

## 医薬ビッグデータから 抗がん作用薬を自動的に予測する情報技術を開発

-パスウェイの制御による創薬-

九州工業大学大学院情報工学研究院の山西芳裕教授らの研究グループは、東京大学医科学研究所の谷憲三朗特任教授らの研究グループとの共同研究により、医薬ビッグデータの情報解析から薬物の潜在的な抗がん作用を自動的に予測する新たな情報技術を開発しました。

### (ポイント)

- 医薬ビッグデータの情報解析により、薬物の潜在的な抗がん作用を自動的に予測する統計解析手法を開発した。
- 従来の一つの生体分子の制御による創薬ではなく、多くの生体分子の機能モジュールであるパスウェイの制御による新しい創薬のコンセプトを提唱した。
- 既存薬を別の疾患に転用するドラッグリポジショニングによって新薬開発コストを大幅に削減し、患者に必要な治療薬を迅速に提供する医療サービスに貢献する。

本研究グループは、大規模な薬物応答遺伝子発現プロファイルと生体分子相互作用ネットワークの融合解析により、薬物の潜在的な抗がん作用を予測するための統計解析手法を開発しました。従来の一つの生体分子の制御による創薬ではなく、生体分子のパスウェイの制御による新しい創薬のコンセプトを導入した点が特色です。開発手法を、1112個の薬物を66個のヒト由来細胞株に添加して得られた薬物応答遺伝子発現データに適用し、がん特異的なパスウェイを制御する薬物をデータ駆動型アプローチで選び出しました。実際に抗がん作用を情報科学的に予測した薬物について、細胞死誘導能などの観点からウェット実験で検証し、その予測結果の妥当性を示しました。

本研究により、新薬開発コストを大幅に削減することが可能になります。**安価で安全性が確認されている既存薬を有効活用するドラッグリポジショニングによって、がん医療に伴う患者の経済的・肉体的負担を減らし、誰もが健康長寿を全うできる社会の実現への貢献**が期待されます。

本研究成果は、2018年10月29日に米国科学誌「Journal of Medicinal Chemistry」のオンライン版で公開されました。研究の詳細は別紙をご参照ください。

### 【お問い合わせ先】

九州工業大学大学院情報工学研究院  
生命情報工学研究系 教授 山西芳裕  
yamani(at)bio.kyutech.ac.jp  
0948-29-7821

