

CBI学会誌

安全性（毒性）、薬理活性、ADME予測上での
解決すべき要求項目と適用可能アプローチ

| 適用手法 | 化学多変量解析 パターン認識 | ルールベース型 人工知能 | SBDD | 3-D QSAR | QSAR |
|----------------|-------------------|-----------------|------|-------------|------|
| 要求項目 | | | | | |
| 化合物構造 変化性対応 | 高い | 高い | 中程度 | 中程度 | 最小 |
| 高速/大量処理 | 高速 | 高速 | 低速 | 低速 | 高速 |
| ADMET予測 | 可能 | 可能 | 不可能 | 不可能 | 限定的 |
| 薬理活性予測 | 可能 | 事例無し | 可能 | 可能 | 可能 |



第7巻第2号
2019年6月1日発行

巻頭言

アカデミア創薬と私

堀内 正

慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター 特別招聘教授

「令和元年」に巻頭言を依頼されたことは大変名誉な事と思っています。始めに少し私の職歴を申し上げます。現在の職場である慶應義塾大学に奉職する前は、「昭和」「平成」と数十年の長きに亘り製薬企業（第一製薬）の薬剤スクリーニングの研究現場で働いて来ました。その後、今から約 10 年前第一製薬と三共の統合に伴って、研究現場から子会社の常勤監査役へ転出を命じられました。監査役は大変重要な仕事ですが、「コテコテの現場主義者」の私は、この仕事がどうにも肌に合わず、ふと目を通した新聞に「薬に詳しい専門員募集」との慶應義塾大学の広告を発見し、この広告に飛びつきました。入塾試験を受け、目出度く慶應に採用され現在のアカデミア創薬の現場での仕事に至っています。

私が飛び込んだ今から約 10 年前のアカデミアは、東京大学創薬機構以外ほとんど創薬らしき研究は行われておらず、「創薬は企業の仕事」との雰囲気蔓延していました。そんな中、慶應には当時医学部の教授としては大変珍しい創薬研究に興味のある佐谷秀行先生が居られ、佐谷先生と一緒に先ず化合物ライブラリー構築からの創薬研究を行う事にしました。しかし、ただのライブラリー構築ではアカデミアとしての特徴がないので、既に企業の非臨床研究で安全性が確かめられていて治験で drop した薬剤を収集・ライブラリー化する事を考え、佐谷先生と二人で暑い夏のさなか、製薬企業を一社ずつ回りました。しかし、当時の製薬企業は我々の企画（化合物を社外に出す産学連携）をほとんど相手にしてくれず、この様なライブラリーの構築に大変苦労致しました。10 年後の現在、製薬協主導で、アステラス、田辺三菱、第一三共が我々と同じ考えのライブラリー構築プログラム（JOINUS）を開始しています。更に、「DISC」、「J-CRIC」、「天然物」、「CAC クロア社の化合物共有ライブラリー事業」等や「製薬企業同士のライブラリー交換」など、10 年前には考えられない産学連携のオープンイノベーション創薬が急速に進んでいます。最近、少し時期が早すぎたかなと佐谷先生と良く話していますが、何れにしても、上記の様な産学連携が進むことは大変良い事と考えています。

一方、創薬の標的探しでも産学連携オープンイノベーションが進んでいます。第一三共、アステラス、武田、らが標的探しのシステムを展開していますが、現実にはまだまだそう上手く行っていないようです。なぜ上手く行かないのだろうか？大学での研究の中には、良く内容を見てみると創薬の標的の種はゴロゴロしています。今までは、これらの研究が基礎研究として創薬の標的になりえないと企業から考えられ、なかなか創薬研究として展開して行きませんでした。しかし、直ぐに薬の標的に結びつかない研究でも、創薬マインドを持った目で見続けて行くと、素晴らしい創薬標的に変身することがあります。企業側は、長い目で大学と共同研究を行って欲しいと思います。お互い歩み寄り理想的な産学連携ができれば、良い標的が見つかり、最終的には患者さんのためになる「質の良い薬剤＝新薬」が、産学連携で近い将来数多く創出される事を心から期待しています。

目次

| | |
|---|----|
| (1) 巻頭言 「アカデミア創薬と私」 | |
| 堀内 正 (慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター 特別招聘教授) ^{※1} | 1 |
| (2) ミニ特集 「医薬品のインシリコによる毒性、副作用予測の現状」 | |
| 湯田 浩太郎 (株式会社インシリコデータ) ^{※2} | 3 |
| (3) シリーズ 医薬品誕生秘話 | |
| 「Trifluridine/Tipiracil (FTD/TPI, ロンサーフ) の創薬開発編 : | |
| 代謝拮抗薬による 5FU 耐性克服を目指した新薬創製」 | |
| 鈴木 則彦 (大鵬薬品工業株式会社) ^{※3} | 34 |
| (4) ホットトピックス | |
| 「AI を用いた分子立体構造に基づく新規分子構造生成」 | |
| 大田 雅照 (理化学研究所 科技ハブ産連本部) ^{※4} | 54 |
| (5) ソフトの動向 | 56 |
| (6) CBI ジャーナル便り (17) | 57 |
| (7) 講演会報告・予告 | 59 |
| (8) 委員会報告 | 66 |
| (9) 編集後記 | 68 |

※1 製薬企業とアカデミアの両者の経歴をお持ちで、翻訳本「薬づくりの真実」「薬づくりの未来」を、当学会の神沼氏、多田氏と共に出版された堀内先生に寄稿して頂きました。

※2 計算毒性学研究会を主査として牽引されている湯田先生に、医薬品のインシリコによる毒性、副作用予測の現状について、寄稿して頂きました。

※3 1号に掲載されたロンサーフ開発物語創薬編に引き続き、さらに開発編を鈴木先生に執筆して頂きました。

※4 ホットトピックスでは各分野の最新の文献を紹介していきます。今号では大田雅照先生より、第2分野からの文献についてご寄稿頂きました。

表紙デザイン：「要求項目と適用手法の関係」安全性（毒性）、薬理活性、ADME予測上での解決すべき
要求項目と適用可能アプローチ（詳細は3ページからの記事「ミニ特集」を参照）

三二特集

医薬品のインシリコによる毒性、副作用予測の現状

湯田 浩太郎

株式会社インシリコデータ

はじめに：

・化合物毒性の多様性と毒性評価自体の時代的变化

当初、創薬において毒性評価が実施されるのは創薬の最後の最後の過程であり、試験対象化合物数は極めて少数であった。このため、毒性試験実施には十分の時間をかけることが出来、予測の必要性は殆ど無かった。さらに、毒性という特殊要因のため、予測といえども間違いは許されない。このため、毒性・副作用評価では実験に基づく実データが重視されてきた。

・化合物毒性適用に関する様々な分野

創薬分野に限らず、毒性試験を必要とする分野は極めて広く、化合物を扱う分野の殆ど総てに及ぶ。化合物自体も医薬品・医薬部外品、化粧品、食品添加物、機能性化合物、農薬、染料等の多種多様の機能や適用分野に広がっている。また、毒性自体も生体毒性、生態毒性と大きく分類され、一般毒性、特殊毒性とも分けられ、さらに毒性の発現までの期間により急性毒性、慢性毒性等に分けられる。このように毒性の適用分野は広く内容も複雑であるが、当初は毒性試験対象となる化合物数が少なかった。これは創薬分野とは異なるが、個々の化合物分野の特性や、化合物規制自体の制限が厳しくなかったためと考えられる。

・毒性試験対象化合物の増大

時代の変化とともに、個々の分野の毒性に対する対応の変化や、化合物規制の強化、安全性に対する意識の高まりにつれて毒性試験対象化合物数が急増してきた。このため、実験に基づく実データ主義が実験時間、費用等の観点で破綻が目前に迫りつつある。この危機を救う手段としてインシリコ（コンピューター）による予測が求められるようになってきた。同時に、コンピューター関連技術の進歩は著しく、さらに予測を行うためのデータ解析手法も人工知能等も含めて急速に発展し、インシリコによる予測の実現に関する環境が出来上がりつつある。

・創薬分野での毒性・副作用予測を取り巻く環境の変化

創薬分野では、創薬過程でドロップアウトする化合物が ADME/T 不適によるものが多く、特に毒性・副作用発現による創薬中止の割合が大きいことが報告された。これにより早期 ADME/T (Early ADME/T) (1) という概念が生まれ、創薬後期に実施される毒性試験を創薬初期過程に実施することが行われるようになり、毒性・副作用予測の重要性が高まってきた。さらに、創薬研究手法の変化も予測の重要性を増大させている。例えば、コンビナトリアルケミストリーによる化合物数の増大、

HTSによるスクリーニング対象化合物の増大、ドラグリポジショニングを実施するインシリコ関連技術等、インシリコ技術が適用されるチャンスが増大している。

・化合物規制関連分野の変化

一方、化合物規制分野では、安全性に関する関心が高まるにつれて毒性化合物に関する規制等が強化されてきた。例えば1973年に制定された日本の化審法（化学物質審査規制法（2））は、人の健康や動植物の生息・生育に支障を及ぼす可能性のある化学物質による環境汚染防止を目的として制定された。この化審法により、化合物の事前審査や製造管理、毒性規制等が実施されることとなった。この規制対象化合物は、規制の強化に伴い増大している。さらにEUにて2006年に発効したREACH（The Regulation for Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals）（3）は、世界一強力な化合物規制といわれ、EUでは総ての化合物に毒性試験データの登録が必要となった。これはEU域内で展開される輸入化合物にも適用されるため、EU域に化合物を輸出する企業はこのREACH規則に従った安全性評価試験の実施とデータの提出が求められる。REACH規則では人の健康と環境へ及ぼす化学物質のリスク管理が企業に課せられる。これらの他に、米国では米国環境省のEPAが1976年にTSCA（有害物質規制法：Toxic Substance Control Act）（4）を制定し、化合物規制を実施している。

生態（環境）関連分野では環境省が中心となり化合物規制が実施されており、内分泌攪乱化学物質（環境ホルモン）関連の検討会（5）等の活動が特徴的である。

表0-1. 日本と世界の代表的な化合物規制

◇ 医薬品関連：

日本：薬事法（医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器）

U. S. A.：FD&CA（Federal Food, Drug, and Cosmetic Act）

E. U.：構成する国単位で規制、EUとしてEMA（European Medicines Agency）が管理

カナダ：Food and Drug Act法

韓国：薬事法

◇ 一般化合物：

日本：化学物質審査規制法、労働安全衛生法

U. S. A.：TSCA（有害物質規制法：Toxic Substance Control Act）

E. U.：REACH（化学物質の登録、評価、認可及び制限：The Regulation for Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals）

中国：新化学物質環境管理弁法

カナダ：DSL（国内物質リスト：Domestic Substances List）、

NDSL（非国内物質リスト：Non-Domestic Substance List）

韓国：化学物質管理法

本論：

1. 毒性・副作用予測へのインシリコ（コンピューター）関連技術適用の歴史

毒性や副作用予測へのインシリコ技術適用の歴史は長い。この場合適用されるインシリコ関連手法は毒性・副作用以外の分野で予測を行う手法とは大きく異なる。

化合物の種々特性の予測は薬理活性や物性等の分野でも実施されるが、その適用手法は毒性・副作用での手法とは大きく異なる。薬理活性等はメカニズムが明確になると、そのメカニズムを基本として化合物の活性予測が可能となる。薬理活性予測の代表的な手法である QSAR（定量的構造－活性相関（Hansch-Fujita 法）（6））は、薬物熱動力学を基本として理論展開されている。QSAR は、薬物の細胞外から細胞内への移動とレセプターサイトでの反応性等を基本として展開される。また、現代の創薬へのアプローチで大きな役割を果たしているドッキングアプローチは、レセプター酵素とドッキングサイトが明確になると、薬理活性予測を行っての化合物デザインが可能となる。また、物性予測分野では多くの場合は物性式等が独自に開発され、予測精度はこれらの式の良し悪しで決まってくる。

これらのアプローチに対して毒性・副作用予測は基本的な適用手法が異なっている。当初は化学多変量解析／パターン認識（ケモメトリックス）による予測が展開され、続いて、ルールベース型人工知能による毒性・副作用予測が展開された。

2. 毒性・副作用予測の困難性

毒性・副作用予測研究分野では当初、化学多変量解析／パターン認識（ケモメトリックス（7））による予測が実施された。その後人工知能関連技術が向上することでルールベース型人工知能が実施されてきており、この二つのアプローチは現在でも適用されている。このように毒性・副作用予測へのアプローチは薬理活性や物性等の予測手法と大きく異なっている（図 2－1）。

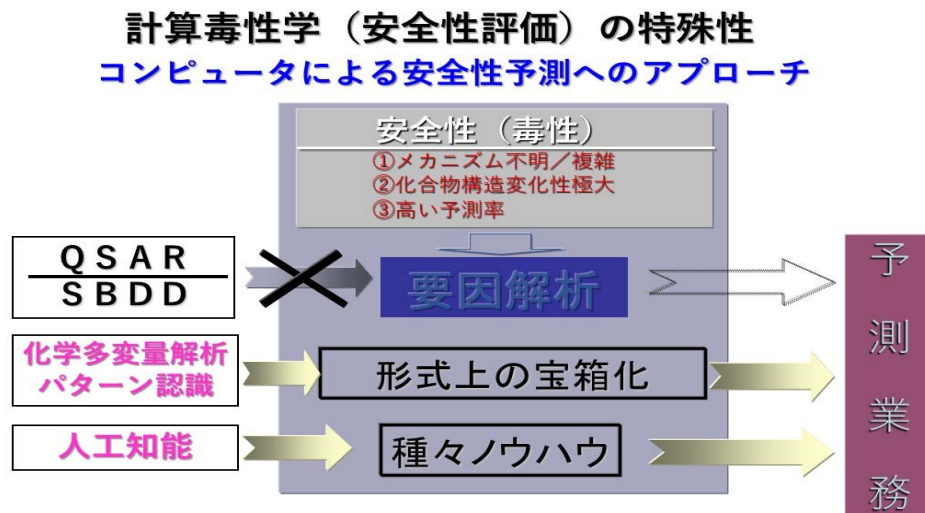


図2－1. 毒性・副作用予測の困難性

インシリコによる毒性・副作用予測に通常の創薬研究で実施されている汎用的な手法の適用が困難、あるいは不可能であることは、化合物毒性が薬理活性や物性等と大きく異なる特性を有するためである。毒性・副作用発現予測を困難にする大きな要因としては以下の3種類の要因が存在する。

①毒性発現メカニズムが不明／複雑

②毒性予測対象化合物の構造変化性が極めて高い

③高い予測率が求められる

①の要因により、毒性・副作用予測に薬理活性分野で適用されるメカニズム優先のアプローチとなる QSAR やドッキング等の適用が困難となり、異なる手法の適用が必要となる。また、②の要因は予測対象化合物がメタンのような極めて単純な構造を有する化合物から、テルペン、ステロイド、糖質化合物、錯体化合物、マクロライドのように極めて複雑な構造を有する化合物までが対象となることを意味する。基本的には人間が接触/利用する総ての化合物を扱うことが求められる。さらに、毒性・副作用分野では予測を間違えると深刻な問題につながる可能性が高く、③の要因が示すように薬理活性や物性分野と比較して本質的に高い予測率の達成が求められる。

一般的に薬理活性は活性発現ルートが決定されれば律速段階の酵素が決まり、この酵素をターゲットとして毒性・副作用研究を実施することが出来る。発現ルートが複数あってもそのうちの一つの機能を止める、あるいは改善することで薬理活性改善を実現できる。これに対して毒性・副作用は最終的な発現（エンドポイント）に至る過程で、生体や細胞の防衛反応により様々な酵素が関与するようになり、メカニズムは極めて複雑となる。例外的に、体内の重要な酵素を瞬時に失活させる化合物（例：シアン化合物）やメカニズム（例：神経毒）がある時は直接死に至り、関与する酵素も限定されるが、一般的な毒性・副作用発現に至るまでには複雑な過程をたどる。

3. 毒性・副作用へのインシリコ技術の二大手法

第二章でまとめたように、毒性・副作用では薬理活性や物性と比較して様々な要因が関与するため、予測等は実施困難であり、且つ適用手法も制限される。このため、毒性・副作用予測が極めて困難となり、毒性・副作用予測に適用されるインシリコ（コンピューター）手法は強く限定されてくる。

現在、毒性・副作用予測に適用されるインシリコ手法は、①化学多変量解析/パターン認識（ケモメトリックス）によるアプローチと、②ルールベース型人工知能によるアプローチの二種類がある。薬理活性分野での QSAR やドッキング等の手法、化合物物性分野での物性式の構築/適用は毒性・副作用予測では適用されない。図 3-1 では毒性・副作用、薬理活性および ADME 予測において必要とされる要求項目が縦軸に、現在展開されている 5 種類の手法が横軸に書かれてある。個々の手法から下に伸びた矢印は横軸の要求項目を満たす場合はさらに下の項目に下がってゆく。従って、この矢印が一番下まで伸びているならば、その適用手法は総ての要求項目を満たす手法となる。また、適用手法と要求項目の交差点には適用手法の要求項目への対応レベルが示されている。

安全性（毒性）、薬理活性、ADME 予測上での
解決すべき要求項目と適用可能アプローチ

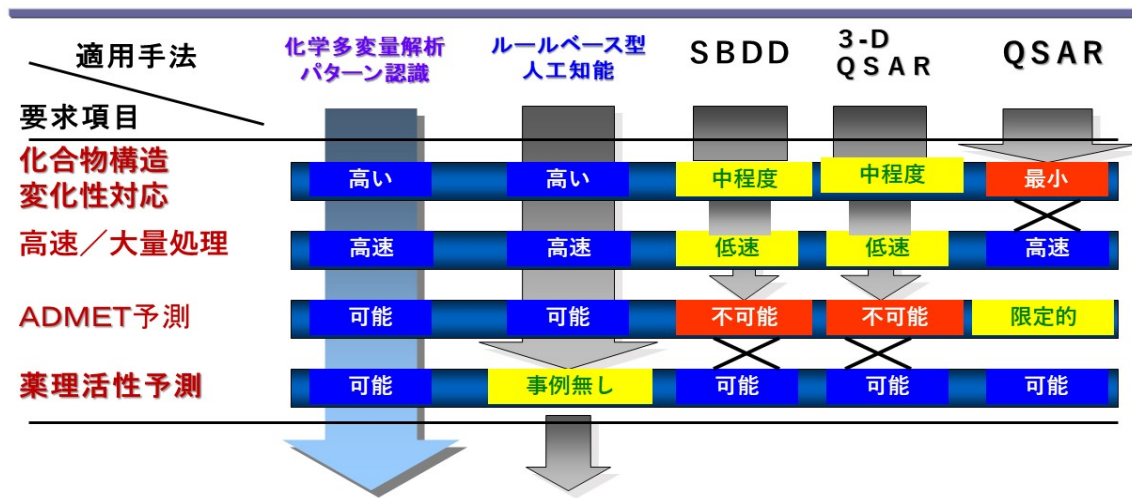


図 3-1. 要求項目と適用手法の関係

3. 1 適用手法の化合物構造変化性への対応

化合物構造変化性対応で個々の手法を考えた場合、QSAR（定量的構造-活性相関：Quantitative Structure-Activity Relationships）の対応レベルは最小である。これは、QSAR は薬物熱動力学を基本として理論が展開され、そのため QSAR 式が適用可能な化合物構造は同一の基本骨格を有し、置換基の位置も固定されていることが必要となる。この化合物構造式の制限条項が満たされる限り QSAR 式による予測信頼性は極めて高い。しかし、この構造式制限事項が満たされていない化合物への QSAR 式適用は基本原理を無視しており、予測結果は出ても QSAR としての信頼性が全く無い。基本的に QSAR 式による予測は構造式制限事項を満たす場合のみ実施可能で、少しでもその構造制限を超えた化合物への適用は意味がない。この結果、図 3-1 にあるように化合物構造変化性への対応は「最小」となる。第 2 章で述べたように、毒性・副作用予測は基本的に総ての化合物への対応が必要であり、この点で QSAR は化合物構造変化性への許容度が極めて小さく、毒性・副作用予測には適用困難な手法となる。

薬理活性分野の研究で一般的な SBDD（ドッキング：Structure Based Drug-Design）の化合物構造変化性への対応は中程度である。これは酵素のドッキングポケットに化合物が適切に収まる範囲で、構造変化性への自由度があるためである。また、SBDD に QSAR の機能を持たせた 3-D QSAR を適用化合物構造式の観点で見た場合、化合物構造上で対応力は SBDD と同じである。従って、ドッキングポケットへの対応と同じで、SBDD 同様に「中程度」レベルでの対応となる。

化学多変量解析／パターン認識および人工知能手法は、適用原理より総ての化合物を扱うことが可能であり、この点で化合物構造変化性への対応能力は極めて高

い。従って、毒性・副作用予測で最大の問題となる化合物構造変化性への対応は極めて高い。この点が、この二つの手法が過去のみならず現時点でも毒性・副作用予測に適用される大きな理由である。

3. 2 適用手法の高速／大量処理への対応

最近、薬理活性研究分野ではインシリコ技術を適用した高速／大量スクリーニング技術が展開されてきた。このため薬理活性研究分野での SBDD では様々な工夫がされ、以前実施されてきたドッキングの速さや効率が大きく向上し、昔と比較して改善されている。当然、コンピューターの計算速度の向上は目覚ましいが、この効果は適用手法の総てに高速化の恩恵をもたらすので、差別化の要因にはならない。

毒性・副作用予測速度という観点で論じる場合、ドッキング関連のアプローチはシミュレーション主体のため、高速大量処理の観点で不利である。一方、多変量解析／パターン認識（ケモメトリックス）、人工知能（ルールベース型）及び QSAR 手法は予測速度が高速である。この点で毒性・副作用予測へのアプローチ、特に大量化合物を扱う場合は有利である。ただし、予測に用いる判別関数や回帰式の構築、および人工知能に用いる毒性・副作用予測ルール作りにはある程度の時間がかかる。

3. 3 適用手法の ADME/T 予測への対応

ADME/T 予測、特に毒性・副作用予測の場合は第 2 章の①で述べたように発現メカニズムが複雑／特定困難であり、SBDD や 3-D QSAR 実施に必要な酵素とレセプターサイトの情報を特定することが出来ない。従って、SBDD や 3-D QSAR 手法で ADME/T を予測することは出来ない。今後、毒性分野で盛んに研究されはじめた AOP (Adverse Outcome Pathway) (8) の考え方による研究が進み、毒性発現メカニズムが明確になってくれば ADME/T への適用も可能となるが、そこに至るにはもう少し時間がかかるものと思われる。なお、QSAR は限定的となっている。これは、予測時に化合物構造式を限定する等の操作を行えば適用可能であるので「限定的」とした。なお QSAR は薬物熱動力学を基本としているので、ADME の PK (薬物動態)、PD (薬力学) にも一部関与していると言える。

3. 4 適用手法の薬理活性予測への対応

薬理活性予測には、ルールベース型人工知能を除いた総ての手法での適用が可能である。適用手法ごとに、それぞれが得意とする研究内容や適用限界、さらには得られる情報の種類とその適用手法等も異なる。さらに、バックグラウンドとなる技術、利用するデータの種類や内容、自分が目的とする解析目的がどの程度達成できるか等の判断が効果的な予測に必要となる。

ルールベース型人工知能も原理的に薬理活性予測に適用可能である。しかし、薬理活性デザインや研究には様々な手法が存在すること、および創薬の最先端の研究分野では人工知能で用いるルールを設定できる分野は殆ど無いため、事例がないも

のと考える。この意味では、現在急速に展開されつつあるニューラルネットワーク型人工知能が、薬理活性研究への適用目指して積極的に試みられているのと極めて対照的である。

4. 毒性・副作用予測への二大手法の適用

毒性・副作用予測に適用可能なインシリコ手法は当初より薬理活性や物性予測とは異なる手法が適用されてきた。これは第二章で述べたように、毒性・副作用にはインシリコ予測を困難とする①、②および③の三大要因があるためである。これらの三大要因のうち三番目の要因は実施結果に対する要求要因であり、インシリコ手法適用上での問題とはならない。

従って、最初の二つの要因を解決できる手法が毒性・副作用予測に適用可能な手法となる。最終的に毒性・副作用予測に適用できる手法は①化学多変量解析／パターン認識(ケモメトリックス)手法と②ルールベース型人工知能による手法の二種類となる。

4. 1 化学多変量解析／パターン認識(ケモメトリックス)による毒性・副作用予測

今回のメインテーマは毒性・副作用予測である。化学多変量解析／パターン認識による予測は毒性

(安全性) 予測研究分野において当初より展開されてきた。しかし、本アプローチは単なる予測のみならず要因解析を行うことが可能であり、この要因解析を行うことで脱毒性や弱毒性化、さらには毒性・副作用の無い化合物のデザインを効率よく行うことが可能である。また、毒性・副作用研究分野でも単に予測のみを重視するアプローチから、メカニズムを考慮するアプローチへと変化しつつある。例えば、EU では AOP (Adverse Outcome Pathway) (8) という概念を毒性研究分野に導入し、メカニズムベースで議論を行うことが大きな潮流となりつつある。

