

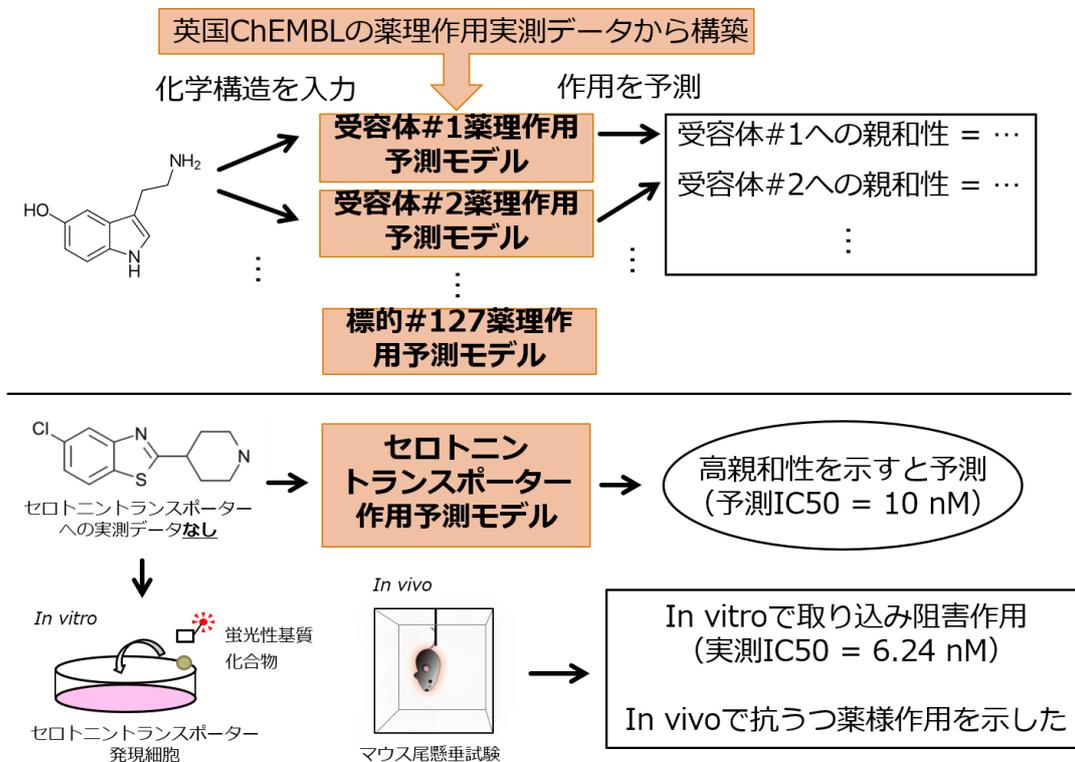
化合物の薬理作用を予測する技術を開発

—薬理作用ビッグデータを用いて—

概要

現在使われている医薬品の大部分は分子量が小さい化合物ですが、この化合物が生体の中のどのようなタンパク質にどの程度の強さで結合するのかを網羅的に実測することは極めて困難です。一方、化合物が標的としていないタンパク質に予期せず結合してしまうと、医薬品相互作用や副作用の原因ともなりえます。そこで、京都大学大学院薬学研究科 金子周司 教授、永安一樹 同助教、酒井幸 同社会人博士課程学生らの研究グループは、深層学習技術の一手法であるグラフ畳込みニューラルネットワークを用いることで、医薬品の作用標的として特に重要な 127 種類のタンパク質に対する親和性を化合物の構造情報から予測できる手法を開発しました。さらにこの手法で、抗うつ薬の作用点として知られるセロトニントランスポーターに強く作用する化合物を特定し、その化合物がマウスで抗うつ作用を示すことを見出しました。これらの結果は、構築した予測モデルの高い妥当性を示していると考えられます。本成果により、目的とする（あるいは目的としない）タンパク質への親和性が計算機上で予測可能となり、目標としていないタンパク質への作用の開発過程における予測・予防や既承認医薬品のドラッグリポジショニングへの応用が期待されます。

