

平成 28 年度 委託研究成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 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」
(英語) Project Promoting Support for Drug Discovery “Development of a Drug Discovery Informatics System”

研究課題名： (日本語) 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
(英語) Prediction system for multi-scale cardiotoxicity using informatics and simulation

研究担当者

所属 役職 氏名： (日本語) 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 本間 光貴
(英語) Teruki Honma, Team Leader, Center for Life Science Technologies

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究課題名： (日本語)
(英語)

研究分担者

所属 役職 氏名： (日本語)
(英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

和文

a. 心毒性データベースの作成

文献公知データを収集して昨年度策定した共通フォーマットを用いてデータの統合を行うことで、現時点で世界最大規模の心毒性データベースを構築した。また、新規に行う autpatch clamp による hERG 阻害活性の測定結果に関してもデータベースへの統合が可能となるように、データフォーマットを改良した。

b. 心毒性予測モデルの構築

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サポートベクターマシンと非優越ソート遺伝的アルゴリズムによる変数最適化を用いて、心毒性予測システムを構築した。本予測システムを現在市販されている他の心毒性予測プログラムに対して比較検証を行い、それらを上回る予測性能を示すことに成功した。

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 線構造を用いて、hERG の open form、inactivated form のホモロジーモデルを構築した。

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 による純度検定を実施し、溶液サンプルを調製した。また、心毒性試験実施用試料として外注用に粉体試料を出庫し、in house 用に化合物の溶液試料を出庫した。

心毒性実測データの取得については、外注による hERG binding、hERG autopatch clamp の試験及び内部での hERG autopatch clamp 試験を実施した。

英文

a. Construction of cardiotoxicity database

Using the common data format determined last fiscal year, all available literature data were collected and integrated. Constructed cardiotoxicity database is one of the world largest cardiotoxicity databases. For new data registration of electrophysiology experiments, the data format was improved.

b. Construction of prediction models for cardiotoxicity

Based on literature data, using Support Vector Machine as a non-linear discrimination statistical method and NSGA-II for descriptor selection, cardiotoxicity prediction models were built. The prediction performance of the best model was superior to those of conventional commercially available models.

c. Drug design based on simulation of hERG 3D models

Using the X-ray structures of highly homologous potassium ion channel such as KcsA, KvAP, and MthK, two states (open and inactive forms) of hERG homology models were constructed.

d. Compound management and measurement of cardiotoxicity data

As the compound management system, methods of registration, weighing, dissolve, and purity check by LC/MS for compounds were developed. In addition, powder and solution samples were delivered to assay sections. In terms of the measurement of cardiotoxicity data, outsource hERG binding and autopatch clamp assays and in house hERG autopatch clamp assays were conducted.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 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, 口頭, 本間光貴, CBI 学会 2016 年大会, 2016/10/27, 国内
2. Prediction of hERG binding using a nondominated sorting genetic algorithm and Support Vector Machine CBI, ポスター, 小倉圭司, 佐藤朋広, 本間光貴, CBI 学会 2016 年大会, 2016/10/25-27, 国内
3. 分子動力学計算と量子化学計算を用いた CYP3A4 代謝部位予測 自由度のあるリガンドへの適用, 口頭, 本間光貴, 日本薬物動態学会 第 31 回年会, 2016/10/13, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
特になし

(4) 特許出願
なし