本項では化学多変量解析／パターン認識により毒性・副作用予測を行うと同時に、要因解析に関するアプローチについても記述する。

4. 1. 1 化学多変量解析／パターン認識によるデータ解析の流れ

化学多変量解析／パターン認識が毒性・副作用予測に適用可能な最大の理由は、第二章の①で示された毒性副

作用発現メカニズムの議論を行うことなく結論(予測結果)を求めることが出来るためである(図4-1)。化合物を用いた化学多変量解析／パターン認識によるデータ解析の流れは図中左上の化合物構造式に始まり、続いて左下の構造式(二次元／三次元)から変換された数値データ(パラメーター)に変換される。この段階でアナログな化合物構造式がデジタルな数値データへと変換される。現在は化合物構造式を数値データに変換するプログラムの高機能化が進み、一化合物について数百から数千パラメーターを創出することが出来る。これらの構造式から創出された多数のパラメータ

一群を特徴抽出（パラメーター選択）の操作を経て、予測に適用するパラメーター群を選択する。選択された最終パラメーター群を用いて様々なデータ解析手法を適用する。なお、本稿では化学多変量解析／パターン認識に関する手法等の基本的な解説は行わない。これらの解説や基本理論等はデータ解析の専門書が多数存在するのでそちらを参考にしてほしい。本稿では、実際に化学分野でのデータ解析を行う時に化学多変量解析／パターン認識を適用する時の特徴について簡単に解説する。

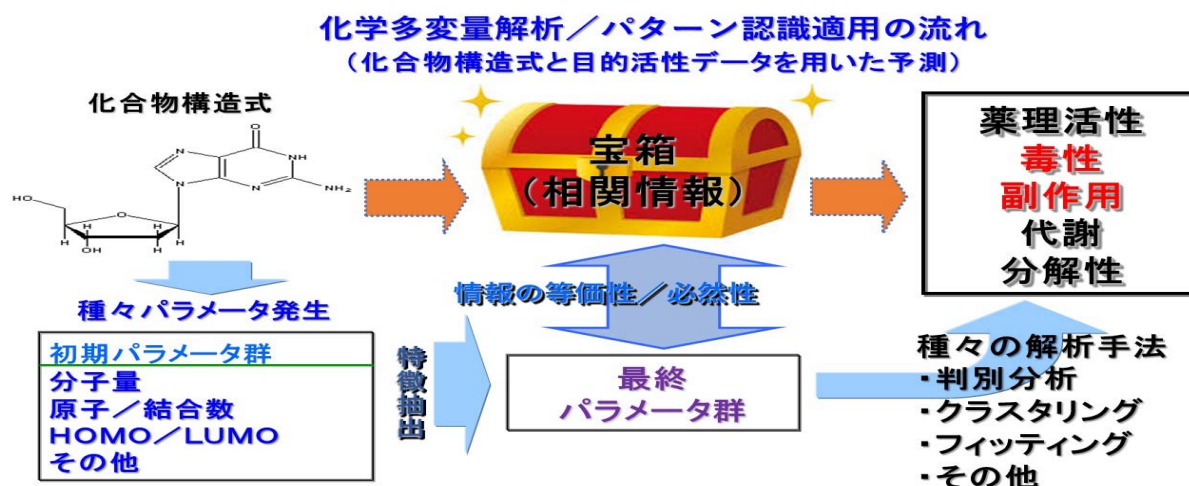


図4-1. 化学多変量解析／パターン認識(ケモメトリックス)適用原理

4. 1. 2 相関情報の解析

毒性・副作用予測に化学多変量解析／パターン認識が適用可能なのは、化合物構造式と毒性・副作用との相関情報に触ることなく（宝箱に閉じ込めた状態）、初期データ（化合物関連データおよびエンドポイント）さえあれば予測結果を取り出すことが可能なためである。

図4-1中で初期パラメーター群は化合物構造式があれば自動的に創出される。このため、最終予測目標である薬理活性、物性、毒性・副作用等の目的変数とは無相関状態にある。次のステップの特徴抽出（パラメーター選択）により、目的変数と相関のあるパラメーター群が選択される。この選択された最終パラメーター群は化合物構造と目的変数（エンドポイントや薬理活性等）との相関情報を有している。この相関情報は図4-1中の宝箱の中に最終パラメーター群が内包する情報として保管されている。この最終パラメーター群が有する情報を解析することで構造—毒性・副作用相関に関する知見を得ることが出来る。

最近、予測率の高さのみに注目したアプローチや考えが優先されているが、脱毒性や安全な医薬品、化合物をデザインするという観点では要因解析（構造—相関解析）が極めて重要である。この点で強力な要因解析を実施できる化学多変量解析／パターン認識による毒性・副作用予測に関するアプローチは、要因解析が殆ど不可能なニューラルネットワーク型人工知能と比較して理想的な手法である。

4. 1. 3 発見型アプローチと仮説／検証型アプローチの違い

解析の手続き的に化学多変量解析／パターン認識による解析は「発見型」のアプローチとなる。この事実は、データ解析過程で化合物構造式と目的変数との相関情報（一時的に「宝箱」の中に収められている）を知ることなく予測結果が得られることを意味する。これが、毒性・副作用予測に化学多変量解析／パターン認識が適用される理由である。

このようなアプローチに対して、既存の QSAR やドッキング、物性式等のアプローチは、最初に仮説を立て、その仮説に従った予測式構築やドッキングシミュレーション等を行なう。例えば、QSAR 式が薬理活性を良好に説明していれば、用いた QSAR 式中のパラメーターは当初設定された仮設内容を包含している。従って、QSAR 式中のパラメーターを用いて構造－活性相関に関する細かな討論が出来る。このようなアプローチは「仮説／検証型」のアプローチとなる。QSAR は薬物熱動力学を基本とし、このために予測式に用いられるパラメーターは生体における細胞内／外での化合物（薬物）挙動を代表している。従って QSAR に用いられるパラメーターは、構造式情報のみを用いて創出される情報のみを有するパラメーターと情報内容が異なる。なお、QSAR で用いられるパラメーターは化学多変量解析／パターン認識によるアプローチでも利用可能である。

4. 1. 4 化学多変量解析／パターン認識によるアプローチでの相関情報取り出し（要因解析の実施）

図 4-2 に化学多変量解析／パターン認識によるアプローチでの相関情報取り出し手順と内容が示されている。

予測に用いられる予測式は二クラス分類および重回帰とで同じ形式である。この式が特徴抽出（パラメーター選択）を経て得られた最終パラメーター群を用いた予測式であるならば、この式に毒性・副作用と化合物との相関情報（図 4-1 中の宝箱）が内包されている。従って、この予測式から相関情報を取り出すことで要因解析が実施できる。

要因解析は予測式中の各パラメーター (X)、各パラメーターの係数 (a) および符号 (±) の情報を用いる。

パラメーター (X) より、毒性・副作用に影響を与える具体的な内容がわかる。係数 (a) からは、それを係数とするパラメーターが毒性・副作用に与える影響の大きさが、さらに符号 (±) は与える影響の方向性（毒性・副作用を強化する、弱くする）がわかる。

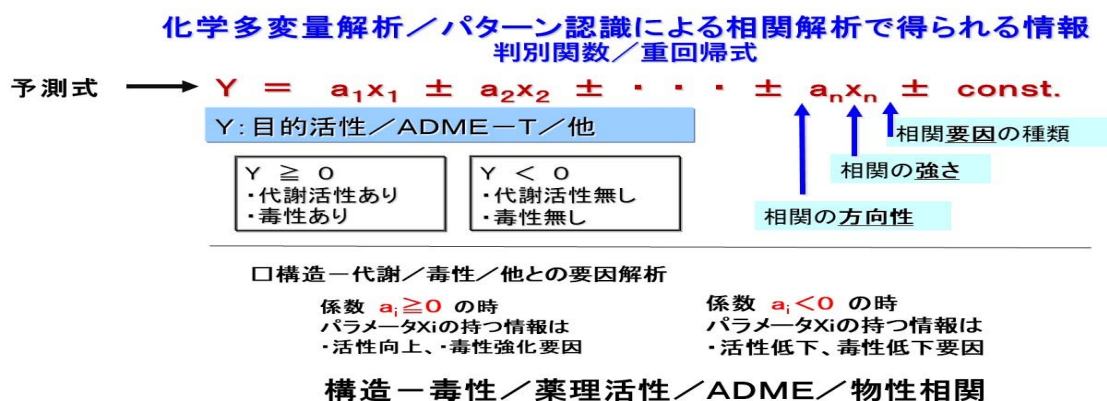


図4-2. 判別関数や重回帰式に組み込まれたパラメーターからの情報取り出し

4. 2 ルールベース型人工知能による毒性・副作用予測

毒性・副作用予測分野では人工知能が適用されてきた。本分野で議論する人工知能はルールベース型であり、現在展開されているニューラルネットワーク型の機械学習を基本とした人工知能ではない。化学多変量解析／パターン認識による手法(4-1節)と本節でまとめるルールベース型人工知能の両アプローチともに市販の毒性・副作用予測システムが開発され、現在でも減益として適用されている。

4. 2. 1 ルールベース型人工知能

数年前にニューラルネットワーク型の深層学習による人工知能が発表される前、人工知能とは判断に用いるルールをシステムに組み込んだルールベース型人工知能を意味していた。この人工知能が毒性・副作用予測に適用される理由は、図2-1で示されるように、創薬や物性予測で最大の障害となる①の「メカニズム不明／複雑」という要因を種々ノウハウの活用で回避できるためである。先の化学多変量解析／パターン認識手法ではこの①の問題を「形式上の宝箱化」として予測時に棚上げすることでクリアしているが、人工知能はこの部分を人間が有する「種々ノウハウ」を予測に適用するという形式をとることでクリアする。

4. 2. 2 ルールベース型人工知能の歴史

化学分野におけるルールベース型人工知能の展開は1970年代に E.J.Corey が開発した LHASA (Logic and Heuristics Applied to Synthetic Analysis) システム(9)がルーツと言える。LHASA システムは単にルールベース型人工知能というだけでなく、トポロジーの代表ともいえる化合物構造式をデジタルなコンピューター上で扱うための様々な基本技術を開発したという観点で、その後の計算機化学の進歩に大きな貢献を残したシステムである。LHASA 自体は化合物合成ルート構築支援が開発時のターゲット機能である。LHASA 以降様々な人工知能システム(表4-1)が開発されたが、基本的な機能やアルゴリズム等は LHASA システムの基本や概念を踏襲している。

表4-1. 化学関連分野(毒性、代謝、生分解性)の
ルールベース型人工知能システム

◆毒性予測関連支援システム

- **DEREK**:
Deductive Estimation of Risk from Existing Knowledge
- **HazardExpert**:
- **RIPT**: Rule Induction for Predictive Toxicology
- **Toxtree**:
- **TOX-MATCH**:
- **DART**: Decision Analysis by Ranking Techniques

◆代謝予測関連支援システム

COMPACT, MetaSite, SPORCalc, XENO, MetabolExpert, META, Meteor

◆生分解性予測関連支援システム

BESS, CATABOL, UMBBD, PPS, META

表4-1中のシステムには毒性評価システムや代謝予測システム等がある。この中でDEREKシステムは元々LHASAシステムであり、LHASAの合成ルート支援機能を毒性予測に応用したものである。以下には簡単にLHASAシステムについての概要をまとめる。このシステムが現在の毒性予測にも適用されていることを念頭に読んでほしい。

4. 2. 3 LHASAシステムの基本と機能

LHASAは化合物合成ルート創出支援システムである。このシステム内には合成化学者が過去に学んだ合成パターンが知識として人工知能のルールという形式でシステム内に保存されている。図4-3にはDA(Diels-Alder)反応の構造変換パターンが示されている。この反応パターンは正に合成化学者がDA反応を学ぶ時、頭に叩き込む内容そのものである。LHASAはコンピューターシステムであり、このようなDA反応パターンを見て学習することはできない。何らかの手法でコンピューターが理解できるデジタルコードに変換し、LHASAが理解し、合成反応ルート創出時に利用できる形式にしてシステムに入力することが必要である。

AI(人工知能)の専門分野(化学関連)AIの学習とルール

1. 化学反応予測のためのAIの学習

化学反応に関して、反応全体の収率と副反応の有無、副反応生成物の構造式や割合等の予測を行う

例: DA(Diels-Alder)反応の予測(熱で反応し、試薬/溶媒無)

* 化合物構造式の認識

* DA反応のパターン学習



図4-3. ルールベース型人工知能の反応パターン(反応変換ルール)

本稿ではこのような技術についての解説は行わない。なお、このような技術は計算機化学(Computer Chemistry)という学問分野に属しており、主として人間が理解して

展開できる化合物構造を中心とした情報をコンピューターで処理できるように変換する技術である。化合物の二次元／三次元構造式をデジタル化する技術、化合物構造式の検索技術や、化合物構造式をディスプレイ上で扱えるようにする技術等、現在では当たり前となった技術が LHASA 開発過程で展開されている。

図 4-4 にはルールベース型人工知能で利用されてきたプログラミング言語が示されている。通常、一般的にルールベース型人工知能の開発には LISP が利用される。ちなみに世界最初の人工知能システムとされる DENDRAL は LISP にて構築されている。

一方、LHASA システムは科学用プログラミング言語とされる FORTRAN にて構築された。人工知能システムにもかかわらず FORTRAN であったのは、化合物をコンピューターで扱う技術が FORTRAN で書かれる事が圧倒的に多かったためである。LISP で化合物を直接扱うことは言語の機能上からも困難であったので、人工知能でありながら LHASA は FORTRAN で構築された。ちなみに、筆者はルールベース型人工知能の EMIL (Example Mediated Innovation for Lead-Evolution) システムの初期開発を行ったが、ルールを扱う部分は LISP を用い、化合物構造式を扱う部分のプログラミング言語は FORTRAN を用いて、LISP と FORTRAN の組み合わせでシステム開発を行った。

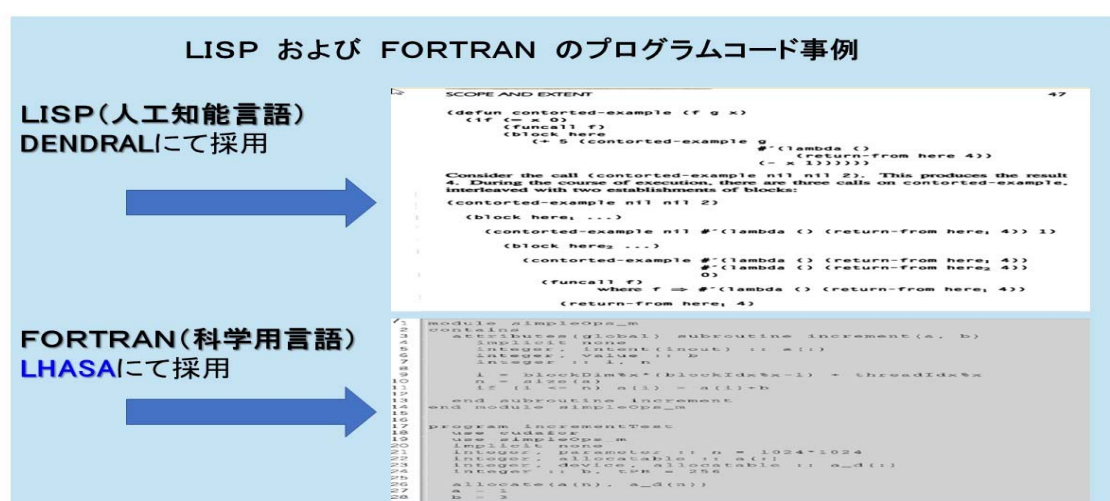


図 4-4. 人工知能で利用されるプログラミング言語

図 4-5 に、LHASA システムの合成ルート創出の基本戦略である「逆合成」が記載されている。この「逆合成」は LHASA で採用されたアプローチであるが、その後一般の合成化学者が合成ルートを考える時の標準的な手法として受け入れられた。この図 4-5 の右部分に描かれている逆合成図部分が LHASA の行う人工知能としての作業図である。毒性・副作用、代謝、生分解性等は総て化合物構造式の変化パターンという形でまとめることが出来る。従ってこの逆合成図を見れば、LHASA システムは合成支援のみならず、毒性予測、代謝予測、生分解性予測等に転用できる可能性があることがわかる。実際に表 4-1 で示されているように様々な特性予測に多数の人

工知能関連システムが開発されてきた。表中、毒性予測関連支援システムの最初に記載されている DEREK システムは、LHASA システムを基本とし、適用分野を毒性予測に拡大したものである。

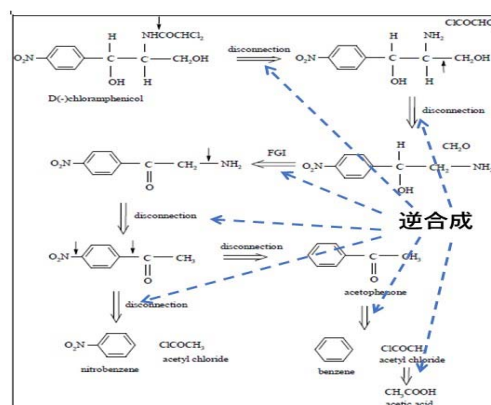
逆合成とは：

⇒逆合成は、最終生成物であるターゲット化合物から合成を出発し、出発化合物までの合成の流れを考えるアプローチ。

通常の合成ルートの考え方は、出発化合物である原料からスタートし、最終生成物であるターゲット化合物までの合成ルートを考える。

論文等では逆合成であることを明確にするため、合成スキーマでは⇒の二重矢印を使う。

通常の合成スキーマは、→の一本矢印を使う。



A sample retrosynthetic analysis of chloramphenicol

<http://science-blogs.ucoz.com/resources/notes/msc/theory/Retrosynth.pdf> より抜粋

図 4-5. LHASA システムの逆合成の考え方

なお、表 4-2 に LHASA 後に全世界で開発された合成支援システムが列挙されているので参考にしてほしい。

表中最初の SECS システムは、LHASA を開発したグループでコンピューター関連技術の責任者であった T.Wipke 教授が開発したもので、LHASA システムの先行開発システムとなる。Wipke 教授は MDL 社を立ち上げ、世界初の商用化合物データベース構築支援システムとなる MACCS を開発した。

表 3-2. LHASA 後に開発された有機合成設計支援システム

SECS, PASCOP, CASP, SYNLMA, SYNCHEM,
 SYNCHEM2, SYNGEN, SYNSUP-MB, CAOSP,
 RESYN, SOS, MARSEIL, CONAN, GRAAL,
 AIPHOS, Chiron, CICLOPS, EROS, WODCA,
 PIRExS, COSYMA, CAMEO, others.

4-3 化学多変量解析／パターン認識およびルールベース型人工知能による毒性・副作用予測の特徴

毒性・副作用予測へのアプローチとして化学多変量解析／パターン認識とルールベース型人工知能の二種類のアプローチが存在することを述べた。この二種類のアプローチは相互に長所と欠点を有しており、実際の毒性・副作用予測を実施する場合には両手法を理解して適用することが必要となる。ここでは両手法の標準的な機能の特徴について簡単にまとめる。

化学多変量解析／パターン認識による毒性・副作用予測の特徴は予測モデルの更新が可能であること。また、予測モデル構築時に使用するサンプル数が多くなるにつれて予測精度の向上が期待できることである。一方、ルールベース型人工知能によるアプローチでは、サンプルが多くなったとしても毒性予測に関する知識／ルールへと変換できなければ意味がない。化学多変量解析／パターン認識によるアプローチでは、サンプルデータがあれば新規の毒性等でも予測が可能である。一方、ルールベース型人工知能では、あまり前例のない新規分野への適用はルールが作成できないために、適用困難となる。

両手法は予測実施のための基本技術やアプローチが全く異なるため、毒性・副作用予測にどちらのアプローチを使うかの単純な選択は殆ど意味がない。しかし、両手法ともに基本原理や、長所／短所が殆ど重複することがないことは、利用する方から見た場合に都合が良い。可能ならば両方の手法を用いて予測し、両方の結果を参考にして最終結論を導き出すのが望ましいアプローチと言える。

創薬関連の毒性・副作用規制の ICH M7（潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン）では、薬物中の変異原性不純物を Ames 試験にて評価することが求められる。この時インシリコによる予測結果を参考データとして申請することが認められている。すなわち、予測に使用する毒性・副作用予測システムは化学多変量解析／パターン認識によるアプローチとルールベース型人工知能の二種類のシステムによる予測結果の提出が必要となる。

化学多変量解析／パターン認識によるアプローチとルールベース型人工知能によるアプローチが基本的な手法やアルゴリズム、さらには長所／欠点が重複していない。インシリコによる毒性・副作用予測が完全ではない現在、両手法の予測結果を参考にして結論を導き出すことは、予測信頼性を高めるという観点で有効で重要である。

5. 化学多変量解析／パターン認識による発がん性予測および要因解析実施事例

筆者は化学多変量解析／パターン認識を用いて発がん性予測と要因解析を実施し、*Journal* に報告しているのでその内容の一部を以下に簡単にまとめる。

世界で最初に化学多変量解析／パターン認識を毒性評価に適用したのはペンシルバニア州立大学の P.C.Jurs 教授である。Jurs 教授は 1970 年代初頭に、世界で最初の本格的な化学多変量解析／パターン認識研究支援システムとなる ADAPT

(Automated Data Analysis system by Pattern recognition Toolkits) (10) を開発した。私の留学当時も ADAPT の開発が続いていたので、開発を一部行いながら ADAPT の機能証明という観点で発がん性予測を行った。

5. 1 ADAPT システムを用いた芳香族アミン化合物の発がん性要因解析と予測

化学多変量解析／パターン認識による解析は、予測ばかりではなく、解析目的に合わせた要因解析を行うことが可能である。この要因解析から得られた知見を有効に活用することで効率的、且つ近代的なドラッグデザインや脱毒性デザイン等を実現できる。本研究（11）では芳香族アミン化合物の発がん性の差異に関する要因解析と予測を行なっている。

以下に解析過程について簡単にまとめる。毒性予測や要因解析に化学多変量解析／パターン認識を適用した世界で三番目の適用事例となる。ちなみに一番と二番目の研究論文も ADAPT システム上での解析報告である。

5. 2 芳香族アミン化合物の発がん性要因の解析

化合物が同じであっても発がん性は様々な要因、例えば実験動物種、発がん部位、投与方法等の差異により大きく異なる。この発がん性の差異には大きく二種類存在すると考えられる。一つは実験動物種、発がん部位や投与方法の差異に影響されない発がん要因（発がんの本質的な要因）であり、残る一つはこれらの要因の差異により変化する発がん性（ローカルな変化に支配される要因）である。これら二種類の発がん要因抽出を目的とし、化学多変量解析／パターン認識の要因解析機能を適用して解析を行った。

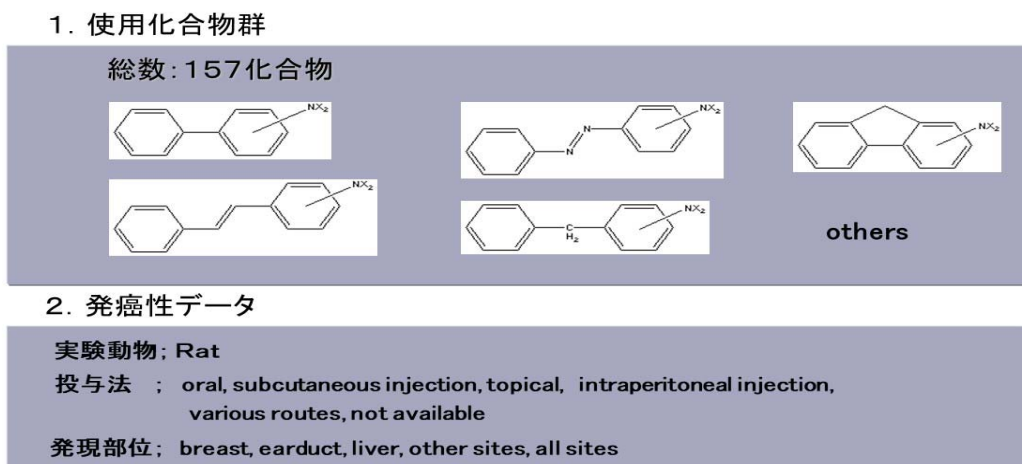


図5-1. 解析に用いた芳香族アミン化合物データセット

解析に用いた芳香族化合物は総数157化合物で、これら化合物の基本骨格が図5-1の上部に示されている。また、用いた発がん性データは、実験動物種としてRATを、投与方法は6種類、発現部位は5種類について解析した。

表5-1には解析に用いた芳香族アミン化合物名と投与方法として経口（PO）、発現部位としてbreast, ear duct, other, all および mixed data の6種類を取り上げた。表中+は発がん性ポジティブ、-は発がん性ネガティブである。この表からは、実験動

物や投与法を固定したとしても同じ化合物でありながら発がん部位により発がん性に差異が出ていることがわかる。表 5-1 を俯瞰すると、ネガティブな化合物は発がん部位の差異にも関わらずすべてネガとなることが多いとわかる。一方で、発がん性が出ている化合物は部位により発がん性に差異があることがわかる。例えば、Liver は 15 番目の化合物以外は総てネガティブとなり、発がん性の低い部位となる。

表 5-1. 使用データ例 (化合物 1~15)

| compounds | | breast | earduct | liver | other | all | mixed data |
|-----------------------------------|----|--------|---------|-----------|-------|-----|------------|
| 1. 4-biphenylacetamide | po | + | + | - | + | + | + |
| 2. 4-biphenyldimethylamine | po | + | + | - | + | + | + |
| 3. 4-biphenylacethydroxamic acid | po | + | + | - | + | + | + |
| 4. 2-fluoro-4-phenylaniline | po | + | - | - | - | + | |
| 5. 3'-fluoro-4-phenylaniline | po | + | - | - | - | + | |
| 6. 2-methyl-4-phenylaniline | po | - | + | - | + | + | |
| 7. 3-methyl-4-phenylaniline | po | - | - | - | - | - | - |
| 8. 2'-methyl-4-phenylaniline | po | - | - | - | - | - | - |
| 9. 4'-methyl-4-phenylacetanilide | po | - | - | - | - | - | - |
| 10. 3,2'-dimethyl-4-biphenylamine | po | + | + | - | + | + | + |
| 11. o,o'-dianisidine | po | - | na | - | - | - | - |
| 12. 3,3'-dichlorobenzidine | po | + | + | - | + | + | + |
| 13. 3,3'-dihydroxybenzidine | po | - | - | - | - | - | - |
| 14. 2-methyldiacetylbenzidine | po | - | - | na | - | - | - |
| 15. 4,4'-methylenedianiline | po | + | - | + | + | + | + |
| 16. | | | | | | | |

"Survey of Compounds Which Have Been Tested for Carcinogenic Activity",

U.S. Department of Health, Education and Welfare, U.S. Public Health Service, National Institute of Health, D.B. Clayson and R.C. Garner, in "Chemical Carcinogenesis and Cancers", Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1964.

