

平成 30 年 6 月 6 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26460857

研究課題名(和文) オントロジーを用いた薬物有害事象の薬力学的機序の推論手法に関する研究

研究課題名(英文) Development of a Reasoning System for Pharmacodynamic Mechanism of Adverse Drug Reaction Based on Ontology

研究代表者

今井 健 (Imai, Takeshi)

東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・准教授

研究者番号：90401075

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：薬物有害事象の薬力学的機序の推論手法の開発を目的とした。そのため、(1) 薬物分子、薬物標的、結果として起こる生理学的状態との間の因果連鎖パスを収集し、薬効薬理オントロジーを構築した。(2) またこれを探索し排尿関連障害から被疑薬とその想定機序を導出するシステムを開発した。(3) さらに導出された結果と薬剤添付文章中の記述、副作用の症例データベースとを比較することでシステムの有効性を検証した。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to develop a reasoning system for pharmacodynamic mechanism of adverse drug reaction. We first developed pharmacodynamics ontology which represents causal chains between drug, target, and physiological states. Then we constructed a reasoning system for pharmacodynamic mechanism of adverse drug reaction related to dysuria by traversing the ontology. We also evaluated the system by comparing the inferred results with the known adverse events derived from the drug package inserts and the actual adverse event cases.

研究分野：医療情報学

キーワード：オントロジー 知識推論 薬物有害事象 薬力学

1. 研究開始当初の背景

近年、バイオインフォマティクスの発展とともに、薬剤に関する遺伝子関連情報などの基礎データ並びに有害事象等の臨床データが電子的に提供されるようになってきた。これらを統合的に取り扱い、薬物が生体にどのような影響を及ぼすかの機序を計算機により探索し、一連の薬理的機序(因果連鎖)を取得し、その知識を臨床で活用する手法の開発が求められている。例えば薬剤とその服薬後の有害事象の疑いに対し、膨大なデータベースから両者をつなぐ薬力学的機序の情報を探索し提示するシステムは、副作用か否かの判断、他剤への変更の検討、あるいは多剤投与時の薬物間相互作用の検討、などにおいて非常に有用であるが、未だに実現されていない。このようなシステムを構築するためには薬効薬理に関する知識基盤の整備が必須であるが、上記推論に必要な知識を全て一から収集するには膨大なコストがかかる。そこで、近年整備されてきた薬剤関連データベース、臨床情報データベースを再利用し、効率的にこれを実現する手法の開発が求められている。

これまで DrugBank, KEGG(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes), PharmGKB など様々な薬剤情報データベースが作成されてきているが、有害事象の機序推論に利用するためにはいくつかの問題があった。a) 遺伝子関連情報が中心で薬効薬理に関する情報記述が少ないこと、b) 記述されていても自然言語記述がほとんどであり、そのままでは計算機による推論処理に利用できないこと、c) 薬効薬理知識を構成する「単一薬物分子集合体・ターゲットとなる情報伝達過程・薬理作用・体内に起こる生理学的状態連鎖」といった各種の構成要素間の関係性が形式的に記述されていないこと、d) 医学的に解明されていない部分が多く、最新の研究成果に基づいて情報が頻繁にアップデートされること、である。

これらの問題のうち d)はこの分野の特性であるため解決が難しいが、a)については薬効薬理の知識を追加することで解決可能である。また b),c)についてはこれまで困難であった計算機推論での利用を可能とするため、知識の構造化形式の1つとしてオントロジー(概念間の関係を計算機処理可能な形式で記述したデータベース)を用いる方式が近年注目されている。既に申請者はこれまで厚生労働省受託研究開発事業「医療情報システムのための医療情報知識基盤研究開発事業(H19-21, H22-24, H25-27)」に参画し、我が国における臨床医学オントロジーの開発研究を行ってきた。この経験から先行研究の欠点を克服するために、本課題においてもオントロジー工学に基づいた知識記述フレームワークが不可欠である、との着想に至った。

