

AI創薬

東京医科歯科大学

東北大学 東北メディカル・メガバンク機構

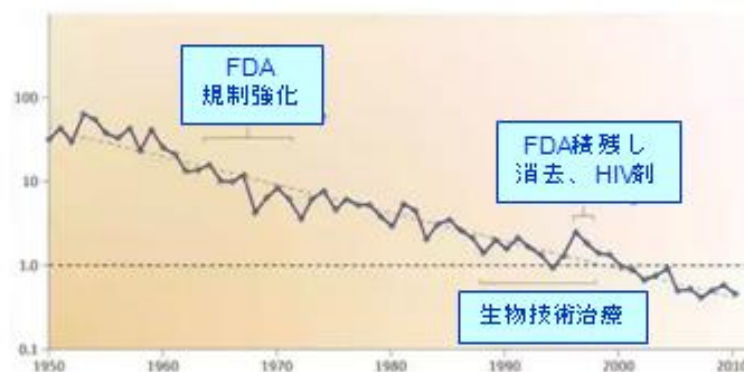
田中 博



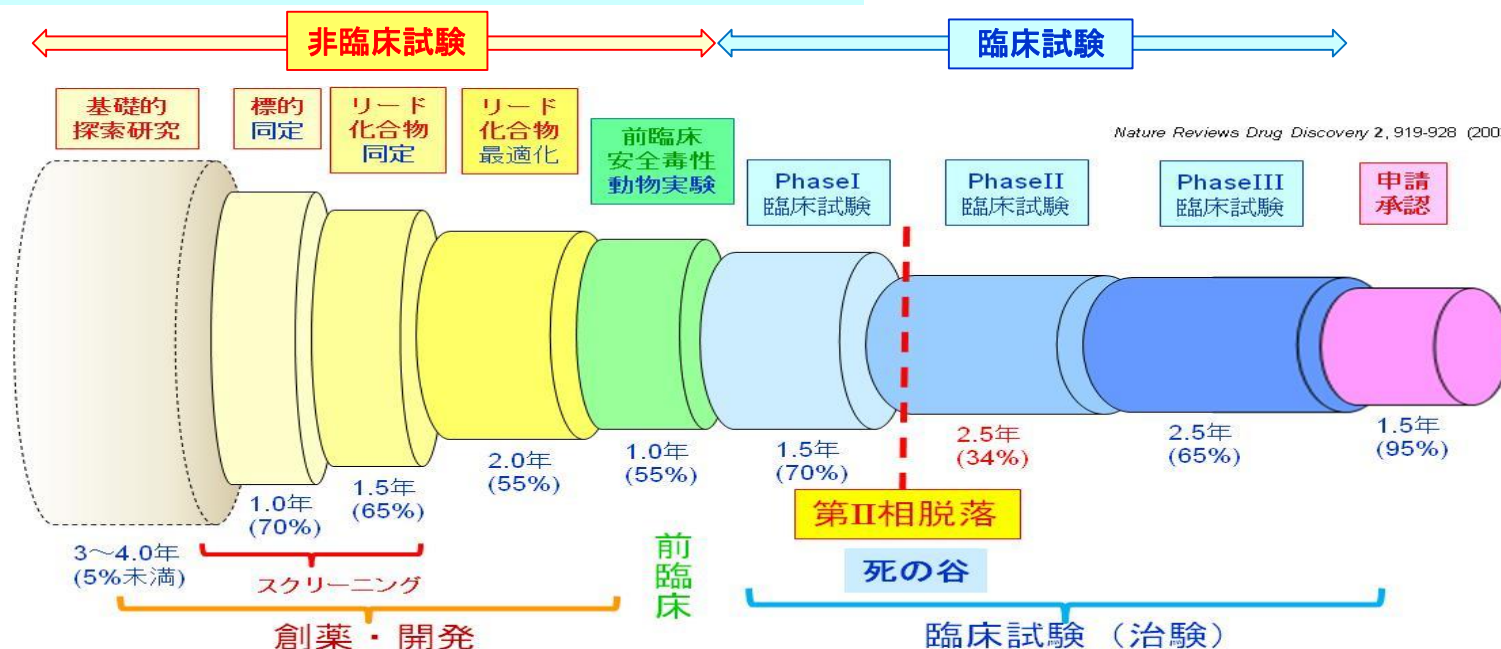
創薬をめぐる状況

- 医薬品の開発費の増大
 - 1 医薬品を上市するのに約1000億円以上
- 開発成功率の減少
 - 2万~3万分の1の成功率
 - とくに**非臨床試験**から**臨床試験**への間隙
 - **phase II attrition** (第2相脱落)
- 臨床的予測性
 - 医薬品開発過程の**できるだけ早い段階**での**有効性・毒性の予測**
- **臨床予測性の早期での実施**
 - 罹患者のiPS細胞を使う
 - ヒトの薬剤 - 生体関連のビッグデータを使う

10億ドル開発費で薬剤数



Nature Reviews Drug Discovery 11, 191-200 (2012)



Nature Reviews Drug Discovery 2, 919-928 (2003)

ドラッグ・リポジショニング

薬剤適応拡大

ヒトでの安全性と体内動態が十分に分かっている
既承認薬の標的分子や作用パスウェイなどを、体系的・論理的・網羅的に解析することにより**新しい薬理効果**を発見し、その薬を別の疾患治療薬として開発する創薬戦略

利 点

- (1) 既承認薬なので、ヒトでの安全性や体内動態などが既知で臨床試験で予想外の副作用や体内動態の問題により開発が失敗するリスクが少なく**開発の成功確率が高い**
- (2) 既にあるデータや技術（動物での安全性データや製剤のGMP製造技術など）を再利用することで、**開発にかかる時間とコストを大幅に削減できる**
- (3) **DR候補探索に疾患生命情報ビッグデータ知識DB**を使用できる。

計算創薬・DRの基本枠組みと
生体分子プロファイル型
創薬・DR

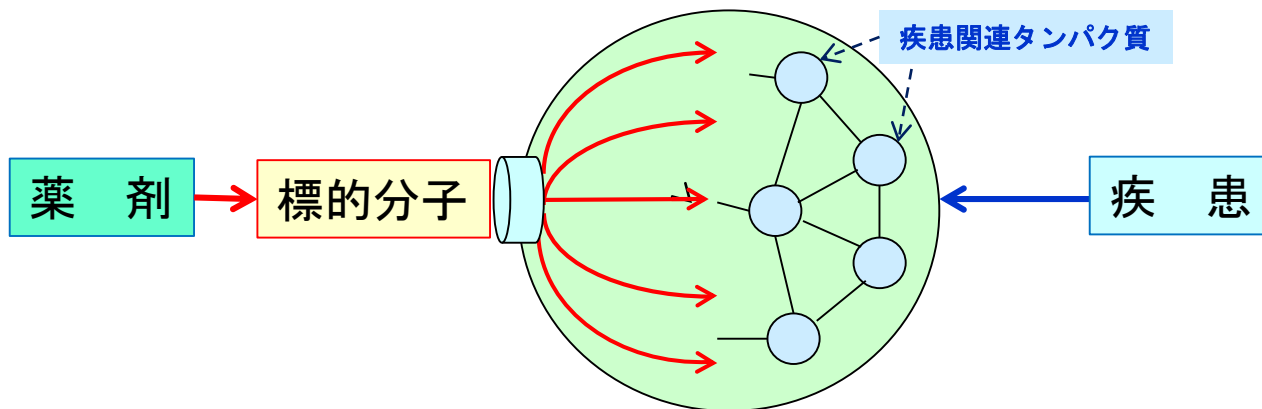
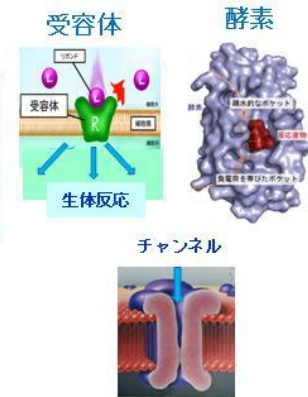
疾患・薬剤・標的の関係