## <研究の背景と経緯>

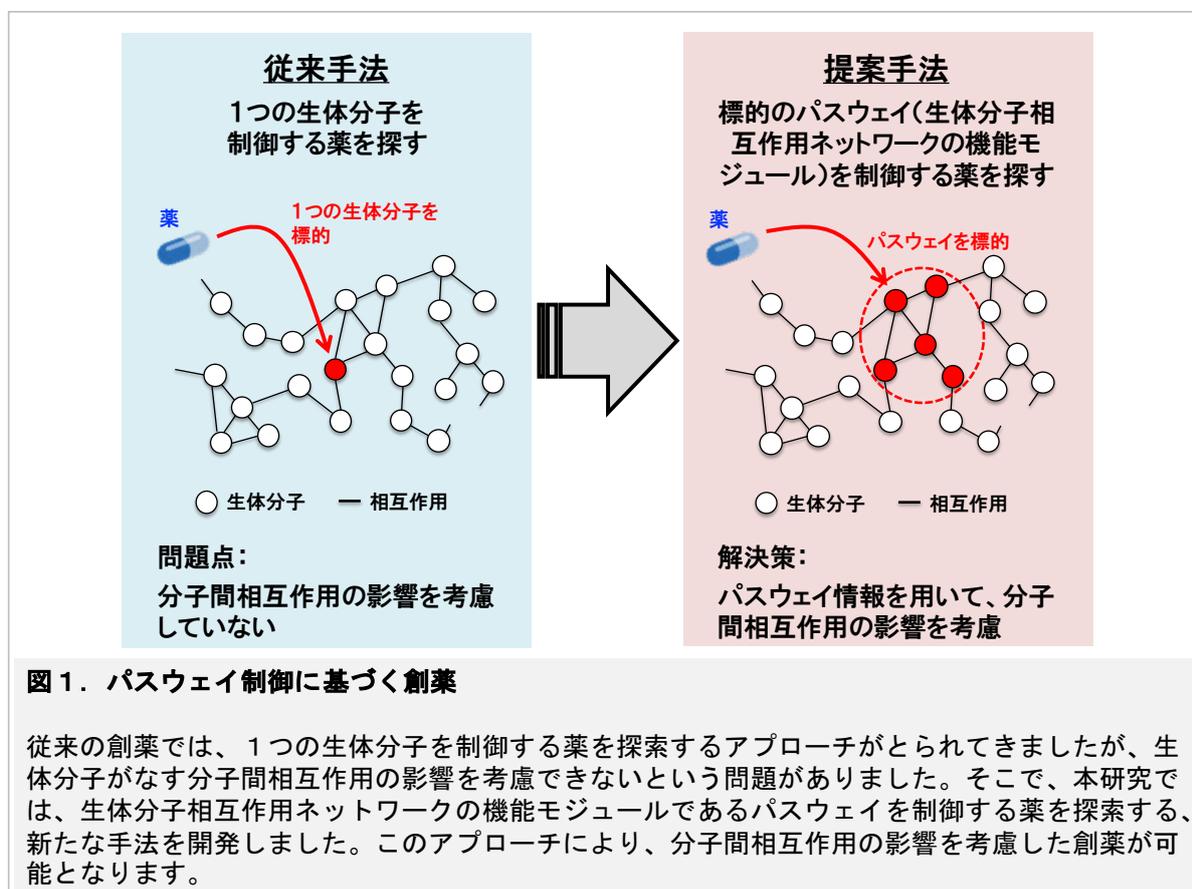
最近の新薬開発は低迷しており、新薬を一個開発するのに数千億円の研究開発費と10年以上の歳月を要すると云われています。その打開策として、近年の生命医学で大量に生み出されてきた医薬ビッグデータを活用したデータ駆動型の創薬が期待されています。しかしながら、そのような医薬ビッグデータを、創薬現場では十分に有効活用できるような情報基盤技術は整備されていません。

また従来の創薬では、一つの生体分子を標的として、その働きを制御するような薬の探索が一般的でした。しかしながら、生体分子は複雑な相互作用ネットワークをなしており、特定の生体分子の働きだけを制御することに根ざした創薬には限界がありました。そこで、生体内において多くの生体分子が協調的に働いていることを念頭においた創薬が求められています。

## <研究の内容>

九州工業大学大学院情報工学研究院の山西芳裕教授、岩田通夫博士研究員らの研究グループは、東京大学医科学研究所の谷憲三朗特任教授、廣瀬理沙特任研究員、小原洋志特任講師らの研究グループとの共同研究により、医薬ビッグデータの情報解析から薬物の潜在的な抗がん作用を自動的に予測する新たな情報技術を開発しました。

本研究では、パスウェイの制御による創薬（パスウェイ創薬）という世界初のコンセプトを提唱し、抗がん作用薬の同定への有効性を示しました。従来の創薬では、1つの生体分子を制御する薬を探索するアプローチが一般的ですが、生体分子がなす分子間相互作用の影響を考慮できないという問題がありました。そこで、生体分子相互作用ネットワークの機能モジュールであるパスウェイ<sup>注1</sup>を制御する薬を探索するという新たなアプローチを提案しました（図1）。



まず、大規模な薬物応答遺伝子発現データ<sup>注2)</sup>と生体分子相互作用ネットワークの融合解析により、薬物に応答してがん特異的に活性化もしくは不活性化されるパスウェイを統計的に推定しました(図2)。これによって、抗がん剤の多くに見られる特徴的なパスウェイを見出しました(図3)。

