

創薬支援推進事業「創薬支援インフォマティクスシステム構築」

研究課題評価

平成 29 年度実施 中間評価報告書

平成 29 年 11 月

創薬支援インフォマティクスシステム構築事業

研究課題評価委員会

— 目次 —

1. 事業の概要
2. 評価の概要
3. 各研究課題の評価結果

## 1. 事業の概要

本事業では創薬支援のための基盤強化を図るため、医薬品や化合物に関する情報を格納した統合型データベースを構築し、新規化合物の代謝、毒性、薬効領域等を予測する多元的構造活性相関の手法を開発し、創薬支援に活用することを目的としている。平成 27 年度から 5 カ年の計画で実施しており、本年度から企業連携により、膨大かつ貴重な企業データを取り組んだ実用的なシステムの構築に取り組んでいる。

## 2. 評価の概要

平成 27 年度に開始された「創薬支援インフォマティクスシステム構築事業」について、平成 29 年度に課題評価を実施した。研究課題評価実施要綱に基づき委員会を設置し、各研究課題の進捗状況・成果等を把握し、これを基に適切な予算配分や研究の見直し、中断・中止を含めた研究変更の要否の確認等を実施することを目的に、評価を実施した。

本評価報告書は、以下の 3 課題について評価結果を取りまとめたものである。

No.	研究課題名	分担研究者（研究代表者は◎）
1	多階層データの統合モデリングによる薬物動態予測システムの構築	◎水口賢司（医薬基盤・健康・栄養研究所） 泰地 真弘人（理化学研究所） 大澤匡範（慶應義塾大学）
2	インフォマティクスとシミュレーションを融合した多面的心毒性予測システムの構築	◎本間光貴（理化学研究所） 関野祐子（東京大学）
3	肝毒性予測のためのインフォマティクスシステム構築に関する研究	◎山田弘（医薬基盤・健康・栄養研究所） 堀本勝久（産業技術総合研究所） 江良沢実（熊本大学） 植沢芳広（明治薬科大学）

なお、評価委員会においては、各研究課題の評価にあたり、次ページの各評価項目に基づき、総合的に評価が実施された。

## 評価項目

### ①研究進捗状況

- ・研究計画に対する進捗状況はどうか

### ②研究成果

- ・成果が着実に得られているか
- ・成果は新技術の創出に資するものであるか
- ・創薬支援ネットワークに資するものであるか
- ・必要な知的財産の確保がなされているか

### ③実施体制

- ・研究代表者を中心とした研究体制が適切に組織されているか
- ・十分な連携体制が構築されているか

### ④今後の見通し

- ・今後研究を進めていく上で問題点はないか
- ・問題点がある場合は、研究内容等の変更が必要か
- ・その際にはどのように変更又は修正をすべきか
- ・今後の研究計画は具体的で、明確な目標が設定されているか

### ⑤事業で定める項目及び総合的に勘案すべき項目

- ・生命倫理、安全対策に対する法令等を遵守しているか
- ・計画の見直し、中断・中止等の措置が必要か

### ⑥総合評価

10段階評価により、①～⑤を勘案しつつこれらと別に評点を付し、総合評価する

## 3. 各研究課題の評価結果

各研究課題の評価結果は次ページのとおりである。なお、本事業の統括評価については、「多階層データの統合モデリングによる薬物動態予測システムの構築（研究代表者：水口賢司）」の中間評価報告書に記載した。

## 創薬支援推進事業「創薬支援インフォマティクスシステム構築」研究課題

### 中間評価報告書

研究課題名	多階層データの統合モデリングによる薬物動態予測システムの構築	
機関名	国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所	
研究担当者名	所属 役職	バイオインフォマティクスプロジェクト プロジェクトリーダー
	氏名	水口 賢司

#### 1. 研究概要

本研究提案は、低分子化合物の化学構造から各種物性及び薬物動態パラメータを予測する構造活性相関モデルを開発し、これらの予測結果や実測値を基に薬物の体内動態を高性能で予測できるシステムの構築を目標としている。製薬企業との連携による大規模データ収集を目指すと同時に、構造非開示で化合物の多様性を評価するシステムを構築し、次世代の創薬に求められるライブラリーのデザイン法を開発する。薬物の代謝反応を予測するため、構造テンプレートを用いた経験則的方法と分子動力学計算を用いた非経験的方法の2種類の予測モデル構築を行う。

#### 2. 研究成果

・ ChEMBL から 8,638 化合物の公共データを収集すると同時に、5 つの物性及び薬物動態パラメータについて、データを自動でキュレーションするワークフローを作成した。格納したデータをオンラインで閲覧・解析するソフトウェアの開発を行った。また、他研究課題で得られた心毒性・肝毒性予測結果とのデータ統合にも取り組んでいる。