病気の主要な要因

疾患要因タンパク質（複数）

薬：疾患要因タンパク質に影響を示す
標的タンパク質に作用し阻害する

薬剤の標的分子
受容体・酵素・チャンネルなど



生体システム/ネットワーク

生体プロファイル型計算創薬・DR

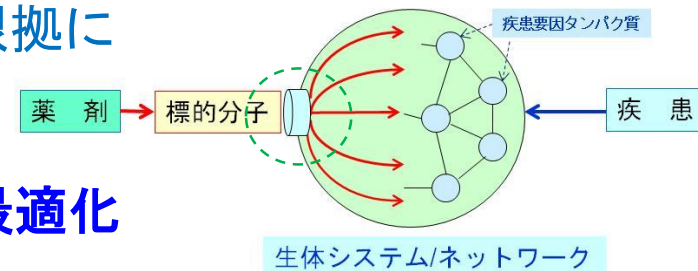
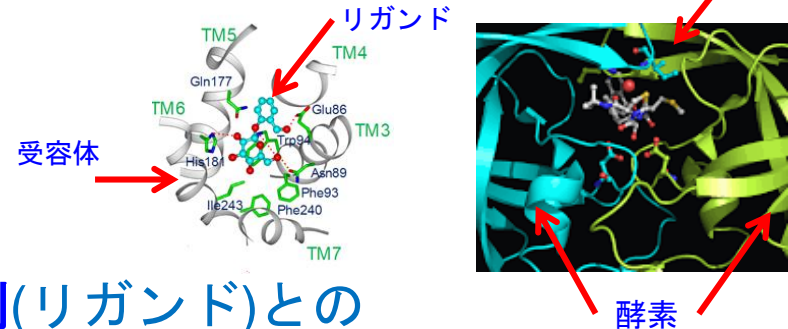
計算創薬(*in silico*創薬)の新しい方向

薬剤
(ポケット内)

これまでの計算創薬

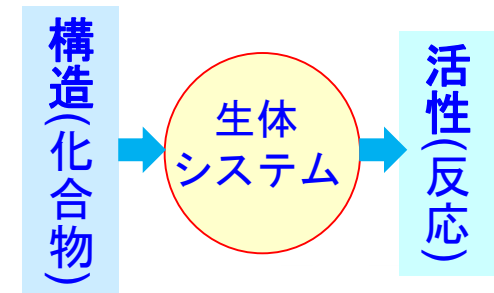
分子(結合構造)中心

- 分子構造解析・分子設計
- 標的分子(受容体・酵素)と薬剤(リガンド)との結合構造(ポケット)の分子構造を根拠に
- リガンドの分子設計(量子化学等)
 - 成功例: インフルエンザ薬 タミフル
- 標的に結合するリード化合物・構造最適化
- 結合後の生体システムの反応/振舞い
明確な取扱いがない



定量的構造活性相関(QSAR)

- 化合物の分子構造と生体活性の関係
- 両者の間には生体システムがある



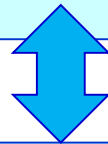
生体分子プロファイル型計算創薬

新しい計算論的創薬のアプローチ(網羅的分子プロファイル創薬)

疾患罹患状態における

疾患関連遺伝子 (タンパク質) に起因し決定される
疾患時の生体のゲノムワイドな特異状態

疾患特異的な網羅的分子プロファイル変化



薬剤投与による

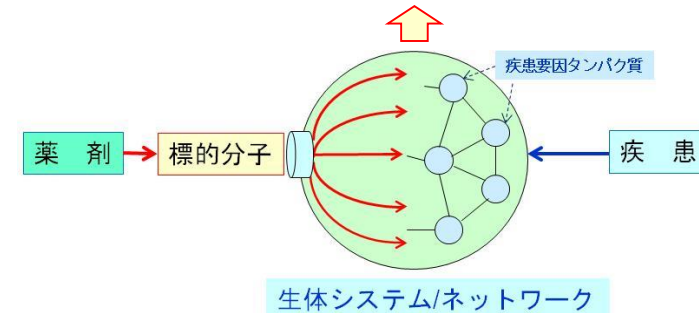
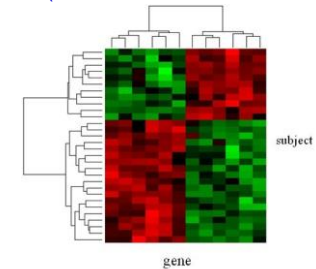
標的分子と薬剤分子の結合に起因し起こる
投与時の生体のゲノムワイドな反応/振舞い