表 5-2 には芳香族アミンの五種類の基本骨格構造とその他の骨格 (misc) について、発現部位 breast、earduct、および liver の三種類、さらにこれらの発現部位単位で経口 (PO)、その他 (other)、総て (all) の三種類の投与法について化合物単位で帰属させ、且つ発がん性あり (active) と発がん性無し (not active) に分けて集計した結果が示されている。この表より、fluorene 関連化合物は三部位の総てにおいて active が多いことがわかる。逆に azo 関連化合物は not active が多く、active は極めて少ないことがわかる。しかし、これらの表 5-1 や表 5-2 から発がん性に関する構造式との相関関係を見出すことは困難である。このように、化学多変量解析/パターン認識の要因解析力の利用が必要になることがわかる。

表5-2. 使用データセットのデータ構成(一部)

| structure | active site administration | breast | | | earduct | | | liver | | |
|--------------|----------------------------|------------|-----------|------------|------------|-----------|------------|------------|-----------|------------|
| | | po | other | all | po | other | all | po | other | all |
| biphenyl | active | 9 | 1 | 10 | 7 | 2 | 9 | 0 | 4 | 4 |
| | not active | 7 | 7 | 14 | 8 | 6 | 14 | 15 | 4 | 19 |
| stilbene | active | 4 | 0 | 4 | 7 | 4 | 11 | 1 | 4 | 5 |
| | not active | 6 | 11 | 17 | 1 | 6 | 7 | 9 | 7 | 16 |
| azo | active | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 3 | 1 | 4 |
| | not active | 16 | 2 | 18 | 13 | 2 | 15 | 13 | 1 | 14 |
| fluorene | active | 18 | 10 | 28 | 16 | 4 | 20 | 15 | 3 | 18 |
| | not active | 10 | 4 | 14 | 10 | 8 | 18 | 13 | 11 | 24 |
| methylene | active | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 3 |
| | not active | 3 | 0 | 3 | 4 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| misc | active | 19 | 3 | 22 | 8 | 0 | 8 | 3 | 0 | 3 |
| | not active | 15 | 11 | 26 | 25 | 14 | 39 | 29 | 14 | 43 |
| total | | 108 | 49 | 157 | 101 | 46 | 147 | 104 | 49 | 153 |

同じ化合物群でも、投与形態および発ガン部位により、発癌性に大きな差異が見られる。

図5-2には化学多変量解析/パターン認識による予測までの標準的な手順が示されている。要因解析に利用したシステムは ADAPT を用いた。要因解析に用いる芳香族アミン化合物は二次元構造式のまま ADAPT システムに入力され、その後システム内で三次元構造式に立ち上げた。

芳香族アミン化合物群(二次元/三次元)



図5-2. 使用システムと発癌性解析の流れ

システム内の二次元及び三次元化合物を用いて多種多様なパラメーターを創出し、初期パラメーターセットとする。引き続き特徴抽出(パラメーター選択)を実施し、選択されたパラメーター群を最終パラメーターセットとする。この特徴抽出により解析目的と相関付けされたパラメーター群を用いて分類/予測率を求める。最終パラメーターセットを構成するパラメーターは化合物構造と解析目的との相関情報を内包しているため、これを取り出して芳香族アミン化合物の発がん性に関する要因解析を行う。

表5-3. 初期パラメータセット

■ 初期パラメータセット: 約200(種類/化合物)創出

1. トポロジカルパラメータ(2次元構造情報)
 - ・分子パスパラメータ
 - ・分子結合パラメータ
2. トポグラフィカルパラメータ(3次元構造情報)
 - ・シャドウパラメータ
 - ・分子主成分パラメータ
3. 理論化学的パラメータ
 - ・分子軌道法関連パラメータ
 - ・分子力学関連パラメータ
4. 化学特性パラメータ
 - ・種々物性(分子屈折率、分子表面積、分子容、その他)
 - ・原子(総原子数、個々の原子数)、種々結合数、環数、その他
5. その他のパラメータ
 - ・演算パラメータ
 - ・部分構造パラメータ

初期パラメータセットとして約200種類のパラメーターが創出された。表5-3に創出されたパラメーターの種類が記載されている。これらのパラメーターはADAPTシステムに入力された化合物を用いて自動的にシステム内で創出される。なお、この段階で創出されたパラメーターはエンドポイント(発がん性)との相関は有していない。

この約200の初期パラメータセットから要因解析に用いる「解析初期パラメータセット(表5-4)」を選択した(31パラメーター)。なお、本稿ではこの31パラメーターの選択手順等の説明は省略する。これらの31パラメーターは何らかの形で発がん性との相関を有している。

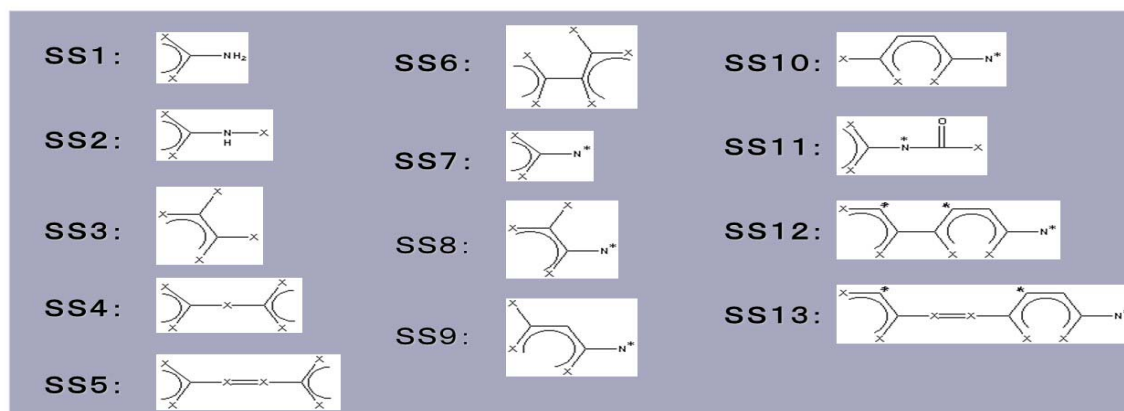
表5-4. 解析初期パラメータセット

■ 解析初期パラメータリスト(31次元データ)

| | |
|---|--|
| 1. number of carbon atoms | 16. molecular connectivity environment: SS5 |
| 2. number of oxygen atoms | 17. molecular connectivity environment: SS6 |
| 3. number of nitrogen atoms | 18. largest principal moment |
| 4. number of single bonds | 19. intermediate principal moment |
| 5. number of double bonds | 20. smallest principal moment |
| 6. number of aromatic bonds | 21. ratio of largest to smallest principal moment |
| 7. number of basis rings | 22. ratio of intermediate to smallest principal moment |
| 8. number of ring atoms | 23. molecular connectivity environment: SS7 |
| 9. path 3 molecular connectivity | 24. molecular connectivity environment: SS8 |
| 10. path 4 molecular connectivity | 25. molecular connectivity environment: SS9 |
| 11. total number of paths | 26. molecular connectivity environment: SS10 |
| 12. molecular connectivity environment: SS1 | 27. molecular connectivity environment: SS11 |
| 13. molecular connectivity environment: SS2 | 28. molecular connectivity environment: SS12 |
| 14. molecular connectivity environment: SS3 | 29. molecular connectivity environment: SS13 |
| 15. molecular connectivity environment: SS4 | 30. molecular volume |
| | 31. number of F + Cl + I + S |

ADAPTはパラメーターとして部分構造パラメーター(部分構造情報を基本として作成)を創出することが出来る。この部分構造パラメーターに、芳香族アミンの発がん性に関する化合物構造仮説を部分構造の形で取り込むことが出来る。

表5-4のパラメータリスト中のSS1からSS13までがこの部分構造パラメーターの部分構造IDである。



既存仮説の検証目的 : 1. N-hydroxylation theory ; SS2, SS7
 2. o-hydroxy theory ; SS3, SS8
 3. co-planality of biphenyl structure ; SS6, SS12, SS13

図5-3. 使用部分構造リスト

この SS1 から SS13 までの部分構造を図 5-3 に示した。芳香族アミンの発がん性に関する有力な仮説として以下のような三種類が存在する。1. N-hydroxylation theory、2. o-hydroxy theory、3. co-planality of biphenyl structure

これら三種類の仮説を念頭に置き、これらの情報を部分構造上に反映して部分構造が設定された。

N-hydroxylation theory には SS2 と SS7 が、o-hydroxy theory に対応する部分構造として SS3 と SS8、さらに co-planality of biphenyl structure には SS6, SS12, SS13 が設定された。要因解析を実施することで、最終的に個々の仮説を意識した部分構造パラメーターが重要な要因として選択されれば、選択された部分構造パラメーターが内包する既存仮説がデータ解析により支持されたことになる。選択されない場合は、該当する既存の部分構造仮説が支持されなかったこととなる。

1. N-hydroxylation theory ; SS2, SS7
2. o-hydroxy theory ; SS3, SS8
3. co-planality of biphenyl structure ; SS6, SS12, SS13

一般的に部分構造パラメーターは、薬理活性、物性、毒性・副作用等の解析目的との相関情報を、人間が理解しやすい化合物構造式とリンクすることが容易なので、データ解析に基づいた化合物デザイン等に適したパラメーターとなる。

表 5-5 に発がん部位別および投与方法別に実施された最終パラメーターセットが掲載されている。表中の X は、該当するパラメーターが最終パラメーターセットに残ったことを示している。即ち、X となったパラメーターはサンプル化合物構造式と発がん性に関する強い相関情報を有している。表中、行は個々のパラメーターであり、列は発がん部位と投与方法を組み合わせた内容を示している。第一列

(descr.no.) が 1 から 31 までのパラメーター ID であり、右端の列 (total) は個々のパラメーターが最終パラメーターセットに残った回数となる。

表5-5. 発ガン部位別および投与方法別の最終パラメータセット

| descr. no. | BO | EO | LO | OO | AO | B | E | L | O | A | M | mixed admin. | oral admin. | total |
|------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--------------|-------------|-------|
| 1 | | | b | | | | | b | X | | c | 1 | 0 | 1 |
| 2 | | | | X | X | X | X | X | X | X | c | 5 | 2 | 7 |
| 3 | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | 5 | 4 | 9 |
| 4 | | | X | X | | X | X | X | X | X | X | 4 | 2 | 7 |
| 5 | | | X | | | X | X | X | X | X | | 4 | 1 | 5 |
| 6 | | X | b | X | X | | X | X | X | X | c | 3 | 3 | 6 |
| 7 | X | X | X | | X | X | X | X | X | X | X | 5 | 4 | 10 |
| 8 | X | X | X | X | | X | X | X | X | X | | 4 | 4 | 8 |
| 9 | X | X | X | | | X | X | X | X | X | | 5 | 3 | 8 |
| 10 | | | | X | | | | X | X | X | X | 3 | 1 | 5 |
| 11 | X | | b | X | | X | X | X | X | X | | 4 | 2 | 6 |
| 12 | X | | X | | X | | X | X | X | X | X | 3 | 3 | 7 |
| 13 | X | X | X | X | X | | X | X | X | X | X | 3 | 4 | 8 |
| 14 | X | X | X | X | X | X | | X | X | X | | 3 | 5 | 8 |
| 15 | | X | X | X | X | | X | X | X | X | | 4 | 3 | 7 |
| 16 | | | b | X | | X | | b | | | c | 1 | 1 | 2 |
| 17 | X | | X | X | | X | | X | X | X | | 4 | 2 | 6 |
| 18 | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | 4 | 3 | 8 |
| 19 | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | | 4 | 3 | 8 |
| 20 | X | | b | X | X | X | X | X | X | X | | 4 | 3 | 7 |
| 21 | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | 4 | 4 | 9 |
| 22 | X | | b | X | X | X | | | | | X | 2 | 3 | 6 |
| 23 | X | X | b | X | X | X | X | | | X | | 3 | 4 | 7 |
| 24 | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | | 5 | 3 | 8 |
| 25 | | | b | X | X | | | b | | | c | 0 | 2 | 2 |
| 26 | X | X | X | X | X | | | X | X | X | X | 3 | 4 | 8 |
| 27 | | | X | X | X | X | | X | X | X | c | 3 | 3 | 6 |
| 28 | | X | b | | X | | X | X | X | X | c | 2 | 1 | 3 |
| 29 | X | X | b | | X | | X | X | X | X | X | 3 | 3 | 7 |
| 30 | X | X | X | | X | X | | X | | X | | 2 | 3 | 5 |
| 31 | X | X | X | | X | X | | X | | X | X | 3 | 4 | 8 |
| no. in | 18 | 16 | 15 | 20 | 18 | 19 | 19 | 21 | 23 | 21 | 12 | | | |

表5-6は表5-5の右端の (total) 列の値 (最終パラメータセットに残った回数) に基づいて31個の解析初期パラメータセット内のパラメータを二つのグループに分けている。一つはパターン1 (出現頻度が8以上のパラメータ) でサンプル化合物セットの発現部位や投与方法の差異にかかわらず、全体的に高い出現頻度 (≧8) を有するパラメータ。残る一つは、パターン2 (一つの投与方法中で高い出現頻度 (≧4) を有するパラメータ) で、サンプル化合物セットの発がん部位や投与方法の差異単位で高い出現頻度を有するパラメータ群を取り出した結果が示されている。

即ち、パターン1に帰属するパラメータ群は、発がん性に本質的な役割を果たす。一方で、パターン2に帰属するパラメータ群は発がん部位や投与方法の差異により発がん性が変化するローカルな要因に関する情報を有している。

表5-6. パラメータの出現パターン

| descr. no. | mixed admin. | oral admin. | total |
|------------|--------------|-------------|-------|
| 1 | 1 | 0 | 1 |
| 2 | 5 | 2 | 7 |
| 3 | 5 | 4 | 9 |
| 4 | 4 | 2 | 7 |
| 5 | 4 | 1 | 5 |
| 6 | 3 | 3 | 6 |
| 7 | 5 | 4 | 10 |
| 8 | 4 | 4 | 8 |
| 9 | 5 | 3 | 8 |
| 10 | 3 | 1 | 5 |
| 11 | 4 | 2 | 6 |
| 12 | 3 | 3 | 7 |
| 13 | 3 | 4 | 8 |
| 14 | 3 | 5 | 8 |
| 15 | 4 | 3 | 7 |
| 16 | 1 | 1 | 2 |
| 17 | 4 | 2 | 6 |
| 18 | 4 | 3 | 8 |
| 19 | 4 | 3 | 8 |
| 20 | 4 | 3 | 7 |
| 21 | 4 | 4 | 9 |
| 22 | 2 | 3 | 6 |
| 23 | 3 | 4 | 7 |
| 24 | 5 | 3 | 8 |
| 25 | 0 | 2 | 2 |
| 26 | 3 | 4 | 8 |
| 27 | 3 | 3 | 6 |
| 28 | 2 | 1 | 3 |
| 29 | 3 | 3 | 7 |
| 30 | 2 | 3 | 5 |
| 31 | 3 | 4 | 8 |

パターン1: 総てに高い出現回数を持つ
 [≧ 8] 3, 7, 8, 9, 13, 14, 18, 19, 21, 24, 26, 31

**発ガン部位や投与方法の差異に影響されない、
 発ガンに本質的に重要な要因**

パターン2: グループ内で高い出現回数を持つ
 [≧ 4]
 mixed admin. group; 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 15, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 24,
 oral admin. group; 3, 7, 8, 13, 14, 21, 23,
 26, 31

個々の投与形体に高い影響を及ぼす要因

パターン 1 に分類されたパラメーターが個々のパラメーターが有する情報とともに表 5-7 に示されている。これらのパラメーターは発がん部位や投与方法の差異に影響されない、すなわち発がんの本質的な働きをする要因とみなされる。発がん性の無い創薬や、新規化合物の発がん性予想を行う場合、表中のパラメーターが内包する情報を考慮することで効率的に目的を実現することが可能となる。

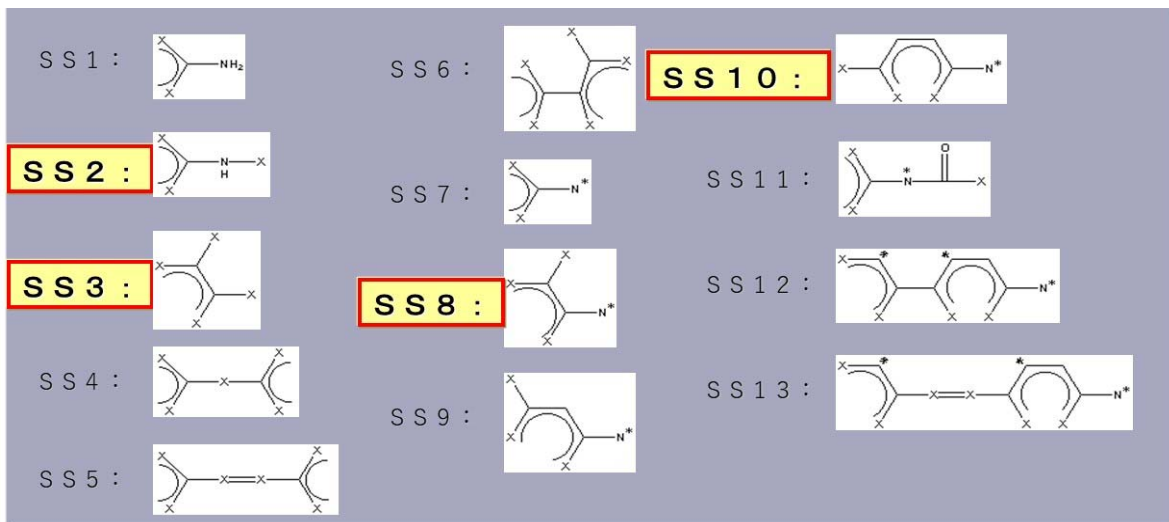
表 5-7. 最終パラメーターセット (パターン 1)

■ 発がん部位や投与方法の差異に影響されない要因、
発がん性において本質的に重要な要因

| | |
|-----|---|
| 3. | number of nitrogen atoms |
| 7. | number of basis rings |
| 8. | number of ring atoms |
| 9. | path 3 molecular connectivity |
| 13. | molecular connectivity environment: SS2 |
| 14. | molecular connectivity environment: SS3 |
| 18. | largest principal moment |
| 19. | intermediate principal moment |
| 21. | ratio of largest to smallest principal moment |
| 24. | molecular connectivity environment: SS8 |
| 26. | molecular connectivity environment: SS10 |
| 31. | number of F + Cl + I + S |

パラメーター 3、7、8 によると窒素原子の数や基本骨格の環の数、環を構成する原子数が、また 31 番のような F/Cl/I/S 等の原子数が発がん性に影響を与えることがわかる。またパラメーター 13、14、24 および 26 は部分構造パラメーターであり、この部分構造パラメーターによる部分構造情報は、具体的な化合物構造と直結してイメージしやすいので、化学分野での要因解析では大きな働きをする。

パターン 1 に選択されたパラメーターセット中の部分構造パラメーターの部分構造は図 5-4 中赤枠で囲まれた四種類である。解析に用いられた部分構造の一部は既存の芳香族アミン化合物の発がん性に関する仮説を反映させる目的で設定された。図 5-4 の下部に既存仮説と個々の仮説を意識した部分構造パラメーターの ID が示されている。選択された四種類の部分構造パラメーター中、SS2 は既存仮説の 1 を反映している。また、SS3 および SS8 は既存仮説の 2 を想定している。三種の既存仮説のうち、一番目と二番目がデータ解析によるアプローチで支持されたことになる。



既存仮説の検証目的 : 1. N-hydroxylation theory ; SS2, SS7
 2. o-hydroxy theory ; SS3, SS8
 3. co-planarity of biphenyl structure ; SS6, SS12, SS13

図5-4. 使用部分構造リスト(パターン1)

一方、仮説3はSS6, SS12, SS13の三個の部分構造パラメーターを設定したにもかかわらず一個も選択されず、本アプローチでは支持されなかった。この結果、ビフェニル関連化合物の平面性は与えられたサンプル群において発がん性に関して重要な要因とはならないことになる。一方で既存仮説と関係の無い部分構造のSS10が発がん性に重要なパラメーターとして選択されている。これは、既存仮説では説明できない未知で新たな仮説が存在することが化学多変量解析/パターン認識による要因解析で示されたことになる。

パターン2のパラメーターセットは、発がん部位や投与法の差異が発がん性に及ぼす要因に関する情報を有している。表5-8において、パラメーター3、7、8および21はパターン1でも選択されており、これらは投与法や発現部位の差異にかかわらず常に高い発がん性を有するパラメーターである。投与法の違い(Mixed admin.およびOral admin.)が発がん性に及ぼす違いは両方の最終パラメーターセット間で重複がない。この事実は、投与法の差異が芳香族アミン化合物の発がん性において大きな違いがあることを意味する。即ち、これら二種類の投与法の違いは、体内における発がんメカニズムに大きな差異を及ぼしている可能性があることを化学多変量解析/パターン認識による要因解析が示唆していると考えられる。

表5-8. 最終パラメータセット(パターン2)

■ グループ内で高い出現回数を持つ (投与形態の差異による影響の違い)

| Mixed admin. group | Oral administration group |
|---|---|
| 2. number of oxygen atoms | 3. number of nitrogen atoms |
| 3. number of nitrogen atoms | 7. number of basis rings |
| 4. number of single bonds | 8. number of ring atoms |
| 5. number of double bonds | 13. molecular connectivity environment: SS2 |
| 7. number of basis rings | 14. molecular connectivity environment: SS3 |
| 8. number of ring atoms | 21. ratio of largest to smallest principal moment |
| 9. path 3 molecular connectivity | 23. molecular connectivity environment: SS7 |
| 11. total number of paths | 26. molecular connectivity environment: SS10 |
| 15. molecular connectivity environment: SS4 | 31. number of F + Cl + I + S |
| 17. molecular connectivity environment: SS6 | |
| 18. largest principal moment | |
| 19. intermediate principal moment | |
| 20. smallest principal moment | |
| 21. ratio of largest to smallest principal moment | |
| 24. molecular connectivity environment: SS8 | |

表5-9に複数の多変量解析/パターン認識手法による分類率、表5-10に線形学習機会法を用いた Leave 2 out による予測率がまとめてある。これらのデータ解析結果は、特徴抽出を実施した結果選択されたパラメーターが適切なものであったことを示す。

