

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：20H05797

研究課題名（和文）シナジー効果を有する化合物群のAIによる探索と設計

研究課題名（英文）Search and design of compounds with synergistic effects by AI

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） 60,800,000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。本計画研究班は、シナジー効果を有する薬剤群を予測する統計手法を開発する。具体的には、以下の3段階で研究を進める。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）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）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。

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。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。

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. This research group develops statistical methods for predicting drug combinations with synergistic effects, and machine learning methods for outputting structures of new compounds with stronger effects. Specifically, the research will proceed in the following three stages. 1) Development of a method for predicting drug combinations with synergistic effects by fusion analysis of omics data. 2) Network analysis of the mechanism of drug synergy. 3) Developing methods for generating and designing chemical structures of new compounds with higher synergistic effects.

研究分野：バイオインフォマティクス

キーワード：化合物群 シナジー効果 AI 組み合わせ 最適化

## 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。

本計画研究班は、シナジー効果を有する薬剤群を予測する統計手法を開発する。具体的には、以下の3段階で研究を進める。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) 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) 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。

### 3. 研究の方法

これまでの薬剤の組み合わせに関するインシリコ手法の先行研究では、複数の薬剤の組み合わせを予測するニューラルネットワークやカーネル法などの教師付き学習に基づく機械学習手法が提案されてきた。しかしながら、対象疾患は限定的であり、予測過程はブラックボックスである。また教師付き学習アルゴリズムの場合、既知の薬剤組み合わせの情報が学習に必要であるが、学習に利用できる既知の薬剤組み合わせデータは多くなく、ほとんどの疾患で、信頼できる学習データは無い。また、学習データの薬剤ペアに化学構造的に似たものしか予測されず、当たり前の結果しか得られないという限界がある。それゆえ、創薬現場では既知の薬剤組み合わせ情報に依存しない手法(教師無し学習の枠組み)が望まれる。

本計画研究班では、上記の問題点を解決できる新しい情報技術を開発する。本研究の特色は、生体分子ネットワークのトポロジー情報を考慮し、疾患患者特異的遺伝子発現データと薬剤に応答する遺伝子発現データを融合解析して、薬剤シナジーを予測する点にある。生命は多数の生体分子が協調してシステムとして機能しており、疾患は生体分子システムの破綻状態とみなせる。薬剤シナジーは、生体分子ネットワークの動的反応の結果であるため、遺伝子発現などオミックスデータの有効活用によって従来研究の枠組みを根底から変革する独創的な研究成果が得られることが期待できる。

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。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)

### 4. 研究成果

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) 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だ。