2. 研究の目的

以上のような背景のもと、本研究では薬効

薬理オントロジーを用いた薬物有害事象の薬力学的機序の推論手法の開発を目指す。具体的には以下の3つを目標とした。但し、薬力学的機序に焦点を当て、薬物動態学的機序は対象外とした。

(1) 薬効薬理オントロジーの開発

国内で販売されている約 800 程度の薬剤に関し、a)既存の薬剤データベース・臨床医学オントロジーに含まれる薬効薬理の機序に関する知識、並びに b)専門書および医療用医薬品の薬剤添付文書から人手で抽出された薬効薬理知識を合わせ、薬効薬理オントロジーを開発する。これは薬物、それに含まれる単一薬物分子集合体、それらターゲットとする分子レベルの情報伝達過程、その作用の結果引き起こされる生理学的状態(とその連鎖)、並びにそれらの間の薬力学的機序(因果関係)を含む。

(2) 薬剤有害事象の機序推論システムの開発

(1)で開発したオントロジーを用いて、入力された薬剤と副作用からそれらの薬理学的機序を説明し得る因果連鎖を、後ろ向き推論処理により導出するシステムを開発する。

(3) 上記手法の有効性の検証

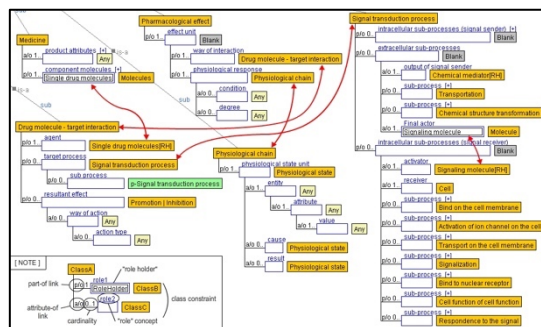
副作用の症例情報から作成した評価用データを用いて、(2)で開発したシステムを副作用に対する機序説明能力の観点から評価し、本手法の有効性を検証する。

3. 研究の方法

(1) 薬効薬理オントロジーの構築

まず、本研究で対象とする薬効薬理知識を構造化して収集するための基盤とし、薬効薬理オントロジーのフレームワークを構築した。図1にその一部を示す。単一の「薬物分子集合体」は、ターゲットとなる「情報伝達過程」

(例：膀胱におけるアドレナリンβ2受容体での結合の促進)と関連を持ち、その結果の薬理作用として、「生理学的状態」(例：膀胱の平滑筋弛緩状態)と関連づけられる。また、生理学的状態は、因果連鎖により他の生理学的状態(例：膀胱から尿道への尿流量減少)へと次々に関連づけられる、という構造になっている。この連鎖を計算機が辿ることによって、薬物分子から最終的な副作用となる生理学的状態へ到達することが可能となる。このフレームワークに則り、既存の薬剤情報データベースからインスタンス知識を追加した。



(図1: 薬効薬理オントロジーのフレームワーク (一部))

(2) 対象領域の絞り込みと知識の抽出

本研究では、知識を収集するための対象領域として、高齢者の合併症増加により、多剤投与で問題となることが多い排尿障害に関する領域を対象とした。例えば、抗コリン作用の一つである気管支平滑筋弛緩作用は喘息治療に使われるが、膀胱平滑筋弛緩作用を併せ持つため排尿障害の治療にも使用される。そのため、喘息の治療に用いた場合には膀胱での有害事象となる可能性がある。薬物分子から薬物標的(ターゲット)へのパスは、既存の薬剤情報データベースである DrugBank から収集し、薬物標的から結果として得られる生理学的状態へのパスは専門書(グッドマンギルマン薬理学・NEW 薬理学)並びに薬剤添付文章から研究協力者の協力を得て抽出し、薬効薬理オントロジーへインスタンス知識として追加した。