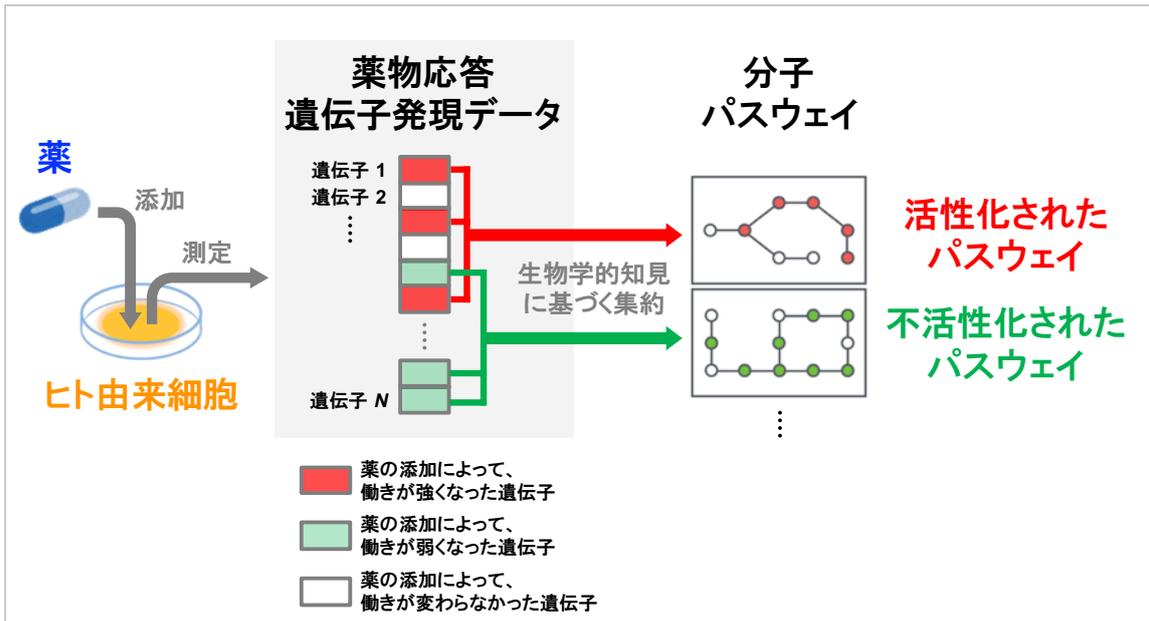


図2. パスウェイ解析による活性化/不活性化パスウェイの同定

まず、1112個の薬を66個のヒト由来細胞株に添加して得られた薬物応答遺伝子発現データを取得しました。次に、薬の添加によって発現が上昇した遺伝子群と減少した遺伝子群を抽出し、163個のパスウェイ上にマッピングしました。最後に、それぞれのパスウェイのエンリッチメント解析を行い、薬によって活性化、または不活性化されたパスウェイを同定しました。