薬剤特異的な網羅的分子プロファイル変化

網羅的分子プロファイル⇒分子ネットワーク全体変化

＜疾患状態の生体＞に＜薬剤ー標的分子の結合＞を引き起す作用によって
ゲノムワイドな 生体分子環境がどう変化するか「生命システム観点からの理解」

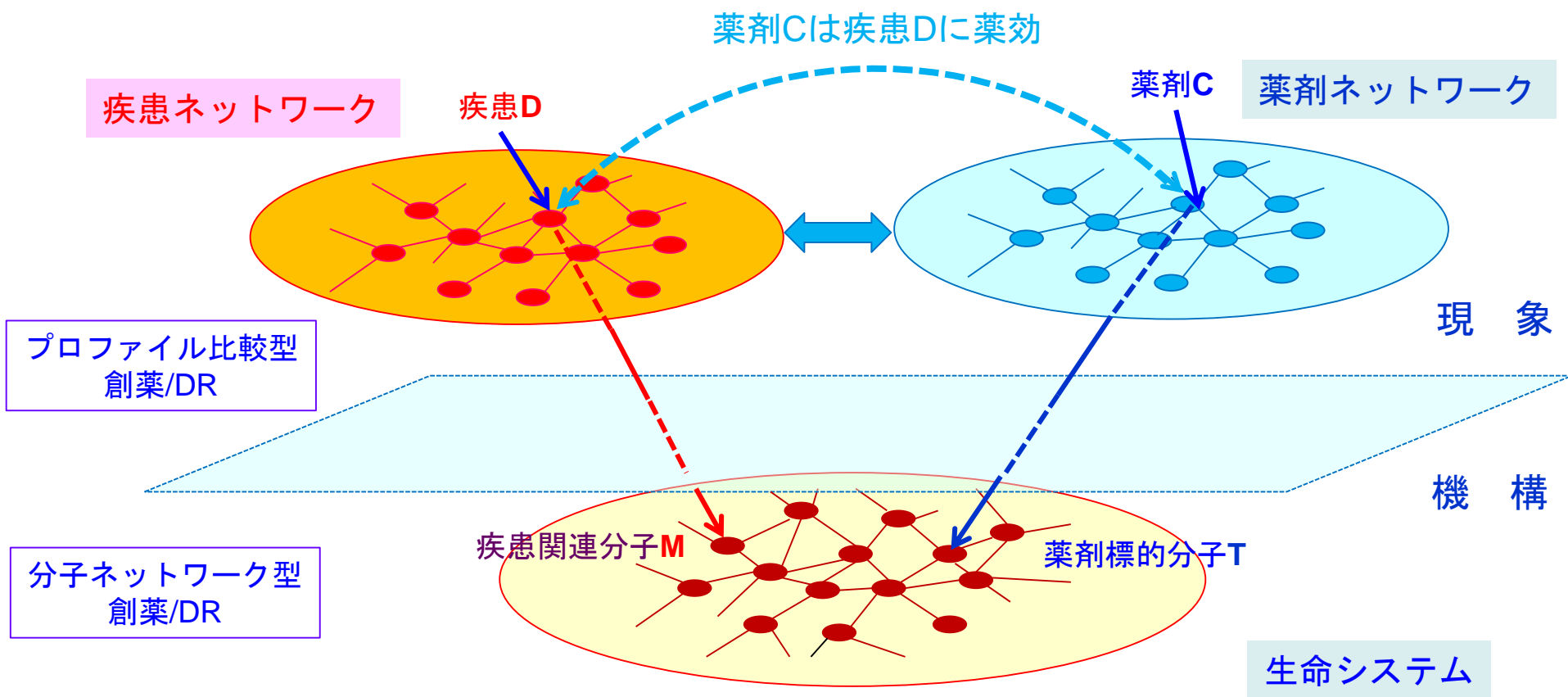
遺伝子発現プロファイル変化
(疾患特異的/薬剤特異的)



化合物, 標的分子, 疾患間の関係の「ビッグデータ」DBを利用

創薬・DRの基本的枠組み

3層の生体・薬剤のネットワーク間の関係図式



生体分子プロフィール型の 計算創薬・DRの体系

計算創薬・DRの体系

計算創薬・DRの「非学習的」アプローチ

「ビッグデータ創薬・DR」

- 疾患－薬剤プロファイル直接比較
 - 「現象論的」アプローチ
 - 疾患罹患時と薬剤投与時の遺伝子発現プロファイル比較
- 生体分子ネットワーク準拠近接解析
 - 「機構論的」アプローチ
 - 疾患ネットワーク上の比較
 - タンパク質相互作用ネットワーク疾患遺伝子と標的分子
 - 信号伝達・転写制御ネットワークによるシステム薬理学

計算創薬・DRの「学習的」アプローチ

「AI創薬」

- Virtual Screeningへの人工知能・機械学習の応用
 - Ligand-based AIバーチャルス・クリーニング
 - Structure-based AIバーチャル・スクリーニング
- 標的分子探索に人工知能を用いた方法
 - Hase－Tanakaの多層Deep AutoEncoderを用いた標的分子探索法
- 化合物の人工知能を用いた自動設計

ビッグデータ創薬・DR (非学習型アプローチ)

「疾患－薬剤ネットワーク」相互関連型

3層の生体・薬剤のネットワーク間の関係図式

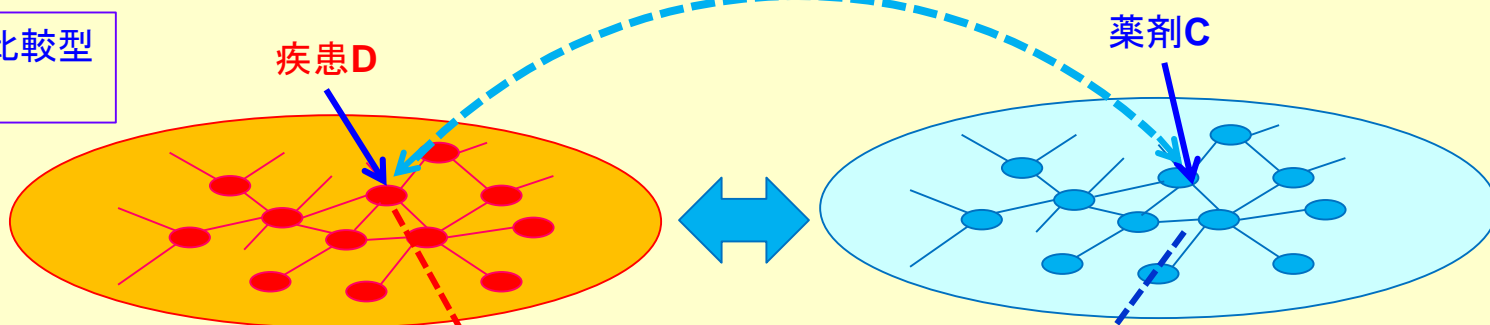
現象的マクロ的対応

薬剤Cは疾患Dに薬効

薬剤ネットワーク

疾患ネットワーク

プロファイル比較型
創薬/DR

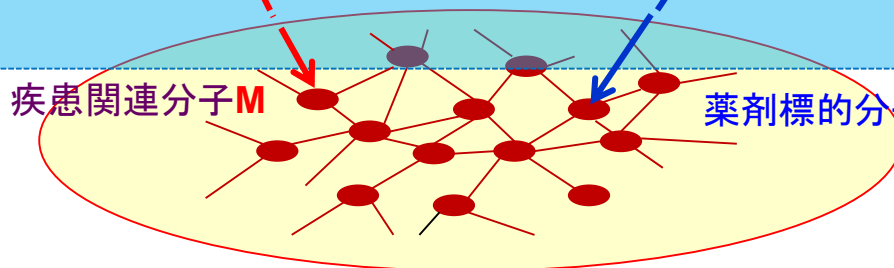


疾患関連分子M

薬剤標的分子T

機構

分子ネットワーク型
創薬/DR



生命システム

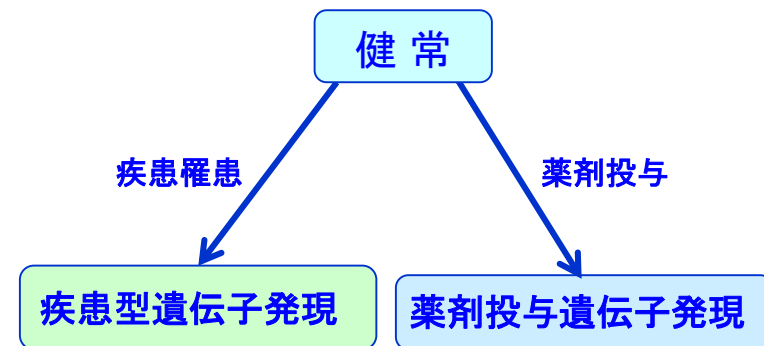
1. 遺伝子発現プロファイル 直接比較型

ビッグデータ計算創薬 発現プロファイル比較型 創薬・DR

● 薬剤特異的遺伝子発現

— CMAP(Connectivity Map)

