

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) Development of a Drug Discovery Informatics System

研究課題名： (日本語) 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
(英語) Development of a pharmacokinetics prediction system using multiscale integrated modeling

研究担当者

所属 役職 氏名： (日本語) 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 水口 賢司
(英語) Kenji Mizuguchi, Project Leader, Laboratory of Bioinformatics

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) 薬物動態基礎データベースと薬物動態予測モデルの構築
(英語) Development of a pharmacokinetics database and prediction models

II. 成果の概要 (総括研究報告)

1. 対象化合物の基礎データベース構築

公開データの収集については、公共データベースに登録されている医薬品の情報から数千規模の化合物の情報を抽出し、これらを主な対象として薬物動態に関わる情報をすべて収集した。一部の化合物については、構造情報に誤りが見られたので、医薬品添付文書の情報を元に修正を施した。2種の薬物動態特性について、公共データベースの情報の中から予測モデルの構築に用いることのできる情報(実験条件に関する情報)を抽出し、キュレーションするためのワークフローを作成した。

新規実験データの収集については、昨年度データを取得した化合物に加え、今年度も引き続き化合物の実験データ (in vitro、in vivo) を取得した。これまでの評価化合物のケミカルスペースが上市薬物と同様のプロファイルを示すことを確認した。

これらの成果に基づき、公共データと新規実験データを一つのデータベースに統合して格納するため、

及び、公共データベースから収集後にキュレーションを施したデータを別に格納するため、データベーススキーマの変更を行った。更に、データベースに格納されたデータを閲覧するためのビューを開発し、化合物ごとに物性及び薬物動態パラメータを簡便に表示できるようにした。これまでに構築した基礎データベースの構造を基に、より柔軟なビューを作成できるソフトウェアの開発を開始した。

2. 化合物の動態予測に向けたインシリコモデルの構築

当該年度から各種薬物動態特性を予測するための構造活性相関モデルの構築を開始し、2種のパラメータについては構造活性相関モデルの基本設計を完了した。また、生理学的モデルについて、静脈内投与後の血漿中濃度及び組織中濃度推移を記述するためのモデルを研究室内で実装した。

CYP1A2 代謝予測プログラムについては、当該年度は予定通りプロトタイプ開発を実施した。さらに収集化合物によるプロトタイプの検証、評価及び課題の洗い出しを行った。2015年度に作成したCYP1A2代謝部位予測のプロトタイプに対し、アルゴリズムの改良、テンプレートの修正、入出力機能、予測結果表示機能の実装を実施した。また、検証用に追加収集したCYP1A2のデータを用いて、プロトタイプの予測精度の外部検証を実施した。その結果、予測できない化合物があることが判明し、これら化合物の予測を可能とするため、手動による予測手順の整備および予測補助ツールの作成に着手した。CYP基質選択性予測モデル構築のためのデータ収集を実施するとともに、予測モデル構築のため、記述子算出用のフリーソフトの調査を実施した。

英文

1. Development of an integrated database

Collection of public data

We extracted information on thousands of drug compounds from public databases and collected all the relevant pharmacokinetic data on these compounds. The structural information for some of these compounds have been corrected using the descriptions in the relevant package inserts. For two pharmacokinetic properties, we developed a curation workflow and extracted information (on experimental conditions) that would be useful in building predictive models.

Collection of new experimental data

In addition to the compounds for which data were collected last year, we continued acquiring both *in vitro* and *in vivo* experimental data this year. We analyzed the chemical space of these compounds in terms of their physicochemical properties, and verified that the distributions were similar to those for the approved drugs.

We changed the database schema for integrating the public and in-house data, and for storing manually curated annotations separately. Furthermore, we developed a new database view. A series of physicochemical and pharmacokinetic parameters can be displayed easily for each compound. On the basis of the current database structure, we have begun developing software that creates more flexible views.

2. Construction of an *in silico* model for predicting pharmacokinetic parameters

We aimed to construct a structure-activity relationship model for predicting physicochemical and pharmacokinetic properties of compounds from their chemical structures. We have completed the basic design of the structure-activity models for two properties. To understand the time course of drug plasma (or tissue) concentrations, we implemented an in-house physiologically based

pharmacokinetics (PBPK) model.

For predicting the site of metabolism by CYP1A2, we improved the algorithm, modified the template, and implemented input-output and prediction display functionalities. We also collected additional data on CYP1A2 and performed an external validation of the prototype software. Given inherent limitations of the basic algorithm, no prediction can be made for certain types of compounds. To handle such compounds, we began developing a procedure for manual prediction and preparing a prediction support tool. We also collected data to construct a model for predicting CYP substrate selectivity, as well as evaluating publicly available tools for calculating molecular descriptors.

