

愛知県がんセンター研究所 異分野融合研究開発分野の紹介

分野長 1人
リサーチレジデント 2人

医薬品開発のための人工知能の研究をしています

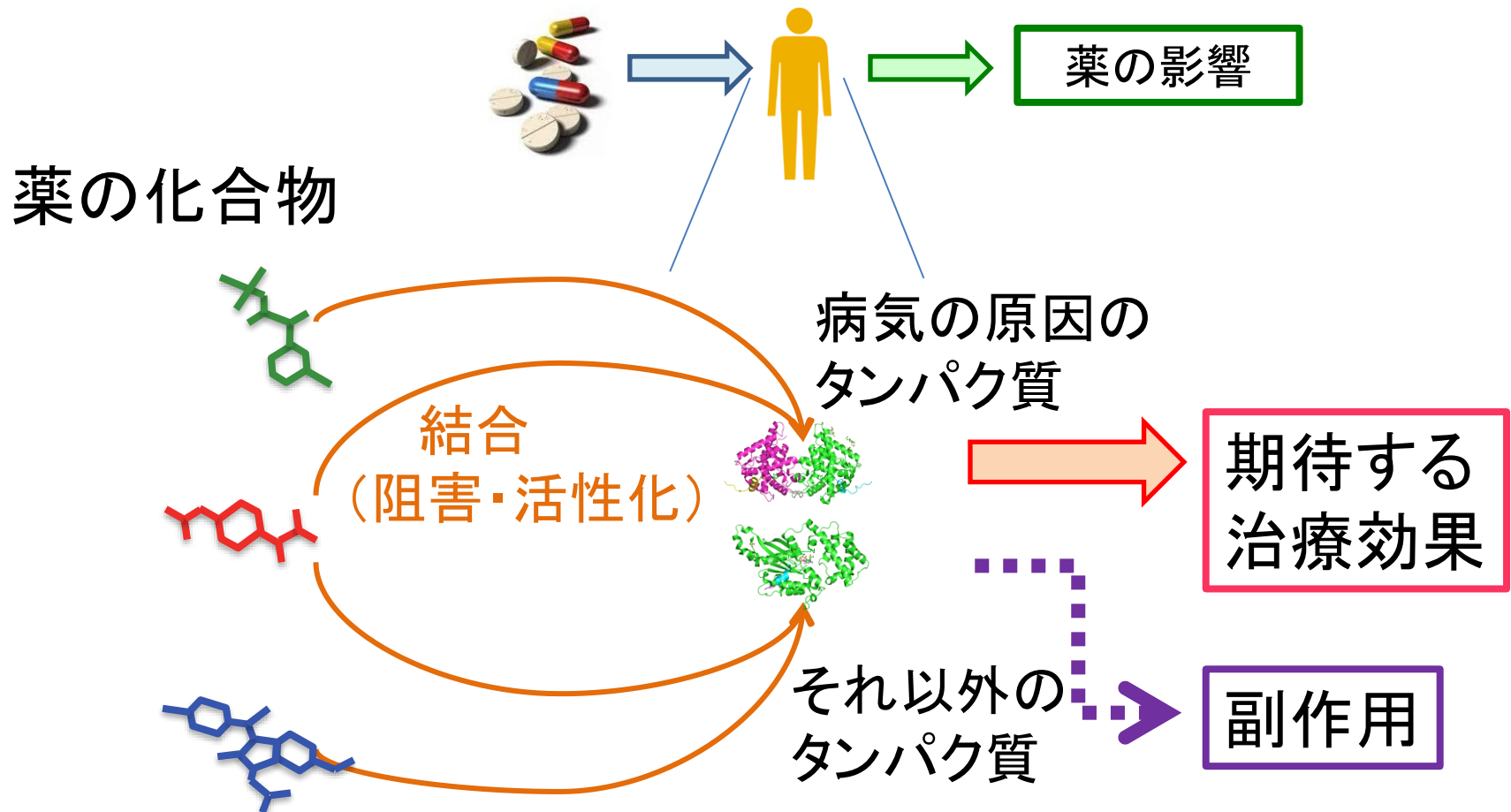
- 研究分野
 - バイオインフォマティクス
 - AI
 - 機械学習
 - ビッグデータ
- 応用
 - 創薬
 - 医療