- 薬剤投与による遺伝子発現プロファイル変化
- 米国 ブロード研究所,1309化合物,
5種類のがんの培養細胞
約7000 遺伝子発現プロファイル
- シグネチャ (署名) 差別的発現遺伝子代表群
- DB利用：シグネチャを「問合せ」：
類似性の高い順に化合物を提示
- 最近はLINCSデータベース：100万種の薬剤特異的発現DBが存在



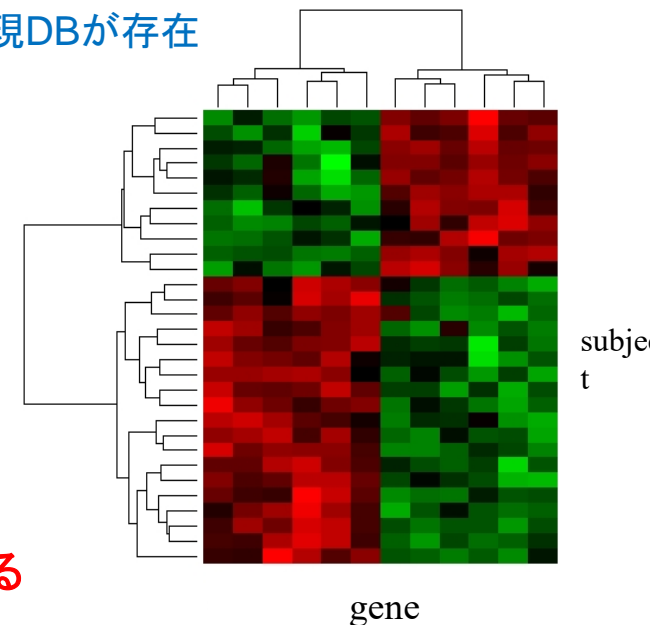
● 疾病特異的遺伝子発現

— GEO (Gene Expression Omnibus),

- 疾病罹患時の遺伝子発現プロファイルの変化
- 米国NCBI作成・運用 2万5千実験,
70万プロファイル (欧州 ArrayExpress)
- もEBIが作成、サンプル数同程度

基礎には分子ネットワークの疾病/薬剤特異的变化
遺伝子発現プロファイル変化

≈ 分子ネットワーク活性構造変化を反映する



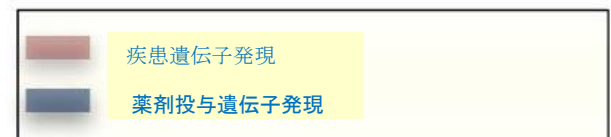
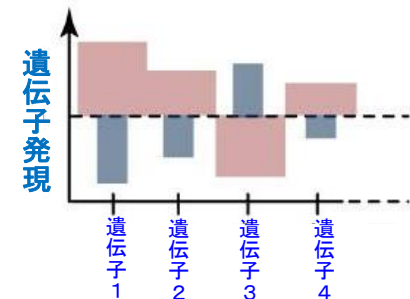
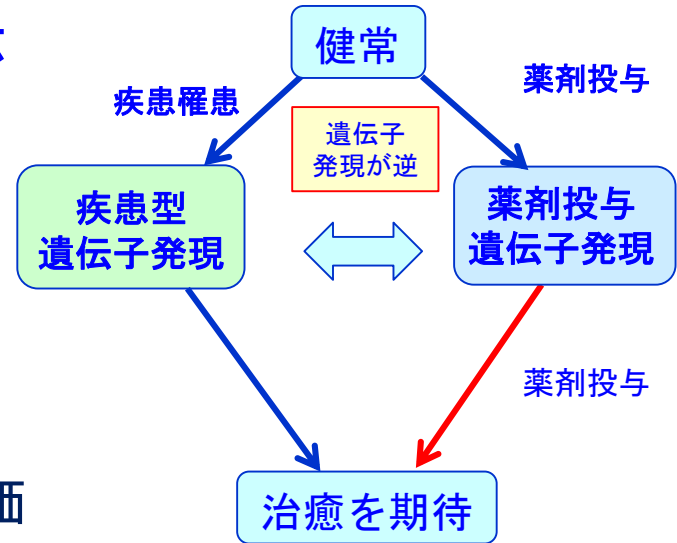
遺伝子発現プロファイルによる有効性予測

- 遺伝子発現シグネチャ逆位法

- 疾患によって**健常状態から変異**
「疾患特異的遺伝子発現プロファイル」
- これに**薬剤投与の変化を起こす**
「薬剤特異的遺伝子発現プロファイル」
- **両者のパターンが負に相関する**
- ノンパラメトリックな相関尺度で評価

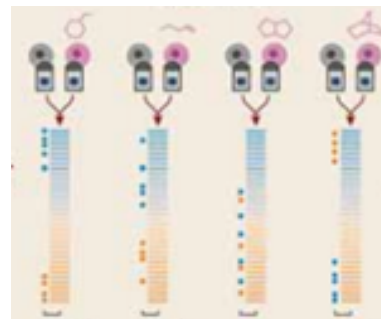
- 効果が相加的なら**有効性が期待される**

- 例：炎症性腸疾患に抗痙攣剤(topiramate), 骨格筋委縮にウルソール酸



ベースは疾患遺伝子発現
横の点は薬剤遺伝子発現

青は発現が**上昇**した遺伝子
赤は発現が**下降**した遺伝子

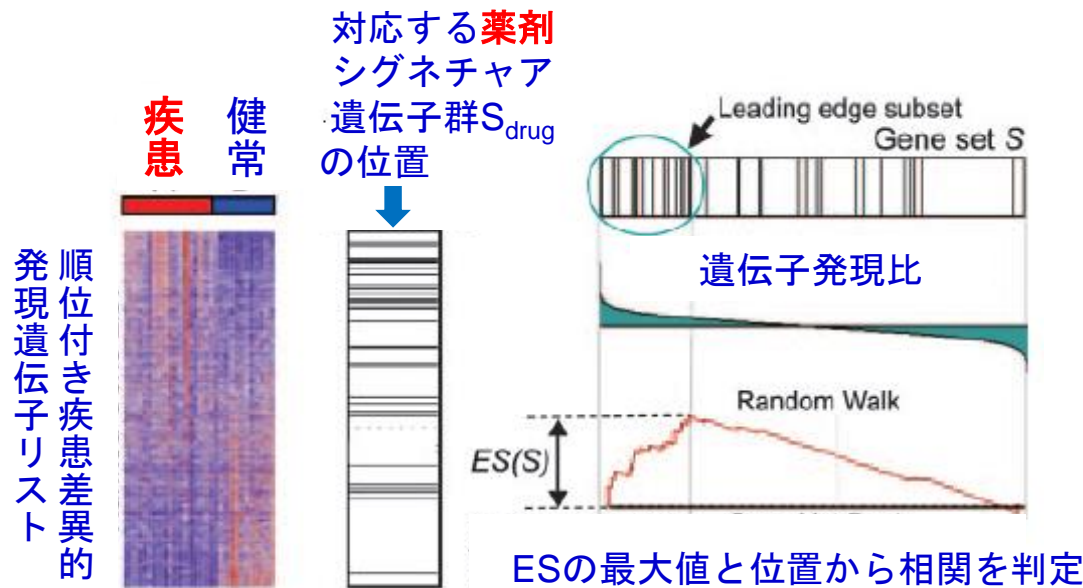


強正 弱正 弱負 強負

Non-parametric な相関尺度で評価

Gene Set Enrichment Analysis (GSEA)