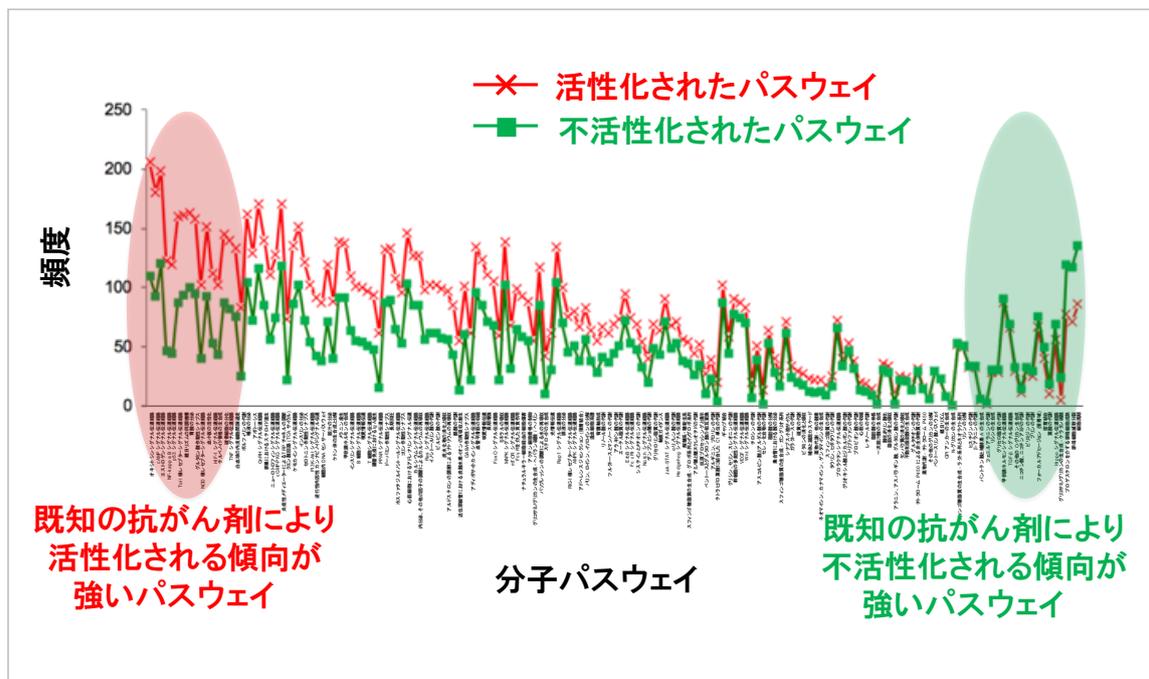


図3. 承認されている抗がん剤に対するパスウェイ解析

横軸は、163個の分子パスウェイの名前、赤線は、パスウェイを活性化した薬の数、緑線は、不活性化した薬の数を示しています。例えば、細胞周期パスウェイの抑制、p53シグナリングパスウェイ及び細胞死パスウェイの活性化が、抗がん剤に特徴的である傾向が見られます。

次に、薬物の潜在的な抗がん作用を自動的に予測するための統計解析手法を提案しました(図4)。特に、細胞周期<sup>注3)</sup>パスウェイを抑制し、p53シグナリング<sup>注4)</sup>パスウェイ、細胞死<sup>注5)</sup>パスウェイを活

性化するような薬を予測するためのスコアを定義しました。既知の抗がん剤を含む全ての既存薬の主成分分析を行った結果、がん関連パスウェイの制御に注目することにより、抗がん剤とそれ以外の既存薬を区別することが可能になることが確認できました（図5）。提案したスコアを用いて、抗がん剤ではない既存薬から、スコアが高い薬を抗がん作用が期待される候補薬として、網羅的な予測を行いました。