新しいAIモデルや機械学習
アルゴリズムを開発する

背景：

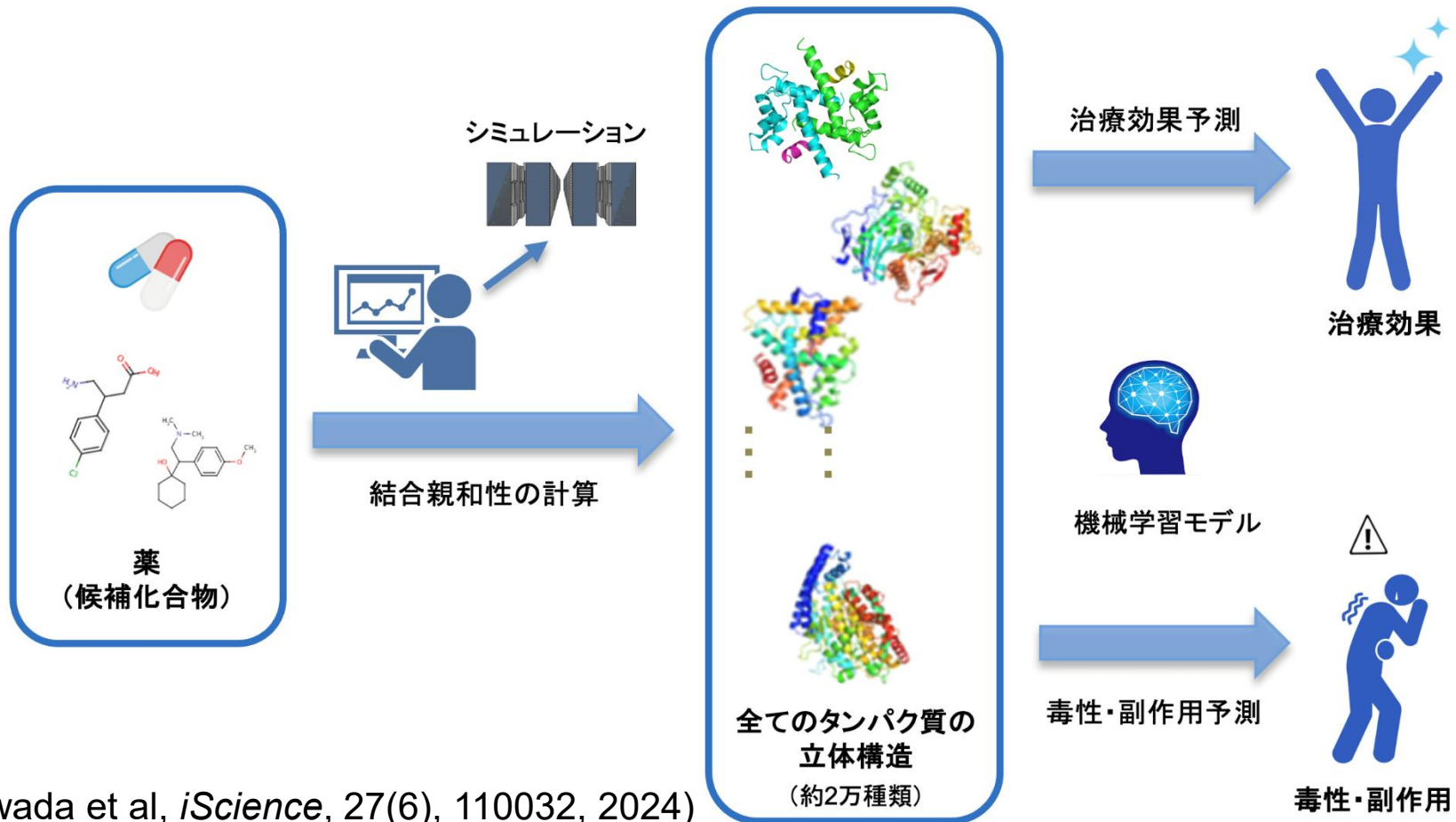
多くの薬はタンパク質と結合し、効果を発揮する



病気の原因となるタンパク質に結合する化合物は治療薬候補になる？

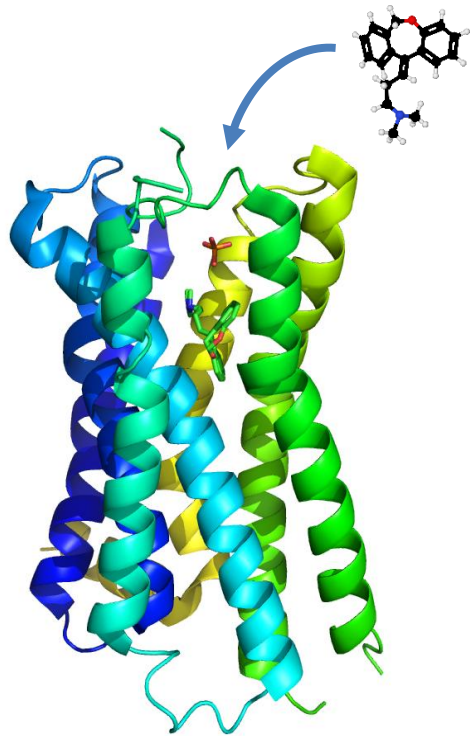
目的

- ・全てのタンパク質立体構造を活用した結合シミュレーション
- ・薬の候補となる化合物を探索

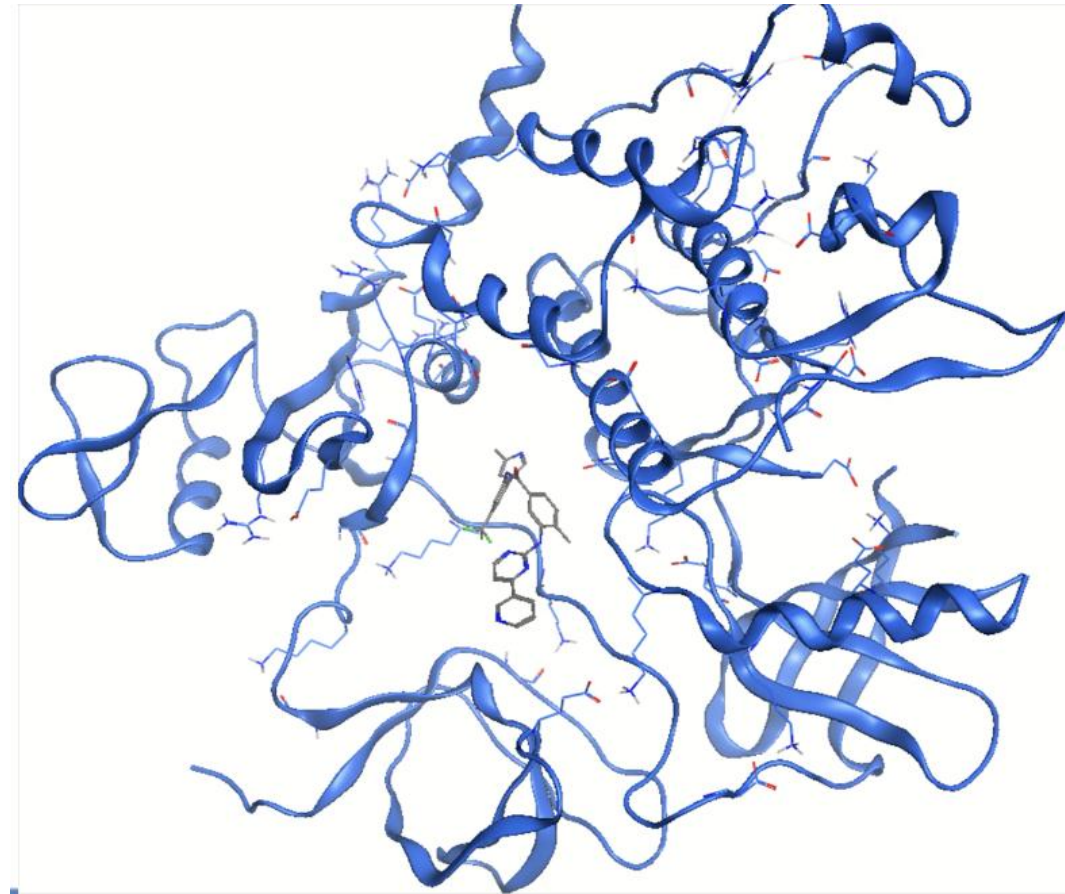