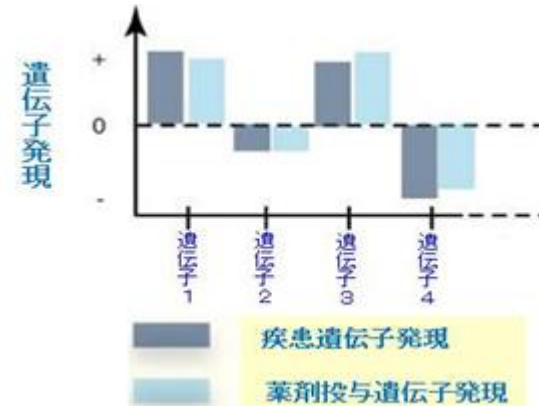
- 対照と比較して順位づけられた遺伝子リストの上位に密集しているかの尺度



発現比ランクの高い順から遺伝子を調べ
遺伝子リスト S_{drug} 中に該当する遺伝子が存在したらES (Enrich Score)を加算、無ければ減算

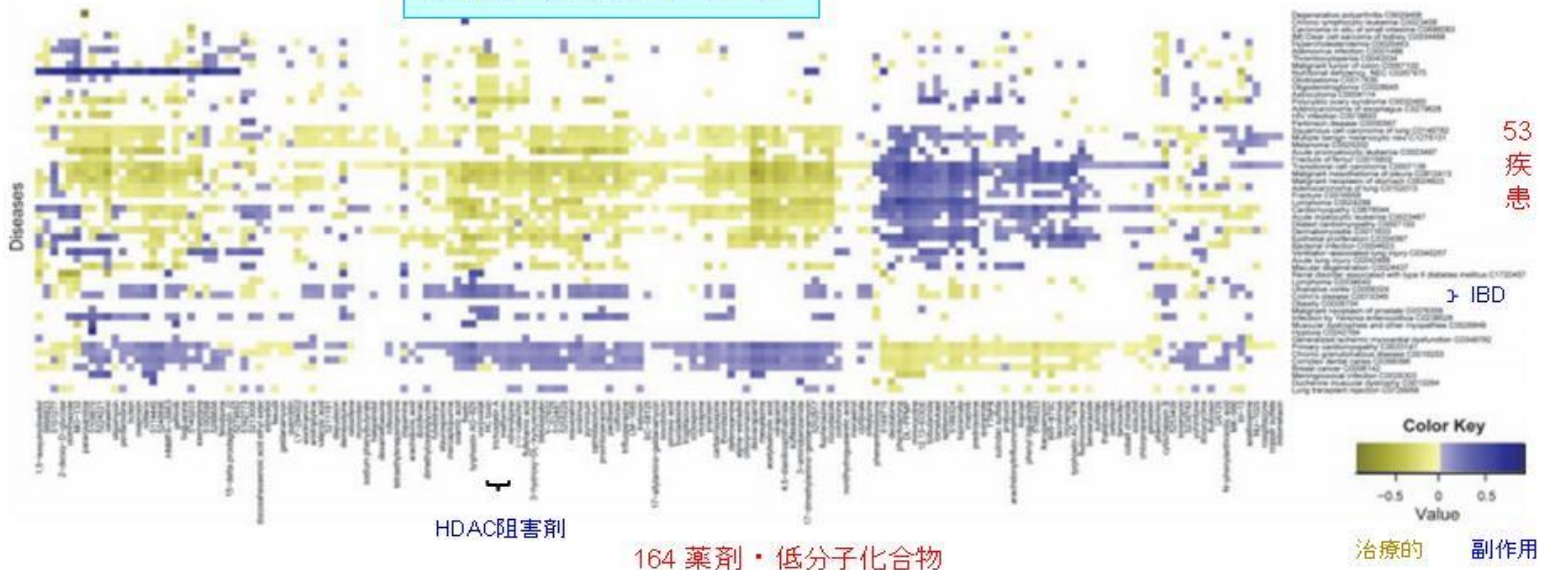
遺伝子発現プロファイルによる**毒性予測**

- 連座法 *guilt-by-association* :
- **薬剤-疾患間 副作用予測**
 - 薬剤特異遺伝子発現プロファイルと
 - 疾患特異的遺伝子発現プロファイルが
 - ノンパラメトリック**正**に相関
 - **毒性・副作用の予測**



(Sirota, Butte 2011)

疾患-薬剤マップ



164 薬剤・低分子化合物

治療的 副作用

発現プロファイル原理による <疾患-薬剤 Map>に基づく計算DR

- NCBI・GEOから100疾患のシグネチャを取得
- c-Mapより得た164の薬剤・化合物の
 薬剤特異的遺伝子発現プロファイル
 疾患-薬剤間で類似性スコアを計算
- 約16000組の疾患-薬剤間の2664組が
 有意、半数以上が治療的関連(負)あり
- 100疾患内、53疾患有意に164薬剤と関連

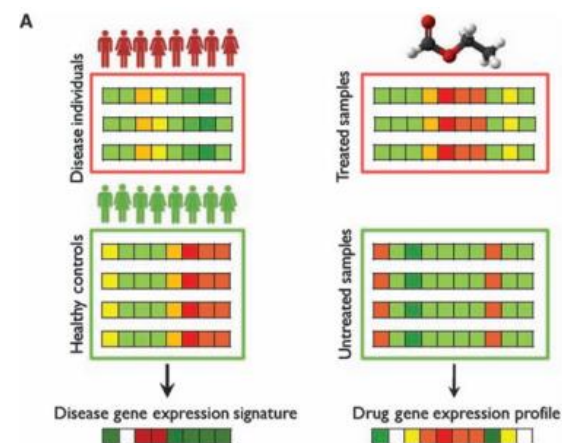
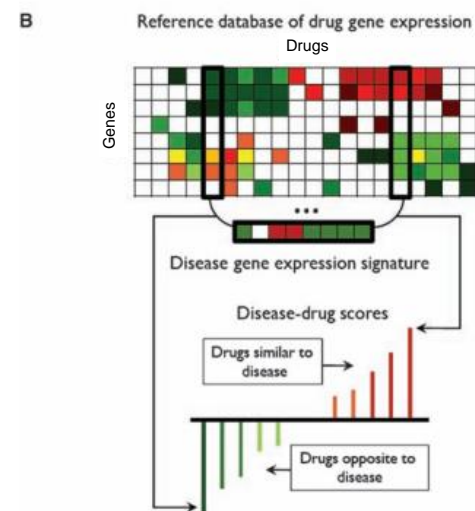
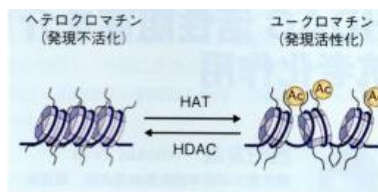


Table 1. Drugs and diseases with the most indications.