・ 各種物性及び薬物動態パラメータについて、新規に構築が必要な 5 つの予測モデルのプロトタイプを完成させた。また、中枢移行性を予測するモデル構築のため、製薬企業と大規模データの取得・共有に向けた議論を開始した。一方、別事業（産学協働スクリーニングコンソーシアム DISC）で企業から集めた化合物の構造を機密として解析を行うシステムを構築するため、化合物構造を物理化学的パラメータなどの記述子やフィンガープリントの情報に自動変換するプロトコルを作成し、DISC ライブラリーの化学構造的及び生物活性の多様性解析を行った。

・ 経験則的方法を用いた CYP1A2 代謝部位予測モデルのプロトタイプは完了し、現在は CYP3A4 のモデルの構築に取り組んでいる。非経験的予測法は、薬物の活性部位への接近性と代謝反応性を考慮したスコア関数を開発することで高精度な予測を達成できた。また、分子動力学計算を加速するための専用計算機 MDGRAPE-4 普及版の開発を行っている。

#### 3. 評価結果

研究代表者を中心とした班会議等で連携を強化し研究体制が適切に組織されており、研

究達成状況は妥当である。したがって、今後も提案された計画に沿って研究を進めていただきたい。

特に、世の中の技術の発展に基づき本年度より創薬基盤となる AI システムの開発を新たな研究項目に入れたこと、血漿蛋白結合率予測モデル、および実用化を意識したヒトの吸収性・代謝安定性の予測モデルを踏まえた PBPK モデル構築については評価できる。

#### 【統括評価結果】

極めて多数の薬物データを用いて検討を進めていることが理解できた。肝毒性という多くの因子が関係する課題に対して **challenging** な研究を行っている。AOP を多面的に検討できるシステムを作成しており、予測性能を高めることができる成果を期待している。毒性メカニズムの解明や特定の **step** を **target** にした創薬にも活用できるのではないかと期待している。

実現性は高い。有用・実用的なシステムとなり本事業完了後も自立できるための要素としてきっちりと仕上げていただきたい。

## 創薬支援推進事業「創薬支援インフォマティクスシステム構築」研究課題

### 中間評価報告書

研究課題名	インフォマティクスとシミュレーションを融合した多面的心毒性予測システムの構築	
機関名	国立研究開発法人理化学研究所	
研究担当者名	所属 役職	ライフサイエンス技術基盤研究センター チームリーダー
	氏名	本間 光貴

#### 1. 研究概要

本研究課題では、心毒性の主要な原因タンパク質である hERG, Nav1.5 等のイオンチャネルや iPS 由来心筋細胞のデータに基づいて最先端のインフォマティクスとシミュレーション的な手法を融合して多面的に予測することを目的としている。具体的な目標としては、心毒性データベースの作成と公開、心毒性予測モデルの構築と公開、hERG モデルのシミュレーションの検討と計算プロトコルの公開の 3 点となる。心毒性データベースに関しては、論文公知のデータに加えて、欠けているデータを補うために 3000 化合物程度の新規な心毒性指標実測データを取得し公開する。予測モデルの構築については、最新の統計手法に基づいて機械学習予測モデルを構築し、心毒性回避のための構造提案ができる手法を開発する。また、hERG の電子顕微鏡構造や異なる開状態のモデルから妥当なドッキング手順を開発し、上記の構造提案機能に融合する。これらの目標を達成しつつ、創薬支援ネットワークのターゲットに適用し、実際の創薬に役立つ形で予測を提供する。

#### 2. 研究成果

心毒性データベースについては、文献公知データを収集してデータの信頼性のチェック、編集、統合を行うことで、29 万件程度の世界最大規模の hERG データベースを構築し、Web 上で公開した。すでに約 2000 件の hERG patch clamp 及び binding の新規データを取得し、Nav1.5, Kv1.5, Cav1.2 による試験も実施中である。iPS 由来心筋細胞による評価については細胞外電位を測定する多点電極システムを開発し、創薬の初期でも活用できるようにハイスループット化の検討を開始している。上記のデータベースと非優越ソート遺伝的アルゴリズムによる変数最適化によって hERG 阻害の判別モデルを構築した。学習に使っていない外部テストセットにおいて、現在市販されている他の hERG 予測プログラムとの比較検証を行い、それらを大きく上回る予測性能（正答率：0.98、kappa 統計量 0.73, ROC(AUC) 0.96）を示すことに成功した。過去に hERG 阻害が問題となったプロジェクトの阻害剤シリーズによる検証でも 79%の正答率で陰性化合物を予測した。hERG の電子顕微鏡構造と異なる開状態のモデルを用いて分子動力学シミュレーションとドッキングを行い、変異実験によって相互作用部位が明らかな hERG リガンドの妥当なドッキングモデルを構築した。