化合物とタンパク質の結合を予測する 結合シミュレーション

薬の候補
となる化合物

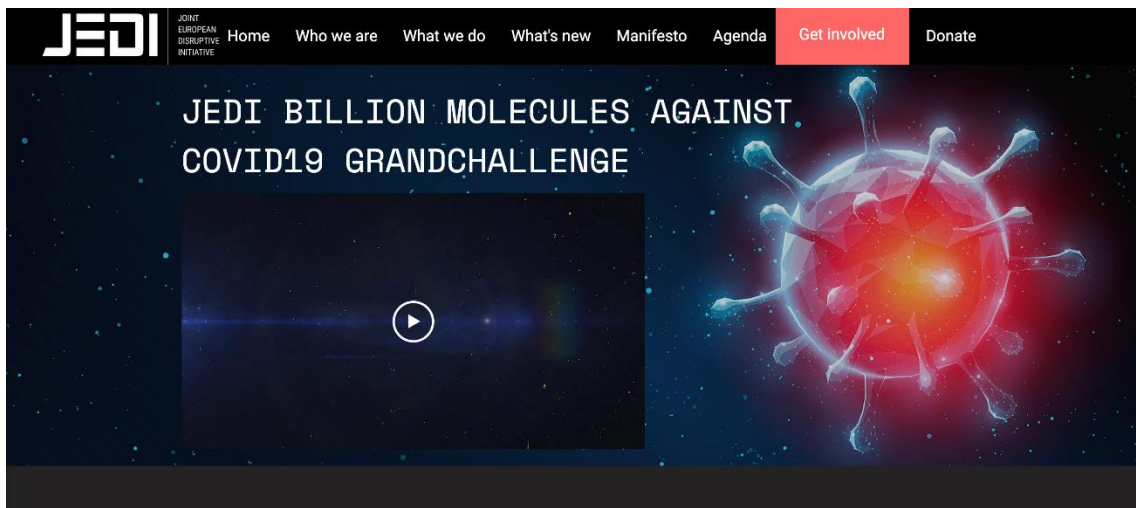


病気の
原因タンパク質



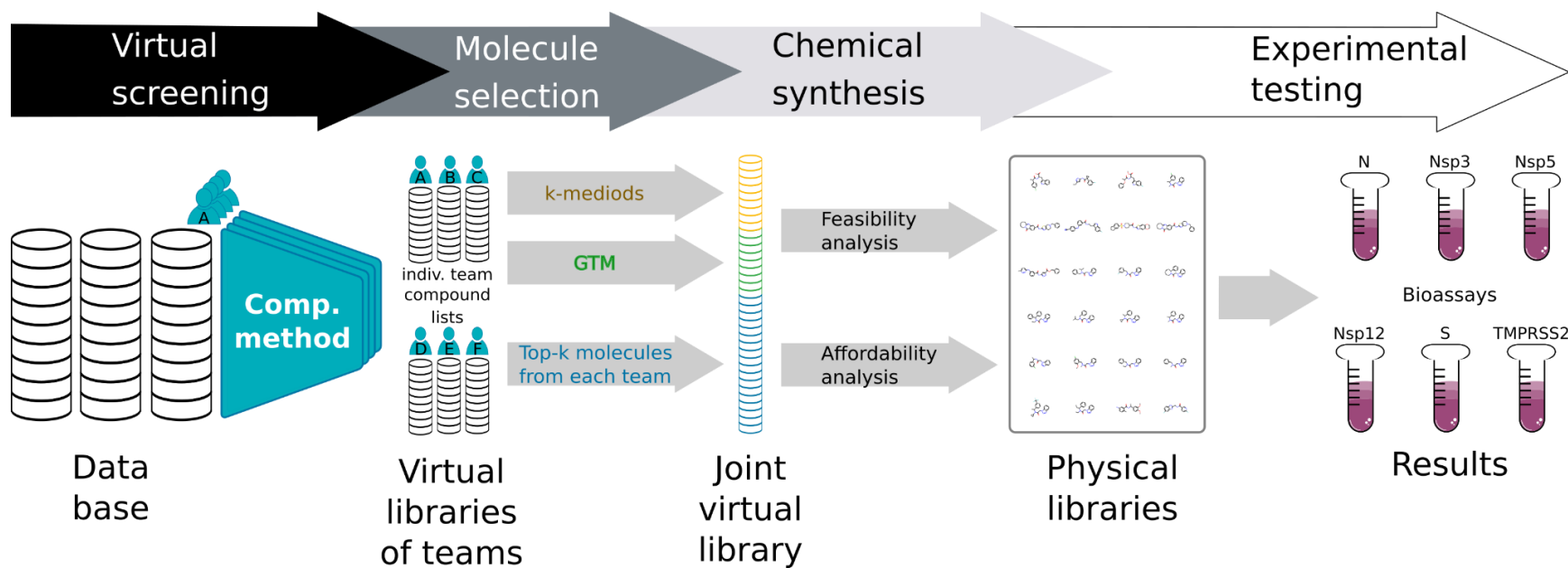
ニロチニブという化合物と
THタンパク質の例

新型コロナウイルス感染症への応用



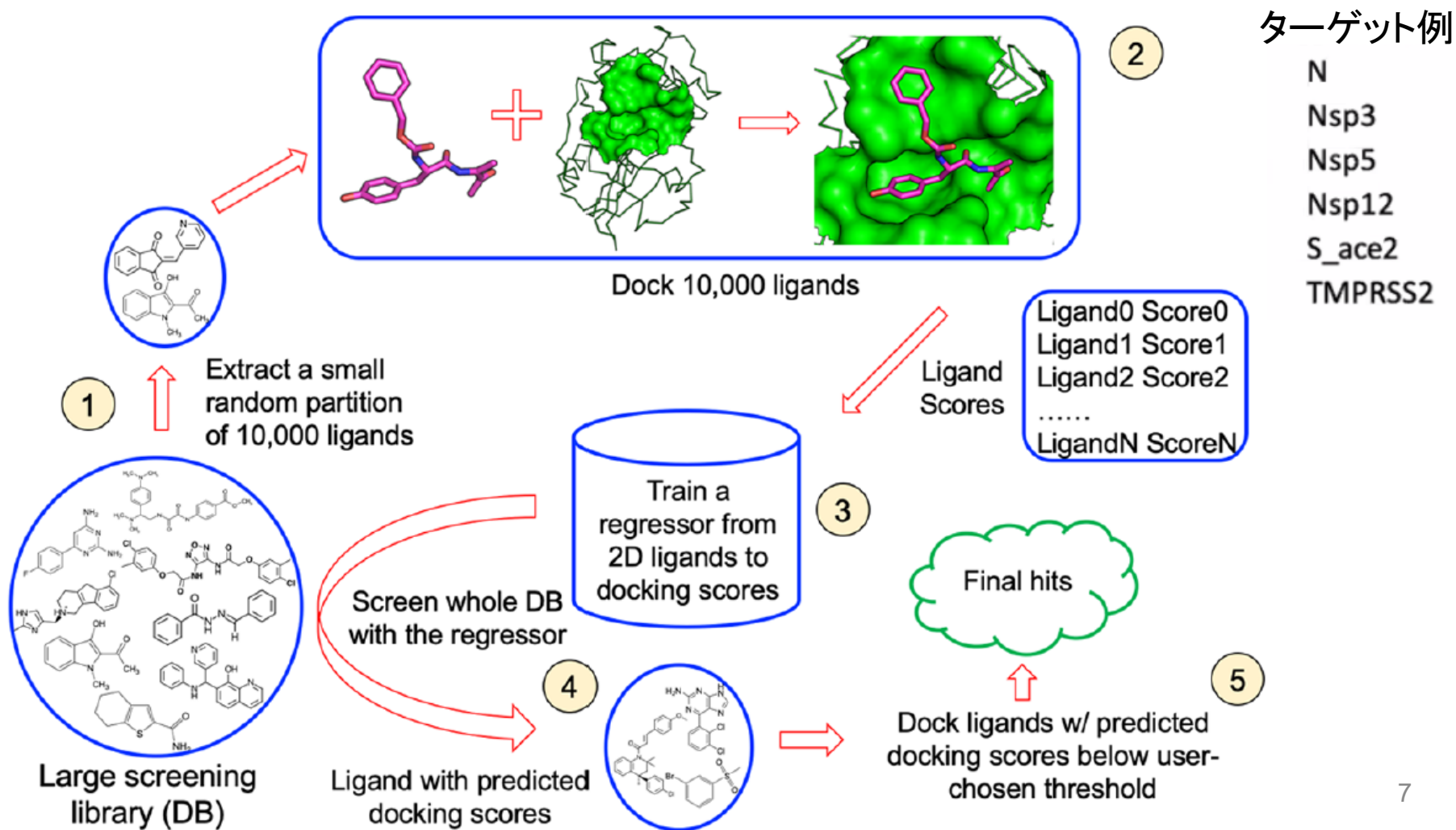
世界中から300チーム、
500人以上の研究者が
参加

<https://www.jedi.foundation/billion-molecules>

