効性にくわえて、疾患を伴ったヒトにおける遺伝子発現変動といった、複雑かつ膨大な診療情報を内包している。このことから、医療ビッグデータを活用することにより、これまで細胞や動物で時間をかけて検討する必要があった研究においても、ヒトを対象とした生体内の遺伝子変動や薬剤投与による有効性・安全性を予測することが可能になることが期待できる。具体的には、医療ビッグデータから得られる薬剤使用による疾患に対する治療効果、検査値データ、遺伝子変異情報、副作用の発現状況を含めた各種因子の影響を多層的データマイニングにより解析することで、薬剤シナジーを生み出す薬剤の組み合わせを探索する。

また、計画班 A03（薬理班）と共同して、病態によって変動する遺伝子・タンパク質発現プロファイルを解析できる病態モデルを用いた評価実験を行うことで、有用性を確認している。くわえて、新たに見出した薬剤シナジーに関して、計画班 A01（AI 班）と連携し、薬剤ごとの標的分子を AI で予測することにより薬剤が有する作用機序を解明している。上記の工程を得て、治療効果を増強する薬剤の組み合わせを予測した。本研究は、複数の薬剤を複数の治療標的分子に選択的に作用させることで、従来、有効な治療法が確立されていなかった様々な疾患に対して、新規的な薬物治療の開発が見込まれる。

既に、抗がん剤によって引き起こされる末梢神経障害や心筋炎に対して予防効果を有した薬剤や、大腸がんや肺がん、白血病といったがんの進展を抑える薬剤の組み合わせを見つけた。また、ある漢方薬は抗がん剤の作用を増強させるだけでなく、副作用を軽減することが示唆されており、治療効果と安全性の両面に対するシナジー作用を有した薬剤も見出した。このような得られた知見に基づいて、ヒトにおいての有効性と安全性を明らかにするために多施設共同臨床試験を実施することも予定している。最終的には、今まで十分に有効な治療法がなかった多様な疾患に対して、治療効果を増強する新しい薬物治療の開発を目指している。

このようにデータマイニング技術を起点としたシナジー創薬研究は、患者の薬効や副作用に関する情報を統合することで、治療効果を最大化する薬剤の組み合わせを予測し、より効率的な薬物治療を提供することが期待できる。さらに、このようなデータマイニング技術は、他の医療関連分野にも応用される可能性がある。例えば、薬剤のシナジー作用によって発症する重篤な副作用発現を予測することで、患者さんの体質に合わせた個別化医療の実現に繋げることができると考えられる。以上のように、本研究は医療業界に革新をもたらす可能性がある。シナジー創薬学を確立するためには、ビッグデータを適切に活用すること、複数の分野の知見を統合することが求められる。したがって、医学・薬学・情報学・統計学など様々な分野の専門家と連携して、本研究計画を遂行することが大切である。研究分野を超えた「シナジー創薬学」により、薬剤に新たな用途を見出すことで、患者の利益につながることを確信している。

（薬理班）

本計画研究班の合田グループは、適切な評価系を用いて、シナジー効果を有すると予測さ

れた薬剤群の効果を検証し、そのメカニズムを明らかにすることを目的にしている。

本計画研究班は、計画班 A01 (AI 班)、計画班 A02 (医療データ班) が独自に開発した手法で予測したシナジー効果を生み出す薬剤の組み合わせの効果を検証するため、まず、ヒトがんゲノム・ビッグデータなどを用いてヒト病態における網羅的な遺伝子発現変化プロファイルの解析を行い、そのデータを基に病態の遺伝子発現変化プロファイルを反映した解析モデルとして、薬剤性心筋炎、薬剤性腎障害、慢性骨髄性白血病の評価系を構築した。

計画班 A01 (AI 班) が開発したネットワーク生物学に基づいた薬剤の組み合わせ予測手法を用いた解析により、各種がん細胞に対して抗腫瘍効果を増強する可能性の高い医薬品の組み合わせの予測データが得られた。そこで、実際に予測された薬剤の組み合わせがシナジー効果を示すかどうかを私たちが構築した評価系を用いて検証した。その結果、予測されたほとんど全ての組み合わせでシナジー効果が確認された。さらに、上位に予測された薬剤の組み合わせに関して、薬剤誘発遺伝子変動を網羅的に解析したところ、それぞれの薬剤単独処置では変化が見られず、薬剤併用時のみに変動する遺伝子群を同定した。それらを詳細に解析した結果、薬剤併用によるシナジー効果に関与するパスウェイ及び標的分子を明らかにすることができた。

計画班 A02 (医療データ班) が開発した医療ビッグデータを中心とした様々なビッグデータの多層的データマイニング手法により、化学療法によって誘発される心筋炎、腎障害などに対する臨床応用可能性の高い予防薬候補のデータが得られた。そこで、それぞれの対象となる病態モデルを用いて、それぞれ予防薬候補の効果を検証し、その有効性及び作用機序を明らかにした。

今後は、薬剤の単剤および多剤併用による遺伝子・タンパク質発現プロファイルの変化が病態に及ぼす影響を解析したデータを計画班 A01 (1AI 班)、計画班 A02 (医療データ班) にフィードバックし、予測モデルの精度を向上させるための新規ヒトオミックスデータベースの構築を目指す。本研究で構築する新規ヒトオミックスデータベースの活用により、画期的な多剤併用療法が臨床応用へ繋がることが期待され、基礎的側面のみならず、臨床的にも大きなインパクトを持った成果につながると考えられる。