本成果は、2021年1月12日に英国の国際学術誌「Scientific Reports」にオンライン掲載されました。



1. 背景

現在使われている医薬品の大部分は分子量が小さい化合物ですが、この化合物が生体の中のどのようなタンパク質にどの程度の強さで結合するのかを網羅的に実測することは極めて困難です。一方、化合物が標的としていないタンパク質に予期せず結合してしまうと、医薬品相互作用や副作用の原因ともなります。そのため、任意の化合物がどのようなタンパク質にどの程度の強さで結合するのかを、計算機の上で予測することができれば、新薬開発過程での予期せぬ副作用の発生や、医薬品相互作用を未然に防ぐことができると考えられます。

そこで、京都大学大学院薬学研究科 金子周司 教授、永安一樹 同助教、酒井幸 同社会人博士課程学生らの研究グループは、新学術領域「化学コミュニケーションのフロンティア」の支援の下、医薬品-タンパク質結合親和性ビッグデータである英国 ChEMBL (ケンブル) に集積されている実測データを用いて、あらゆる化合物のタンパク質結合親和性を予測する手法を開発しました。

2. 研究手法・成果

深層学習技術の一手法であるグラフ畳込みニューラルネットワークを用いることで、医薬品の作用標的として特に重要な 127 種類のタンパク質に対する親和性を予測できるモデルを構築しました。モデルの妥当性を検証するため、抗うつ薬の作用標的であるセロトニントランスポーターというタンパク質の阻害作用を、実測値がない化合物 (ChEMBL1377753) を用いて測定したところ、予測値と極めて近い阻害活性を示すことがわかりました (予測 IC50 = 10 nM、実測 IC50 = 6.24 nM)。さらに、この化合物をマウスに投与したところ、運動量には影響することなく、抗うつ作用を引き起こすことがわかりました。これらの結果は、構築した予測モデルの高い妥当性を示していると考えられます。

3. 波及効果、今後の予定

本成果により、合成予定の化合物のタンパク質への親和性が計算機上で予測可能となり、目標としていないタンパク質への作用をあらかじめ防ぐことができるようになると考えられます。また、既承認医薬品の適応拡大といったドラッグリポジショニングへの応用も考えられます。一方、ヒトに投与した場合の副作用や薬物間相互作用への直接の応用は難しいことから、今後、医薬品副作用データベースやレセプトデータベースなど、ヒトでの医薬品の作用を集積したデータベースを組み合わせることで、ヒトでの作用予測技術を開発していくことが必要だと考えられます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、新学術領域「化学コミュニケーションのフロンティア」、日本医療研究開発機構、日本学術振興会科学研究費助成事業の支援を受けて実施されました。

<用語解説>

グラフ畳込みニューラルネットワーク: 頂点と辺からなるネットワーク構造に対して用いられる深層学習の一手法。化合物の場合は、原子を頂点、原子間の結合を辺と見なすことが多い。

IC50: 酵素やトランスポーター等のタンパク質の活性を半分に抑えるために必要な化合物の濃度のこと。値が低いほど抑制効果が強いことを示す

ドラッグリポジショニング: 既承認医薬品の新しい薬効を探索することで、新しい治療薬を迅速に開発する手法。既に承認されている医薬品を用いるため、開発コストや期間を大幅に削減することができる。

<研究者のコメント>

医薬品開発の過程で得られた化合物-タンパク質の結合情報を利用することで、新規の化合物の作用予測ができないか?というアイデアを基に、今回のプロジェクトが立ち上がりました。当初の予定を大きく超えて、マウスで抗うつ作用を示す化合物を得ることができました。今後は、ヒトでの治療効果や副作用の予測に向けて研究を深めていきたいと考えています。

<論文タイトルと著者>

タイトル Prediction of pharmacological activities from chemical structures with graph convolutional neural networks (グラフ畳込みニューラルネットワークによる化学構造からの薬理作用予測)

著者 Miyuki Sakai, Kazuki Nagayasu, Norihiro Shibui, Chihiro Andoh, Kaito Takayama, Hisashi Shirakawa and Shuji Kaneko

掲載誌 Scientific Reports

DOI 10.1038/s41598-020-80113-7