### 3. 評価結果

研究代表者を中心とした研究体制が適切に組織されており、研究達成状況は当初の計画よりも良好である。したがって、今後も提案された計画に沿って研究を進めることで良いと考える。

外部研究機関からの心毒性データを積極的に受け入れて解析することで、質、量ともにレベルの高いhERGデータベースが構築できており、予測モデルの精度も高い。今後は、hERG予測の精度を向上される取り組みと同時に、hERG以外の要因検討により力を入れ、総合的な心毒性予測システムにしていきたい。

創薬支援推進事業「創薬支援インフォマティクスシステム構築」研究課題

中間評価報告書

研究課題名		肝毒性予測のためのインフォマティクスシステム構築に関する研究
機関名		国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所
研究担当者名	所属 役職	医薬基盤研究所 トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト プロジェクトリーダー
	氏名	山田 弘

1. 研究概要

肝毒性は、市場撤退および臨床開発中止の主要因の一つであるため、特に創薬早期において利用可能な *in silico* および *in vitro* 肝毒性評価技術の発展が強く望まれている。本研究では肝毒性データベースを構築し、当データベースを活用してヒト肝細胞から取得した情報および化学構造情報から肝毒性を予測するインフォマティクスシステムの開発を目標としている。加えて、ヒト iPS 細胞を用いた肝毒性評価系の構築およびヒトへの外挿研究を進めている。

2. 研究成果

(1) データベース構築： 以下、2種のプロトタイプデータベースの開発を完了した。① 本研究で取得したデータおよび外部公開肝毒性関連情報を統合し、多様な肝毒性情報を一元的に閲覧できるデータベース、② 肝毒性物質暴露時の *in vivo* および *in vitro* 遺伝子発現データについて行った遺伝子刻印とそれらのパスウェイ解析結果などの閲覧機能を持ち、*in vivo* と *in vitro* のデータのブリッジングを実現したデータベース。

(2) 肝毒性予測システム開発： 以下、2種のプロトタイプシステムの開発を完了した。① 肝毒性マーカーパネル（マーカー群 10 種以上）を基に肝毒性フェノタイプ別（肝細胞壊死等）に予測を行うデータ駆動型（機械学習）肝毒性予測機能に加え、予測結果を体系的な知識に変換するオントロジーベース型毒性機序知識提供機能を兼ね備えたシステム、② 薬剤投与前後の遺伝子発現変動順位に基づいて GSEA（Gene Set Enrichment Analysis）による類似薬剤探索法を実装したシステム。さらに、本年度より化学構造情報を付与した大規模副作用データベースと Tox21-AOP（Adverse Outcome Pathway）関連活性情報を用いて QSAR 予測システムの開発を開始した。

(3) iPS 細胞を用いた肝毒性評価系の構築およびヒトへの外挿研究： ヒト iPS 細胞から成熟肝細胞への分化誘導技術について、大量分化誘導法および代謝性疾患由来 iPS 細胞からの分化誘導法の開発を達成した。実験に供する代謝疾患由来 iPS 細胞の樹立も進んでいる。肝毒性評価系の構築については、薬剤応答性 miRNA の同定、アミノ酸代謝解析およびミトコンドリア機能解析に係るデータの取得およびミトコンドリア障害の初期マーカーの探索が進んでいる。

### 3. 評価結果

全体的な方向性に関しては妥当と考えるが、班会議の開催がわずかで、研究代表者を中心とした研究体制が適切に組織されているように見えない。

肝毒性予測は困難な研究テーマであるが、肝毒性マーカパネルをベースとした肝毒性予測システムの構築はほぼ順調で、*vivo* と *vitro* を繋ぐデータブリッジ手法の研究進展は評価できる。

一方で研究項目が幅広すぎるので集中化が必要と考えられる。本年度は 5 年事業の 3 年目ということでマイルストーン毎に注力や中止等の見極めをしていただきたい。特に、疾患 iPS 細胞研究について重要性は理解できるが、実用的な予測システムを 5 年間で開発するという本プロジェクト期間内に貢献できる見通しが低いため、研究計画を見直し iPS 細胞由来肝細胞研究は中止もしくは大幅に縮小していただきたい。

企業連携をするためのチャレンジをしていることは評価できる。情報（本プロジェクトについて）をより公表・宣伝する必要があると感じる。