(3) 生理学的状態連鎖知識の拡充

(2)の過程において、既存のデータベースでは生理学的状態から他の生理学的状態の因果連鎖知識が不足しており、最終的な有害事象を示す生理学的状態へ辿り着くまでの連鎖情報が十分に得られないことが判明した。そこで、本研究では以下の2つの側面から、これに関する情報を追加することとした。

A) 人体の解剖構造学的性質に基づいた連鎖知識の拡充

排尿関連の異常に関連する生理学的な状態連鎖には、解剖構造的性質に基づくメカニズムが多く含まれる。例えば、膀胱の平滑筋が弛緩することにより、膀胱を構成する内壁への外部からの圧力が減少し、膀胱の内壁の内圧が減少した結果、膀胱から尿道への尿流量が減少し、膀胱(の残)尿量の増加を来し、最終的に残尿、尿閉へ至る、という過程である。本研究では、全身に広く存在する平滑筋に注目し、この収縮・弛緩によって引き起こされる状態連鎖を汎用的に自動生成し、薬効薬理オントロジーに追加する手法の開発を研究協力者の協力を得て行った。解剖構造物のクラスとして、円状構造物、管状構造物(伸展能あり/なし)、袋状構造物を定め、それぞれに応じて、平滑筋の収縮・弛緩から、構造物の内圧の変化、保持容量の変化、接続先構造物への流量変化がどう起こるか、という状態連鎖知識を生成するルールテンプレートを作成した。また尿を運ぶために構造物を伸縮させる平滑筋を持つ中空性構造物である「膀胱、膀胱頸、尿管」を対象としてルールテンプレートを元に、状態連鎖知識を自動生成して追加した。

B) 既存の臨床医学オントロジーからの知識拡充

排尿関連の異常には上記A)のような解剖構造的な機序以外にも腎疾患における生理学的機序も考えられる。そこで、研究代表者がこれまで参画し構築してきた臨床医学オントロ

ジーの成果から、慢性腎臓病(CKD)の病態連鎖知識を抽出・修正し、推論のための状態連鎖知識として薬効薬理オントロジーへ追加した。

また、これらA), B)を(2)で抽出した知識と合わせ、薬物分子から薬物標的への作用、さらには結果として得られる生理学的状態とその後起こる連鎖を一連のネットワークとして統合した。

(4) 薬物有害事象の機序推論システムと評価

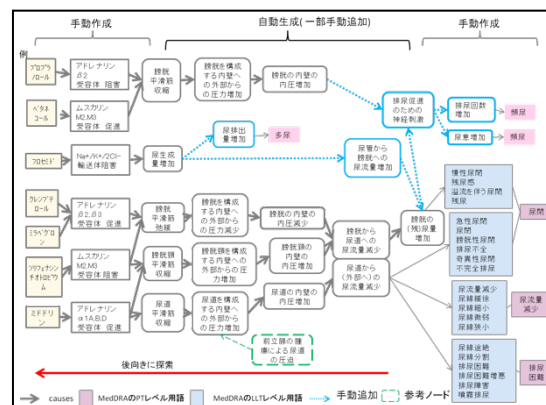
上記で作成した薬効薬理オントロジーで記述された、薬物分子から生理学的状態へ至る因果連鎖ネットワークに対し、与えられた検索ワード(薬物有害事象)から、因果連鎖を後ろ向きに探索し、被疑薬となる薬剤(一般名)クラスとそこまでのパスを導出するシステムを構築した。グラフデータベースエンジンは Neo4j (<https://neo4j.com/>) を用いた。

また、排尿関連障害(尿閉、無尿、頻尿、尿量減少など)を対象とし、これを入力キーワードとした際の被疑薬とその可能性のある機序パスを導出する実験を行った。また薬剤添付文章に記載があるか、無かったとしても自発的な副作用報告に存在した場合に、その想定される機序を適切に導出できるかという点から検証を行った。尚、本システムではCKDの生理学的状態連鎖知識を含めているため、排尿関連障害に限定されてはならず、CKD関連の症状(例:高K血症、浮腫、蛋白尿など)を入力キーワードとして探索をすることも可能である。