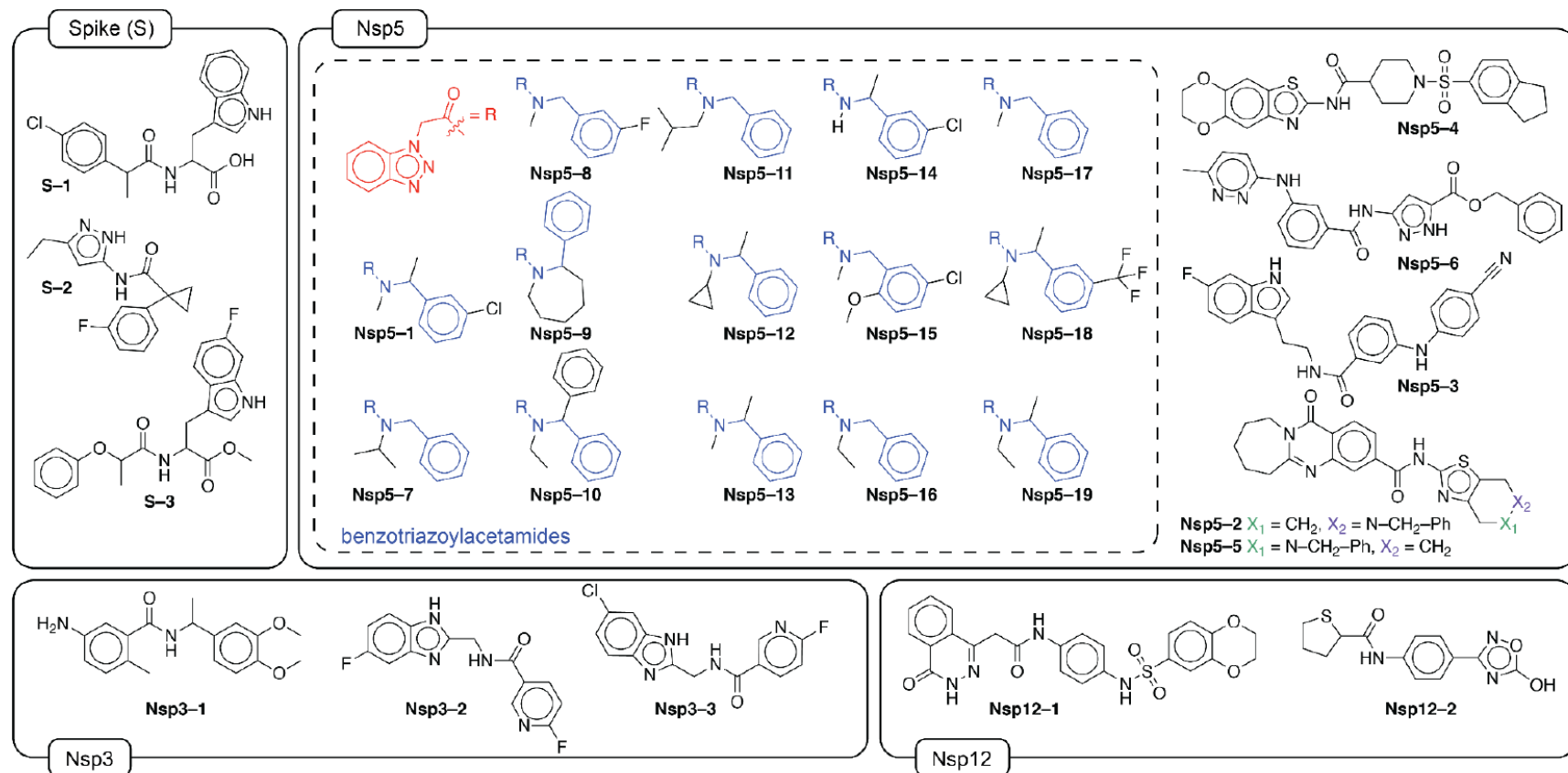


予測結果を、Pasteur InstituteやMIT-Broad Foundryなどの機関が実験検証

10億個以上の化合物の中から 候補薬を探索した



コンピュータで予測した化合物の中で、 実験的に有効性が確認できた化合物の例



既存薬の薬効予測の例

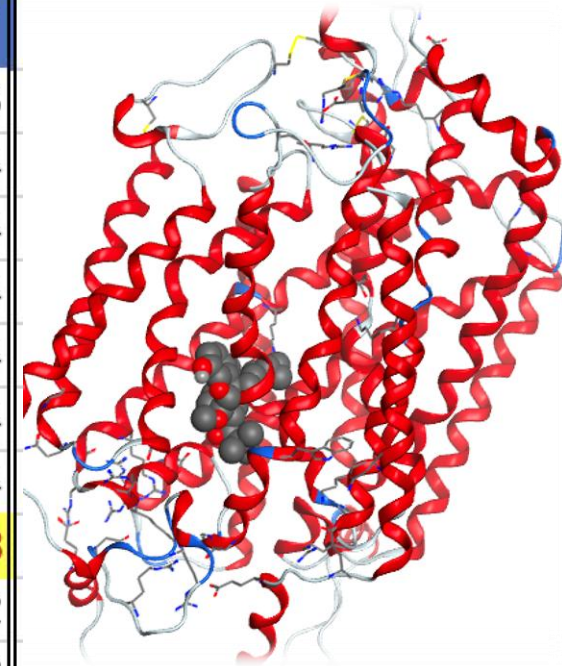
エルツグリフロジン

糖尿病治療薬, ナトリウム・グルコース共輸送体 2 (SLC5A2) 阻害薬

予測した薬効の疾患ランキング上位

ランキング	適応可能疾患	治療標的タンパク質	予測スコア
1	心血管疾患	SIRT1	10.5
2	炎症性腸疾患	RORA	10.4
2	関節リウマチ	RORA	10.4
2	多発性骨髄性種	RORA	10.4
2	全身性エリテマトーデス	RORA	10.4
6	高コレステロール血症	FDFT1	10.4
6	動脈硬化性心血管疾患	FDFT1	10.4
7	2型糖尿病	SLC5A2	10.3
8	喘息	PDE7B	10.2
8	慢性閉塞性肺疾患 (COPD)	PDE7B	10.2

