

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 26 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K14980

研究課題名（和文）データ駆動型ドラッグリポジショニングによる既存薬の抗がん作用の発見

研究課題名（英文）Discovery of anti-cancer effects of existing drugs by data-driven drug repositioning

研究代表者

山西 芳裕 (Yamanishi, Yoshihiro)

九州大学・生体防御医学研究所・准教授

研究者番号：60437267

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、薬物、遺伝子、タンパク質、疾患に関する大規模データを基づき、がんに対するドラッグリポジショニング（既存薬の新しい効能を発見し別の疾患に対する治療薬として開発する創薬戦略）の手法を開発した。様々ながんに対する薬物の抗がん作用をインシリコ予測し、ウェット実験で予測結果の妥当性を検証した。実際にいくつかの薬物に対して、がん治療標的分子との相互作用を介した抗がん作用を確認することができた。

研究成果の概要（英文）：In this study, we developed a method of drug repositioning for cancer (a drug discovery strategy to identify new effects of existing drugs for treatment of other diseases) based on large-scale data on drugs, genes, proteins and diseases. We performed a computational prediction of anticancer effects of drugs against various cancers, and investigate the prediction result by wet-lab experiment. We were able to confirm the validity of the predicted anticancer effects of some drugs through interaction with cancer therapeutic target molecules.

研究分野：バイオインフォマティクス

キーワード：インシリコ創薬 既存薬再開発 適応拡大 がん

1. 研究開始当初の背景

(1) 最近、承認される新薬の数が減っており、特にがんなどの難治性疾患の新薬開発が低迷している。そのような新薬開発の行き詰まりを打開する創薬戦略として、既存薬の新しい効能を発見し別の疾患に対する治療薬として再開発するドラッグリポジショニング（ドラッグリパーバシング、ドラッグリプロファイリング）が注目を浴びている。

(2) ドラッグリポジショニングでは、ヒトでの安全性、体内動態、化合物の製造法、臨床薬理に関する情報を再利用できるため、いくつかの開発行程をスキップでき、高速で低コストな創薬が可能になる。以下の図は、従来の新薬開発との大まかな行程の違いを示す。

従来	ドラッグリポジショニング
1. ターゲット分子の同定	1. ターゲット分子の同定
2. 大規模化合物スクリーニング	2. 既存薬スクリーニング
3. 化合物の構造最適化	3. 化合物の構造最適化
4. 薬物動態試験	4. 薬物動態試験
5. 非臨床試験	5. 非臨床試験
6. 第1相臨床試験(安全性の検証)	6. 第1相臨床試験(安全性の検証)
7. 第2、3相臨床試験(効果の検証)	7. 第2、3相臨床試験(効果の検証)
8. 申請	8. 申請

スキップ

(3) 近年の生命科学では、ヒトの全ての遺伝子やタンパク質に関するオミックスデータ（ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム、フェノーム、ディジェノームなど）や、膨大な低分子化合物および薬物に関する生理活性情報や膨大な薬物応答遺伝子発現情報も蓄積されつつある。そのようなビッグデータはドラッグリポジショニング研究にも有用であるが、そのためのインシリコ手法などの情報基盤技術は整備されておらず、創薬の現場でドラッグリポジショニングを推進するときのボトルネックになっている。

2. 研究の目的

(1) がんは日本において死亡原因の第1位であり、現在は、がんに罹患する生涯リスクは約50%となっている。しかしながら、通常の抗がん剤は重篤な副作用が深刻な問題となっている。

(2) 本研究プロジェクトでは、薬物、遺伝子、タンパク質、疾患に関する大量のデータを有効活用し、がんに対するデータ駆動型ドラッグリポジショニングの手法を提案する。ドライ研究とウェット研究を連携して取り組むことによって、がん治療のための臨床試験に有望な既存薬を同定することを目指す。

3. 研究の方法

(1) 薬物、遺伝子、タンパク質、疾患に関する様々な情報は、インターネットや文献、データベース (DB) に分散して存在するため、それらを適時収集して整備する。

(2) それらのビッグデータを基に、薬物の情報（副作用報告、薬物応答遺伝子発現変化、標的タンパク質など）と疾患の情報（病因遺伝子、環境因子、マーカーなど）を融合して、薬物・疾患ペアの特徴をプロファイルで表した。

(3) 薬物・疾患間の関連の有無を予測する統計モデルを実装した。高次元データに有効な機械学習の分類器を薬物・疾患ペアのプロファイルに適用し、薬物の疾患への効能を予測した。

(4) 薬物応答の遺伝子発現プロファイルを解析し、薬物の標的タンパク質やパスウェイへの影響を評価した。細胞間の遺伝子発現パターンのはらつきを考慮し、細胞の特異性を予測モデルに取り入れた。