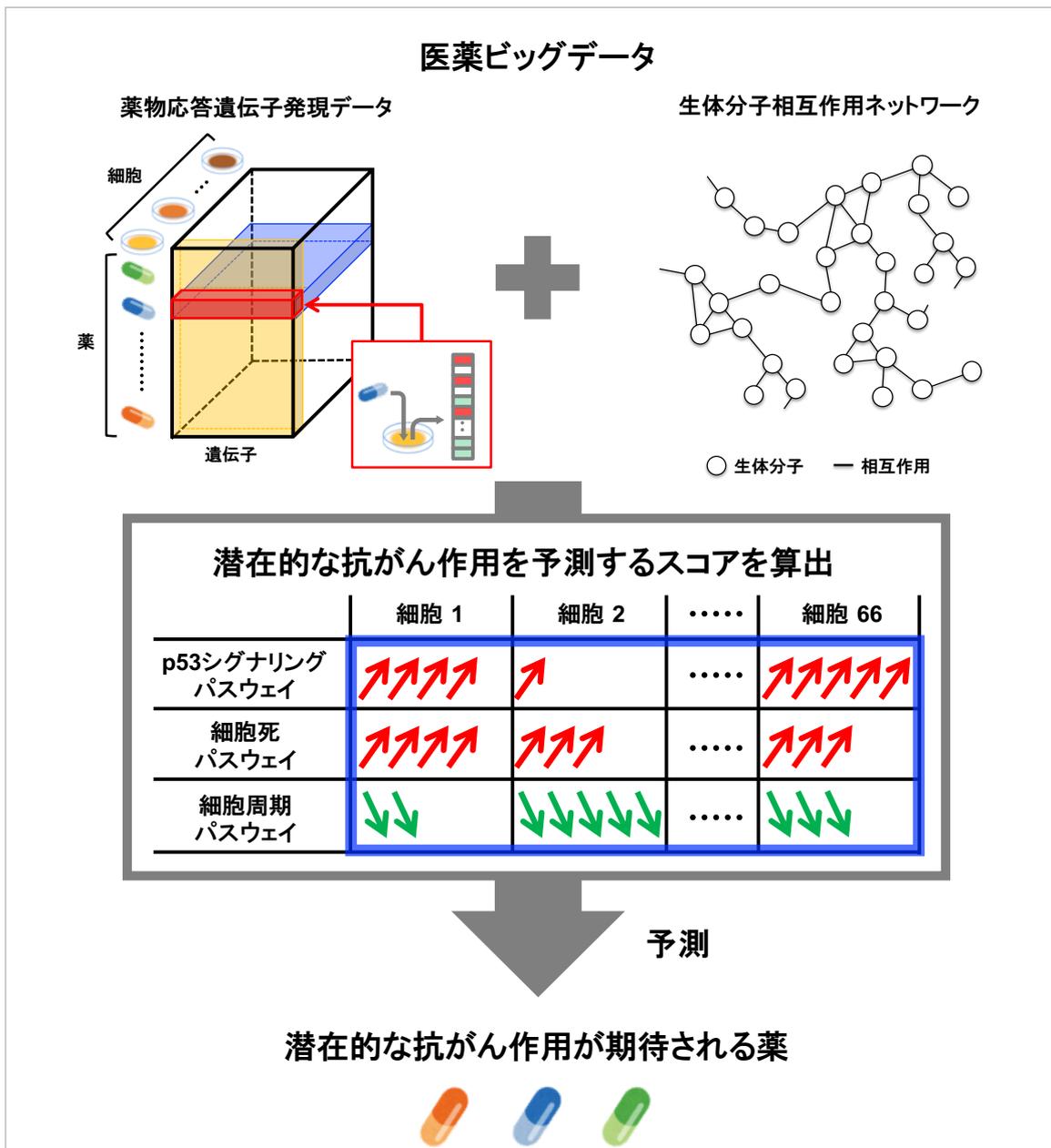
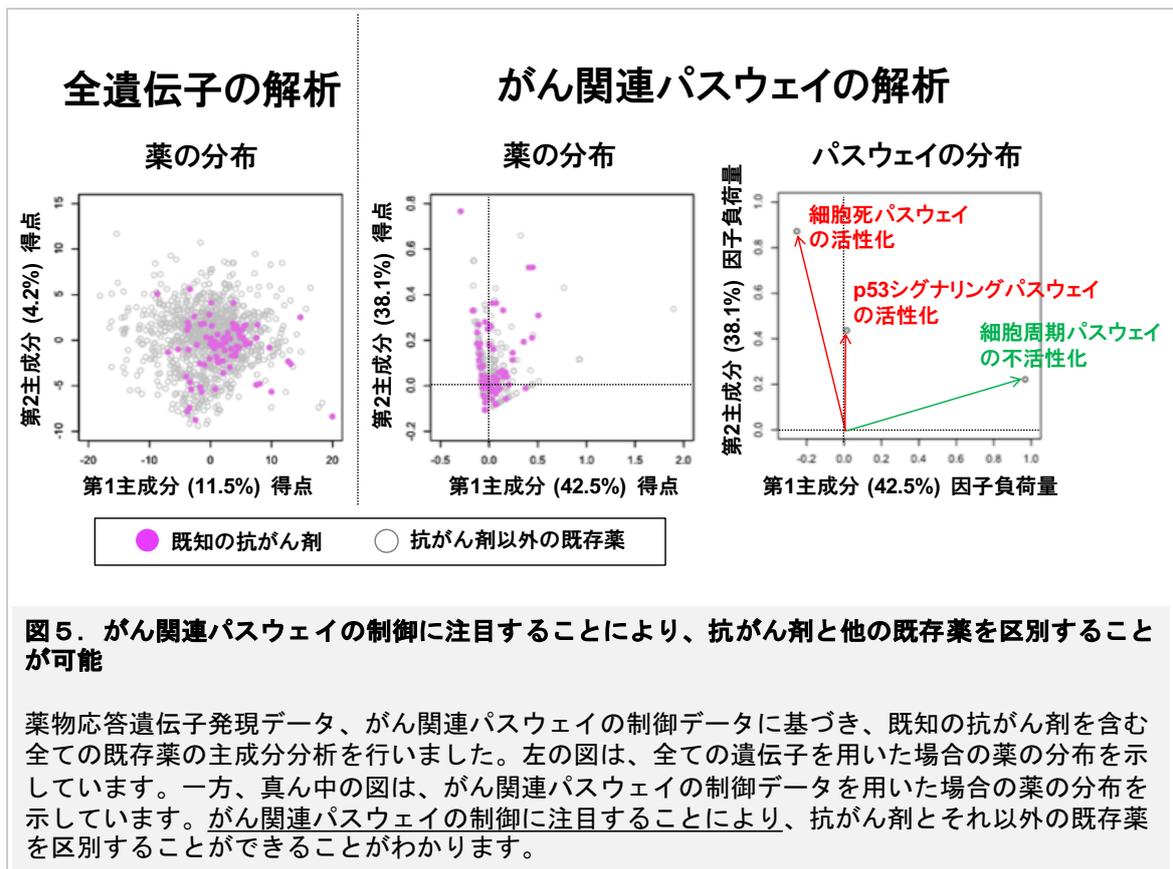