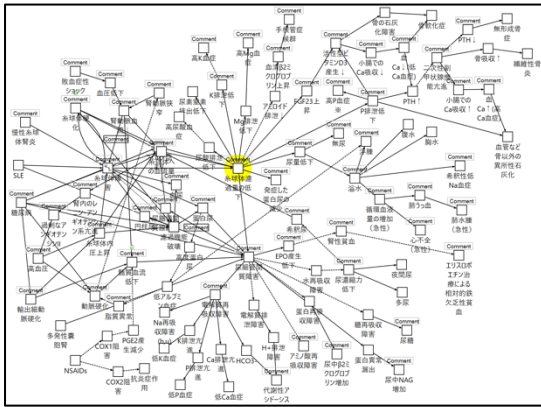
4. 研究成果

(1) 薬効薬理オントロジー

構築された薬効薬理オントロジーは、Drugbank、並びに専門薬理書等から抽出された薬物分子→薬物標的のパス 430、また薬物標的→生理学的状態のパス 52、解剖構造学的性質に基づいた連鎖パス 58、CKDの生理学的状態連鎖パス 92 から構成されている。図2にこのうち解剖構造学的性質に基づいて生成されたパスの一部を、また図3に追加されたCKDの生理学的状態連鎖パスを示す。



(図2: 解剖構造学的性質による生成パス例)



(図3: CKD オントロジーからの連鎖パス)

「腎血管におけるアドレナリンβ2受容体での結合の促進」のような標的を持たない薬物分子(例: カリウム製剤、カルシウム製剤、リン製剤など)については、図3中の異常状態(例: 血中カルシウム上昇など)に対し、直接因果連鎖パスが張られている。

(2) 薬剤有害事象の機序推論システムと評価
構築した機序推論システムによって、排尿関連障害(尿閉、無尿、頻尿、多尿、尿量減少、排尿困難など)を入力キーワードとした際、全てのケースにおいて被疑薬とその可能性のある機序パスが導出できることを確認した。また、本研究で対象とした対象薬剤838件の中で、排尿関連障害から被疑薬として導出された薬物分子は60件であった。添付文書に排尿関連障害を引き起こすという記載がある薬剤186件の中でシステムが導出できたのは32件であった。

次に、システムが導出した被疑薬と実際に発生した副作用事例との比較を行った。医薬品医療機器総合機構(PMDA)が提供する副作用自発報告データベース(JADER)から、排尿関連障害の被疑薬とされているものを242件抽出した。このうち、本システムで導出できた薬剤は31件であり、その中で薬剤添付文書に当該副作用の記載が無かった薬剤が9種存在した(サルメテロールキシナホ酸塩、ナファゾリン硝酸塩、サルブタモール硫酸塩、プロカテロール塩酸塩水和物、インダカテロールマレイン酸塩、ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物、ドブタミン、プロモクリプチンメシル酸塩、リトドリン塩酸塩)。

これらはいずれも排尿に関する作用が主作用ではない薬剤であるが、機序から可能性が否定できないものであった。

例えば、解剖学的性質に基づいた機序推論の例としては、

[ナファゾリン硝酸塩] → 膀胱頸におけるアドレナリンα1A受容体での結合の促進 → 膀胱頸平滑筋収縮 → 膀胱頸の内壁の内圧増加 → 膀胱から尿道への尿流量減少 → 膀胱の(残)尿量増加 → [尿閉]

など5つの薬剤が存在した。

一方、CKD病態連鎖を経由する機序は9件全てについて導出された。また排尿関連障害に限定せず、その他の腎疾患由来の症状所見についても導出が可能であった。例えば、リトドリン塩酸塩については尿量減少以外にも、JADERにおいて血中クレアチニン増加、血中尿素増加、代謝性アシドーシス、腎機能障害、血尿など腎疾患由来の副作用が報告されていたが、これらについても全てCKD病態連鎖を用いて機序が導出された。例としては