赤文字: 本来の薬効

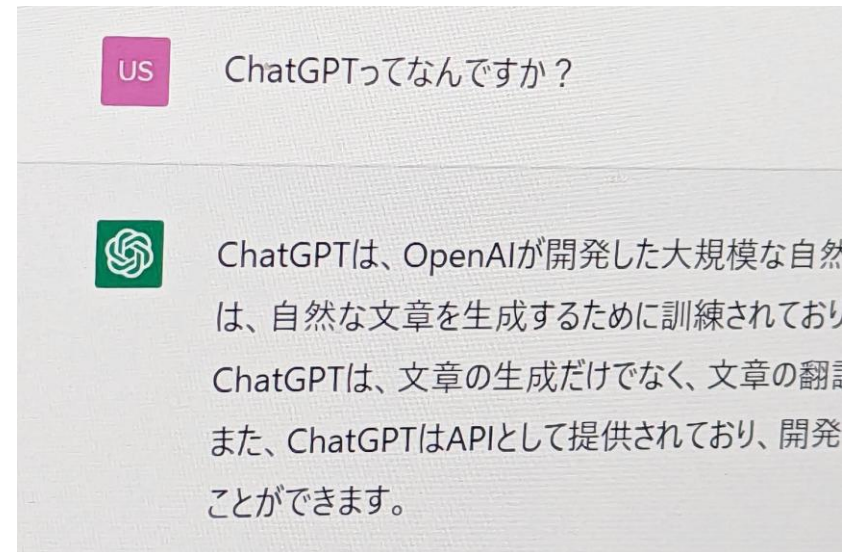


エルツグリフロジンとSLC5A2との
結合シミュレーションの結果

糖尿病の薬が心血管疾患にも効く？

近年、生成AIが注目されている

- ChatGPT
 - 新しい文章を生成するAI



<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.watch.impress.co.jp%2Fdocs%2Fnews%2F1470915.html&psig=AOvVaw1C2eHT05u90uTmokRdStYf&ust=1685405076721000&source=images&cd=vfe&ved=0CBEQjRxqFwoTCICEgKmdmf8CFQAAAAAdAAAAABAE>

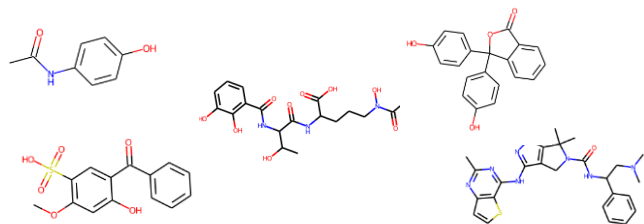
- 創薬AI
 - 新薬の化学構造を生成するAI



これもできるのでは？

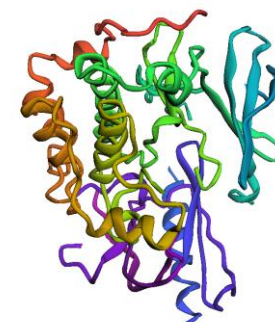
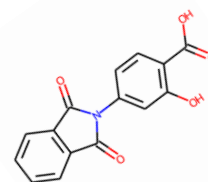
背景

病気の原因となるタンパク質に結合し、薬効に繋がる化合物を見つけることが重要



理論上ある有機化合物 $\geq 10^{60}$

(Bohacek, R. S. et al., *Med. Res. Rev.* **1996**, 16, 3-5)



所望の性質を有する化合物

全ての化合物を合成し、実験するのは不可能

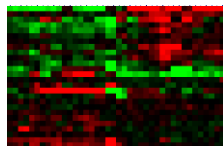
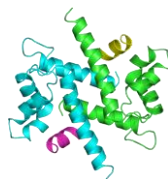