Drugs with most indications	Diseases with most indications
Vorinostat HDAC阻害剤	21 Transitional cell carcinoma 95
Gefitinib	18 Melanoma 79
HC toxin	18 Cardiomyopathy 73
Colforsin	17 Adenocarcinoma of lung 72
17-Dimethylamino-geldanamycin	16 Multiple benign melanocytic nevi 68
Trichostatin A	16 Squamous cell carcinoma of lung 67
3-Hydroxy- α -kynurenine	15 Malignant neoplasm of stomach 66
5114445	15 Dermatomyositis 63
Dexverapamil	15 Malignant mesothelioma of pleura 53
Prochlorperazine	15 Primary cardiomyopathy 48

Drug group	Drugs
PI3K inhibitors	LY-294002 and wortmannin
HSP90 inhibitors	Geldanamycin, raloxifene, monorden, and sodium phenylbutyrate
HDAC inhibitors	Vorinostat, HC toxin, and trichostatin A
Salicylate anti-inflammatory agents	Sulfasalazine, mesalazine, and acetylsalicylic acid

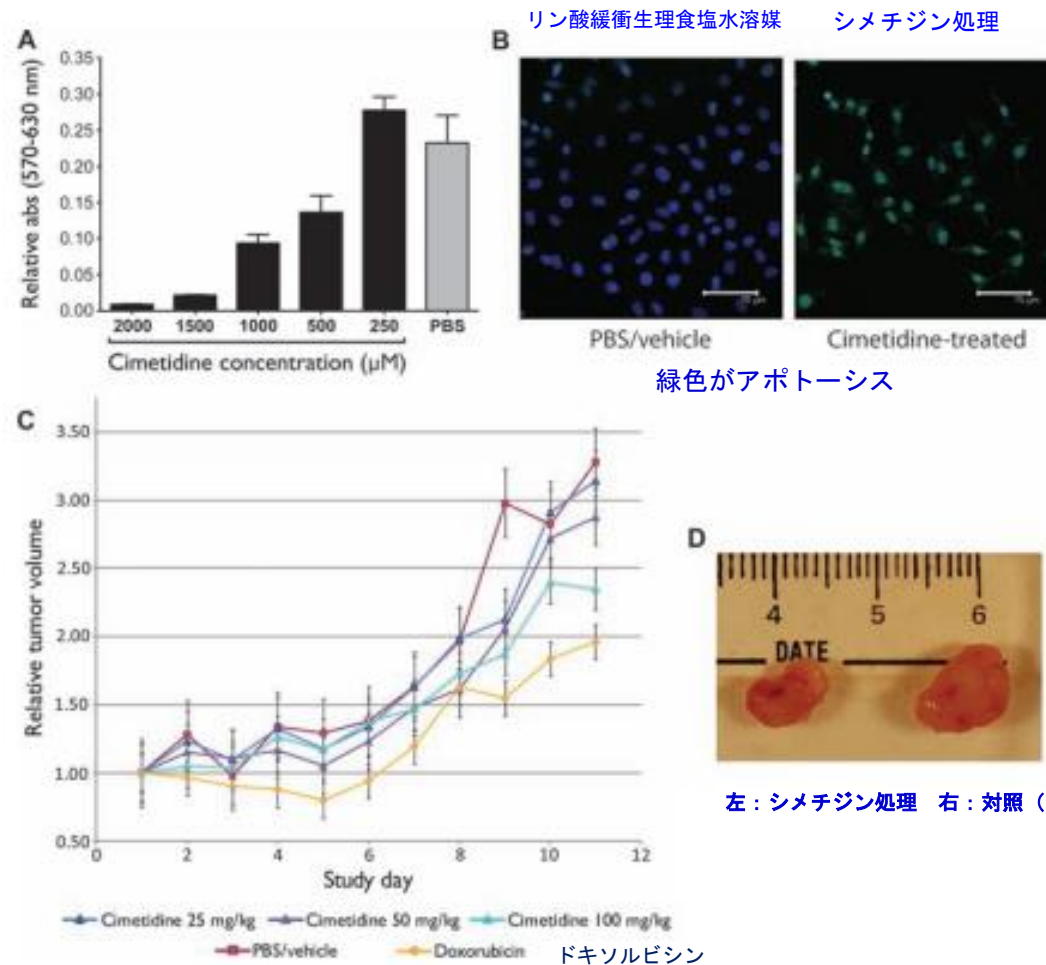
Canonical	Noncanonical
Cancers	Crohn's disease and lung transplant
Ulcerative colitis and Crohn's disease	Polycystic ovary and glioblastoma Cardiomyopathy and cancer



(Sirota, Butte 2011)

動物実験での実証

シメチジン(cimetidine:ヒスタミンH2受容体拮抗薬) →肺腺癌(LA)に有効か
 予測スコア -0.088 であったが gefinitib の-0.075より高い



遺伝子発現Profiling による疾患－薬剤ネットワーク (Hu, Agarwal)

遺伝子発現プロファイル(c-Map)での相関係数、ES指標によりネットワーク表示

疾患－疾患、薬剤－薬剤、疾患－薬剤のネットワークを発現プロファイルより構成

- 疾患 - 疾患 (disease-disease) 645 組
- 疾患-薬 (disease-drug) 5008 組
- 薬 - 薬 (drug-drug) 164,374 組

結果

①疾患関連の60%はMeSH (既知体系)
 その他は分子レベル疾患分類学
 Transcriptomeの類似性による疾患体系

②主な発見

<疾患 - 疾患>

HSP (Hereditary Spastic Paraplegia
 (遺伝性痙攣性対麻痺)