表5-9. 最終パラメータセットを用いた分類率

| classifier | data set | % correctly classified | | |
|-------------------------|----------|------------------------|------------|-------|
| | | active | not active | total |
| Bayes (quadratic) | A | 90.9 | 87.0 | 88.6 |
| | B | 96.7 | 93.3 | 94.7 |
| Bayes (linear) | A | 75.8 | 84.8 | 81.0 |
| | B | 83.3 | 91.1 | 88.0 |
| KNN (k=1) | A | 66.7 | 73.9 | 70.9 |
| | B | 73.3 | 82.2 | 78.7 |
| KNN (k=3) | A | 66.7 | 82.6 | 76.0 |
| | B | 73.3 | 86.7 | 81.3 |
| iterative least square | A | 84.9 | 97.8 | 92.4 |
| | B | 96.7 | 97.8 | 97.3 |
| simplex | A | 81.8 | 89.0 | 84.8 |
| | B | 93.3 | 93.3 | 93.3 |
| linear learning machine | B | 100.0 | 100.0 | 100.0 |

set A: original data set set B: pruned data set

表5-10. 最終パラメータセットを用いた予測率

■ Linear learning machine results by leave two out method

| sample | active | not active | total |
|---------------|--------|------------|-------|
| no. predicted | 30 | 44 | 74 |
| no. correct | 25 | 38 | 63 |
| % correct | 83.3 | 86.4 | 85.1 |

5. 3 全体的評価

化学多変量解析／パターン認識を用いて化合物の発がん性に関する要因解析を行った。化学多変量解析／パターン認識による研究の最近の傾向を見ると、実施目的が単に分類／予測を行うのみとなる傾向がある。薬理活性や物性のみならず毒性・副作用分野でもメカニズムに基づいた研究が主体となりつつある。毒性・副作用の場合、発現メカニズムが複雑なことも多く、未解明なものが多い。このような状態で、本研究が示したように「発見型」の要因解析が可能な化学多変量解析／パターン認識手法は毒性・副作用メカニズム解析の強力なツールになるものと考えられる。

6. 毒性・副作用予測の現状

現在注目され、且つ期待されている毒性・副作用予測へのアプローチ手法として人工知能が注目されている。この人工知能は 3. 2 で説明した人工知能とは内容が全く異なる。人工知能は大きく二種類存在している。第 3 章第 2 節で述べた人工知能は歴史的に古く、「ルールベース型人工知能」と呼ばれる。最近注目されている人工知能は、先のルールベース型人工知能とは基本原理が全く異なり、脳の働きをシミュレーションする学問分野から展開されてきたニューラルネットワークが基本である。ニューラルネットワークは脳のシミュレーションという観点で展開されてきたが、このニューラルネットワークはデータ解析手法の一種として多変量解析／パターン認識の中で積極的に展開されてきた。このため、現在の人工知能は「機械学習型人工知能」と呼ばれている。これら二種類の人工知能は、互いに基本となる技術の内容や手法、アプローチ等の展開の歴史が全く異なっている。最近になり機械学習型人工知能が展開されるようになった理由として、主にコンピューター関連技術（CPU、メモリー、ネットワーク等）の急速な進歩がある。最近の機械学習型人工知能の特徴は、大量のデータ（ビッグデータ等）を用いて、この大量データを高速な CPU を用いて計算処理することである。

6. 1 現在とひと昔前の人工知能の違い

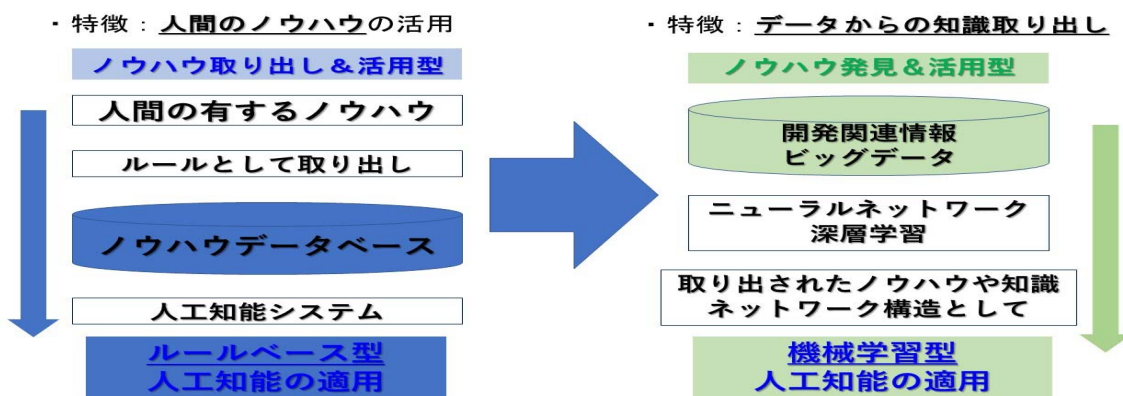


図 6 - 1. ルールベース型人工知能と機械学習型人工知能の差異

図 6-1 にルールベース型人工知能と機械学習型人工知能の差異についてまとめてある。図の左側がルールベース型人工知能を、右側部分は最近展開されている機械学習型人工知能である。両人工知能は様々な点で大きく異なっている。最大の違いは人工知能が個々の分野のノウハウをどのように扱い、活用するかの違いといえる。

ルールベース型人工知能は人間が有する様々なノウハウを活用することが基本である。従って、このノウハウが少ない、ノウハウの信頼性が低い、ノウハウがそもそも無い等の条件により人工知能が事実上適用できない場合が発生し、これがルールベース型人工知能の限界である。これに対し機械学習型人工知能はデータ依存型のアプローチであり、データがあれば人工知能自身が学習することで自動的にノウハウを取り出して問題解決を行う。従って、データがあり、そのデータの学習から目的に従ったノウハウを取得できれば、専門家がいなくても問題解決が出来る。

既存のノウハウを取り出して活用するアプローチがルールベース型で、データを用いて学習して新たなノウハウを発見するのが機械学習型人工知能である。これが、新/旧人工知能の根本的な差異である。

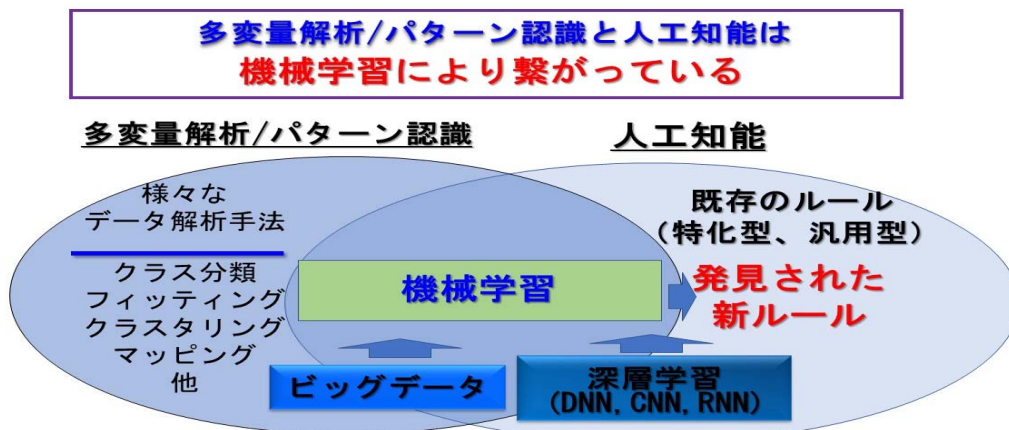


図 6-2. 多変量解析/パターン認識と機械学習型人工知能との関係

図 6-2 に多変量解析/パターン認識と機械学習型人工知能との関係が示されている。基本的に現在の機械学習型人工知能は多変量解析/パターン認識と機械学習という観点でつながっており、基本はニューラルネットワークにある。現在展開されている人工知能は、ニューラルネットワークの初期形態のパーセプトロンから中間層を持つ階層型ニューラルネットワークとなり、これがさらに複雑なネットワーク構造、多層の中間層を有する現在のニューラルネットワークへと発展してきた。現在の人工知能を支えるのは大量データを意味する「ビッグデータ」であり、格段に進化したネットワーク構造 (DNN、CNN、RNN) と、これらを基本から支えるコンピューター関連技術の急速な発展である。

6. 2 機械学習型人工知能適用上での留意点

現在急速に展開されている機械学習型人工知能は多種多様な分野で成果を上げつつあり、適用分野も拡大し続けている。この機械学習型人工知能は、成功すれば良好な結果が得られることが多く、インパクトが強力なだけにその利用にも注意が必要である。機械学習型人工知能適用を目指すときに留意すべき点として、一般的に言われていることは以下に示されるような内容である。

① サンプル数と量

基本はニューラルネットワークであり、データ解析時に発生する過剰適合や線形／非線形問題、外挿性等の問題を有する。これらの問題を避けるには膨大な数のサンプルが必要（ビッグデータ等が必要となる理由）。

② サンプルの品質と内容

- ・ サンプルは解析目的内容に従った情報を有する必要がある。
- ・ サンプルはデータの偏りのないことが望ましい。
 - * ネガデータサンプルだけの情報で、ポジを検討できない
 - * 間違った情報を学習させない⇒ヘイト発言をするロボット

③ ネットワーク構造が複雑なので、要因解析ができない

- * 新たな研究や基本原理の解明が出来ない。
- * 理由がわからないと、結果の保証や適用限界が出来ない

機械学習型人工知能を適用する場合は上記の点に加えて、適用分野の特徴等を考慮して対応する事が必要である。

毒性・副作用予測という観点で見ると、上記問題中最大の難点は①のサンプル数問題である。②の問題は機械学習型人工知能のみならず、多変量解析／パターン認識によるデータ解析を実施する時、常に意識しなければならない重要な事項である。③の問題は、創薬や物性等をデザインする時に「なぜそうなるの？」という疑問に答えることが出来ないことを意味する。創薬分野では単なる予測だけではなく、要因解析が出来なければ殆ど意味がない。ただ、毒性・副作用予測分野では、第二章にまとめたように毒性・副作用の特殊性から予測信頼性の高さのみが追及されてきた。しかし、毒性分野でもメカニズム指向が高まり、AOP等の概念の導入により原因と結果を結ぶ要因解析が重要となっている。

6. 3 機械学習型人工知能の毒性・副作用予測への適用について

毒性・副作用予測に関して国際的なコンペ（Tox21 DATA Challenge）（12）が実施されてきた。このコンペの中で機械学習型人工知能である深層学習を用いて予測を行ったチームが総合優勝しているので、簡単にまとめる。

本コンペの特徴はデータ解析に用いるデータはコンペ主催側により用意され、実験条件等が明確で統一された、いわば素性の良いデータである。さらに、この種の

データとしてはサンプル数が約 1 万あり、一般的な多変量解析／パターン認識で予測を行う場合は十分なサンプル数となる。データは種々核内受容体およびストレス応答パスウェイに関するものであり、サンプルは予測モデル構築に使う学習用サンプル (Train) と予測に用いるサンプル (Leader) に分けられている。個々の評価項目は AhR、AR、AR-LBD 等の記号で識別され、12 種類ある。

表 6-1 は、コンペで利用されたデータである。表を見ると活性および不活性データの分布が極端に偏っており、活性データのサンプル数が不活性化化合物数と比較して極めて少ない。これが化合物毒性関連分野の典型的なサンプル分布特性であり、毒性・副作用予測を難しくする大きな要因でもある。このようなサンプル分布が極端に偏っているサンプル群を扱う場合は様々な工夫を行い、サンプル分布偏在の影響があまり出ないようにするが、基本的にデータ解析的には扱いにくく、癖のあるデータである。

表 6-1. Tox21 DATA Challenge で利用されたデータ

①サンプル数：約 10,000 サンプルデータ
②サンプルの品質と内容：品質と内容は保証済み

| Set | Class | AhR | AR | AR-LBD | ARE | Aromatase | ATAD5 | ER | ER-LBD | HSE | MMP | p53 | PPAR- α |
|--------|----------|------|------|--------|------|-----------|-------|------|--------|------|------|------|----------------|
| Train | Inactive | 7219 | 8982 | 8296 | 6069 | 6866 | 8753 | 6760 | 8307 | 7722 | 6178 | 8097 | 7962 |
| Train | Active | 950 | 380 | 303 | 1098 | 360 | 338 | 937 | 446 | 428 | 1142 | 537 | 222 |
| Leader | Inactive | 241 | 289 | 249 | 186 | 196 | 247 | 238 | 277 | 257 | 200 | 241 | 252 |
| Leader | Active | 31 | 3 | 4 | 48 | 18 | 25 | 27 | 10 | 10 | 38 | 28 | 15 |

表 6-2 に本コンペで総合優勝したヨハネス・ケプラー大学によるデータ解析結果 (13) が示されている。このチームが行った 4 種類のデータ解析手法による予測結果が記載されている。これらのデータ解析手法は、DNN；深層学習、SVM；サポートベクターマシン、RF；ランダムフォレスト、EINet；Elastic Net であり、最近展開され注目されている最新のデータ解析手法が採用されている。

表 6-2. Tox21 DATA Challenge

◇ DNNを実施し、従来のデータ解析手法と比較

| | Applied Methods: DNNs (Deep Neural Network), SVMs (Tanimoto kernel), random forests (RF), elastic net (EINet) | | | □ Tox21 DATA Challenge で総合優勝した グループが行ったデータ解析手法間の 比較結果 (cross-validation) | | | | | | | | | | | | |
|-------|---|-------|-------|--|-------|--------|-------|-----------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|--------|--|
| | AVG | NR | SR | AnR | AR | AR-LBD | ARE | Aromatase | ATAD5 | ER | ER-LBD | HSE | MMP | p53 | PPAR-g | |
| DNN | 0.837 | 0.827 | 0.851 | 0.923 | 0.778 | 0.825 | 0.829 | 0.804 | 0.775 | 0.791 | 0.811 | 0.863 | 0.930 | 0.860 | 0.856 | |
| SVM | 0.832 | 0.819 | 0.849 | 0.919 | 0.822 | 0.748 | 0.818 | 0.819 | 0.781 | 0.799 | 0.798 | 0.848 | 0.946 | 0.854 | 0.827 | |
| RF | 0.820 | 0.805 | 0.840 | 0.917 | 0.776 | 0.812 | 0.810 | 0.806 | 0.786 | 0.770 | 0.746 | 0.826 | 0.945 | 0.835 | 0.805 | |
| EINet | 0.803 | 0.787 | 0.826 | 0.897 | 0.788 | 0.692 | 0.778 | 0.763 | 0.768 | 0.765 | 0.805 | 0.844 | 0.924 | 0.818 | 0.799 | |

深層学習が予測結果の一行目に記載されており、AVG（平均）の値を見ると4手法中最大の予測率を達成している。個別にみるとDNN；0.837、SVM；0.832、RF；0.820、EINet；0.803であり、最高と最低で0.034の差異しかない。この結果は、適用されたデータ解析手法間で大きな差異が出なかったことになる。この事実は画像認識のコンペで深層学習を採用したチームがエラー率を他の手法と比較して10%以上も向上させたことと比べるとかなり控えめな結果と言える。

従来手法と比較して深層学習によるアプローチは最高の予測率を出しているが、従来手法との差異は深層学習の他の事例から期待できるほど高くはない。全12の評価項目中深層学習が最高であったのは7項目であり、従来手法のSVMが4項目、RFが1項目で達成している。全12項目中5項目は従来手法がトップとなっている。さらに、深層学習がトップとなっても、二位以下との差異が大きくなかったことも事実である。

深層学習を実施して、それなりに良好な結果を達成するには多数のサンプルを用いた学習が必要とされる。深層学習の成功事例を見ると、ビッグデータ的な大量のデータを用いて学習を行っている。本コンペでの深層学習による予測結果が従来手法の結果と大きな差異が出なかった理由として、1万程度のサンプルでの学習では十分な学習が出来ず、結果として従来手法との差異が出なかったという可能性が考えられる。

なお、日本から本コンペに参加した明治薬科大学植沢教授のチームはRFを用いてER(LBD)項目にて部門優勝を達成している。(13)

6. 4 毒性・副作用予測に対する国プロジェクト等の動き

毒性・副作用関連では様々なプロジェクトが立ち上がり、多種多様な結果を出している。薬理活性や物性と異なり毒性・副作用分野は国等が旗振りするプロジェクトが多いのが特徴である。以下にいくつか実際に過去および現在において日本国内での毒性評価／予測に関連した国関連プロジェクトを掲載する。

①トキシコゲノミクスプロジェクト (15)

2002年から5年間、厚生労働省、国立医薬品食品衛生研究所(国衛研)、および日本製薬工業協会の官民プロジェクトとして「トキシコゲノミクスプロジェクト」が立ち上がった。医薬品を中心とした約150化合物を用いており、対象臓器は肝臓を主としてデータが集められ、最終的にデータベース化された。

②既存化学物質安全性点検事業の加速化 (16)

2000年から2006年実施のNEDOプロジェクト。

既存のデータ及び新規データ(約300化合物)に関する化学物質特性予測用データベース構築と定量的構造活性相関(QSAR)を用いた化学物質特性予測システムの開発。

③HESS プロジェクト「有害性評価支援システム統合プラットフォーム」(17)

2007年から2011年実施の「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」

約600化合物の反復投与毒性試験/生・反併合試験データ収集し、HESSシステム構築。

④AISHIPS プロジェクト (18)

2017年から2021年(5年間)プロジェクト正式名称:省エネ型電子デバイス材料の評価技術の開発事業(機能性材料の社会実装を支える高速・高効率な安全性評価技術の開発・毒性関連ビッグデータを用いた人工知能による次世代型安全性予測手法の開発)

本プロジェクトの説明資料には、以下のように書かれている。

「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化審法)」に基づき40年間にわたり蓄積された質の高い動物実験データを用い、最新の人工知能技術や毒性学分野の知見、研究結果を活用することにより、既存のQSARやその他の予測手法では適用できない、毒性発現メカニズムに基づく高精度な*in silico*有害性予測手法を開発することを目指しています。

毒性・副作用予測という観点で上記プロジェクト群を見ると、個々のプロジェクトが集積したサンプル数は数百レベルで、ビッグデータ時代の観点で考えると極めて少ないと言える。この程度のサンプル数であると通常データ解析もかなり工夫しないと良好な結果を出すことは難しいと考える。上記総てのプロジェクトは化合物を扱うのでサンプリングの問題や、サンプル分布の状態、データ解析手法等をきちんとプランニングしないとデータ解析しようとしても対策が取れないことになる可能性がある。また、毒性予測にQSAR等を適用するのは本文でも述べたようになり難しい。QSARはデータ解析的には重回帰分析だが、単なる重回帰分析とは異

なり、QSAR のバックグラウンドとなる原理を無視して予測することはかなり危険である。

人工知能による予測を標榜したプロジェクトが唯一展開中となるが、機械学習型人工知能の実行にはかなりの数のサンプルが必要となる。この点の問題解決が必要である。将来的にサンプル数が少なくとも信頼性の高い予測が出来る人工知能ができるかもしれないが、ニューラルネットワーク型の人工知能は少ないサンプルだと過剰適合や偶然相関を起しやすく予測に向いていないことは、従来から言われてきたことである。さらに、深層学習でのネットワーク構造は複雑すぎて本稿で示したような要因解析が出来ないので AOP 等に結び付けることは困難である。これらの問題が解決されることを期待したい。また、筆者は KY 法という強力なデータ解析手法を開発しているので、AISHIPS プロジェクトの人工知能による予測結果との比較等も試みたい。

おわりに：

医薬品の毒性・副作用予測というタイトルでまとめた。化合物毒性が関与する分野はもともと極めて広範囲であることに加え、化合物毒性に関する人々の関心の高まり、医薬品関連ではコンビナトリアルケミストリーや HTS 等の新技術の開発と展開により、扱う化合物数も急速に拡大した。また、インシリコ（コンピューター）関連技術の発展も急速で、コンピューターのみならずソフトウェア関連も急速に進歩した。現在ではビッグデータ等の言葉に代表されるように、データ解析対象となるサンプルも急速に拡大し、データサイエンス関連分野も新たな手法が開発され、進歩が激しい。現在、特に目覚ましいのは人工知能関連分野の展開である。創薬、毒性評価、医療等化合物が関連する分野への人工知能適用による発展が大いに期待されている。

インシリコによる毒性・副作用予測も、内容、手法、適用分野、コンピューター環境等の様々な観点で急速に変化するはずである。毒性・副作用予測を今回だけで説明できるものではない。今後、チャンスをいただければ様々な観点や、テーマを絞って計算毒性学についてまとめてゆきたい。

関連文献：

- (1) <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644601021171>
- (2) https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/about/about_index.html
- (3) https://www.mofa.go.jp/mofaj/area/eu/reach_0602.html
- (4) <https://www.epa.gov/tsca-inventory>
- (5) <http://www.nihs.go.jp/edc/edc.html>

- (6) <http://insilicodata.com/pdf%20lists/book/qsar/QSAR-1.pdf>
- (7) <https://ja.wikipedia.org/wiki/計量化学>
- (8) https://echa.europa.eu/documents/10162/22816050/03_moaws_who_oecd_aop_en.pdf/4148e1a5-c2bd-489f-9630-a0805a1c0154
- (9) <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bk-1977-0061.ch001>
Corey, E. J.; Howe, W. J.; Orf, H. W.; Pensak, D. A.; Petersson, G. General methods of synthetic analysis. Strategic bond disconnections for bridged polycyclic structures. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97 (21), 6116–6124
- (1 0) <http://research.chem.psu.edu/pcjgroup/adapt.html>
- (1 1) Kohtaro Yuta and Peter C. Jurs, *J. Med. Chem.*, 24, 241 (1981)
- (1 2) <https://tripod.nih.gov/tox21/challenge/>
- (1 3) <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fenvs.2015.00080/full>
- (1 4) https://www.jstage.jst.go.jp/article/faruawpsj/51/10/51_952/_pdf
- (1 5) https://www.jstage.jst.go.jp/article/fpj/136/1/136_1_46/_pdf
<https://integbio.jp/dbcatalog/record/nbdc00954>
- (1 6) https://www.nedo.go.jp/activities/ZZ_00125.html
- (1 7) <https://www.nite.go.jp/chem/shiryo/cmcletter/15th/htm/01.html>
<https://www.nite.go.jp/chem/qsar/hess.html>
- (1 8) <https://ai-ships.net/project.html>
https://www.j-lri.org/files/002-4_6/LRI2017_1515-1545_funatsu.pdf
<http://kaseikyo.jp/wp/wp-content/uploads/50c9960a78d6631fe5da27f4ae457bba.pdf>

Trifluridine/Tipiracil (FTD/TPI, ロンサーフ)の創薬

開発編：代謝拮抗薬による5FU耐性克服を目指した新薬創製

鈴木 則彦

大鵬薬品工業株式会社

研究本部

〒300-2611

茨城県つくば市大久保3番地

E-mail: n-suzuki@taiho.co.jp

キーワード: TAS-102, FTD/TPI, Trifluridine, Tipiracil

1. はじめに

1.1 代謝拮抗剤 5-Fluorouracil の適応と課題

現在、抗がん剤は代謝拮抗剤、アルキル化剤、抗腫瘍性抗生物質、微小管作用薬、白金製剤、トポイソメラーゼ阻害剤、分子標的治療薬およびホルモン療法剤などに分類されている。代謝拮抗剤 5-Fluorouracil (5FU) は古くから研究が行われ、胃がん、大腸がん、頭頸部がん、乳がん、その他の多くのがんの治療に現在最も広く使用されている薬剤である (表1)。その作用メカニズムは5FUが5-fluoro-2'-uridine-5'-triphosphate (FUTP) に代謝されることによるRNAに対する作用と5-fluoro-2'-deoxyuridine-5'-monophosphate (FdUMP) に代謝されることによるthymidylate synthase (TS) 阻害であるとされている [1, 2]が、後者のDNAに対する作用が主たる腫瘍選択的殺細胞効果の発現メカニズムである [3, 4]。すなわち5FUは生体内で正常の代謝産物であるウラシルと同様の代謝を受けて種々のヌクレオチドを生成する。このうちモノリン酸化体であるFdUMPは最も重要な代謝生成物であって、本物質がTSを阻害することで2'-deoxyuridine-5'-monophosphate (dUMP) の5位の炭素原子のメチル化が抑制され、thymidine-5'-monophosphate (dTMP, チミジル酸) の合成が阻害されるために、チミジル酸の欠乏からDNA合成が阻害され細胞死 (thymidineless death) をきたすとされてきた。

表 1 5FU 系代謝拮抗剤

| Name | Structure |
|--|-----------|
| 5-Fluorouracil (5FU) | |
| Tegafur | |
| Tegafur - uracil (UFT) | |
| Tegafur - gimeracil-potassium oxonate (TS-1) | |
| Doxifluridine (5'-DFUR) | |
| Capecitabine | |

5FU 系薬剤は発見されてから 60 年以上となり、確実に医療に貢献してきた (表 1)。なかでも、生体内に取り込まれてから 5FU を放出するようにデザインされた経口 5FU 系薬剤のひとつに TS-1 があり、効力の向上と副作用の軽減作用を併せ持つ薬剤として幅広くがんの治療に使用されている。