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な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。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Kaitoh Kazuma, Yamanishi Yoshihiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Scaffold-Retained Structure Generator to Exhaustively Create Molecules in an Arbitrary Chemical Space	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Information and Modeling	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jcim.1c01130	査読の有無 有
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 -
1. 著者名 Kaitoh Kazuma, Yamanishi Yoshihiro	4. 巻 61
2. 論文標題 TRIOMPHE: Transcriptome-Based Inference and Generation of Molecules with Desired Phenotypes by Machine Learning	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Information and Modeling	6. 最初と最後の頁 4303 ~ 4320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jcim.1c00967	査読の有無 有
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 -
1. 著者名 Takeshita Jun-ichi, Toyoda Akinobu, Tani Hidenori, Endo Yasunori, Miyamoto Sadaaki	4. 巻 53
2. 論文標題 CLASSIFICATION OF CHEMICAL COMPOUNDS BASED ON THE CORRELATION BETWEEN IN VITRO GENE EXPRESSION PROFILES	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bulletin of informatics and cybernetics	6. 最初と最後の頁 1 ~ 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5109/4476055	査読の有無 有
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 -
1. 著者名 Eguchi Ryohei, Hamano Momoko, Iwata Michio, Nakamura Toru, Oki Shinya, Yamanishi Yoshihiro	4. 巻 38
2. 論文標題 TRANSDIRE: data-driven direct reprogramming by a pioneer factor-guided trans-omics approach	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioinformatics	6. 最初と最後の頁 2839 ~ 2846
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bioinformatics/btac209	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Nakamura Toru, Iwata Michio, Hamano Momoko, Eguchi Ryohei, Takeshita Jun-ichi, Yamanishi Yoshihiro	4. 巻 38
2. 論文標題 Small compound-based direct cell conversion with combinatorial optimization of pathway regulations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioinformatics	6. 最初と最後の頁 ii99 ~ ii105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bioinformatics/btac475	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwata Michio, Kosai Keisuke, Ono Yuya, Oki Shinya, Mimori Koshi, Yamanishi Yoshihiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Regulome-based characterization of drug activity across the human diseasesome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 npj Systems Biology and Applications	6. 最初と最後の頁 44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41540-022-00255-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Zou Zhaonan, Iwata Michio, Yamanishi Yoshihiro, Oki Shinya	4. 巻 23
2. 論文標題 Epigenetic landscape of drug responses revealed through large-scale ChIP-seq data analyses	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Bioinformatics	6. 最初と最後の頁 51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12859-022-04571-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishida Chinatsu, Tomonaga Taisuke, Izumi Hiroto, Wang Ke-Yong, Higashi Hidenori, Ishidao Toru, Takeshita Jun-ichi, Ono Ryohei, Sumiya Kazuki, Fujii Shota, Mochizuki Shinichi, Sakurai Kazuo, Yamasaki Kei, Yatera Kazuhiro, Morimoto Yasuo	4. 巻 19
2. 論文標題 Inflammogenic effect of polyacrylic acid in rat lung following intratracheal instillation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Particle and Fibre Toxicology	6. 最初と最後の頁 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12989-022-00448-z	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Tanigaki Shunsuke, Takeshita Jun-ichi, Itaka Shizu, Suzuki Tomomichi	4. 巻 7
2. 論文標題 Measurement Precision with Ordinal Categorical Data considering Dose-response Relationships	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Total Quality Science	6. 最初と最後の頁 31 ~ 41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.17929/tqs.7.31	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Asai Takaho, Takeshita Jun-ichi, Shimizu Yuki, Tochikubo Yoshihiro, Shizu Ryota, Hosaka Takuomi, Kanno Yuichiro, Yoshinari Kouichi	4. 巻 157
2. 論文標題 Chemical characterization of anemia-inducing aniline-related substances and their application to the construction of a decision tree-based anemia prediction model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Food and Chemical Toxicology	6. 最初と最後の頁 112548 ~ 112548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.fct.2021.112548	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Shimizu Yuki, Sasaki Takamitsu, Takeshita Jun-ichi, Watanabe Michiko, Shizu Ryota, Hosaka Takuomi, Yoshinari Kouichi	4. 巻 16
2. 論文標題 Identification of average molecular weight (AMW) as a useful chemical descriptor to discriminate liver injury-inducing drugs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0253855
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0253855	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu Yuki, Sasaki Takamitsu, Yonekawa Eri, Yamazaki Hirokazu, Ogura Rui, Watanabe Michiko, Hosaka Takuomi, Shizu Ryota, Takeshita Jun-ichi, Yoshinari Kouichi	4. 巻 46
2. 論文標題 Association of CYP1A1 and CYP1B1 inhibition in <i>in vitro</i> assays with drug-induced liver injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Toxicological Sciences	6. 最初と最後の頁 167 ~ 176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2131/jts.46.167	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Nishida Chinatsu, Izumi Hiroto, Tomonaga Taisuke, Takeshita Jun-ichi, Wang Ke-Yong, Yamasaki Kei, Yatera Kazuhiro, Morimoto Yasuo	4. 巻 10
2. 論文標題 Predictive Biomarkers for the Ranking of Pulmonary Toxicity of Nanomaterials	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nanomaterials	6. 最初と最後の頁 2032 ~ 2032
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nano10102032	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Nonaka Hiroshi, Mino Takeharu, Sakamoto Seiji, Oh Jae Hoon, Watanabe Yu, Ishikawa Mamoru, Tsushima Akihiro, Amaike Kazuma, Kiyonaka Shigeki, Tamura Tomonori, Radu Aricescu A., Kakegawa Wataru, Miura Eriko, Yuzaki Michisuke, Hamachi Itaru	4. 巻 9
2. 論文標題 Revisiting PFA-mediated tissue fixation chemistry: FixEL enables trapping of small molecules in the brain to visualize their distribution changes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chem	6. 最初と最後の頁 523 ~ 540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chempr.2022.11.005	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Ueda Ayaka, Aihara Yusuke, Sato Shinya, Kano Keiko, Mishiro-Sato Emi, Kitano Hiroyuki, Sato Ayato, Fujimoto Kazuhiro J., Yanai Takeshi, Amaike Kazuma, Kinoshita Toshinori, Itami Kenichiro	4. 巻 18
2. 論文標題 Discovery of 2,6-Dihalopurines as Stomata Opening Inhibitors: Implication of an LRX-Mediated H <sup>+</sup> -ATPase Phosphorylation Pathway	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ACS Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 347 ~ 355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscchembio.2c00771	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Ueda Ayaka, Amaike Kazuma, Shirovani Yoko, Warstat Robin, Ito Hideto, Choi Jae-Hoon, Kawagishi Hirokazu, Itami Kenichiro	4. 巻 0
2. 論文標題 C <sup>7</sup> H arylation enables synthesis of imidazole-4-carboxamide (ICA) based fairy chemicals with plant growth-promoting activity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Canadian Journal of Chemistry	6. 最初と最後の頁 256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1139/cjc-2022-0256	査読の有無 有
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 -