(5) 最後に、様々なヒト由来ガン細胞株を用いたウェット実験で、インシリコ予測した薬物の抗がん作用の妥当性を確認した。

4. 研究成果

(1) 提案手法を日本や欧米で承認されている薬物に適用し、肺がん、前立腺がん、血液がんなど様々ながんに対する薬物の抗がん作用をインシリコ予測し、複数の生物学的考察を基に実験で検証するための薬物を選択した。クロスバリデーションなどのシミュレーションで性能評価した結果、既存の手法よりも予測精度や網羅性が高いことが確認できた。

(2) 新規予測結果のいくつかで、既知のがん治療標的分子に対する相互作用や抗がん効果を、ウェット実験で確認することができた。例えば、フェノチアジンがアンドロゲン受容体を阻害することを予測し、十分な阻害作用が *in vitro* で確認できたので、前立腺がんへの有効性が期待できる。他の難治性がんに対する有効性を持つ薬物をいくつか発見でき、現在、詳細を検証中である。

(3) これまでの研究成果について、国際学術雑誌への論文発表を2件、国内学会での口頭発表を4件行った。

(4) 今後は、薬物に関するケミカル情報・薬理作用情報、化合物・タンパク質間相互作用情報、疾患に関するパスウェイ情報・病原遺伝子情報・環境因子情報・診断マーカー情報などの医薬ビッグデータを融合解析し、薬物の新規効能を予測するためのインシリコ手法の開発を行いたい。

(5) 開発した技術や解析結果を学内外の実験系・臨床系研究室に提供し、がん、免疫系疾患、神経変性疾患など様々な疾患の専門家

と共同研究を進めて行きたい。製薬会社などの企業との共同研究も積極的に行い、成果をいち早く社会へ還元することを目指す。

(6) 近年、アカデミア創薬を推進する動きがあるが、安全性、体内動態、化合物合成などの問題を大学内の技術だけで解決するのは極めて困難である。本研究の創薬戦略であるドラッグリポジショニングは、それらの問題をクリアした状態から始めるのでアカデミア創薬に適しており、本研究で得られた知見や技術はアカデミア創薬の発展に貢献することが期待できる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

- ① Iwata, M., Sawada, R., Iwata, H., Kotera, M., and Yamanishi, Y., "Elucidating the modes of action for bioactive compounds in a cell-specific manner by large-scale chemically-induced transcriptomics", *Scientific Reports*, 7:40164, 2017. doi: 10.1038/srep40164 (査読有)
- ② Sawada, R., Iwata, H., Mizutani, S., and Yamanishi, Y., "Target-based drug repositioning using large-scale chemical-protein interactome data", *Journal of Chemical Information and Modeling*, 55(12), 2717-2730, 2015. doi: 10.1021/acs.jcim.5b00330 (査読有)

[学会発表] (計 4 件)

- ① 山西芳裕, "データ駆動型ドラッグリポジショニングによるシステム創薬", 日本バイオインフォマティクス学会 (JSBi) 九州地域部会セミナー, 下関, 3/10-11, 2017.
- ② Iwata, M., Sawada, R., Kotera, M., and Yamanishi, Y., "Pathway-based drug discovery and repositioning by large-scale chemically-induced transcriptomics", 情報計算法学生物学学会 2016 年大会, 東京, 10/25-10/27, 2016.
- ③ 岩田通夫, 澤田隆介, 小寺正明, 山西芳裕, "パスウェイ情報と化合物応答トランスクリプトーム解析によるドラッグリポジショニング: 計算機的予測と実験的検証", 第 5 回生命医薬情報学連合大会, 東京, 9/29-10/1, 2016.

- ④ 山西芳裕, "医薬ビッグデータに基づくインシリコ創薬: がんへのドラッグリポジショニング", 第 2 回次世代がんインフォマティクス研究会, 岡山, 9/11, 2015.

[図書] (計 2 件)

- ① 山西芳裕, "データ駆動型の創薬～統計的手法を用いて", *実験医学*, 35(5), 増刊号, 231-234, 2017.
- ② 山西芳裕, "ビッグデータに基づくインシリコ DR スクリーニング", *実験医学*, 33(11), 7月号, 1824-1828, 2015.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

- ① 本研究プロジェクトに関する研究内容紹介
http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/lab/systemcohort/research_J.html

アウトリーチ活動情報

- ② 山西芳裕, "AI 創薬の革新: 低コスト・低リスクで迅速な新薬開発に向けてバイオインフォマティクス 山西芳裕氏インタビュー", *SYNODOS*, 3/14, 2017.
<http://synodos.jp/science/19128>
- ③ 山西芳裕, "コンピュータでくすりをつくる?! 見つける?!", 日本科学未来館サイエンティスト・クエスト—あなたと考えるあたらしい科学とくらし, 東京, 9/17, 2016.

<http://www.miraikan.jst.go.jp/event/1608191620402.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山西 芳裕 (YAMANISHI, Yoshihiro)
九州大学・生体防御医学研究所・准教授
研究者番号：60437267

(2) 研究分担者

谷 憲三朗 (TANI, Kenzaburo)
東京大学・医科学研究所・特任教授
研究者番号：00183864

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()