しかしながら、5FU 代謝物が RNA に取り込まれる作用は骨髄抑制あるいは消化管毒性などの 5FU の副作用の発現に密に関与することが示唆されている [5, 6]。また、初めは 5FU に感受性を示してきたがん患者も長期間投与することで次第に耐性を獲得する場合や、初めから 5FU 系薬剤に抵抗性を示すがん患者がいる。このような 5FU 系薬剤の効きづらい患者の特徴のひとつとして TS の高発現が報告されている [7]。化学療法剤による治療が完全には困難な現状において多様な化学療法を選択を行うには、この 5FU 系薬剤耐性に対する問題の克服も重要であると考えられる。

1.2 新規抗腫瘍性代謝拮抗剤ロンサーフの開発意義と目的

ロンサーフ™は Trifluridine (FTD) と Tipiracil (TPI) の配合剤 (図 1) であり、世界初のフルオロチミジン系抗悪性腫瘍剤として、治癒切除不能な進行・再発の大腸がんに対して 2014 年に日本で承認され、また、2015 年に米国で承認を取得し、2019 年 2 月時点で、他に約 64 カ国で販売されている。

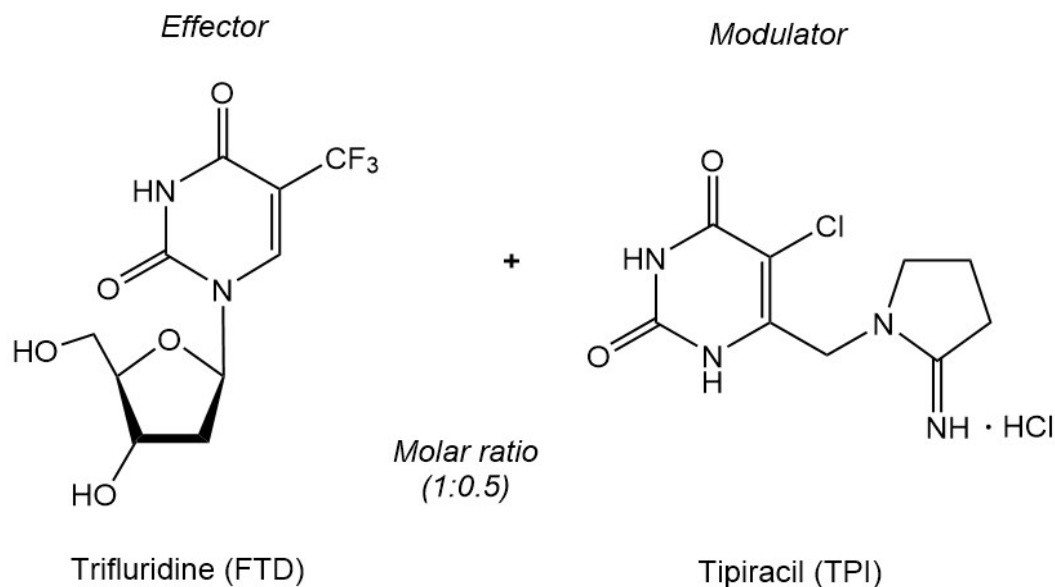


図 1 ロンサーフ™ (FTD/TPI)

FTDは5FU及び5-fluoro-2'-deoxyuridine (FdUrd)と同じくTS阻害活性を有する化合物である [8] (図 2)。従って、腫瘍細胞に FTD を 5FU 療法と同様に低濃度で長時間曝露したときは、TS 活性が高い腫瘍細胞、あるいは 5FU 治療下で TS が誘導され高発現となった腫瘍細胞に対しては低感受性である [9]。しかし、腫瘍細胞に FTD を曝露する方法を低濃度で長時間から高濃度で短時間に変えると、5FU に感受性の腫瘍細胞ばかりでなく、5FU に耐性となった腫瘍細胞に対しても FTD は強い抗腫瘍作用を発揮した [9]。興味深いことに、この時、FTD は 5FU と同様にモノリン酸化体に代謝されて TS を阻害するだけでなく、トリリン酸化体に代謝されることにより DNA に直接取り込まれることで、抗腫瘍効果を発揮したことが示唆された (図 2)。

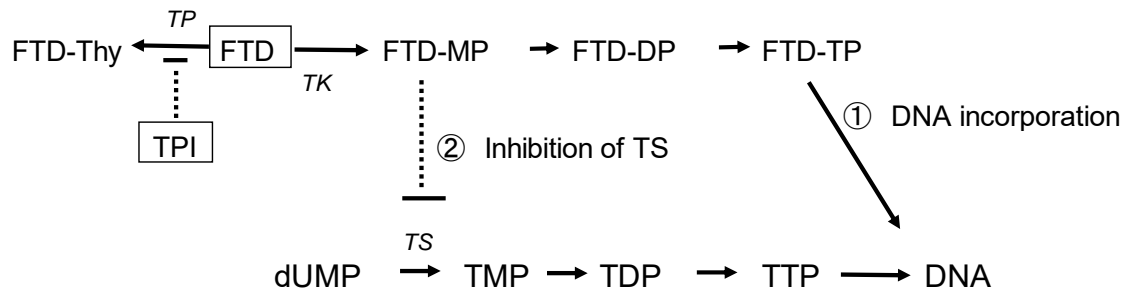


図2 Trifluridine (FTD)の抗腫瘍作用機序と Tipiracil (TPI)による FTD 分解阻止

FTDは5FUと同様にthymidine kinase(TK)によりリン酸化されモノリン酸化体(FTD-MP)となり、Thymidylate synthase (TS)を阻害する。また、さらにトリリン酸化体 (FTD-TP)までリン酸化され、DNAへ取り込まれ、DNAの機能障害を引き起こす。一方、FTDはThymidine phosphorylase (TP)により分解される。このTPによる分解活性を阻害するThymidine phosphorylase inhibitor (TPI)を配合することでFTDの抗腫瘍効果が増強される。

抗腫瘍剤としてのFTDの臨床適応は1971年に乳がん及び大腸がんに対して用いられた報告があり、頻回投与することでがん細胞の縮小が認められた[10]。しかしながらFTDを静脈投与した場合は十分な効果は得られなかった[11]。その原因はFTDが生体内のthymidine phosphorylase (TP, 図2)により分解されるため血中半減期が12分と非常に短いためであった[11]。そこで、thymidine phosphorylase inhibitor (TPI)として5-chloro-6-(2-iminopyrrolidin-1-yl) methyl-2, 4(1H, 3H)-pyrimidinedione hydrochlorideが見出され、FTDとTPIの配合剤としてロンサーフ™(治験コード名:TAS-102)が創製された[12, 13, 14, 15](図1)。TPIの創製の詳細に関してはCBI学会誌(3月号「世界初のフルオロチミジン系抗悪性腫瘍剤:ロンサーフ™開発物語」創薬編:論理的*in silico*創薬による新薬創製著者:多田幸雄)を参考として戴きたい。

2. 前臨床試験

2.1 配合比の決定

種々の動物にはThymidineに基質親和性の高いTPとUridineに基質親和性の高いUP(Uridine phosphorylase)が存在する。マウス、ラット等の齧歯類はUPが優性であり、ヒト、サルはTPが優性である[16, 17]。

図3に種々の動物の肝臓あるいは腸管細胞における FTD の分解活性を調べた結果を示した[18]。薬物動態で最も重要な臓器である肝臓のホモジネートによる FTD 分解活性はマウス、ラットなどの齧歯類よりも、サル、ヒトが高かった。この肝ホモジネートによる FTD の分解は、TPI (1×10^{-6} M) を添加することにより、イヌ以外のすべての動物で阻止されたことから、FTD は齧歯類およびサル、ヒトの肝においては TP によって主に分解されると考えられた。おもしろいことに、腸管では TPI により、ヒト、サルでは FTD の分解を抑えたが、齧歯類では加えた TPI (1×10^{-6} M) では阻止されなかった。後に酵素タンパクを精製して確認したところ、齧歯類の腸管においては UP の酵素量が TP に比べて圧倒的に多いため、FTD は主にこの UP により分解され、その分解は TP に特異性の高い TPI では阻止出来なかったことが示唆された。経口薬の開発においては、腸管における薬物代謝の検討も重要であることが再認識された。

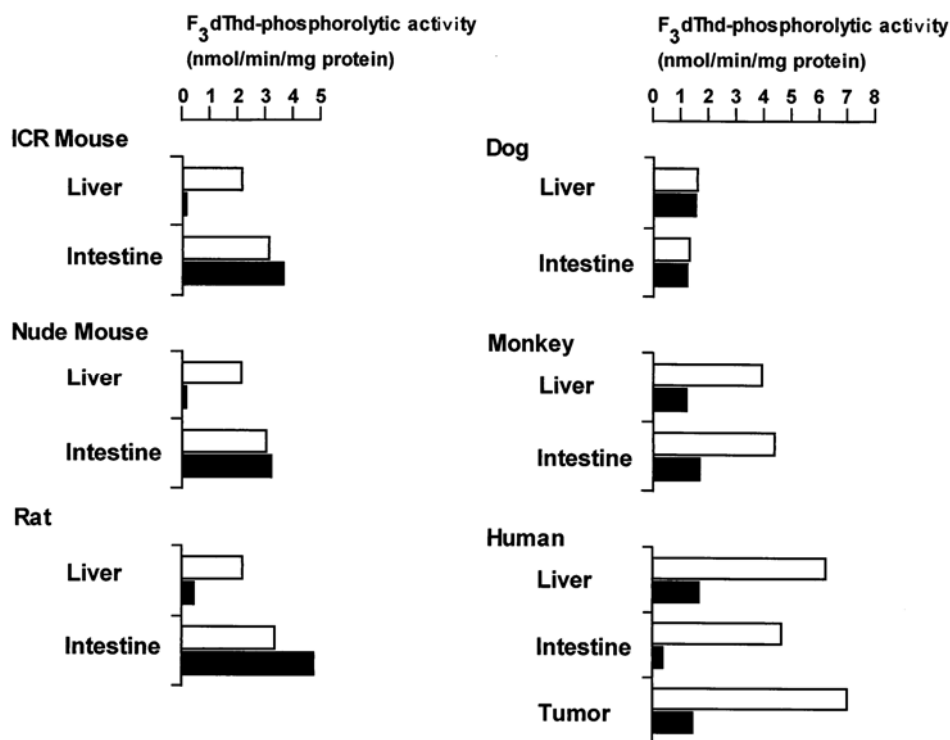


図3 種々の動物臓器粗抽出物における FTD 分解活性と TPI による FTD 分解阻止活性。図の F₃dThd は FTD を示している。□は TPI 非添加、■は TPI を 1×10^{-6} M 添加した [18]。出典：Fukushima, M.; *et al.* Structure and activity of specific inhibitors of thymidine phosphorylase to potentiate the function of antitumor 2'-deoxyribonucleosides. *Biochem. Pharmacol.* **2000**, 59 (10), 1227-36.

上記、種差を考慮し、ヒト腫瘍移植マウス効力試験とマウスあるいはサルの代謝試験から至適配合比を検討した [19]。ヒトの代謝に最も近いと考えられるサルの PK 試験からは、FTD 単独投与に比べ、TPI を 0.5 モル以上加えることにより FTD の血中濃度は AUC で約 100 倍以上、上昇した (図 4)。ヒト、サルと異なり、TP よりも UP が有意な動物であるマウスは血中濃度、効力ともに TPI 添加による増強は約 2 倍程度と低く、FTD に対して 0.1 モル以上でその上昇が観察された (表 2)。以上より、FTD/TPI の至適配合比 (モル比) は FTD:TPI=1:0.5 と決定した。

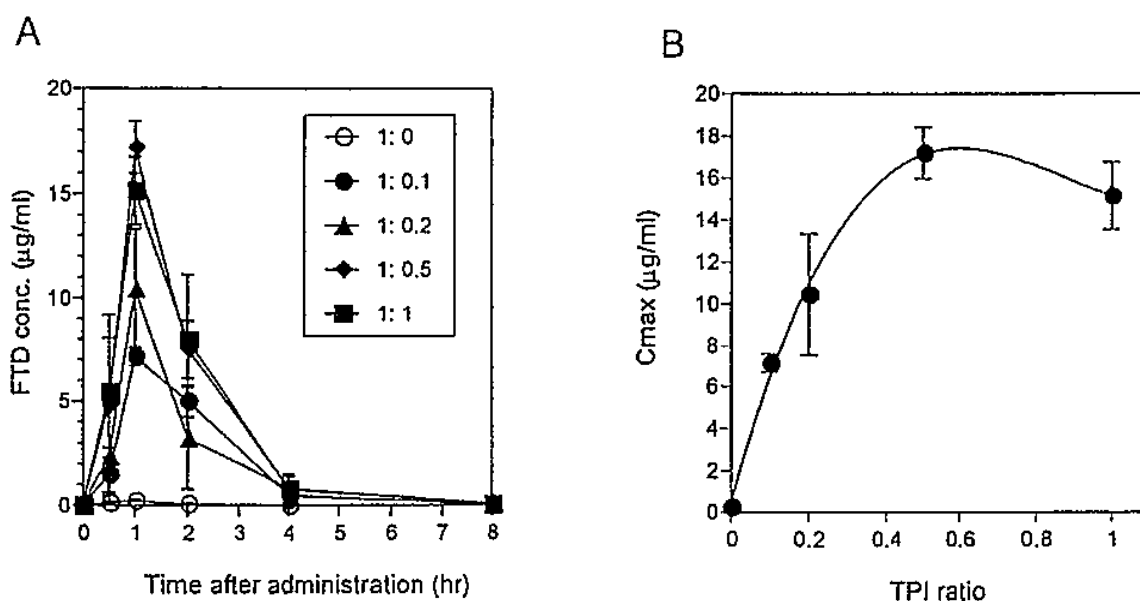


図 4 サルにおける FTD と TPI の配合比の検討

サルに FTD を 10 mg/kg で経口投与、あるいはモル比で TPI を 0.1、0.2、0.5、あるいは 1 倍量配合し、FTD と同時に経口投与した。(A) : FTD と TPI の配合比は 1:0 (○)、1:0.1 (●)、1:0.2 (▲)、1:0.5 (◆) および 1:1 (■) で示した。(B) : 各配合比の血中動態から C_{max} を算出し、TPI 配合比との関係を示した [19]。

出典 : Emura, T.; *et al.* M., Potentiation of the antitumor activity of alpha, alpha, alpha-trifluorothymidine by the co-administration of an inhibitor of thymidine phosphorylase at a suitable molar ratio *in vivo*. *Int. J. Oncol.* **2005**, 27 (2), 449-55.

表 2 ヒト大腸がん株 (CO-3) 皮下移植ヌードマウスに対する抗腫瘍効果と FTD と TPI の配合比

| Dosage ratio FTD:TPI | RTV ^a | | | | ED ₅₀ ^b (mg/kg) |
|-------------------------|----------------------|------------|------------|---------------------|--|
| | FTD dose (mg/kg/day) | | | | |
| | 25 | 50 | 100 | 150 | |
| Control | 11.35±3.40 | 11.35±3.40 | 11.35±3.40 | 11.35±3.40 | - |
| 1:0 | 9.48±2.10 | 6.70±1.75 | 3.85±0.98 | -(0/6) ^c | 64.4 |
| 1:0.25 | 5.86±1.00 | 4.56±2.68 | 3.31±0.34 | 3.36±0.81 | 26.1 |
| 1:0.5 | 5.30±0.39 | 4.17±2.13 | 3.55±0.76 | 3.28±1.14 | 16.8 |
| 1:1 | 5.67±0.94 | 4.58±1.71 | 3.47±1.59 | 3.57±0.56 | 23.0 |
| 1:2 | 5.37±0.71 | 4.25±1.00 | 3.21±1.17 | 3.18±1.00 | 19.0 |

a Relative tumor volume = (tumor volume on day 15)/(tumor volume on day 0).

b Dosage of FTD required to cause a 50% inhibition of tumor growth.

c One of 6 animals (100 mg/kg) and 6 of 6 (150 mg/kg) animals died prematurely from the toxic activity of FTD in the FTD-alone group [19].

出典 : Emura, T.; *et al.* Potentiation of the antitumor activity of alpha, alpha, alpha-trifluorothymidine by the co-administration of an inhibitor of thymidine phosphorylase at a suitable molar ratio *in vivo*. *Int. J. Oncol.* **2005**, 27 (2), 449-55.

2.2 作用機序 (DNA への作用)

5FUは5-fluoro -5'-triphosphate (FUTP)までリン酸化され、RNAに取り込まれることによるRNAの機能不全、あるいは、TS阻害によるチミジル酸枯渇によるDNA合成阻害により抗腫瘍効果を発揮する。

一方、FTD は 5FU と同様に生体内に取り込まれ deoxyribose が結合した後、trifluoro-thymidine monophosphate (FTD-MP)や、trifluoro-thymidine triphosphate (FTD-TP)にリン酸化されることで DNA に障害を与えて優れた抗腫瘍効果を発揮すると考えられている。なお、FTD は RNA へは作用しない。

また、両薬剤の TS 阻害様式は異なる。5FU のモノリン酸化体である 5-fluoro-deoxyuridine monophosphate (FdUMP)は、TS と活性葉酸とが結合し、不可逆的な三重複合体 (ternary complex) を形成する。しかしながら、FTD は活性葉酸を必要とせず、TS へは可逆的な結

合を示す [20]と考えられ, *in vitro* 系において腫瘍細胞から FTD を除いたときには TS の阻害活性は消失した [21]。FTD-TMP はさらに thymidine kinase (TK)により FTD-TP へリン酸化され、生体内 thymidine-triphosphate (TTP)の代わりに DNA に取り込まれる [22]。FTD の DNA への取り込みは時間依存性であり、他の nucleoside analogue である fluorodeoxyuridine, cytarabine, あるいは gemcitabine よりも多く取り込まれる [21]。また、FTD-TTP は DNA polymerase alpha による DNA 伸長反応において thymidine- triphosphate と同様に鋳型のアデニン残基を認識して取り込まれる [22, 23]。これらの実験結果が示すように FTD は他の DNA 作用型代謝拮抗剤に比較して DNA へ多く取り込まれることが判明した。 NUGC-3 胃癌細胞に FTD を 4 時間接触させ培養上清から FTD を除いた後の FTD 残存量を測定すると、24 時間後においても約 80%の FTD が DNA 中に残存していた [24]。

そこで我々は DNA に取り込まれた FTD がどのように作用を引き起こすのかに関して調べるため種々の DNA glycosylase に対する作用を検討した (図 5)。

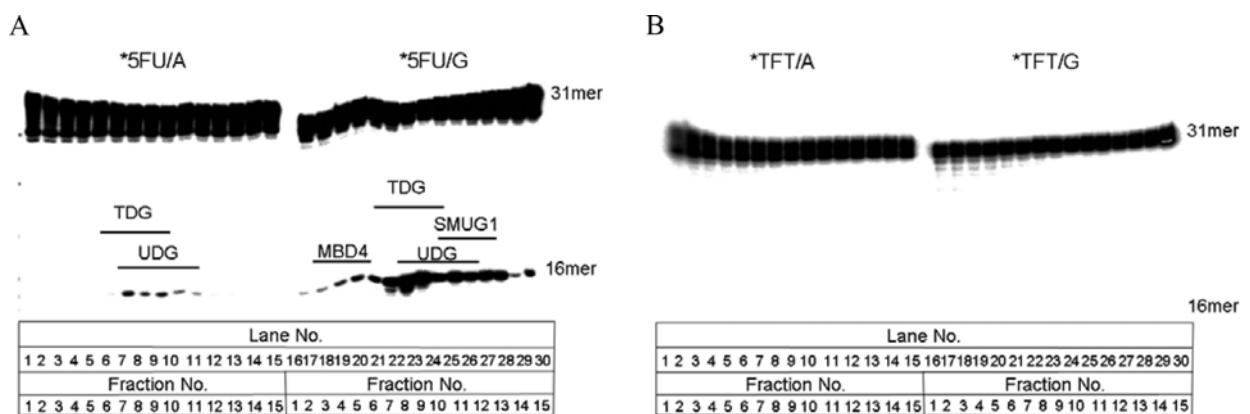


図 5. 種々の HeLa 細胞全細胞抽出液由来グリコシラーゼによる 2 本鎖 DNA の切断活性
HeLa 細胞の全細胞抽出液 (HeLa whole cell extract) をゲルろ過により分子量に従って 15 のフラクション分画し、各フラクション中のグリコシラーゼ活性を測定した。検討した 2 本鎖 DNA は(A): 5FU/A および 5FU/G 塩基対を含む、あるいは(B): FTD/A および FTD/G 塩基対を含む DNA とし、反応後に生じた DNA 断片(16 mer)の生成量をグリコシラーゼ活性とした。(A), (B)ともに、反応条件は 37°C、2 時間インキュベートとした。FTD を TFT と記載。

出典 : Suzuki, N.; *et al.* M., Mode of action of trifluorothymidine (TFT) against DNA replication and repair enzymes. *Int. J. Oncol.* **2011**, 39 (1), 263-70.

HeLa 細胞の全細胞抽出液 (HeLa whole cell extract) をゲルろ過により分子量に従って分画し、各フラクション中のグリコシラーゼ活性を測定した。5FU/A および 5FU/G 塩基対を有する DNA を基質として測定したところ、両塩基対の切断活性は、UDG が溶出されるフラクション 及び single-stranded selective monofunctional uracil-DNA glycosylase 1 (SMUG1) が溶出されるフラクション に認められた。また 5FU/G 塩基対に関してはこれらに加えて、methyl CpG binding domain (MBD4) が溶出されるフラクション および TDG が溶出されるフラクションに切断活性が認められた (図 5, A)。同様に FTD/A および FTD/G 塩基対を有する DNA に対する切断活性について測定した。5FU を含む DNA の切断活性と同様に反応条件を 37°C、2 時間としたときは、FTD を含む 2 本鎖 DNA の切断は認められなかった (図 5, B)。また、反応条件を 2 時間から 10 時間に延長したときには FTD/A 塩基対は同様に UDG、SMUG1、MBD4、および TDG で切断されなかったが、FTD/G 塩基対は、5FU に比較して弱いながらも MBD4、および TDG で切断活性を認めた。しかしながら、FTD は A に対して伸長反応が認められること。FTD の殺細胞効果は TDG あるいは MBD4 をノックダウンしても、コントロールの細胞への効果と変わらなかったことから、少なくとも FTD/G 塩基対の修復に関与すると考えられるグリコシラーゼによる DNA 切断は FTD の抗腫瘍効果には関与していないと考えられた。

逆に FTD/A 塩基対に対して切り出す DNA グリコシラーゼが *in vitro* assay 系では見出されなかったものの、FTD のほとんどすべてが反対側の A に対して正確に取り込まれることから FTD/A 塩基対に対して作用する何らかの DNA 傷害機構が惹起される可能性がある。特に、化学的に変化を生じやすいトリフルオロメチル基を有する FTD が *in vivo* で DNA に取り込まれ後に化学的に変化し、除去修復を受ける可能性である、例えば FTD が細胞の中で 5-carboxy-2'-deoxyuridine 等に加水分解される [20, 25]、あるいは 5-formyluracil や 5-hydroxymethyluracil に酸化された後に、SMUG1 等のグリコシラーゼで切り出されることが推測される [26, 27]。また 5 位のトリフルオロメチル基の求核反応性は良く知られており、他のタンパク質と相互作用を引き起こす可能性もある。また塩基除去修復以外の未知の DNA 修復が存在する可能性がある [28]。これらについては今後、更に検討する必要があると思われた。

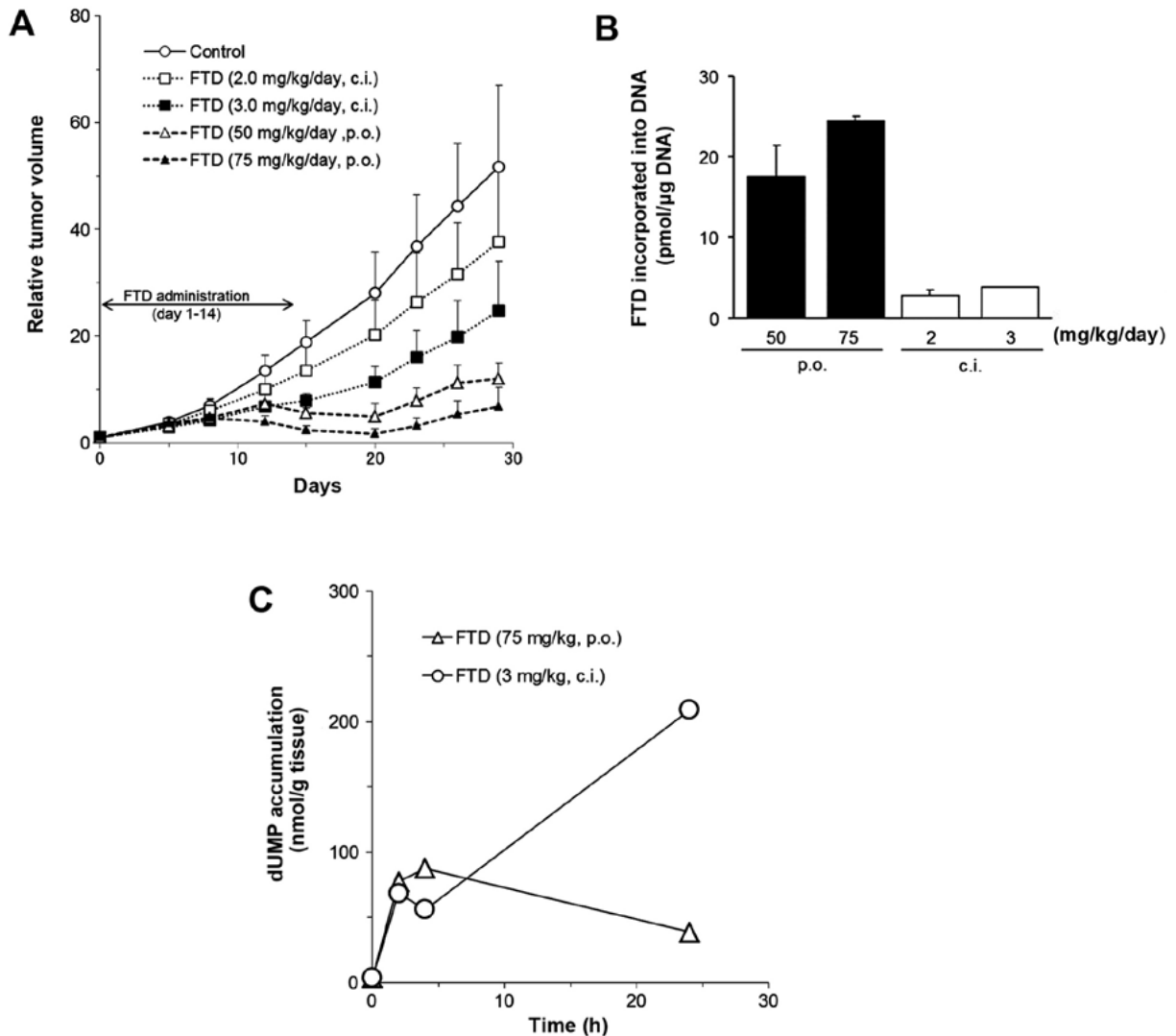


図6. FTDの投与経路を連日経口投与あるいは皮下持続投与としたときの、抗腫瘍効果と抗腫瘍メカニズムの比較。(A): ヒト乳がん株MX-1移植ヌードマウスに、皮下持続投与群は2 mg/kg/day (□) および3 mg/kg/day (■)、経口投与群は50 mg/kg (△) および75 mg/kg (▲) で、2週間投与し、抗腫瘍効果を測定した。(B): FTDの投与期間を1週間とし、腫瘍内DNAへの取り込みFTD量を測定した。(C): FTDを75 mg/kgで単回経口投与、あるいは3 mg/kg/dayを24時間皮下持続投与したときの、腫瘍内(MX-1) dUMP濃度推移。

出典: Tanaka, N.; *et al.* Repeated oral dosing of TAS-102 confers high trifluridine incorporation into DNA and sustained antitumor activity in mouse models. *Oncol Rep* **2014**, *32* (6), 2319-26.