1. 著者名 Fujiki Shusei, Amaike Kazuma, Yagi Akiko, Itami Kenichiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Synthesis, properties, and material hybridization of bare aromatic polymers enabled by dendrimer support	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-33100-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kolarski Du?an, Miller Simon, Oshima Tsuyoshi, Nagai Yoshiko, Aoki Yugo, Kobauri Piermichele, Srivastava Ashutosh, Sugiyama Akiko, Amaike Kazuma, Sato Ayato, Tama Florence, Szymanski Wiktor, Feringa Ben L., Itami Kenichiro, Hirota Tsuyoshi	4. 巻 143
2. 論文標題 Photopharmacological Manipulation of Mammalian CRY1 for Regulation of the Circadian Clock	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 2078 ~ 2087
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c12280	査読の有無 有
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25件 (うち招待講演 19件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 山西芳裕
2. 発表標題 AIによるデータ駆動型創薬と分子設計
3. 学会等名 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」(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山西芳裕
2. 発表標題 AIによるデータ駆動型研究が拓く医薬品・食品開発
3. 学会等名 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(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山西芳裕
2. 発表標題 in silico解析 (BD/機械学習) をつかった創薬/ドラッグリポジショニング
3. 学会等名 サイエンス&テクノロジーセミナー (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山西芳裕
2. 発表標題 AIによるデータ駆動型研究が拓く創薬と医療
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会, Symposia「AIによる創薬・診断の強化」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山西芳裕
2. 発表標題 機械学習によるデータ駆動型研究が拓くヘルスケア
3. 学会等名 第10回生命医薬情報学連合大会, ワークショップ「人工知能と生命誌に基づく生命医科学のためのバイオインフォマティクス」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山西芳裕
2. 発表標題 AI創薬開発 - データ駆動型創薬の最新技術動向と今後の展望
3. 学会等名 情報機構セミナー (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山西芳裕
2. 発表標題 AIによるデータ駆動型研究が拓く創薬と医療
3. 学会等名 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」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 濱野桃子, 中村透, 岩田通夫, 江口凌平, 竹下潤一, 山西芳裕
2. 発表標題 ダイレクト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
3. 学会等名 第22回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山西芳裕
2. 発表標題 AIによるデータ駆動型研究が拓く創薬と医療
3. 学会等名 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」(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山西芳裕
2. 発表標題 AIによるデータ駆動型研究が拓く創薬と医療
3. 学会等名 日本動物実験代替法学会第35 回大会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山西芳裕
2. 発表標題 AIによるデータ駆動型研究が拓く創薬と医療
3. 学会等名 日本薬物動態学会 第37回年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Midori Iida, Yurika Kuniki, Kenta Yagi, Mitsuhiro Goda, Satoko Namba, Jun-ichi Takeshita, Ryusuke Sawada, Michio Iwata, Yoshito Zamami, Keisuke Ishizawa, and Yoshihiro Yamanishi
2. 発表標題 Developing a network-based combination therapy approach for complex diseases
3. 学会等名 情報計算法学生物学会 (CBI学会) 2022年大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山西芳裕
2. 発表標題 AIによるデータ駆動型創薬と医療
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山西芳裕
2. 発表標題 AIによるデータ駆動型研究が拓く創薬と医療
3. 学会等名 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」 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山西芳裕
2. 発表標題 AIによるデータ駆動型研究が拓く創薬と医療
3. 学会等名 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』（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 島田祐樹, 江副晃洋, 澤田隆介, 柴田友和, 門脇真, 山西芳裕
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第39回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuki Shimada, Akihiro Ezoe, Ryusuke Sawada, Tomokazu Shibata, Makoto Kadowaki, and Yoshihiro Yamanishi
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第11回生命医薬情報学連合大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yamanishi, Y.
2. 発表標題 Data-driven drug discovery and molecular design by machine learning
3. 学会等名 Inserm/JSPS joint seminar on artificial intelligence and big data approaches in precision medicine and health science (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yamanishi, Y.
2. 発表標題 Data-driven drug discovery and molecular design by machine learning
3. 学会等名 The 7th Autumn School of Chemoinformatics in Nara 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Toru Nakamura, Michio Iwata, Momoko Hamano, Ryohei Eguchi, Jun-ichi Takeshita, and Yoshihiro Yamanishi
2. 発表標題 small compound-based direct cell conversion with combinatorial optimization of pathway regulations
3. 学会等名 The 21st European Conference on Computational Biology (ECCB2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yamanishi, Y.
2. 発表標題 Data-driven drug discovery and healthcare by machine learning
3. 学会等名 The Eighteenth International Conference on Intelligent Computing (ICIC2022) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Li, C., Yamanaka, C., Kaitoh, K. and Yamanishi, Y.
2. 発表標題 Transformer-Based Objective-Reinforced Generative Adversarial Network to Generate Desired Molecules
3. 学会等名 The 31st International Joint Conference on Artificial Intelligence and the 25th European Conference on Artificial Intelligence (IJCAI-ECAI 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 竹下潤一
2. 発表標題 有害性評価の合理化に向けた数理科学の役割と応用
3. 学会等名 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（招待講演）」
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹下潤一
2. 発表標題 安全性評価への数理科学的手法の応用
3. 学会等名 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）」（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹下潤一
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第10回生命医薬情報学連合大会（IIBMP2021）（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究分担者	天池 一真  (Amaike Kazuma)  (00866600)	名古屋大学・物質科学国際研究センター・助教    (13901)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	竹下 潤一  (Takeshita Jun-ichi)  (60574390)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・エネルギー・環境領域・主任研究員    (82626)	
研究分担者	味八木 茂  (Miyaki Shigeru)  (10392490)	広島大学・病院（医）・講師    (15401)	

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