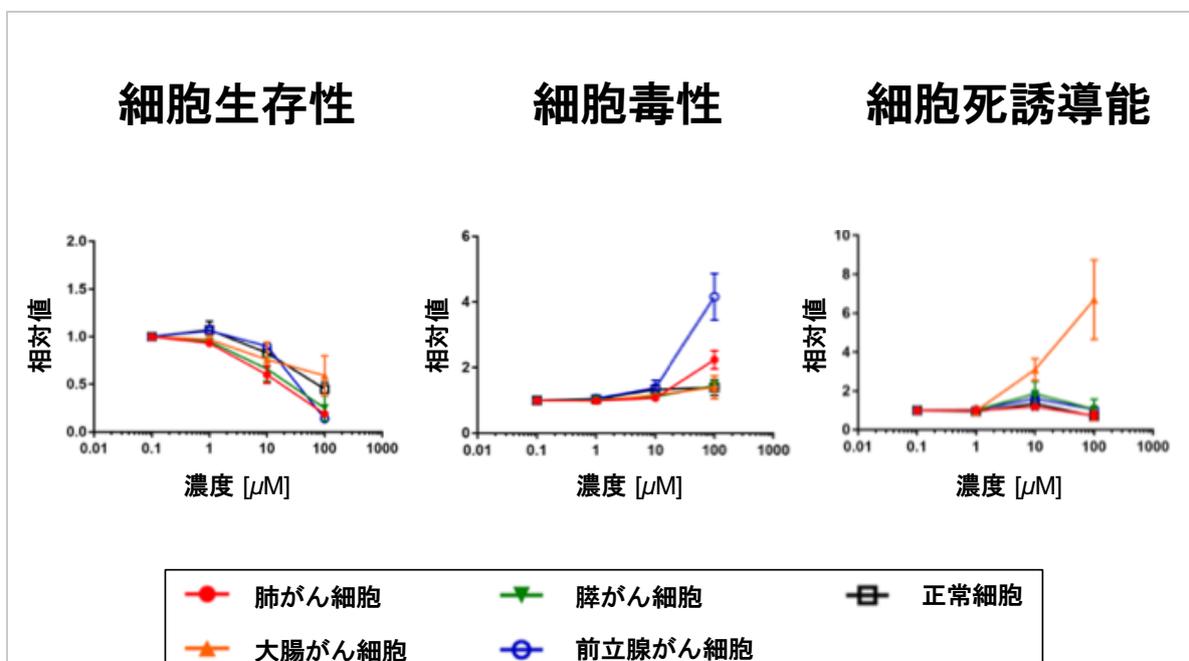