望ましい化合物の構造を生成するAIがあれば嬉しい

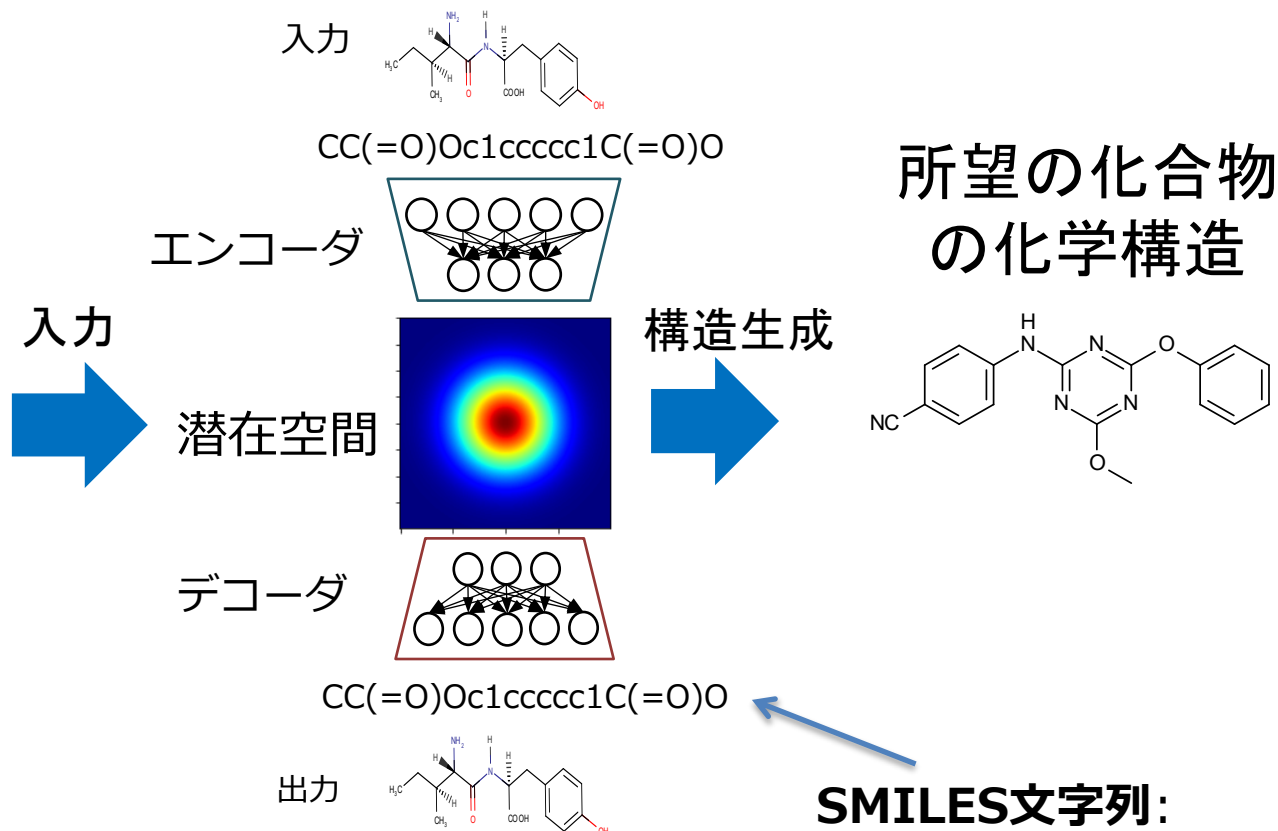
薬の候補化合物の構造生成AIの開発

深層学習モデル(変分オートエンコーダVAE)

医学・薬学
ビッグデータ



- ・ゲノム
- ・遺伝子
- ・タンパク質
- ・病気のメカニズム
- ・患者の臨床情報



SMILES文字列:
化学構造を一定のルールに従い文字列表記したもの。

応用例

- グルタミナーゼ1 (GLS1) は、がんや老化の原因となるタンパク質。
- 新しいGLS1阻害剤を、AIで設計し、実際に合成して実証する。

Science

Current Issue

First release papers

Archive

More ▼



Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters

Volume 93, 1 September 2023, 129438



HOME > SCIENCE > VOL. 371, NO. 6526 > SENOLYSIS BY GLUTAMINOLYSIS INHIBITION AMELIORATES VARIOUS AGE-ASSOCIATED...

REPORT



Senolysis by glutaminolysis inhibition ameliorates various age-associated disorders

YOSHIKAZU JOHMURA , TAKEHIRO YAMANAKA , [...], AND MAKOTO NAKANISHI +20 authors [Authors Info & Affiliations](#)

SCIENCE • 15 Jan 2021 • Vol 371, Issue 6526 • pp. 265-270 • DOI: 10.1126/science.abb5916

Design and structural optimization of thiadiazole derivatives with potent GLS1 inhibitory activity

Takuya Okada ^{a b c} , Kaho Yamabe ^b, Michiko Jo ^d , Yuko Sakajiri ^{e f},
Tomokazu Shibata ^e, Ryusuke Sawada ^{e g}, Yoshihiro Yamanishi ^{e f} , Daisuke Kanayama ^c,
Hisashi Mori ^{h i}, Mineyuki Mizuguchi ^j, Takayuki Obita ^j, Yuko Nabeshima ^j, Keiichi Koizumi ^{d i},
Naoki Toyooka ^{a b c}

