

平成 27 年度 委託研究成果報告書【公開版】

1. 研究課題名と研究代表者名

事業名		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	所属 役職	ライフサイエンス技術基盤研究センター 制御分子設計研究チーム チームリーダー
	氏名	本間光貴

2. 研究成果の内容

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 チャンネルや 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。

具体的な計画としては、a. 心毒性データベースの作成、b. 心毒性予測モデルの構築、c. hERG モデルのシミュレーションに基づく医薬品設計、d. 化合物の保管・管理と心毒性実測データの取得の 4 点を進める。

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 (hERG binding, patch clamp) 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、それらを複数つなげて予測システムに組み上げる。特に創薬の現場で使うことを想定して設計に活用できるよう付加価値をつけた予測を目指す。シミュレーションについては、hERG の X 線構造がまだ未知で、非常に自由度が高いこともあり挑戦的な課題であるが、長時間の分子動力学計算を使って安定して妥当な結合様式を予測できる計算プロトコールを作成する。

以下に今年度の研究成果の概要を示す。

a. 心毒性データベースの作成

国内外で公開されている 26 種類の体内動態・毒性 (ADMET) データベースを調査し、心毒性の実測データの有無とデータフォーマットを確認した。26 種類のデータベースには、hERG 結合親和性、電気生理学的試験、心毒性の有害事象について、4851 件の陽性化合物 (概ね 10 uM で 50%以上の hERG の阻害を示す化合物及び心毒性の有害事象が報告されている化合物) が収録されていた。

データベースの情報を統合するため共通フォーマットを作成し、心毒性データベースを立ち上げた。それに伴ってデータベースを格納するストレージサーバーと予測モデルと連動する計

算サーバーを整備した。また、異なる公共データベースについて、データを整形するプログラムを開発し、一部のデータ (CheMBL) を整形して登録した。

b. 心毒性予測モデルの構築

hERG binding および patch clamp それぞれに関する文献公知データに基づき、非線形の判別分析アルゴリズムであるランダムフォレストを用いて、今後の予測モデルの能力改善のための能動学習を目的とした予測モデルを構築した。ランダムに学習セットと検証セットを分割した場合において、IC50: 10 uM 以下の hERG 陽性化合物を 88% の正答率、0.71 の kappa 統計量で予測することに成功した。実際の運用を想定した性能検証 (データの公表年代によって学習セットと検証セットを分割する方法) においても比較的良い予測性能を示した。

c. hERG モデルのシミュレーションに基づく医薬品設計

hERG とのホモロジーが高いカリウムイオンチャンネル (KcsA, KvAP, MthK 等) の X 線構造を 117 個収集し、ホモロジーモデリングを構築できる準備を実施した。

d. 化合物の保管・管理と心毒性実測データの取得

化合物の保管管理システムとして、化合物の受け入れ、秤量、溶液化、LC/MS による純度検定、出庫を実施できる体制を整備し、500 個の化合物の溶液サンプルを調製した。また、心毒性実測データの取得については、外注による hERG binding、hERG patch clamp、iPS 細胞の試験について、のべ 316 化合物の測定を実施するとともに、理研内で autpatch による patch clamp 試験を実施できる体制を整備した。これによって、当初の計画よりも測定数を増やせる見込みである。