

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：17104

研究種目：学術変革領域研究(B)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H05796

研究課題名(和文)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

研究課題名(英文) Synergy pharmaceutical science: understanding and design of compound combination effects by integrating information, material, and life sciences

研究代表者

山西 芳裕 (Yamanishi, Yoshihiro)

九州工業大学・大学院情報工学研究院・教授

研究者番号：60437267

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,700,000円

研究成果の概要(和文)：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。近年、物質科学と生命科学の分野では、薬剤や化合物に関する様々なビッグデータが創出され、蓄積されてきた。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のための研究を行なった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで臨床研究での偶発的発見や限られた薬剤ペアに対する実験的検証に留まっていた薬剤シナジーに対し、本研究では、薬剤全ての組合せをAIで探索することで、これまでのボトルネックであった組合せ爆発の問題の解決に寄与する。薬剤シナジーは多剤併用療法という形で医療に実践されているが、その薬剤選択基準は、医師の経験知に大きく依存しているのが現状であり、疾患の種類や患者の病態に大きく依存する。本研究では、経験知に大きく基づいた従来の多剤併用療法の概念を革新し、科学的根拠に裏付けされた薬剤シナジーによる新しい医療・創薬戦略の確立に貢献する。

研究成果の概要(英文)：Chemotherapy that utilizes the synergistic effect of a combination of multiple drugs (drug synergy) has been recognized as an effective method for treatment of multifactorial diseases such as cancer and neurodegenerative diseases. In addition to enhancing the therapeutic effect, it has the advantages of reducing the amount of individual drugs and reducing the frequency of serious side effects. In recent years, in the fields of material science and life science, various big data on genes, proteins, drugs and compounds have been generated and accumulated. In this research, we advocate a new academic field called "synergy pharmaceutical science" that systematically studies drug synergies, and aim at understanding of drug synergistic effects and construction of design methods through the collaboration of information science, material science, and life science.

研究分野：バイオインフォマティクス

キーワード：シナジー創薬学 化合物相乗効果 薬剤シナジー 生体分子ネットワーク 生命システム

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

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。しかしながら、やみくもな薬剤の組合せは有害な副作用につながるため、最適な薬剤の組合せを同定する必要があるが、極めて困難である。これまでに報告されてきた薬剤シナジーは、臨床研究で偶発的に発見されたものが多く、疾患特異的な薬剤シナジーの発現メカニズムはよく分かっていない。薬剤シナジーは、薬剤群と生体分子群の相互作用によって生み出されると考えられるが、どの生体分子への作用が薬物シナジーにつながるかは不明である。

2. 研究の目的

近年、物質科学と生命科学の分野では、薬剤や化合物に関する様々なビッグデータ(ゲノム、オミックス、コンビナトリアルケミストリーなど)が創出され、蓄積されてきた。一方で、情報科学の分野では、人工知能(AI・機械学習)の技術の発展が著しい。そこで、物質・生命関連ビッグデータを有効利用し、AIで膨大な組み合わせを探索できれば、薬剤シナジーの研究において突破口となる可能性がある。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。

3. 研究の方法

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。計画研究の研究体制は、AI班、医療データ班、薬理班から構成した。

計画研究A01(AI班)では、薬剤の標的分子や新規効果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。AI班は、以下のようなメンバーで構成した。

- 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)

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。医療データ班は、以下のようなメンバーで構成した。

- 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)

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。薬理班は、以下のようなメンバーで構成した。

- 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)

総括班は、運営マネジメント、知的財産マネジメント、広報活動（シンポジウム企画等）などを行う。総括班は、以下のようなメンバーで構成した。

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）

外部アドバイザーとして、医療 AI、創薬 AI、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本領域の関連分野のトップ研究者である

- 船津公人先生（東京大学大学院工学系研究科化学システム工学専攻・教授）
- 水口賢司先生（医薬基盤・健康・栄養研究所・AI 健康・医薬研究センター・センター長）
- 浜本隆二先生（国立がん研究センター研究所・がん分子修飾制御学分野・分野長、日本メディカル AI 学会・代表理事）

に入っただき、本研究領域に対する評価・助言等を受ける。外部アドバイザーには領域会議への参加していただき、本研究プロジェクトの進行状況や成果について、評価や助言を受ける。

4. 研究成果

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。

これまで臨床研究での偶発的発見や限られた薬剤ペアに対する実験的検証に留まっていた薬剤シナジーに対し、本研究では、薬剤全ての組合せを AI で探索することで、これまでのボトルネックであった組合せ爆発の問題の解決に貢献することができる。

本研究の特色は、疾患特異的な発現異常遺伝子群と薬剤に応答する発現異常遺伝子群を考慮して薬剤シナジーを解析する点にある。薬剤シナジーは、生命システムの動的反応の結果であるため、オミックスデータの活用によって、薬剤シナジーの正確な理解や予測につながる事が期待できる。

薬剤シナジーは多剤併用療法という形で医療に実践されているが、その薬剤選択基準は、医師の経験知に大きく依存しているのが現状であり、疾患の種類や患者の病態に大きく依存する。本研究では、経験知に大きく基づいた従来の多剤併用療法の概念を革新し、科学的根拠に裏付けされた薬剤シナジーによる新しい医療・創薬戦略の確立に貢献できる。

がんや認知症など多くの難治性現代病は多因子疾患であり、単剤投与だけでは治療効果が薄いため、薬剤シナジーに基づく多剤薬物療法は切り札となる事が期待される。日本のがん罹（り）患者数は 89 万人、日本の認知症患者数は 2012 年時点で約 462 万人にも達している。本研究の成果は、難治性現代病に対する医療に貢献できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 山西芳裕 | 4. 巻 39(8) |
| 2. 論文標題 薬剤群のシナジー効果の機序を解明する | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 実験医学 | 6. 最初と最後の頁 1257-1257 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 山西芳裕 |
| 2. 発表標題 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 |
| 3. 学会等名 第10回生命医薬情報学連合大会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 山西芳裕 |
| 2. 発表標題 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 |
| 3. 学会等名 文科省科研費学術変革領域研究(B)「重水素学:重水素が示す特性の理解と活用」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（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山西芳裕 |
| 2. 発表標題 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 |
| 3. 学会等名 日本科学振興協会第1回総会・キックオフミーティング |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 山西芳裕 |
| 2. 発表標題 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 |
| 3. 学会等名 日本薬学会 第143年会（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|--|
| 学術変革領域研究（B）2020年度～2022年度「シナジー創薬学」 http://labo.bio.kyutech.ac.jp/~yamani/synergy/index.html |
|--|

| 6. 研究組織 | | |
|---------------------------|-----------------------|----|
| 氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号） | 所属研究機関・部局・職 （機関番号） | 備考 |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|