図4. 医薬ビッグデータから潜在的な抗がん作用を持つ薬を予測

大規模な薬物応答遺伝子発現データと生体分子相互作用ネットワークの融合解析により、潜在的な抗がん作用が期待される薬を予測しました。様々な細胞におけるがん関連パスウェイの制御の強さを表す予測スコアを定義しました。赤の矢印は、パスウェイの活性化を示し、緑の矢印は、パスウェイの抑制を示しています。



最後に、抗がん作用が新たに予測された薬物について、細胞死誘導能などの観点から、その予測結果の妥当性を実験的に検証しました。例えば、統合失調症治療薬であるペンフルリドールなどいくつかの既存薬が、期待する抗がん作用をもつことが観察され、情報科学的な予測の妥当性を示すことができました (図6)。



**図6. 予測した薬物の抗がん作用を実験的に評価**

抗がん作用の実験的評価は、細胞生存性、細胞毒性、細胞死誘導能の観点で行いました。例えば、統合失調症治療薬であるペンフルリドールから期待する抗がん作用を発見することができました。

## <今後の展開>

従来の一つの生体分子の制御による創薬ではなく、多くの生体分子の機能モジュールであるパスウェイの制御による創薬という新しいコンセプトを提示することにより、創薬現場での医薬品開発の展開が期待されます。

最近の新薬開発の低迷を打開する創薬戦略として、既存薬の新しい効果を見出し、本来適応目標としていた疾患とは別の疾患に対する治療薬として再開発するドラッグリポジショニングが注目されています。本研究は、ドラッグリポジショニングをデータ駆動型で行うための新しい情報技術を開発した先駆的な研究です。

今後は、がんだけでなく他の疾患にも開発手法を適用し、有効な治療薬が無い疾患に対する薬物の探索を行う予定です。また既承認薬だけでなく、あらゆる合成化合物や天然化合物にも解析対象を広げ、より治療効果の高い医薬品候補化合物を探索していきます。さらに、システム内の統計解析手法や機械学習アルゴリズムを改善して、予測の信頼性を向上させていく予定です。

本研究は、科学技術振興機構（JST）の戦略的創造研究推進事業（さきがけ）「社会と調和した情報基盤技術の構築」研究領域（安浦寛人研究総括）における研究課題「エコファーマによる高速かつ省エネ創薬を実現する情報技術の構築」（研究代表者：山西芳裕）、日本学術振興会・科学研究費助成事業・挑戦的萌芽研究における研究課題「データ駆動型ドラッグリポジショニングによる既存薬の抗がん作用の発見」（研究代表者：山西芳裕）、新日本先進医療研究財団研究助成金における研究課題「ドライ研究とウェット研究の融合による抗がん作用薬の探索」（研究代表者：山西芳裕）の支援を受け行われました。

## <発表雑誌>

雑誌名：「Journal of Medicinal Chemistry」（オンライン版：10月29日）

論文タイトル：Pathway-based drug repositioning for cancers: computational prediction and experimental validation

著者：Iwata, M., Hirose, L., Kohara, H., Liao, J., Sawada, R., Akiyoshi, S., Tani, K., and Yamanishi, Y.

DOI 番号：10.1021/acs.jmedchem.8b01044

## <用語解説>

### 注1）パスウェイ

遺伝子やタンパク質などの生体分子からなる生体分子相互作用ネットワークの機能モジュール。

### 注2）薬物応答遺伝子発現データ

薬の影響により生体分子である遺伝子の発現量がどのように変化したのかを示す実数値からなるデータ。

### 注3）細胞周期

細胞分裂で生じた細胞が母細胞となり、再度、細胞分裂するまでの過程。

### 注4）p53シグナリング

がん抑制遺伝子産物である転写因子p53を起点として、その下流の生体分子へと信号を伝達する過程。

### 注5）細胞死

生体内で不要になった、あるいは損傷をもつ細胞を分解して再利用するための過程。多細胞生物では、不要な細胞を計画的に死滅させるプログラム細胞死が起こることが知られている。