⇒bipolar 双極性障害 --精神障害も

Solar keratosis 日光性角化症

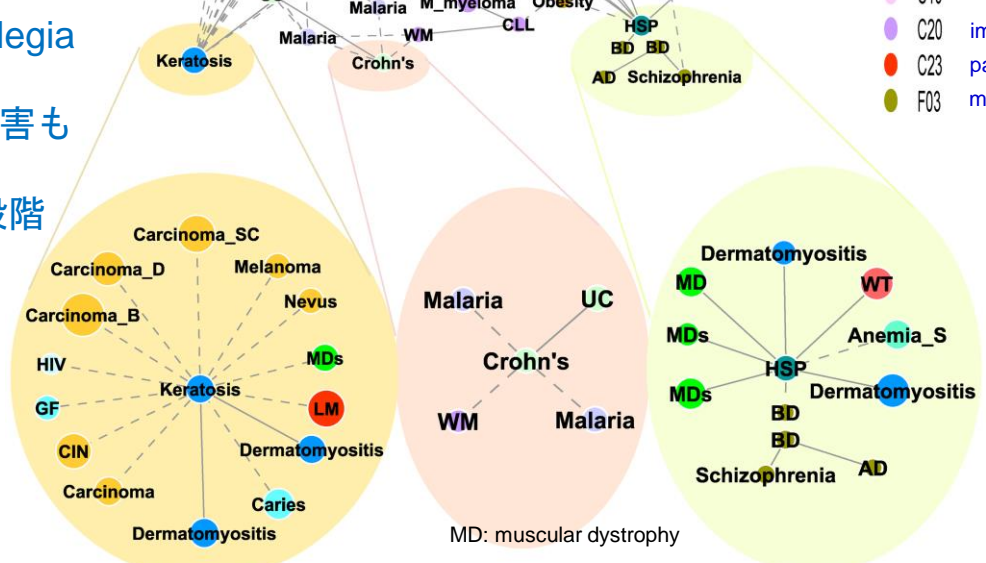
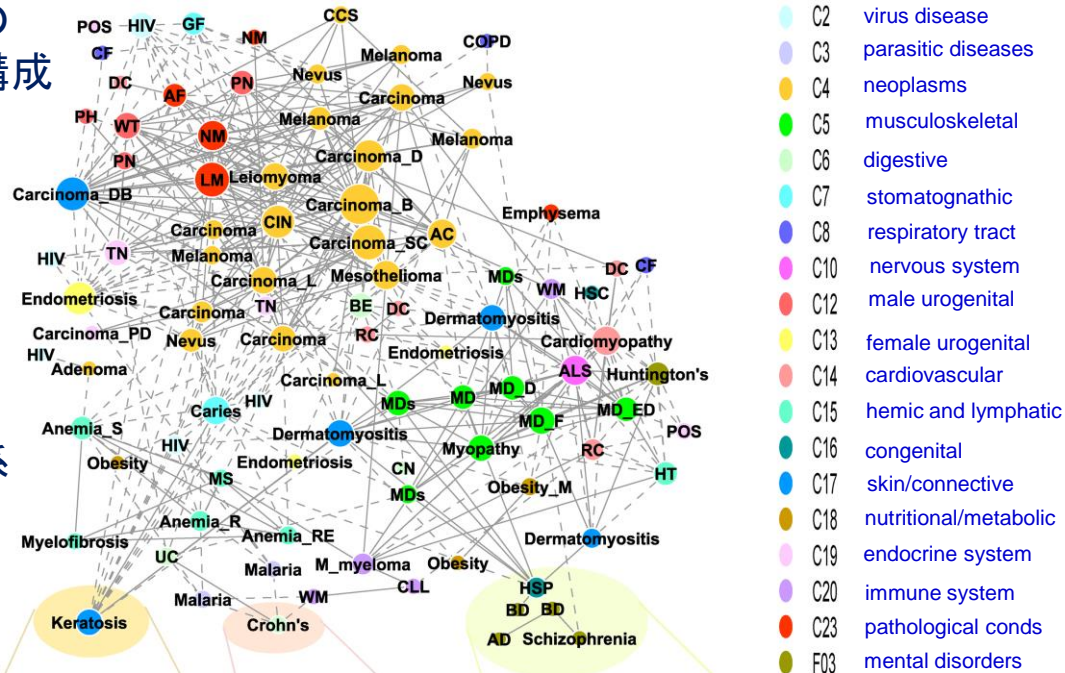
⇒ cancer(squamous) --前癌段階

<疾患 - 薬>

有効性：マラリア治療薬

⇒ Crohn's disease

ハンチントン病に種々の薬剤



カラーはMeSH
 同一カテゴリー
 実線はMeSH内
 破線はMeSH外

MD: muscular dystrophy

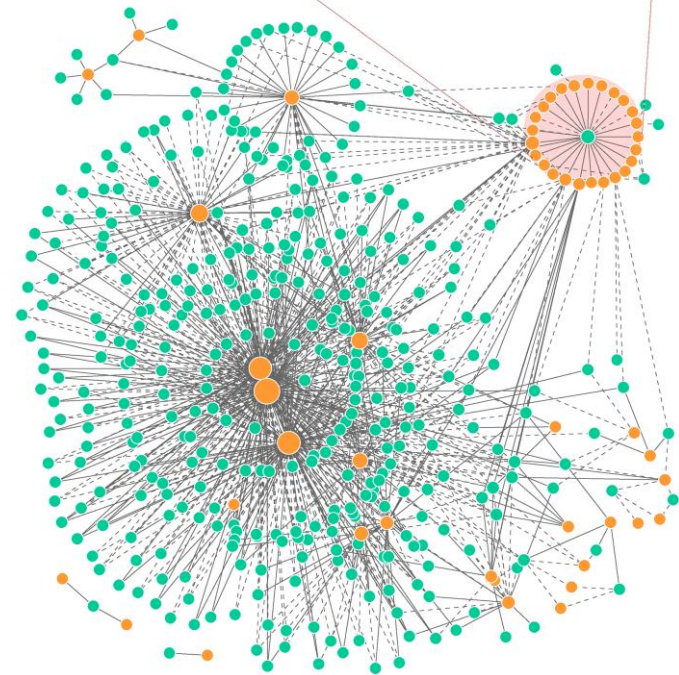
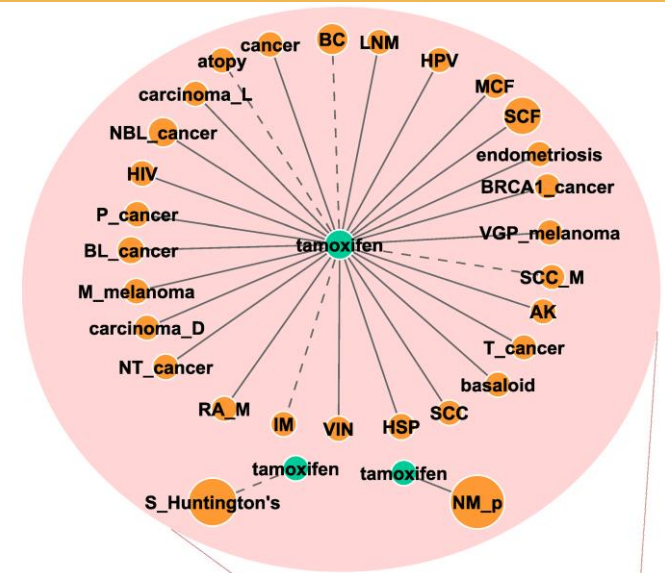
遺伝子発現 Profiling による Drug-Disease ネットワーク

疾患－薬剤および薬剤－薬剤ネットワーク
(Disease-drug network: 右図)

橙色節 49 疾患, 緑色節 213 薬剤

906 疾患－薬剤結合
実線 正值 破線 負値

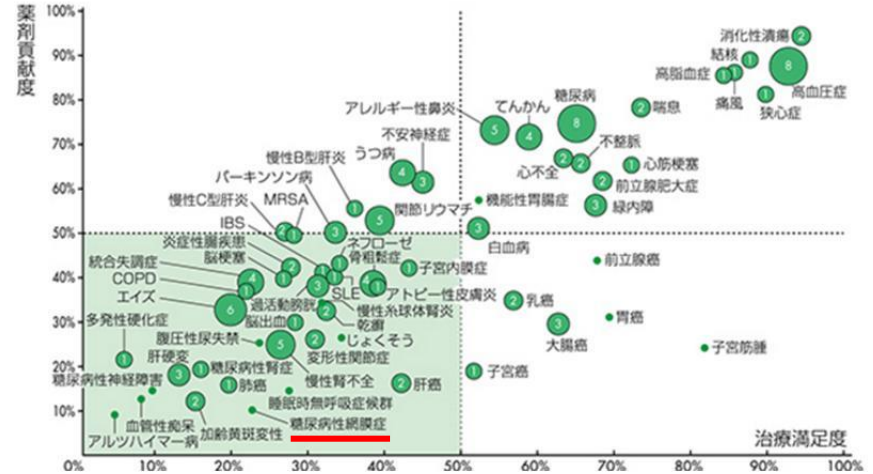
Tamoxifen (breast cancer)
有効性 負の値をもっている
⇒アトピー,
⇒マスト細胞分泌抑制、
アレルギー抑制
Hunting病に多数のDR薬
副作用 正の値をもっている
副作用の予測
⇒ 発癌性