FTD の主な抗腫瘍メカニズムが TS 阻害なのか、直接 FTD が DNA への取り込まれることによる DNA 機能障害なのかを検討するため、ヒト乳がん株 MX-1 細胞皮下移植ヌードマウスに対して FTD の投与経路を変えることで、腫瘍抑制効果がどのように影響を受けるかについて検討した [21]。FTD の投与経路は経口あるいは皮下持続投与とし、体重減少率 (BWC) を副作用の指標として評価した。薬剤を 2 週間投与し、その翌日に効果判定を行ったところ、皮下持続投与群の IR および BWC は、2.0 mg/kg/day 投与群でそれぞれ 28.7% および 7.9% であり、3.0 mg/kg/day 投与群でそれぞれ 58.2% および -13.6% であり効果は低かった。また経口投与群の IR および BWC は、50 mg/kg/day 投与群でそれぞれ 70.8% および -8.8% であり、75 mg/kg/day 投与群でそれぞれ 87.5% および -23.9% であり皮下持続投与群より抗腫瘍効果は高かった。両投与群の DNA への取り込み量は持続投与が 2~4 pmol/ μ g DNA に対して経口投与が 17~24 pmol/ μ g DNA であり、経口投与群の FTD の DNA への取り込み量が持続投与群に比べて有意に高かった。経口投与群に関しては種々の腫瘍を移植したマウス効力試験の追加実験を実施し、抗腫瘍効果と腫瘍内 DNA 取り込み量との間に高い相関 ($r=0.92$) があることが示された。一方、TS の基質であり、TS 阻害活性と相関する dUMP 量を測定した。その結果、経口単回投与よりも長時間持続投与下での dUMP 量が高く、TS 阻害活性が長く持続していることが判明した。

FTD を含む 2 本鎖 DNA は normal dsDNA と安定性が異なるのであろうか? Markley らは、FTD を含む 12 塩基対の合成 DNA は、normal DNA に比べ、 T_m (Melting Temperature、融解温度) は低いことを報告している [29]。このことより FTD が取り込まれた DNA は normal DNA よりも不安定であると考えられる。しかしながら、取り込まれた FTD がどのような過程で DNA の機能障害 (DNA dysfunction) を引き起こし、腫瘍細胞を死に至らしめるかについての詳細な検討は今後の課題と考えられる。

最近、FTD の細胞周期に及ぼす影響に関する検討結果がいくつか報告されている。FTD は 5FU とは異なり、Chk1-dependent G₂M arrest を引き起こす [30, 31]。これから現在開発が進められている chk1 阻害剤と FTD との併用における相乗効果が期待される。

TK1 や hENT1 のレベルは FTD の殺細胞効果と相関する [23]。TK1 や hENT1 は FTD/TPI の biomarker となることが示唆される。また、ATM rs609429 のすべての G アレル (allele) を持つ患者は、C/C バリエント (variant) をもつ患者より OS が長かった (8.7 vs. 4.4 months, HR 0.37, 95% CI: 0.14-0.99, $p=0.022$)。また、XRCC3 rs861539 に関してもすべての A アレルをもつ患者は G/G variant の患者よりも OS が長かった (15.6 vs. 6.3 months, HR 0.25, 95% CI: 0.08-0.79, $p=0.012$)。損傷を受けた DNA に対する修復系特に、相同組換え修復 (Homologous recombination repair) に関与する因子が biomarker となる可能性がある [32]。

2.3 薬効薬理前臨床試験 (5FU 耐性株に対する効力)

前述のごとく FTD は 5FU 耐性株に対しても効力を有する。DLD-1/5FU (大腸がん) や NUGC-3/5FU (胃がん) 株は OPRT 活性の低下による 5FU の RNA への取り込みが低下することで、5FU に対して耐性を示す。FTD あるいは FTD/TPI はこれらの細胞に対して親株と同等に抗腫瘍効果を有する [9, 33]。さらに TS の overexpression により 5FU に耐性となった DLD-1/FdUrd (大腸がん)、MKN74/5FU や KATO-III/5FU (胃がん) 株に対しても FTD あるいは FTD/TPI は優れた抗腫瘍効果を発揮する [34]。このような FTD の抗腫瘍効果は 5FU の抗腫瘍メカニズムに関与する酵素である OPRT あるいは TS の酵素活性に影響を受けないためと考えられる。さらに FTD/TPI は 5FU に低感受性な膵がん株 (PAN-12、BxPC-3) や食道がん株 (T.T) に対しても効力を有する [35]。

FTD の抗腫瘍効果の持続性に関して検討した報告がいくつかある。ヒト大腸がん株 KM20C をヌードマウスに移植し、FTD/TPI を含めて種々の制がん剤を 2 週間投与した。FTD/TPI 投与群以外の薬剤投与群 (5FU, cisplatin, paclitaxel, and irinotecan) はその後腫瘍体積が増加したが、FTD/TPI 投与群は投与を中止しても約 2 週間の観察期間中ほとんど腫瘍体積の変化は認められなかった [36]。さらに KM20C (大腸がん) を腹腔内に移植し生存期間を測定し、FTD/TPI 投与群は irinotecan あるいは cetuximab 投与群よりも有意に生存期間を延長することが示されている [36]。この実験結果を再確認するために FTD/TPI による延命効果試験を追試した。検討に用いた 4 種類の大腸がん株と一種類の胃がん株のいずれにおいても、FTD/TPI 投与群が、5FU 誘導体や irinotecan あるいは CDDP よりも延命効果が強いことが確認された [37]。また、この実験系で腹水中の CEA 量も経日的に測定したが、FTD/TPI 投与群が他剤 (CDDP) 投与群よりも常に低いことも確認された。これらの結果は、DNA に取り込まれた FTD は容易に切り出されないことで抗腫瘍効果の持続につながり、強い延命効果を発揮すると考えられた。

我々は FTD/TPI と他の制がん剤との併用効果について、ヒト大腸がん株あるいはその 5FU 耐性株皮下移植系を用いて検討した。検討した制がん剤は、irinotecan [38], oxaliplatin [39], bevacizumab, cetuximab, panitumumab [40], nintedanib [41], 抗 PD-1 抗体 [42] など、いずれも単独投与群に比べて併用投与群で抗腫瘍効果が有意に高いことが認められている。

3. 臨床試験・治験

3.1 至適投与スケジュール・臨床第 I 相試験（米国・国内）

FTD/TPI の臨床開発は 1998 年から米国で開始された。標準治療法を施行し、不応・不耐となった、または適切な治療方法のない固形がん患者を対象とした 5 試験が実施され、投与スケジュールが検討された。これらの試験結果により、推奨用量 (RD) は 1 回 25 mg/m² を 1 日 2 回 (50 mg/m²/day) と考えられ、5 日間連日投与後に 2 日間休薬し、これを 2 回繰り返した後に 2 週間休薬するのが、至適投与スケジュールと考えられた [43]。有害事象は主に好中球減少、悪心、疲労が認められ、抗腫瘍効果に関しては、評価可能な 106 例中 43 例に stable disease (SD) と認めた。しかしながら、その後の第 II 相試験において抗腫瘍効果が認められなかったため、2007 年に米国での開発はいったん中断された。

米国 5 試験で認められた主な dose-limiting toxicity (DLT) は好中球減少であり、国内試験で認められた主な DLT 白血球減少および好中球減少であった。米国および国内試験で認められた主な副作用はともに骨髄抑制であり、忍容性は良好であった。また、薬物動態は米国人および日本人で類似していた。

国内試験における抗腫瘍効果は partial response (PR) が 1 例、SD が 11 例中 12 週以上継続は 8 例であることから、FTD/TPI は標準治療が無効となった固形がん患者に対して有効な治療と考えられた。特に 21 例中 18 例が結腸・直腸がんの患者であり、良好な抗腫瘍効果が認められたため、標準療法に不応・不耐となった結腸・直腸がん患者を対象として開発が進められた。

日米の第 I 相試験の結果として、至適投与スケジュールにおける推奨用量が米国で 50 mg/m²/day であり、日本の 70 mg/m²/day と相違が認められたため、米国における至適用量の再検討が行われ、70 mg/m²/day において、日本人と同等の安全性が確認されたため、70 mg/m²/day が推奨用量とされた。

3.2 臨床第 II 相試験 (J003 / 10040030 試験) ・臨床第 III 相試験 (RECOURSE 試験, TERRA 試験)

第 II 相試験は「2 レジメン以上の化学療法治療歴を有する、fluoropyrimidine, irinotecan (CPT-11), oxaliplatin (L-OHP) 3 剤不応または不耐の治療切除不能な進行再発結腸・直腸がん患者」対象とし、全生存期間 (OS) を主要評価項目としたプラセボ対照二重盲検無作為比較試験である [44]。FTD/TPI 群とプラセボ群を 2:1 で割り付けられた。2009 年から開始され 172 例が登録された。患者背景は FTD/TPI 投与群とプラセボ投与群で、年齢の中央値が 63/62、performance status (PS) が 0 は 64/61%、前治療歴として bevacizumab および

cetuximab が施行されていた患者がそれぞれ 78/82%, および 63/63% と投与群間での不均衡は認められなかった。主要評価項目の全生存期間 (OS) は中央値で FTD/TPI 群 9.0 ヶ月、プラセボ群 6.6 ヶ月 (HR[ハザード比]: 0.56、95%CI[信頼区間]: 0.39-0.81、 $p=0.0011$) と有意差を持って FTD/TPI 群で良好な成績であった。

第 II 相試験の結果を受け、2 つのグローバル第 III 相試験である RECURSE 試験 (本邦、米国、ヨーロッパ、オーストラリアで実施) と TERRA 試験 (中国、韓国、タイで実施) が実施された [45, 46]。RECURSE 試験は、少なくとも 2 種類以上の標準化学療法 (fluoropyrimidine, irinotecan, L-OHP, bevacizumab, KRAS 遺伝子に変異のない野性株の場合では抗 EGFR 抗体) に不応または不耐の治療切除不能な進行再発結腸・直腸がん患者を対象とし、無作為割付・二重盲検・プラセボ対照で行われた。2012 年 6 月から 2013 年 10 月まで 800 人が登録され FTD/TPI+支持療法群 (534 人) またはプラセボ+支持療法群 (266 人) にランダムに 2:1 で割り付けられた。主要評価項目である OS の中央値は FTD/TPI 群で 7.1 ヶ月、プラセボ群で 5.3 ヶ月 (HR=0.68, 95% CI 0.58-0.81, $p<0.0001$) であり、FTD/TPI 群において有意に生存期間の延長を認めた (図 1)。病勢制御率は FTD/TPI 群が 44.0%、プラセボ群が 16.3% であった。主な有害事象は、骨髄抑制であり、Grade 3 以上の好中球減少 37.9%、貧血 18.2%、血小板減少 5.1%、また発熱性好中球減少症を 3.8% に認めた。TERRA 試験も同様に、主要評価項目である OS の中央値は FTD/TPI 群で 7.8 ヶ月、プラセボ群で 7.1 ヶ月 (HR=0.79, 95% CI 0.62-0.99, $p<0.035$) であり、FTD/TPI 群において有意に生存期間の延長を認めた。

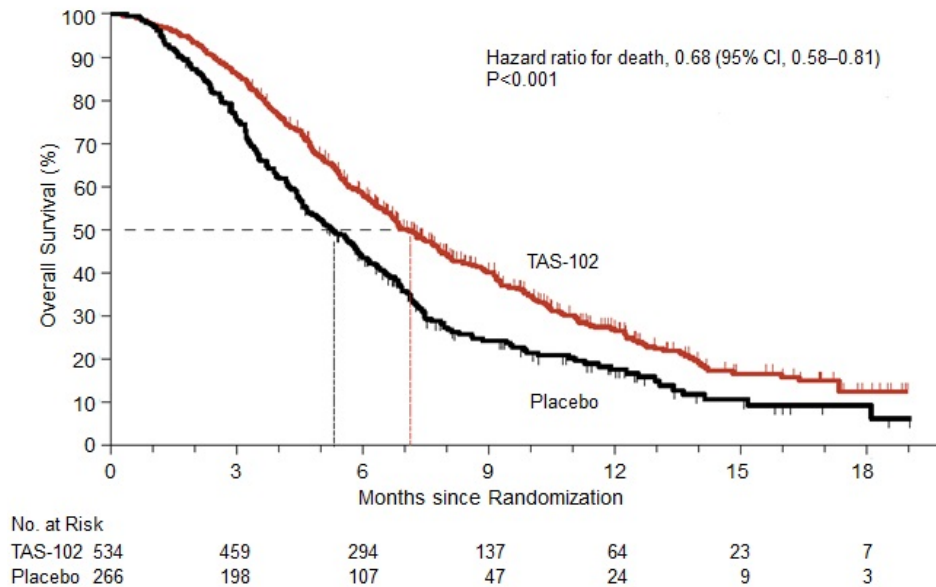


図7 全生存率 (OS) に対する Kaplan-Meier 曲線 (RECOURSE 試験)。各群の全生存期間中央値は、FTD/TPI 投与群が 7.1 ヶ月 (赤線)、プラセボ群が 5.3 ヶ月 (黒線) で示した [45]。

出典：Mayer, R. J.; et al. Group, R. S., Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* **2015**, 372 (20), 1909-19. Reproduced with permission from (scientific reference citation), Copyright Massachusetts Medical Society.

標準化学療法に不応または不耐の治療切除不能な進行再発結腸・直腸がん患者を対象とした第 II 相試験 (J003 試験) および 2 つのグローバル第 III 相試験 (RECOURSE 試験, TERRA 試験) において、地域が異なるすべての試験において FTD/TPI の有用性が確認された。副作用の多くは Grade 2 以下の血液毒性 (貧血を伴う骨髄抑制、好中球減少、リンパ球減少、および血小板減少)、および消化器毒性 (悪心嘔吐、下痢) などであり、ほとんどが治療継続可能であった。

一方、RECOURSE 試験の再解析により Grade 3 以上の重篤な好中球減少は血中 FTD の AUC が高い患者に多く認められた [47]。また、FTD/TPI の治療の治療効果と好中球減少との間に相関が認められ、FTD/TPI の治療 1,2 サイクルに Grade 3, 4 の好中球減少が発現した患者はプラセボ群の患者に対して生存期間を有意に延長した [48]。これらの結果は、FTD/TPI の副作用をモニターすることで、副作用が発現したときには、減量あるいは休薬期間の延長によりリスクの軽減が可能となり、本剤の優れた治療効果を引き出すことに有効であると考えられた。

4. その他の臨床試験

4.1 他剤との併用試験

これまでの非臨床試験及び臨床試験の結果をもとに、FTD/TPI と他の抗癌剤との併用試験が広く実施されている。標準治療不応後の切除不能進行・再発大腸癌を対象としたFTD/TPI と bevacizumab (Bmab) 併用療法の医師主導第Ib/II相臨床試験 (C-TASK FORCE 試験, UMIN000012883) では、25名の患者に対してFTD/TPI と Bmab を併用し、無増悪生存期間中央値3.7ヶ月 (中央判定) 及び5.6か月 (主治医判定), 全生存期間中央値11.4か月であったと報告されている [49]。さらに現在も、切除不能進行性大腸癌に対しては oxaliplatin (ClinicalTrials.gov Identifier (NCT number と略す) : NCT02848079), irinotecan (NCT number: NCT03368963), trametinib (NCT number: NCT03317119), ramucirumab (NCT number: NCT03520946) との併用試験が、再発胃癌に対しては ramucirumab (NCT number: NCT03686488) との併用試験が実施されている (2019年4月現在)。

4.2 適応がん種 (大腸がん・胃がん)

大腸がん以外のがんに対しては、標準治療に不応となった既治療の切除不能胃がんに対するグローバル第III相試験である TAGS 試験が実施された [50]。その結果、良好な結果が認められている。2016年2月から2018年1月まで507人が登録されFTD/TPI+支持療法群 (337人) またはプラセボ+支持療法群 (170人) にランダムに2:1で割り付けられた。主要評価項目であるOSの中央値はFTD/TPI群で5.7か月、プラセボ群で3.6か月 (HR=0.69, 95% CI 0.56-0.85, p=0.00058) であり、FTD/TPI群において有意に生存期間の延長を認めた。主な有害事象は、骨髄抑制であり、Grade 3以上の好中球減少34%、貧血19%、腹痛9%、また全身状態の悪化は9%であった。安全性にかかわる新たな所見は観察されなかった。これらの結果からロンサーフは本年、2019年2月に米国FDAより切除不能進行・再発胃がんの適応追加承認を取得した。

5. 終わりに

ロンサーフの創薬編に続き、本剤の開発編について記載した。ロンサーフの創薬は1994年から実施された。当初よりFTDの分解を抑えるためにTPIを創製することが不可欠だったため、ヒトTPを用いた *in vitro* スクリーニング試験を開始した。今思い返すと、少しでも活性がある compound はマウスに経口投与し、FTD と TPI の薬剤濃度を測定していたことが、どの程度の *in vitro* の活性が必要で、薬剤の吸収がどの程度必要なのかをある程度把握

出来ていたことが、成功に結びついたのではないかと思います。これらの基礎データの蓄積は、スクリーニング毒性試験において先行した compound の全く予想しなかった神経毒性が発見されたときにも、すぐに次の compound に切り替えることが出来たことに繋がったと思う。

当時の我々若き研究者への教えは、その日に出た実験結果は、その日のうちに化学研究者に届けることであった。化学研究者がその結果を知ることによって明日のプランをその日の夜に立てることができるという理由からだった。6 位のアミノ基の置換体が、それまでの 100 倍阻害活性が高く阻害出来たことを伝えたときにメンバー全員で喜んだことを、昨日のことのように思い出します。

このようなプロジェクトメンバーと一つの目標に向かって努力し、新規抗がん剤を世に出すことが出来たことに心より感謝致します。メンバーが一人でも欠けたならプロジェクトは成功しなかつたろうし、一人一人の日々の努力の蓄積の結果が、成功に結びついたと思います。

6. 謝辞

ロンサーフの創薬、開発に関わったすべての方々に深く感謝致します。本稿作成に際し、ご高閲とご査収戴きました大鵬薬品工業株式会社 伊藤雅信開発部長に感謝致します。ロンサーフ創薬のスクリーニング、効力試験、代謝試験、スクリーニング安全性試験等においてご指導並びにご鞭撻を賜りました大鵬薬品工業株式会社 第二がん研究所所長 (当時) 福島正和博士に深く感謝します。DNA への作用機序、育薬研究に関して終始ご激励とご配慮を賜りました大鵬薬品工業株式会社 山崎 泰英取締役 (当時)、江島 清取締役 (当時) に心より御礼申し上げます。

参考文献

- [1] Heidelberger, C., Fluorinated pyrimidines. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* **1965**, *4*, 1-50.
- [2] Spiegelman, S.; Sawyer, R.; Nayak, R.; Ritzi, E.; Stolfi, R.; Martin, D., Improving the anti-tumor activity of 5-fluorouracil by increasing its incorporation into RNA via metabolic modulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **1980**, *77* (8), 4966-70.
- [3] Kufe, D. W.; Major, P. P., 5-Fluorouracil incorporation into human breast carcinoma RNA correlates with cytotoxicity. *J Biol Chem* **1981**, *256* (19), 9802-5.
- [4] Glazer, R. I.; Lloyd, L. S., Association of cell lethality with incorporation of 5-fluorouracil and 5-fluorouridine into nuclear RNA in human colon carcinoma cells in culture. *Mol Pharmacol* **1982**, *21* (2), 468-73.
- [5] Bagrij, T.; Kralovanszky, J.; Gyergyay, F.; Kiss, E.; Peters, G. J., Influence of uridine treatment in mice on the protection of gastrointestinal toxicity caused by 5-fluorouracil. *Anticancer Res* **1993**, *13* (3), 789-93.