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)
なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 創薬研究におけるデータ統合、データベース構築と薬物動態モデリング、招待講演、水口賢司、日本薬物動態学会年会シンポジウム、2016/10/13、国内.
2. データ統合は創薬インフォマティクスを如何に推進するか、招待講演、水口賢司、CBI 学会 2016 年大会、2016/10/27、国内.
3. 薬物動態・毒性の予測プラットフォームを目指して 創薬支援インフォマティクスシステム構築プロジェクトの紹介、招待講演、水口賢司、CBI 学会 2016 年大会フォーカストセッション、2016/10/27、国内.
4. データ駆動型の構造・相互作用・機能予測から創薬へ、招待講演、水口賢司、医薬基盤・健康・栄養研究所創薬デザイン研究センターシンポジウム、2016/11/22、国内.
5. 創薬支援インフォマティクスシステム：体内動態、毒性の統合データベースと予測、招待講演、水口賢司、第 4 回創薬等支援技術基盤プラットフォーム公開シンポジウム、2016/12/7、国内.
6. 計算生物学によるシステムの理解からの創薬への展開、招待講演、水口賢司、遠隔インタラクティブ講義「計算生命科学の基礎Ⅲ」、2017/1/10、国内.
7. 創薬の初期研究におけるデータベース構築とモデリング、招待講演、水口賢司、日本学術会議薬学委員会シンポジウム、2017/1/13、国内.
8. データ統合と計算生物学による合理的創薬に向けて、招待講演、水口賢司、東京大学分子細胞生物学研究所セミナー、2017/3/15、国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし

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) Development of a Drug Discovery Informatics System

研究課題名： (日本語) 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
(英語) Development of a pharmacokinetics prediction system using multiscale integrated modeling

研究担当者

所属 役職 氏名： (日本語) 国立研究開発法人理化学研究所 生命システム研究センター
副センター長 泰地 真弘人
(英語) RIKEN Quantitative Biology Center, Deputy Director, Makoto Taiji

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)

研究分担者

所属 役職 氏名：

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究代表者：国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所・バイオインフォマティクスプロジェクト・水口賢司 総括研究報告を参照。

研究担当者：国立研究開発法人理化学研究所 生命システム研究センター 副センター長 泰地 真弘人

（和文）本年度は、分子シミュレーションを用いて、チトクロム P450 1A2 (CYP1A2)で代謝される薬物の代謝部位予測手法の研究開発を行った。CYP の薬物代謝は、ヘム分子を含む活性部位への薬物接近の過程（アクセシビリティ）と薬物代謝反応の過程（リアクティビティ）が逐次的に起こることで達成される。そこで、本研究では、①薬物のアクセシビリティの調査、②薬物のリアクティビティの調査、そして、③ ①と②を統合した薬物代謝部位の予測法の調査の 3 工程に分類して研究を実施した。本年度の調査の結果、現在まで準備した CYP1A2 の 42 基質化合物に対して、薬物代謝部位を高精度に予測することが出来た。

（英文）

In FY2016, we have developed a prediction method for sites of drug metabolism of cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) by using molecular simulations. The drug metabolic mechanism of CYP consists of two sequential steps; (i) access of a drug molecule into the active site (accessibility) and (ii) catalytic reaction in drug metabolism (reactivity). We thus investigated the following three research topics: ① research of accessibility, ② research of reactivity, and ③ research of prediction method for sites of drug metabolism based on both accessibility and reactivity analysis. As the results of these investigations, we found that our method showed good performance for prediction of sites of drug metabolism for our selected 42 test set compounds.

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. 分子ドッキングと分子動力学シミュレーションを用いたシトクロム P450(CYP1A2)活性部位における化合物の結合分布解析、ポスター、齋藤大明、水上卓、平野秀典、大塚教雄、沖本憲明、泰地真弘人、第 10 回分子科学討論会 2016 神戸、2016/9/13-15、国内
2. Prediction of sites of metabolism of compounds for CYP1A2 by combined molecular simulations、ポスターおよび口頭発表、齋藤大明、水上卓、平野秀典、大塚教雄、沖本憲明、泰地真弘人、CBI 学会 2016 年大会、2016/10/25-27、国内
3. アンサンブルドッキングを用いた CYP1A2 に対する薬剤代謝部位予測、ポスター、齋藤大明、水上卓、平野秀典、大塚教雄、沖本憲明、泰地真弘人、第 54 回日本生物物理年会、2016/11/25-27、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし

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) 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
(英語) Development of a pharmacokinetics prediction system using multiscale integrated modeling

研究担当者

所属 役職 氏名：(日本語) 慶應義塾大学薬学部 教授 大澤 匡範
(英語) Masanori Osawa, Professor, Keio University Faculty of Pharmacy,

実施期間：平成 28 年 9 月 5 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

研究担当者：慶應義塾大学薬学部 教授 大澤 匡範

(和文)

構造非開示のまま化合物ライブラリーの多様性評価法の開発を目的とし、大規模なライブラリー化合物の解析に必要な計算システムの構築を行った。対象の化合物ライブラリー (DISC) の化合物構造を物理化学的パラメータなどの記述子 (ディスクリプタ) 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た。作成したプロトコルをライブラリー提供者に配布し、化合物構造をあらわに使わず多様性解析を行うための記述子情報の収集を開始した。

(英文)

In order to develop a method for diversity analysis of compound-library without compound-structure, we constructed a computational system for analysis of large-scale compound library. We have made an automated protocol for converting molecular descriptors such as physicochemical parameters and fingerprints from compound structures in the chemical library (DISC). We distributed the protocols to the members who submit the compounds to the library and started to collect their descriptors for subsequent analysis of compound-library diversity.

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)
特になし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
特になし

(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
特になし