[リトドリン塩酸塩] → 腎血管におけるアドレナリンβ2受容体での結合の促進 → 腎血管の血管収縮状態 → 血圧上昇 → 糸球体内圧上昇 → 糸球体障害 → 糸球体濾過量の低下 → {[尿量減少] or [血中クレアチニン増加]}

などである。

(3) 成果の位置付け・今後の展望

現在、医学医療におけるAI関連技術の応用研究が各分野で進められているが、既存の医学知識を構造化して集積しこれを活用することで、「導出結果に対する説明を提供する」能力は医療従事者に対する計算機による支援という観点から、非常に重要な要素である。薬物有害事象から、被疑薬と生体内での状態連鎖に基づいた機序を導出する本システムは、説明能力を伴った仮説形成支援の点で有用であると考えられる。特に、本研究の機序導出システムにより、自発報告(JADER)で報告があるが医薬品添付文書には副作用・注意の記載がない薬剤についても、可能性が否定できない機序が導出されたことより、実際の有害事象発生時での活用可能性が示唆された。提案手法は、事例の蓄積が不足している特に頻度が少ない事象に対して仮説を提示する際に有用であると考えられ、本研究の大きな特徴である。

一方で、一般に知識基盤を活用するシステムにとって、知識収集・生成は多大な人手コストを要するため、この効率化が最大の課題である。本研究は既存の構造化医学知識を、目的に応じたフレームワーク(薬効薬理オントロジー)にて再編し、統合利用することでこの効率化を測ると共に、解剖学的性質の利用により生理学的状態連鎖知識を自動生成する点がもう1つの大きな特徴である。生理学的状態連鎖の知識は、生体での実験が困難であるため収集が難しいが、同様の手法を他の平滑筋を持つ中空性構造物である血管、気管支、消化管などへ適用することにより、さらなる知識生成の効率化に寄与すると考えられる。

本研究では排尿関連障害あるいは関連して追加した腎疾患由来の症状所見を対象としたが、今後対象領域を拡充することで、さらなる可用性の向上が期待できる。特にグラフ形式での知識データベースは知識の追加により

乗算的に探索可能パスが増加するため、今後さらなる知識の拡充や遺伝子関連情報などとの連携により、導出される被疑薬数の大幅な増加が期待される。その一方で導出される被疑薬と機序の信頼性向上に向けては、本研究で対象としなかった薬物動態知識との連携が重要と考えられ、今後の課題である。

将来的な臨床的な活用として大規模臨床データベースとの連携による副作用の早期発見、また疾患オントロジーとのさらなる統合によるドラッグ・リポジショニングへの応用が考えられる。本研究成果である薬効薬理オントロジーは今後他の知識ベースとのさらなる連携の推進により、薬物有害事象の被疑薬導出のための知識基盤として発展が期待されるものである。尚、本研究成果については現在論文投稿中である。

<引用文献>

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 2 件)

- ① 今井 健, 臨床医学オントロジーの現状と利活用に向けた展望. 第3回医療情報学会・人工知能学会 AIM 合同研究会, 2017.
- ② 今井 健, 林亜紀, 桜井亮太, Xiaojun Ma, 篠原恵美子, 古崎晃司, 大江和彦. 臨床医学オントロジーにおける異常状態と診療情報との自動マッピングに向けた基礎的検討. 第30回人工知能学会全国大会, 2016.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

今井 健 (Imai, Takeshi)

東京大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号: 90401075

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

早川 雅代 (Hayakawa, Masayo)

国立がん研究センター・がん情報提供部

大江 和彦 (Ohe, Kazuhiko)

東京大学・大学院医学系研究科・教授