- [6] van Laar, J. A.; Rustum, Y. M.; Ackland, S. P.; van Groeningen, C. J.; Peters, G. J., Comparison of 5-fluoro-2'-deoxyuridine with 5-fluorouracil and their role in the treatment of colorectal cancer. *Eur J Cancer* **1998**, *34* (3), 296-306.
- [7] Peters, G. J.; Backus, H. H.; Freemantle, S.; van Triest, B.; Codacci-Pisanelli, G. *et al.*, Induction of thymidylate synthase as a 5-fluorouracil resistance mechanism. *Biochim Biophys Acta* **2002**, *1587* (2-3), 194-205.
- [8] Umeda, M.; Heidelberger, C., Comparative studies of fluorinated pyrimidines with various cell lines. *Cancer Res* **1968**, *28* (12), 2529-38.
- [9] Murakami, Y.; Kazuno, H.; Emura, T.; Tsujimoto, H.; Suzuki, N.; Fukushima, M., Different mechanisms of acquired resistance to fluorinated pyrimidines in human colorectal cancer cells. *International journal of oncology* **2000**, *17* (2), 277-83.
- [10] Ansfield, F. J.; Ramirez, G., Phase I and II studies of 2'-deoxy-5-(trifluoromethyl)-uridine (NSC-75520). *Cancer Chemother Rep* **1971**, *55* (2), 205-8.
- [11] Dexter, D. L.; Wolberg, W. H.; Ansfield, F. J.; Helson, L.; Heidelberger, C., The clinical pharmacology of 5-trifluoromethyl-2'-deoxyuridine. *Cancer Res* **1972**, *32* (2), 247-53.
- [12] Tada, Y.; Yamawaki, I.; Ueda, S.; Matsumoto, H.; Matsuura, N. *et al.* Optimal lipophilicity of sulfonium p-toluenesulfonates as anti-allergic drug. **2012**, *CBIJ*. *12*, 25-38.
- [13] Yano, S.; Kazuno, H.; Sato, T.; Suzuki, N.; Emura, T.; Wierzba, K.; Yamashita, J.; Tada, Y.; Yamada, Y.; Fukushima, M.; Asao, T., Synthesis and evaluation of 6-methylene-bridged uracil derivatives. Part 2: optimization of inhibitors of human thymidine phosphorylase and their selectivity with uridine phosphorylase. *Bioorg Med Chem* **2004**, *12* (13), 3443-50.
- [14] Yano, S.; Kazuno, H.; Suzuki, N.; Emura, T.; Wierzba, K.; Yamashita, J.; Tada, Y.; Yamada, Y.; Fukushima, M.; Asao, T., Synthesis and evaluation of 6-methylene-bridged uracil derivatives. Part 1: discovery of novel orally active inhibitors of human thymidine phosphorylase. *Bioorg Med Chem* **2004**, *12* (13), 3431-41.
- [15] Suzuki, N.; Ito, M.; Takechi, T. Discovery and development of trifludine/tipiracil (LonsurfTM). In *Successful drug discovery*. Fischer, J.; Klein, C.; Chider, W. E. Eds. Wiley-VCH, Weinheim, **2018**, Vol 3, 417-41.
- [16] Shirasaka, T.; Nagayama, S.; Kitano, S.; Maehara, Y.; Fujii, S., Pyrimidine nucleoside phosphorylase in rodents and humans. *Jpn J Cancer Chemother* **1981**, *8*, 262-9.
- [17] Maehara, Y.; Sakaguchi, Y.; Kusumoto, T.; Kusumoto, H.; Sugimachi, K., Species differences in substrate specificity of pyrimidine nucleoside phosphorylase. *J Surg Oncol* **1989**, *42*, 184-6.
- [18] Fukushima, M.; Suzuki, N.; Emura, T.; Yano, S.; Kazuno, H.; Tada, Y.; Yamada, Y.; Asao, T., Structure and activity of specific inhibitors of thymidine phosphorylase to potentiate the function of antitumor 2'-deoxyribonucleosides. *Biochem Pharmacol* **2000**, *59* (10), 1227-36.
- [19] Emura, T.; Suzuki, N.; Fujioka, A.; Ohshimo, H.; Fukushima, M., Potentiation of the antitumor activity of alpha, alpha, alpha-trifluorothymidine by the co-administration of an inhibitor of thymidine phosphorylase at a suitable molar ratio in vivo. *Int J Oncol* **2005**, *27* (2), 449-55.
- [20] Eckstein, J. W.; Foster, P. G.; Finer-Moore, J.; Wataya, Y.; Santi, D. V., Mechanism-based inhibition of thymidylate synthase by 5-(trifluoromethyl)-2'-deoxyuridine 5'-monophosphate. *Biochemistry* **1994**, *33* (50), 15086-94.
- [21] Tanaka, N.; Sakamoto, K.; Okabe, H.; Fujioka, A.; Yamamura, K.; Nakagawa, F.; Nagase, H.; Yokogawa, T.; Oguchi, K.; Ishida, K.; Osada, A.; Kazuno, H.; Yamada, Y.; Matsuo, K., Repeated oral dosing of TAS-102 confers high trifludine incorporation into DNA and sustained antitumor activity in mouse models. *Oncol Rep* **2014**, *32* (6), 2319-26.
- [22] Suzuki, N.; Emura, T.; Fukushima, M., Mode of action of trifluorothymidine (TFT) against DNA replication and repair enzymes. *Int J Oncol* **2011**, *39* (1), 263-70.
- [23] Sakamoto, K.; Yokogawa, T.; Ueno, H.; Oguchi, K.; Kazuno, H.; Ishida, K.; Tanaka, N.; Osada, A.; Yamada, Y.; Okabe, H.; Matsuo, K., Crucial roles of thymidine kinase 1 and deoxyUTPase in incorporating the antineoplastic nucleosides trifludine and 2'-deoxy-5-fluorouridine into DNA. *Int J Oncol* **2015**, *46* (6), 2327-34.

- [24] Emura, T.; Nakagawa, F.; Fujioka, A.; Ohshimo, H.; Yokogawa, T.; Okabe, H.; Kitazato, K., An optimal dosing schedule for a novel combination antimetabolite, TAS-102, based on its intracellular metabolism and its incorporation into DNA. *Int J Mol Med* **2004**, *13* (2), 249-55.
- [25] Rogers, W. I.; Hartman, A. C.; Palm, P. E.; Okstein, C.; Kensler, C. J., The fate of 5-trifluoromethyl-2'-deoxyuridine in monkeys, dogs, mice, and tumor-bearing mice. *Cancer Res* **1969**, *29* (4), 953-61.
- [26] Masaoka, A.; Matsubara, M.; Hasegawa, R.; Tanaka, T.; Kurisu, S.; Terato, H.; Ohyama, Y.; Karino, N.; Matsuda, A.; Ide, H., Mammalian 5-formyluracil-DNA glycosylase. 2. Role of SMUG1 uracil-DNA glycosylase in repair of 5-formyluracil and other oxidized and deaminated base lesions. *Biochemistry* **2003**, *42* (17), 5003-12.
- [27] Boorstein, R. J.; Cummings, A., Jr.; Marenstein, D. R.; Chan, M. K.; Ma, Y.; Neubert, T. A. *et al.*, Definitive identification of mammalian 5-hydroxymethyluracil DNA N-glycosylase activity as SMUG1. *J Biol Chem* **2001**, *276* (45), 41991-7.
- [28] Helleday, T.; Petermann, E.; Lundin, C.; Hodgson, B.; Sharma, R. A., DNA repair pathways as targets for cancer therapy. *Nature reviews. Cancer* **2008**, *8* (3), 193-204.
- [29] Markley, J. C.; Chirakul, P.; Sologub, D.; Sigurdsson, S. T., Incorporation of 2'-deoxy-5-(trifluoromethyl)uridine and 5-cyano-2'-deoxyuridine into DNA. *Bioorg Med Chem Lett* **2001**, *11* (18), 2453-5.
- [30] Suzuki, N.; Nakagawa, F.; Nukatsuka, M.; Fukushima, M., Trifluorothymidine exhibits potent antitumor activity via the induction of DNA double-strand breaks. *Exp Ther Med* **2011**, *2* (3), 393-397.
- [31] Matsuoka, K.; Iimori, M.; Niimi, S.; Tsukihara, H.; Watanabe, S. *et al.*, Trifluridine Induces p53-Dependent Sustained G2 Phase Arrest with Its Massive Misincorporation into DNA and Few DNA Strand Breaks. *Mol Cancer Ther* **2015**, *14* (4), 1004-13.
- [32] Suenaga, M.; Schirripa, M.; Cao, S.; Zhang, W.; Yang, D. *et al.*, Genetic variants of DNA repair-related genes predict efficacy of TAS-102 in patients with refractory metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* **2017**, *28* (5), 1015-1022.
- [33] Inaba, M.; Mitsushashi, J.; Sawada, H.; Miike, N.; Naoe, Y. *et al.*, Reduced activity of anabolizing enzymes in 5-fluorouracil-resistant human stomach cancer cells. *Jpn J Cancer Res* **1996**, *87* (2), 212-20.
- [34] Matsuoka, K.; Nakagawa, F.; Kobunai, T.; Takechi, T., Trifluridine/tipiracil overcomes the resistance of human gastric 5-fluorouracil-refractory cells with high thymidylate synthase expression. *Oncotarget* **2018**, *9* (17), 13438-50.
- [35] Emura, T.; Suzuki, N.; Yamaguchi, M.; Ohshimo, H.; Fukushima, M., A novel combination antimetabolite, TAS-102, exhibits antitumor activity in FU-resistant human cancer cells through a mechanism involving FTD incorporation in DNA. *Int J Oncol* **2004**, *25* (3), 571-8.
- [36] Utsugi, T., New challenges and inspired answers for anticancer drug discovery and development. *Jpn J Clin Oncol* **2013**, *43* (10), 945-53.
- [37] Suzuki, N.; Nakagawa, F.; Takechi, T., Trifluridine/tipiracil increases survival rates in peritoneal dissemination mouse models of human colorectal and gastric cancer. *Oncol Lett* **2017**, *14* (1), 639-46.33.
- [38] Nukatsuka, M.; Nakagawa, F.; Saito, H.; Sakata, M.; Uchida, J.; Takechi, T., Efficacy of combination chemotherapy using a novel oral chemotherapeutic agent, TAS-102, with irinotecan hydrochloride on human colorectal and gastric cancer xenografts. *Anticancer Res* **2015**, *35* (3), 1437-45.
- [39] Nukatsuka, M.; Nakagawa, F.; Takechi, T., Efficacy of Combination Chemotherapy Using a Novel Oral Chemotherapeutic Agent, TAS-102, with Oxaliplatin on Human Colorectal and Gastric Cancer Xenografts. *Anticancer Res* **2015**, *35* (9), 4605-15.

- [40] Tsukihara, H.; Nakagawa, F.; Sakamoto, K.; Ishida, K.; Tanaka, N.; Okabe, H.; Uchida, J.; Matsuo, K.; Takechi, T., Efficacy of combination chemotherapy using a novel oral chemotherapeutic agent, TAS-102, together with bevacizumab, cetuximab, or panitumumab on human colorectal cancer xenografts. *Oncol Rep* **2015**, *33* (5), 2135-42.
- [41] Suzuki, N.; Nakagawa, F.; Matsuoka, K.; Takechi, T., Effect of a novel oral chemotherapeutic agent containing a combination of trifluridine, tipiracil and the novel triple angiokinase inhibitor nintedanib, on human colorectal cancer xenografts. *Oncol Rep* **2016**, *36* (6), 3123-30.
- [42] Suzuki, N.; Tsukihara, H.; Nakagawa, F.; Kobunai, T.; Takechi, T., Synergistic anticancer activity of a novel oral chemotherapeutic agent containing trifluridine and tipiracil in combination with anti-PD-1 blockade in microsatellite stable-type murine colorectal cancer cells. *Am J Cancer Res* **2017**, *7* (10), 2032-40.
- [43] Green, M.C.P., L.; Theriault, R.L.; Adinin, R.B.; Hofweber, M., *et al.*, Phase I study to determine the safety of oral administration of TAS-102 on a twice daily (BID) schedule for five days a week (wk) followed by two days rest for two wks, every (Q) four wks in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* **2006**, 24.
- [44] Yoshino, T.; Mizunuma, N.; Yamazaki, K.; Nishina, T.; Komatsu, Y. *et al.*, TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* **2012**, *13* (10), 993-1001.
- [45] Mayer, R. J.; Van Cutsem, E.; Falcone, A.; Yoshino, T.; Garcia-Carbonero, R. *et al.*, Group, R. S., Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* **2015**, *372* (20), 1909-19.
- [46] Xu, J.; Kim, T. W.; Shen, L.; Sriuranpong, V.; Pan, H. *et al.*, Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) Monotherapy in Asian Patients with Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The TERRA Study. *J Clin Oncol* **2018**, *36* (4), 350-58.
- [47] Yoshino, T. C., J. M.; Mayer, R. J.; Yoshida, K. *et al.*, Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis results from the phase 3 RE COURSE trial of trifluridine and tipiracil (TAS-102) versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer. *ESMO* **2016** (abstract 513P).
- [48] Lee, J. J.; Chu, E., Adherence, Dosing, and Managing Toxicities With Trifluridine/Tipiracil (TAS-102). *Clin Col Cancer* **2017**, *16* (2), 85-92.
- [49] Kuboki, Y.; Nishina, T.; Shinozaki, E.; Yamazaki, K.; Shitara, K. *et al.*, TAS-102 plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies (C-TASK FORCE): an investigator-initiated, open-label, single-arm, multicentre, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* **2017**, *18* (9), 1172-81.
- [50] Shitara, K.; Doi, T.; Dvorkin, M.; Mansoor, W.; Arkenau, H. T. *et al.*, Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* **2018**, *19* (11), 1437-48.

Hot!!!

TOPICS

～最新文献の紹介：第2分野～

AI を用いた分子立体構造に基づく新規分子構造生成

大田 雅照

国立研究開発法人 理化学研究所 科技ハブ産連本部
 医科学イノベーションハブ推進プログラム
 医薬プロセス最適化プラットフォーム推進グループ

M. Skalic; J, Jiménez; D, Sabbadin; G, De Fabritiis. Shape-Based Generative Modeling for *de Novo* Drug Design. *J. Chem. Inf. Model.*, **2019**, 59, 1205-1214. doi: 10.1021/acs.jcim.8b00706

近年、人工知能 (Artificial Intelligence, AI) 技術を利用した *de novo* 分子設計法が注目されている。AI *de novo* 分子設計法においては、化合物 (2D) 構造を SMILES 表記という文字列で表し、自然言語処理などで使われる Recursive Neural Networks (RNN) や Long Short-Term Memory (LSTM) 技術、あるいは画像認識・生成に利用される Autoencoder 技術を使って、SMILES の文法 (≒ケミストリー) を学習させ、それに基づき自動構造発生するなどの手法が主流となっている。このような中、化合物立体構造を学習させ、類似の立体構造およびファーマコフォアを持つ化合物を生成するという、新しい方法が発表されたので紹介する。

本方法は化合物立体構造情報を縮約して潜在空間 (Latent space) に落とし込む Shape autoencoder (S-AE) と、与えられた立体構造情報と潜在空間情報から新規構造を作成する Shape captioning から成り立っている (図 1)。

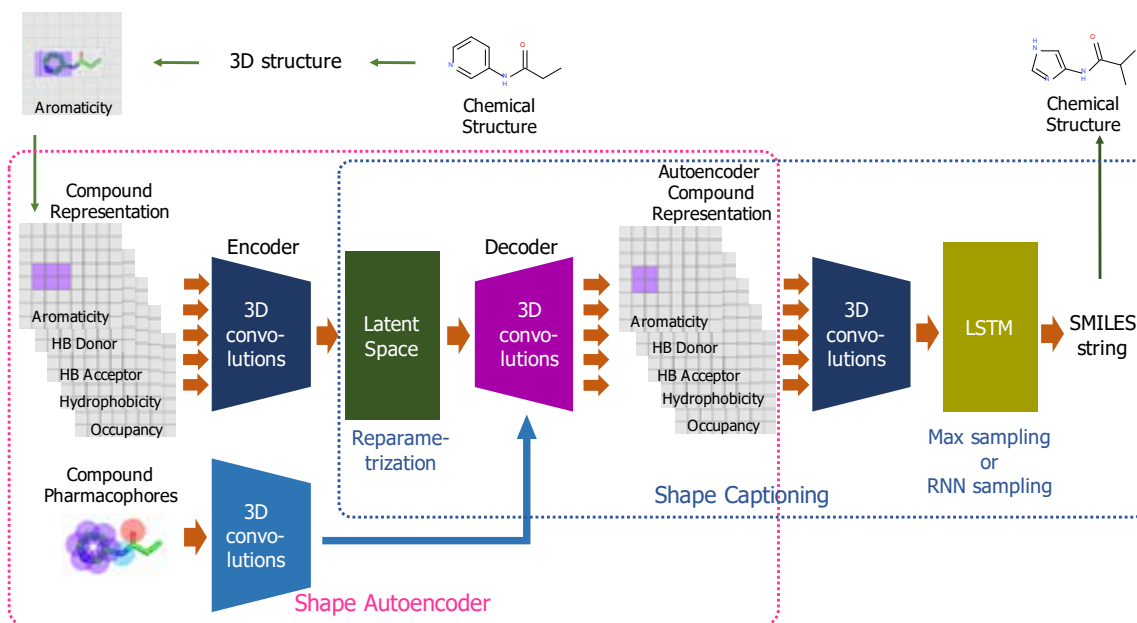


図 1 立体構造学習プロセスと構造生成プロセス

SShape Autoencoder: 化合物構造から、その 3D 構造を立ち上げ、3D 構造に基づいて、疎水性、芳香性、水素結合ドナー性、水素結合アクセプター性、体積占有性という 5 つの性質それぞれについての立体構造情報 (Compound Representation) が生成される。立体構造情報は、化合物を囲む一辺 24 Å の立方体を、1 Å 刻みで分割し、1 Å³ 立方体に含まれる原子から各性質を有するかどうか判定する (図 1 で 1 Å³ 立方体は正四角形として表記)。AI 画像認識に用いられる 3D convolution 法により、各性質の立体構造情報から空間的特徴が抽出 (Encoder) され、潜在空間に情報が縮約される。S-AE では潜在空間情報を Decoder により復元するが、その際、入力した立体構造情報がうまく復元されるよう学習を行う。Decoder による復元の際の条件として、化合物のファーマコフォアポイント (芳香環、水素結合ドナー、水素結合アクセプターの 3 種類) も与える。学習データは、購入可能化合物データベース ZINC15 から logP ≤ 5、分子量 250 ~ 500、SMILES 文字列最大 60 (重原子数最大 60) の化合物を選択して利用している。

Shape captioning: S-AE の学習結果を用い、潜在空間情報にノイズをのせる (Re-parametrization) ことで、新規立体構造情報 (Autoencoder Compound Representation) を生成できる。新規立体構造情報から Encoder を使って潜在空間情報を生成し、そこから LSTM で SMILES 文字列を発生させ、新規化学構造を生成させる。LSTM は次の文字を選ぶ際に、これまでの文字列から考えて一番確率が高い文字を選ぶ (Max sampling) 仕組みであるが、これを確率分布にしたがって多様な文字を発生させる (RNN sampling) ようにすると、さらに多様な構造を生成できるようになる。

構造生成能: ZINC15 の 1 億 9278 万テストセットから 100 万化合物を選び、S-AE でどのような SMILES が生成するかを検討したところ、入力化合物を再現したのは 1.74%、化学構造にならない SMILES 生成 0.45%、学習データセット化合物の生成は 4.5% で、RNN sampling 使用により 2.6% となった。入力化合物と生成化合物の Tanimoto Similarity は 0.5 で、ランダム の 0.27 よりも有意に高かった。入力化合物の芳香環数が 1 または 2 ならば、ほとんどの場合同じ芳香環数を生成したが、水素結合ドナー、アクセプター数については、同じ数の化合物を生成することは難しかった。

本方法と、Gómez-Bombarelli らの SMILES 潜在空間の連続性から構造生成を行う Chemical VAE (C-VAE) 法とを、A2A receptor, Thrombin, Stem cell growth factor receptor (KIT) の 3 系統の構造を用いて比較したところ、本方法の生成構造は多様で構造変化が大きかったが、C-VAE 法は多様性が少なく、構造変化も微小であった。これらのことから C-VAE 法はリード最適化に、本方法は大きな構造変化が許される、あるいは、望ましいリード同定の際に望ましいと考察している。

本研究は著者らも述べているように改善すべき点も多く、萌芽的研究とも言えるが、様々な AI 技術を駆使し、誰も取り組んだことのない新しい技術の創製に挑戦したところに、その価値があると感じる。既存の構造・活性データを Deep Learning を用いて解析し、機械学習 Random Forest 法より相関係数が 0.01 向上したといった類いの、創薬上のインパクトが無に等しい AI の応用研究ではなく、本研究のように、新技術を新しい問題に適用し、今まで実現できなかったことを可能にするという努力を続けることで、真のイノベーションが産まれてくるのではないかと感じさせられた論文であった。



ソフトの動向

今号から「ソフトの動向」が新規コラムとして加わります。これは、新規あるいはバージョンアップなど、ソフトが新たにリリースされた際に会員の皆様にお伝えすることを趣旨としており、記載項目は基本的にソフト名、発行機関名、リリースした年月、新規かバージョンアップかの区別、および紹介 web ページの URL に限らせて頂きます。原稿は会員参加型で、本学会の会員の方からの寄稿をお待ちしています。なお、掲載の採否は、編集委員会で決定します。詳細は事務局 (gakkaisi@cbi-society.org) まで、タイトルに「ソフトの動向」と記載し、ご連絡ください。

ターゲット・作用機序予測プラットフォーム Chemotargets CLARITY v3.0

- 2018 年 11 月リリース
- バージョンアップ版
- 詳細 : https://www.molsis.co.jp/wp-content/uploads/chemotargets_201901.pdf
- 株式会社モルシス

医薬品安全性情報サービス OFF-X Safety Maps

- 2018 年 10 月リリース
- 新規
- 詳細 : https://www.molsis.co.jp/wp-content/uploads/bioinfogate_201901.pdf
- 株式会社モルシス

統合計算化学システム MOE 2019.01

- 2019 年 3 月リリース
- バージョンアップ版
- 詳細 : https://www.molsis.co.jp/wp-content/uploads/moe_201904.pdf
- 株式会社モルシス

著者が紹介する CBIJ 掲載論文

当号から新規に設けた本コラムでは、CBI ジャーナルに掲載された論文を、著者自ら紹介して頂きました。原著論文だけでは得られない、著者の発想、お人柄が窺えるかも知れません。

◆ Original

フルクロキサシリンおよびその代謝産物と HLA-B*57:01 との相互作用の *in silico* 解析磯貝秀夫¹、平山令明²¹東海大学・医学部、²東海大学・先進生命科学研究所

医薬分子の副作用は、多くの患者への投与後に明らかになることが今でも少なくない。投与前に副作用が予測できれば、患者の QOL 低下を未然に防ぐだけでなく、医薬分子の販売中止による社会的損失を最小限にする上でも極めて有用である。

副作用の発現機構は複雑であるが、特異体質性薬物毒性 (idiosyncratic drug toxicity : IDT) は患者の特定の HLA アレルと関連することが近年明らかになって来た。遺伝子診断の技術が広く活用できるようになった現在、特定の HLA アレルと投与すべき医薬分子および想定される代謝産物との相互作用を事前に推定できれば、特定の患者群に対する投与を控え、IDT の発生を未然に防ぐことが可能になる。

我々は、IDT 発生の *in silico* 予測を最終目的に、IDT が報告されている一連の医薬分子と関連 HLA 分子との結合親和性を予測し、IDT 発症との相関を解析する研究を行っている。本論文では、ペニシリン系抗生物質であるフルクロキサシリンと、その IDT 発症に関係する HLA-B*57:01 分子の相互作用をドッキング計算で求め、IDT 発症と予測結合親和性が相関することを報告した。

2019 年 2 月 9 日公開

https://www.jstage.jst.go.jp/article/cbij/19/0/19_1/_article/-char/en

◆ Original

生体高分子に対する量子化学計算データベース構築のための
フラグメント分子軌道 (FMO) 計算自動化プロトコルの開発

渡邊千鶴^{1,2}, 渡邊博文³, 沖山佳生^{1,4}, 高谷大輔¹, 福澤薫⁵, 田中成典⁶, 本間光貴¹

¹ 国立研究開発法人理化学研究所 生命機能科学研究センター、² 国立研究開発法人
科学技術振興機構、さきがけ、³ 国立大学法人神戸大学 計算科学教育センター、
⁴ 国立医薬品食品衛生研究所、⁵ 星薬科大学 薬学部 薬品物理化学研究室、
⁶ 国立大学法人神戸大学大学院システム情報学研究科

フラグメント分子軌道 (FMO) 法は、タンパク質をはじめとする生体高分子に対する量子化学計算手法である。FMO 計算結果から得られるフラグメント間相互作用エネルギーは、水素結合等の静電的な相互作用だけでなく、古典では表現できない CH/π 相互作用等の分散力も定量的に見積もることが可能なため、近年薬剤設計にも利用されつつある。一方、入力構造の準備には、水素付加等の欠損構造の補完、構造最適化等、前処理が多く煩雑なため、多数の構造の取り扱いが困難である。そこで、本研究では FMO 計算の構造の前処理から、FMO 計算の実行、相互作用解析までの処理を自動化するプロトコル (Auto-FMO プロトコル) を開発した。Auto-FMO プロトコルの精度検証には、20 個のエストロゲン受容体αと 70 個の p38 MAP キナーゼの手动計算データセットを比較対象としてタンパク質-リガンド間相互作用エネルギーの相関を調べた。その結果、一部の構造を除いて Auto-FMO プロトコルで得られた相互作用エネルギーは、手动計算のものと良い相関を示した。このことから Auto-FMO プロトコルは、薬物設計のための多数の複合体を解析するための強力なツールとなると考えられる。2019 年 2 月に公開された FMO データベース (<http://drugdesign.riken.jp/FMODB/>) の登録データの多くは、Auto-FMO プロトコルによって処理されている。

2019 年 3 月 23 日公開

https://www.jstage.jst.go.jp/article/cbij/19/0/19_5/_article/-char/en

◆ Original

HTS データからメディシナルケミストリーの物語を紡ぐ

古賀浩伸

産業総合研究所バイオメディカル部門

「結局、SAR Table がわかりやすいんですね。」 私がアステラスリサーチテクノロジー株式会社 (ART) 在職中、HTS データの活用法について相談させて頂いたメディシナルケミストのコメントです。本論文では、このコメントに着想を得て作成した HTS 用 SAR 俯瞰ツールを紹介しています。

「データが情報となるには、目的のために体系化され、具体的な仕事に向けられ、意思決定に使われなければならない。」 (経営学者 ピーター・ドラッカー) 「インテリジェンスは常に物語として出てくる。」 (元外務省首席分析官 佐藤優) 当時、この二人の言葉に触発され、「HTS データを創薬研究推進のために体系化し、メディシナルケミストに対する物語として提示したい」という想いで、仲間たちといくつかの試みを行っていました。その成果を基に本論文を執筆いたしました (2019 年 3 月受理)。