合成・実験の協力者：

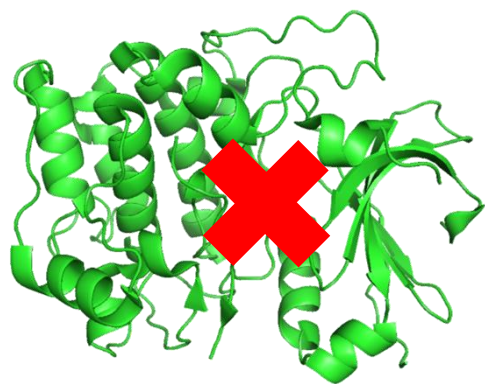
岡田卓哉 先生、豊岡尚樹 先生、森寿 先生（富山大学）

AMED〈産学連携による次世代創薬AI開発(DAIIA)〉の課題番号JP21nk0101111の支援を受けました。

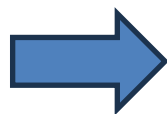
構造生成AIによる新規GLS1阻害剤生成

GLS1を阻害した際の遺伝子発現パターンを
誘導する化合物を生成

入力データ

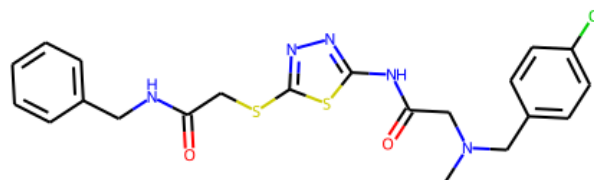


新規構造
を生成

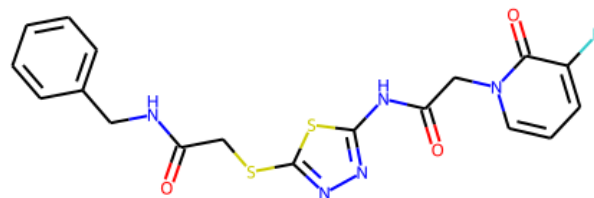


結合スコア
(kcal/mol)

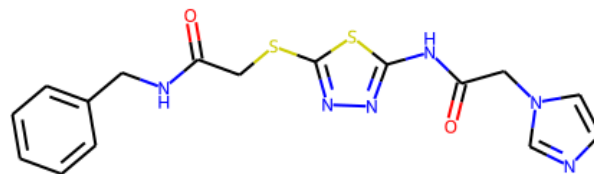
-9.26



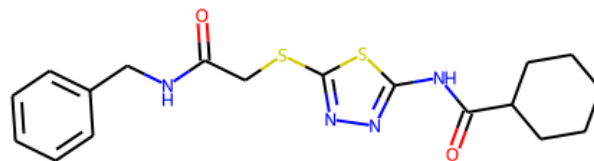
-9.24



-8.76



-8.75₁₄

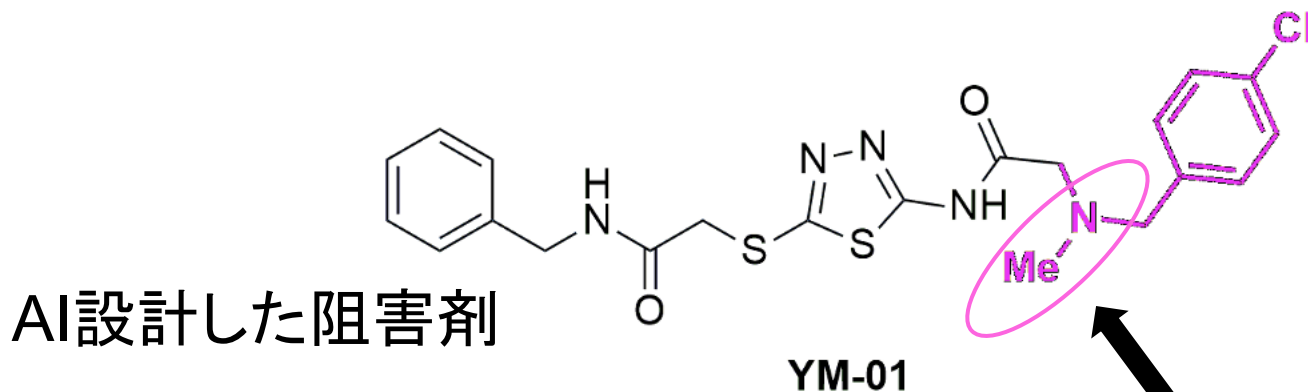
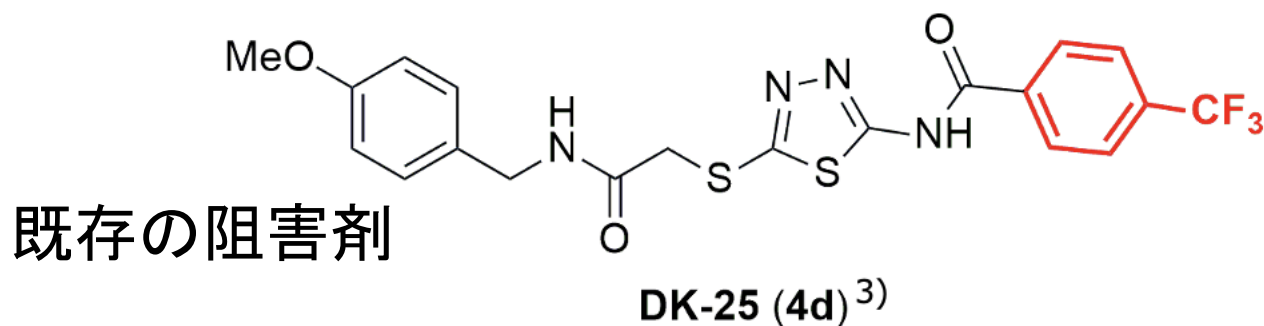


hsa:128	hsa:142	hsa:154	...	hsa:94239	hsa:116832	hsa:124583
-1.288	-0.5935	0.223	...	0.2675	-0.365	-0.0055

GLS1を阻害する強さを評価

■ 被験化合物 1 mM における GLS1 阻害活性 (n=3)

DMSO :	100%	DK-25(先行研究) :	7.8%
		YM-01(提案手法) :	5.2%



合成化学者とは違う視点から、ユニークな構造をAIで提案できた

まとめ

- AIとシミュレーションで、がんを含む様々な病気に対する薬の候補化合物を探せる。
- 望ましい性質を持つ新薬の化学構造をAIで生成できる。