このツールは、メディシナルケミストの発想を計算機で模倣し、HTS データ解析を効率化することを基本コンセプトとしています。社内外で実施された HTS や AI などを用いた in silico スクリーニングのような大量データをメディシナルケミストが解析する際のアプローチの一つとして参考になれば幸いです。

2019 年 4 月 15 日公開

https://www.jstage.jst.go.jp/article/cbij/19/0/19_19/_article/-char/en

講演会 記録・予告

第 401 回 CBI 学会 講演会

「ここまで来た、臓器チップ～創薬活用における現状と課題～」

日時：2019 年 1 月 18 日（金）13:00 – 17:15

場所：グランフロント大阪 ナレッジキャピタル（大阪市北区大深町 3-1）北館タワー C 9 階 VisLab OSAKA

世話人：植松 直也（大塚製薬株式会社）、六嶋 正知（塩野義製薬株式会社）、森 浩禎（奈良先端科学技術大学院大学）

主催：CBI 学会関西部会

共催：（公財）都市活力研究所、NPO 法人バイオグリッドセンター関西

プログラム：

- (1) 13:00 - 13:05 世話人挨拶
- (2) 13:05 - 13:45 「臓器チップ開発の動向と目指すべき方向性」
藤田 聡史（産業技術総合研究所）
- (3) 13:45 - 14:20 「マイクロ流体デバイスによる生体機能の再現」
鳥澤 勇介（京都大学白眉センター）
- (4) 14:20 - 14:55 「臓器統合モデルと創薬への応用」
亀井 謙一郎（京都大学高等研究院物質-細胞統合システム拠点）
- (5) 14:55 - 15:30 「機能的なオンチップ血管ネットワーク」
横川 隆司（京都大学大学院工学研究科）
- (6) 15:45 - 16:20 「機理研 立体器官培養エンジニアリングネットワークの取り組み」
森本 充（理化学研究所生命機能科学研究センター呼吸器形成研究チーム）
- (7) 16:20 - 16:55 「血液脳関門（BBB）チップの可能性」
松崎 典弥（大阪大学大学院工学研究科）
- (8) 16:55 - 17:15 パネルディスカッション

開催報告：

第 401 回 CBI 講習会では、近年、世界的に急速な広がりを見せている Organ on a chip（臓器チップ）と呼ばれる研究領域に焦点を当て、最先端の流体デバイスを用いた臓器チップの研究開発に取り組んでおられる先生方に、医薬品開発への応用や、世界の研究開発動向についてご報告いただいた。

藤田聡史先生からは、国内外、特に欧米の注目すべき研究動向を広くご紹介いただき、臓器チップ開発における学術・産業上の意義についてもお話しいただいた。

鳥澤勇介先生からは、三次元の細胞凝集内に溶液や細胞を灌流させることで、癌のモデル化やオルガノイドの培養等が可能となる技術についてお話しいただき、これまでの一般的な培養法では評価が困難であった放射線の毒性や薬剤の評価方法をご提示いただいた。

亀井謙一郎先生からは、先生のグループで開発された細胞外微小環境スクリーニングデバイスをご紹介いただき、従来の培養系では評価できなかったヒトでの抗がん剤副作用を再現したデータをご提示いただいた。

横川隆司先生からは、いずれの臓器チップにおいても必要とされる血管網をオンチップで構築する研究成果に



ついでご紹介いただいた。HUVEC の有する血管新生能や脈管形成能を用いてチップ内に血管網を作製し、その内部を灌流することにより、スフェロイド内部に血管網を貫通させることに成功した研究内容についてご紹介いただいた。

森本充先生からは、理化学研究所における立体器官培養に関する活動と“立体器官培養エンジニアリングネットワーク”の概要をご紹介いただいた。生物のボディプランでしか成し得なかった三次元的な器官再生を工学的に制御、再生することを目指しているとのことであった。

松崎典弥先生からは、中枢神経薬の成功確率が他の疾患領域と比較して極端に低い現状をお話しいただいたあと、これまでに培ってきた毛細血管・リンパ管網の in vitro 構築法を応用した in vitro の血液脳関門 (blood brain barrier: BBB) モデルの取り組みについてご紹介頂いた。

当日 100 席ほど用意した会場は満席となり、パネルディスカッションでは活発な質問・意見交換もなされ大盛況のうちに講習会は終了となりました。ご講演いただいた先生方、ご支援いただいた関係者の皆様に、この場を借りて深く御礼申し上げます。

植松直也 (大塚製薬株式会社)



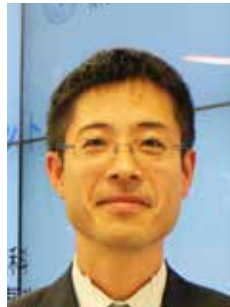
藤田聡史先生



鳥澤勇介先生



亀井謙一郎先生



横川隆司先生



森本充先生



松崎典弥先生

第 402 回 CBI 学会 講演会

「天然物創薬」～日本の強みを活かした新潮流～

日時：2019年1月31日(木) 13:30 - 17:30

場所：東京工業大学キャンパスイノベーションセンター (CIC 田町) 1階 国際会議室 (東京都港区芝浦 3-3-6)

世話人：粟飯原 一弘 (Meiji Seika ファルマ株式会社)、高橋 一敏 (味の素株式会社)、徳良 誠健 (大正製薬株式会社)、片倉 晋一 (第一三共 RD ノバーレ株式会社)

プログラム：

- (1) 13:30 - 13:40 開会の挨拶
- (2) 13:40 - 14:20 「天然物創薬の復権を期して～微生物間化学コミュニケーションの利活用～」
掛谷 秀昭 (京都大学大学院薬学系研究科)
- (3) 14:20 - 15:00 「結晶スポンジ法：天然物化学，創薬研究への応用」
藤田 誠 (東京大学大学院工学系研究科)
- (4) 15:00 - 15:40 「日本発の大村天然物による創薬研究」
砂塚 敏明 (北里大学北里生命科学研究所)

(5) 16:00 - 16:40 「天然物スクリーニングの魅力と問題点」

新家 一男 (産業技術総合研究所 創薬基盤研究部門 最先端バイオ技術探究グループ)

(6) 16:40 - 17:20 「フェノタイプアッセイによる血管形成促進物質の探索」

高畑 由紀 (第一三共 RD ノバーレ株式会社 合成化学研究部 天然物グループ)

(7) 17:20 - 17:30 総括

開催報告 :

世界初の抗生物質であるペニシリンをはじめとし、天然物創薬は歴史の中で大きな貢献を果たしてきた。近年では 2015 年の北里大学特別名誉教授大村智博士のノーベル生理学・医学賞受賞により、改めて天然物創薬への関心が高まっている。天然物は、人智の及ばないユニークな構造と強力かつ多様な生理活性を持つことから、新規かつ魅力的なリード化合物になることが期待される。本講演会では、天然物創薬の最前線でご活躍されている先生方にご登壇頂いた。

掛谷秀昭先生からは、“切れ味の鋭い生物活性物質 (新薬) は、新しいサイエンスを切り拓く” の理念のもと、創薬リード化合物開発の基盤となりうる「微生物の複合培養法」と「precursor-directed in situ synthesis (PDSS) 法」を駆使した生物活性物質のケミカルスペース拡充戦略についてご紹介いただいた。

藤田誠先生からは、微量物質の構造決定の革命的な手法として、製薬、食品、飲料、香料、化学などの多くの産業界から注目されている「結晶化を必要としない X 線構造解析手法」である結晶スポンジ法の解説をいただき、既報構造の修正を含む天然物の構造決定について多くの成功例をご紹介いただいた。さらに、天然物の単離構造決定のワークフローに組み込むことによる生産性向上例やゲノム情報を活用するバイオ技術研究への応用などの最近の活用拡大例についてもご紹介いただいた。

砂塚敏明先生からは、微生物の新しい分離・培養法の開発、独創的で多様な生物活性物質探索、分離・構造決定及び半合成・全合成法を用いた最適化により創薬リードを創製する、大村創薬グループ (「微生物学グループ」「生化学グループ」「化学グループ」) の強固な連携による微生物創薬について、創薬実例とともに最近のトピックスをご紹介いただいた。

新家一男先生からは、現在抱えている天然物の問題点に立脚した次世代天然物化学の展開として、次世代型の天然化合物ライブラリの生産技術と、100 kbp 以上の生合成遺伝子クラスターを完全かつ高精度に取得する技術、および目的化合物を高生産性で遺伝子発現生産させる技術についてご紹介して頂いた。



高畑由紀先生からは、天然物に対する vascular endothelial growth factor (VEGF) および angiopoietin-1 の作用に着目したフェノタイプスクリーニングによる新規物質 vestaine の発見と、vestaine の血管新生作用と血管透過性制御作用を有する作用解析についてご講演頂いた。

本会は講師を含め 83 名のご参加を頂き盛況となりました。ご助力頂いた皆様に感謝いたします。

世話人一同



掛谷秀昭先生



藤田誠先生



砂塚敏明先生

第 403 回 CBI 学会 講演会

「創薬へのデータチャレンジ～データキュレーションとデータベースの構築・活用～」

日時：2019 年 2 月 27 日（水）13：30 – 17：25

場所：東京工業大学キャンパスイノベーションセンター（CIC 田町）1 階 国際会議室（東京都港区芝浦 3-3-6）

世話人：江頭 啓（小野薬品工業株式会社）、岡田 興昌（田辺三菱製薬株式会社）、緑川 淳（株式会社ワールドフュージョン）

プログラム：

- (1) 13:30-13:40 はじめに
- (2) 13:40 - 14:20 「創薬データインテグレーションの実際」
池田 和由（慶應義塾大学）
- (3) 14:20 - 15:00 「創薬加速に向けたタンパク質 - 化合物相互作用の情報解析」
富井 健太郎（産業技術総合研究所）
- (4) 15:00 - 15:40 "Knowledge management for a healthier world"
Josep Prous, Jr. (Bioinfogate)
- (5) 15:55 - 16:35 「データ集約と解析による創薬支援」
緑川 淳（株式会社ワールドフュージョン）
- (6) 16:35 - 17:15 「がんドライバー変異の解釈のシステム化」
谷嶋 成樹（三菱スペース・ソフトウェア株式会社）
- (7) 17:20 - 17:30 おわり

開催報告：

ディープラーニング（深層学習）の発展により、人工知能（AI）は様々な分野で注目を集めています。また、深層学習を含む機械学習が注目される中、創薬においても活用事例が増えつつあります。機械学習を行うための基盤は「データ」ですが、創薬に活用する上で、「データ」の準備は十分に整っていない場合が多くあります。データを準備するためのキュレーションやデータベースの構築や維持には、大きな手間やコストがかかり、いまだに「チャレンジング」である状況です。そこで、AI 創薬の基盤となる「データ」の現状について情報共有し、議論する場として本講演会を企画し、創薬分野においてデータベースを構築し、活用しておられる第一線の研究者の先生方をお迎えし、ご講演いただきました。

慶應義塾大学の池田和由先生からは、先生の研究室で開発に取り組んでいる創薬・化合物データの統合やそれらを用いた創薬トレンド解析などの結果をもとに、最新の創薬データインテグレーションの実際についてご発表いただきました。

産業技術総合研究所の富井健太郎先生からは、非常に高速な近傍探索法を用いて、Protein Data Bank に登録されているタンパク質の、既知および潜在的化合物結合部位の網羅的比較結果を収載したデータベースである



「PoSSuM」の現状を紹介いただき、その活用方法について議論されました。

Bioinfogate の Josep Prous 先生からは、医薬品における副作用の重要性の高まりの現状、ターゲットと副作用のアラートサービス「OFF-X」とPPIを利用して新規ターゲットの副作用を予測する Safety Mapsとその事例をご紹介いただきました。

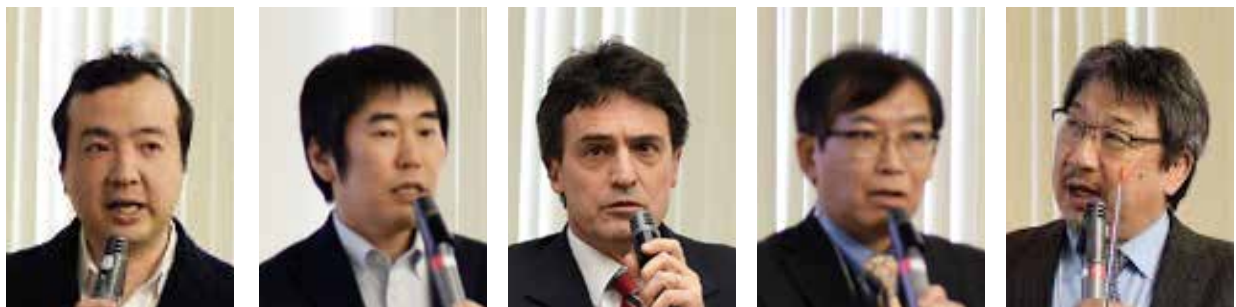
ワールドフュージョンの緑川淳先生からは、データ集約における効果の例として、LSKBのデータベース

開発と希少疾患における薬剤の探索例, Chemotargets Clarity による副作用とターゲットの解析例をご紹介いただきました。さらに、エルピスマップの活用事例をご紹介され、データの可視化の重要性を示されました。

三菱スペースソフトウェアの谷嶋成樹先生からは、がん治療現場でのがん reverse Translational Research の実践に向けた取り組みに関して、臨床現場でのゲノム解析による推奨治療の決定プロセスを、実例を用いて解説していただきました。

尚、本会は講師を含めて 109 名のご参加をいただき、質疑も活発で盛況でした。多くの方のご助力で有意義な講演会となりましたことを感謝いたします。

世話人一同



池田和由先生

富井健太郎先生

Josep Prous, Jr. 先生

緑川淳先生

谷嶋成樹先生

第 404 回 CBI 学会 講演会

「メディシナルケミストリーにおける AI の活用」

日時：2019 年 3 月 26 日（火）13:20-17:40

場所：東京大学山上会館 2 階 大会議室（東京都文京区本郷 7-3-1）

世話人：大川 和史（旭化成ファーマ株式会社）、相良 武（大鵬薬品工業株式会社）、大槻 幸恵（大鵬薬品工業株式会社）、
狩野 敦（株式会社モルシス）、石川 誠（日産化学工業株式会社）

プログラム：

- (1) 13:20 - 13:45 「はじめに；メディシナルケミストリーにおける AI の現状」
大川 和史（旭化成ファーマ株式会社）
- (2) 13:45 - 14:35 「The challenge for Augmented Medicinal Chemistry」
芹沢 貴之（旭化成ファーマ株式会社）
- (3) 14:35 - 15:25 「CAS が提供する SciFinder-n における合成ルート予測機能」
上野 京子（一般社団法人化学情報協会）
- (4) 15:40 - 16:30 「化学構造式を読み解く説明可能なメドケム AI」
藤 秀義（アステラス製薬株式会社）
- (5) 16:30 - 17:30 "Artificial Intelligence in Medicinal Chemistry – Current status at AstraZeneca"
Thierry Kogej（AstraZeneca）
- (6) 17:30 - 17:40 総括

開催報告：

近年、ライフサイエンス分野でもビッグデータや深層学習の活用に向けて盛んな取り組みがなされており、識別モデルだけではなく生成モデルに関する研究も急速に発展しています。今後は、メディシナルケミストの重要な仕事である「分子構造」と「合成経路」のデザインというクリエイティブな領域においても AI が進出し、創薬プロセスの変化や加速化が進むと考えられます。今回の研究講演会では、メディシナルケミストリーの観点から AI を取り上げて、その分野の第一線でご活躍されている 5 名の先生方に、今後の AI 創薬、特にメディシナルケミストリーへの応用の現状についてご講演頂きました。

まず、大川和史先生から、メディシナルケミストリーにおける AI の現状について概説して頂きました。リード最適化においては、活性、動態、毒性など互いに関連する多数のパラメータを最適化する必要があり、そのためには、DMTA サイクルのサイクル数の低減と高速化による効率化が重要であるとのこと。DMTA サイクルの効率化における AI によるアプローチについて、従来の方法と対比しながら説明して頂きました。

芹沢貴之先生からは、de novo デザインに AI を応用した事例についてご講演頂きました。Recurrent Neural Network (RNN) ベースのアルゴリズムにより SMILES から de novo デザインされた化合物と特許情報から得られた化合物構造について、メディシナルケミストが drug-likeness を評価した例について示されました。結果として、AI により構築された化合物の 80% が、drug-likeness と評価されたとのこと。多数の合成できない化合物を構築してしまう問題についても、逆合成 AI プログラムを開発して対応されています。

上野京子先生からは、CAS が提供する SciFinder-n に搭載予定の合成ルート予測機能 (ChemPlanner) についてご紹介頂きました。ChemPlanner は、CAS に登録された各種文献で報告された既知反応から反応ルールを自動抽出し、ターゲットとなる化合物の合成ルートの候補を提案します。また、ターゲット化合物から多段階の逆合成ルートも提案します。

藤秀義先生からは、化学構造式の画像のみを AI に学習させることで、AI がその分子の Ames 毒性を予測可能なことを実証されたことについて講演頂きました。説明可能な AI 技術の応用により、AI が化学構造式のどの部分を見て判断しているかを可視化し、AI が化学的に意味のある部分構造を認識していることを示すとともに、AI とメディシナルケミストの認識の違いなどについても言及されました。メディシナルケミストリーにおける AI 利用について示唆に富んだ内容でした。

Thierry Kogej 先生からは、AstraZeneca 社における AI プラットフォームについて講演頂きました。AstraZeneca 社では、AI プラットフォームとして、化合物提案から評価までの DMTA サイクルに一連の新しい機械学習モデルを取り入れています。さらに、合成、生物学的試験およびデータ分析も全て自動化して AI プラットフォームに統合することで、DMTA サイクルの自動化が図られ、将来の創薬を大きく変えてゆくことを示して頂きました。

今回の講演では、メディシナルケミストリーへの AI の応用の現状について情報共有することができたものと思います。また、限られた時間でしたが、会場からも多数の質問があり、議論することができました。講演頂きました先生方には、この場をお借りして深くお礼申し上げます。

狩野 敦 (株式会社モルシス)



大川和史先生



芹沢貴之先生



上野京子先生



藤秀義先生



Thierry Kogej 先生



今後の講演会 予定

第 407 回 CBI 学会講演会

「薬物動態予測研究の Emerging Topics ～今できること、そしてこれから～」

日時：2019 年 6 月 27 日（木）10:20 - 18:00

場所：東京大学山上会館 2 階 大会議室（東京都文京区本郷 7-3-1）

世話人：杉山 雄一（理化学研究所杉山特別研究室）、前田 和哉（東京大学大学院薬学系研究科）

第 408 回 CBI 学会講演会

「分子シミュレーション技術の新たなる展望 ～ AI 活用、高精度力場、
データ駆動型シミュレーション～」

日程：2019 年 7 月 16 日（火）13:30-17:40

場所：東京工業大学キャンパスイノベーションセンター（CIC 田町）

世話人：谷村 直樹（みずほ情報総研株式会社）、奥田 歩（興和株式会社）、川上 智教（東レ株式会社）

第 409 回 CBI 学会講演会

「2025 年大阪・関西万博に対する期待（仮）」

日程：2019 年 9 月 9 日（月）

場所：大阪大学中之島センター（予定）



委員会報告

創薬研究会運営委員会

第 38 回創薬研究会運営委員会

日時：2019 年 2 月 27 日 (水) 10:30-12:00

場所：東京工業大学キャンパスイノベーションセンター 2 階多目的室 4 (東京工業大学・田町、東京都港区芝浦 3-3-6)

議題：(1) 報告事項

- 1) 講演会無断キャンセルの対応について
- 2) 山上会館の利用について
- 3) 2019 年大会プログラムアップデート

(2) 討議事項

- 1) 企画に関するグループ討議

関西部会運営委員会

日時：2019 年 3 月 25 日 (月) 10:00-12:00

場所：グランフロント大阪 都市活研セミナールーム (ナレッジキャピタル 北館タワー C 7 階)

議題：(1) 次回 (2019 年 5 月) の CBI 学会関西部会講演会について

- (2) 次々回 (2019 年 9 月 9 日) の CBI 学会関西部会講演会について
- (3) 次々々回の CBI 学会関西部会講演会について
- (4) その他

2019 年大会拡大実行委員会

第 3 回 2019 年大会拡大実行委員会

日時：2019 年 2 月 25 日 (月) 13:00-14:00

場所：東京工業大学キャンパスイノベーションセンター 501 (東京工業大学・田町、東京都港区芝浦 3-3-6)

議題：(1) プレナリー講演・招待講演の決定、セッション名確認

- (2) 座長の決定と当日の仕事について
- (3) パネルディスカッションの席の配置、進行方法、事前打ち合わせの有無など
- (4) 広報ポスター、予稿集表紙のデザインについて
- (5) 参加者募集、ポスター投稿について
- (6) 出展・スポンサーの状況確認、声掛けできるスポンサーなど
- (7) その他

2019 年大会プログラム委員会

日時：2019 年 3 月 29 日 (金) 10:00-12:00

場所：東京工業大学キャンパスイノベーションセンター 2 階多目的室 4 (東京工業大学・田町、東京都港区芝浦 3-3-6)

議題：(1) 若手の会からの口頭発表セッションへの協力について

- (2) ポスター投稿システム、査読について

- (3) フォーカストセッション枠の調整・確認
- (4) 次回会合について
- (5) その他

執行部会

第 48 回執行部会

日時：2019 年 2 月 26 日 (火) 18:00-19:25

場所：東京工業大学キャンパスイノベーションセンター 506 (東京工業大学・田町、東京都港区芝浦 3-3-6)

議題：(1) 報告事項

- 1) 日本コンピュータ化学会 2019 春季年会の協賛
- 2) FMO データベース公開記念シンポジウムの案内の配信
- 3) MDGRAPE 連携フォーラム会告の配信
- 4) 定款変更認証申請書の提出
- 5) CBI 学会 2020 年大会大会長の依頼

(2) 討議事項

- 1) 2019 年大会について
- 2) 2020 年大会について
- 3) 学会誌 3 月 1 日号について
- 4) 総会議案策定

第 49 回執行部会

日時：2019 年 3 月 12 日 (火) 19:00-19:35

場所：東京工業大学キャンパスイノベーションセンター 506 (東京工業大学・田町、東京都港区芝浦 3-3-6)

議題：討議事項

- 1) 大会広報ポスター確認
- 2) 広報ポスター送付先確認
- 3) プライバシーポリシー英語版
- 4) 大会取材規定

第 50 回執行部会

日時：2019 年 4 月 23 日 (火) 18:15-19:45

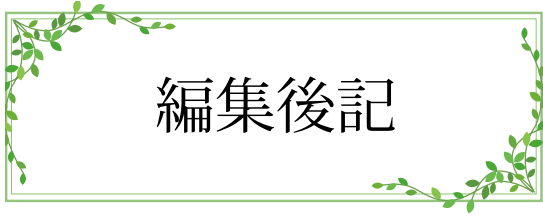
場所：東京工業大学キャンパスイノベーションセンター 501 (東京工業大学・田町、東京都港区芝浦 3-3-6)

議題：(1) 報告事項

- 1) JASIS2019 不参加について
- 2) 第 1 回幹細胞情報学イニシアチブ研究会開催案内の配信
- 3) 第二回若手の会講演会開催について
- 4) 2019 年大会口頭発表に関連しての若手の会と分野長の先生との打ち合わせについて
- 5) 2020 年大会企画委員案について
- 6) 独自出版ブランドの POD 出版について
- 7) 東京都より定款変更の認証書を受領

(2) 討議事項

- 1) 2019.3.12 総会の際に出たご意見から評議員会への起案について
- 2) 大会取材規定について
- 3) 2019 年大会開催概要
- 4) 研究開発機構の発足について



本学会では昨年末、CBI 学会誌編集委員会が設置され、会員誌は昨号（2019 年 1 号）からコラムを大幅に増やして一新しました。今号でも巻頭言、ミニ特集、ホットトピックスといったシリーズを継続しているほか、前号に掲載された医薬品開発秘話：「ロンサーフ開発物語」創薬編に引き続き、今号では開発編を掲載しています。また、今号からはソフトの動向として、学会員から寄せられたソフトウェアの新規、あるいはバージョンアップの情報を掲載し始めました。今後も本学会誌を改善していくため、皆様のご意見、ご寄稿をお待ちしております。（Y. T.）

CBI 学会誌 第 7 卷 第 2 号

2019 年 6 月 1 日発行

CBI 学会誌編集委員会：水間 俊、高岡 雄司

制作：小澤 陽子 藤田 真澄 塩塚 真理 牛尾 律子 岸 早絵 小宮山 直美

発行：CBI 学会

本著作物の著作権は著者にあり、CBI 学会は、本著作物に関する冊子および電子媒体による複製、配布、改変、再出版の権利を持つ。