疾患－薬剤ネットワーク

我々の研究室での成果

- 対象疾患 (Sibata et al. 2015)
 - 薬剤貢献度と治療満足度がともに低い糖尿病性網膜症 (diabetic retinopathy) の薬剤探索
- 方法
 - Signature revision法を適用
 - 疾患特異的遺伝子発現
 - GEOから糖尿病性網膜症の遺伝子発現プロファイルを収集 (GSE53257)
 - 対照：16サンプルの健常例
 - 206遺伝子 疾患signature を確定
 - 130 up-regulated
 - 76 down-regulated genes
 - cMAPより疾患と負値ESの薬剤特異的発現を提示する有意な薬剤を探索



ライフサイエンス振興財団

糖尿病性網膜症のDR候補化合物

- 結果
 - 1600組のなかで37組の<疾患 - 薬剤>が有意、その中でも**11剤が負値のES**
 - FDR (q値) < 0.005
 - thapsigargin (score -0.983, p-value 0.00002), alprenolol (score -0.892, p-value 0.00026), ionomycin (score -0.896, p-value 0.00208), phenylpropanolamine (score -0.814, p-value 0.00219) など

	薬剤	SCORE	p 値
1	thapsigargin	-0.983	0.00002
2	alprenolol	-0.892	0.00026
3	ionomycin	-0.896	0.00208
4	phenylpropanolamine	-0.814	0.00219
5	etiocholanolone	-0.621	0.00961
6	kinetin	-0.72	0.01249
7	triflupromazine	-0.706	0.0155
8	vanoxerine	-0.681	0.02274
9	cicloheximide	-0.657	0.03185
10	khellin	-0.579	0.03975
11	rotenone	-0.625	0.04852

- 考察
 - thapsigargin : endoplasmic reticulum (ER) ストレスに関与。ER stress は NF-kB を活性化
 - 糖尿病性網膜症は本質的には炎症反応
 - NF-kB は the unfolded protein response (UPR) で制御されている。
 - ER stress がこの炎症の制御に役立つ可能性がある

近年のビッグデータ化

LINCS

- **LINCS** (library of Integrated network-based cellular signatures)
 - GE-HTS(gene expression high throughput screening)の1つ
 - 摂動(化合物添加)を与え調節系を介して、細胞表現型を観察する
 - 遺伝子発現変化⇒差別的発現 **signature**
 - cMAP (2006, Lamb)に比べてスケール拡大
 - cMAPは、4つの細胞系列～ 1300化合物 FDA認可薬剤
 - Micro array (mRNA) Affymetrix U 113で遺伝子発現測定
- NIHから助成, **100万の遺伝子発現プロファイル**を **L1000 技術**で測る
 - Broad Institute cMAPと同じメンバーが考案
 - 1000遺伝子の発現しか測定しない ゲノムワイドな遺伝子発現プロファイル(～全遺伝子 22000 genesの発現)をGEOから作ったモデルで推定する
 - 相互依存性高い⇒1000遺伝子にすべて情報が含まれている
- **L1000技術**
 - 細胞溶液からリガンド媒介増幅によってmRNA増幅
 - 遺伝子特異的なProbeはcDNA (mRNA) にtaqリガーゼでアニールする
 - ProbeはPCRで増幅され、ルミネックスビーズと遺伝子特異的部分で対形成する
 - 対形成した差異染色ビーズはレーザーを用いて検出され定量化される
 - ビーズの上の対形成したprobeの密度を測る 80の恒常的発現校正遺伝子
- **22412 摂動遺伝子発現**
 - 56 細胞コンテキスト(ヒト初代培養細胞、がん培養細胞)について
 - 16425 化合物、薬剤
 - 5806 遺伝子ノックアウト(RNAi, miRNA)、過剰発現
 - 総計で100万ぐらい遺伝子発現プロファイルがある
- **Genometry がL1000™ Expression Profiling技術でヤンセンと契約**
 - 25万種類の化合物

LINCSの問合せ画面

--- LINCS Canvas Browser ---

Gene Lists

Up List

- EEF1A2
- UBE2S
- FAM64A
- FGFR1
- PAXIP1
- SPARC
- SNRPA1
- ADAMTS1
- EIF4EBP1
- PFKP
- BTG2
- CDK16
- ERRFI1
- ARPC4
- IFI30

clear

Down List

clear

Up Down

Search Example Enrich

Aggravate Reverse

Top 50 Consensus Experiments (Down/reverse)

Overlap	Info (Perturbation, Dose, Time, Cell, Batch)
0.5000	Tyrphostin AG 1478.56.78 μm 24 h A375 CPC006
0.5000	PD0332991.2 μm 24 h MDAMB231.LJP001
0.5000	PD0332991.10 μm 24 h MDAMB231.LJP001
0.5000	PD0332991.10 μm 24 h MCF10A.LJP001
0.5000	Aminopurvalanol A.10 μm 24 h PC9 CPC002
0.5000	3,5-dichloro-2-hydroxyphenylphenyl)benzenesulfonami
0.4800	PD0332991.2 μm 24 h BT20
0.4800	PD0332991.10 μm 24 h BT20
0.4800	MLN2238.10 μm 24 h BT20
0.4800	2-(6,6-dimethoxy-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzodiazepin-5-yl)carbamoyl)phenyl)propanoic acid.3.10 μm 24 h A375

Showing 1 to 10 of 47 entries

Average Change - Time Point - Drugs - Dose

IL1 100 ng/μl, 6 h in BT20

contrast:

Avg. Z-score:

Select a cell line:

Select a batch:

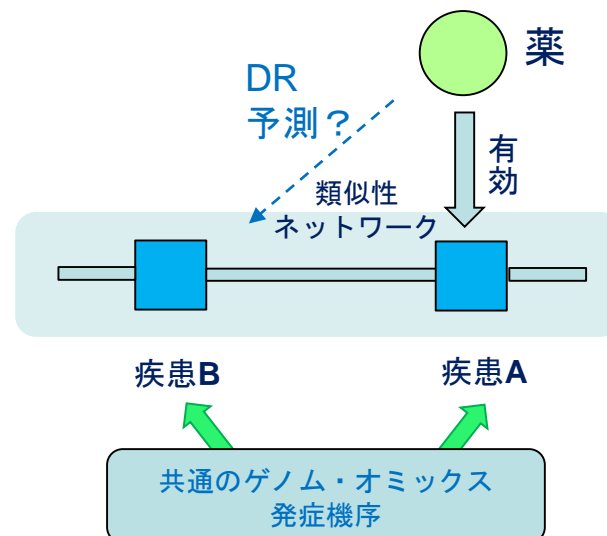
Multiple Selections:

2. 疾患・薬剤ネットワーク 近接解析

ビッグデータ創薬/DR

疾患ネットワーク準拠 創薬/DR

- 従来の疾患体系 nosology
 - Linne以降300年に亘って表現型による疾病分類
 - 臓器別・病理形態学別の疾患分類学
- ゲノム・オミックスレベルでの発症機構での疾患分類
 - 発症の**内在的 (intrinsic)機構の類似性**を**基準に**疾患ネットワーク（疾患マップ）をつくる
 - ゲノム・オミックスによる内在的疾患機序の概念が基礎



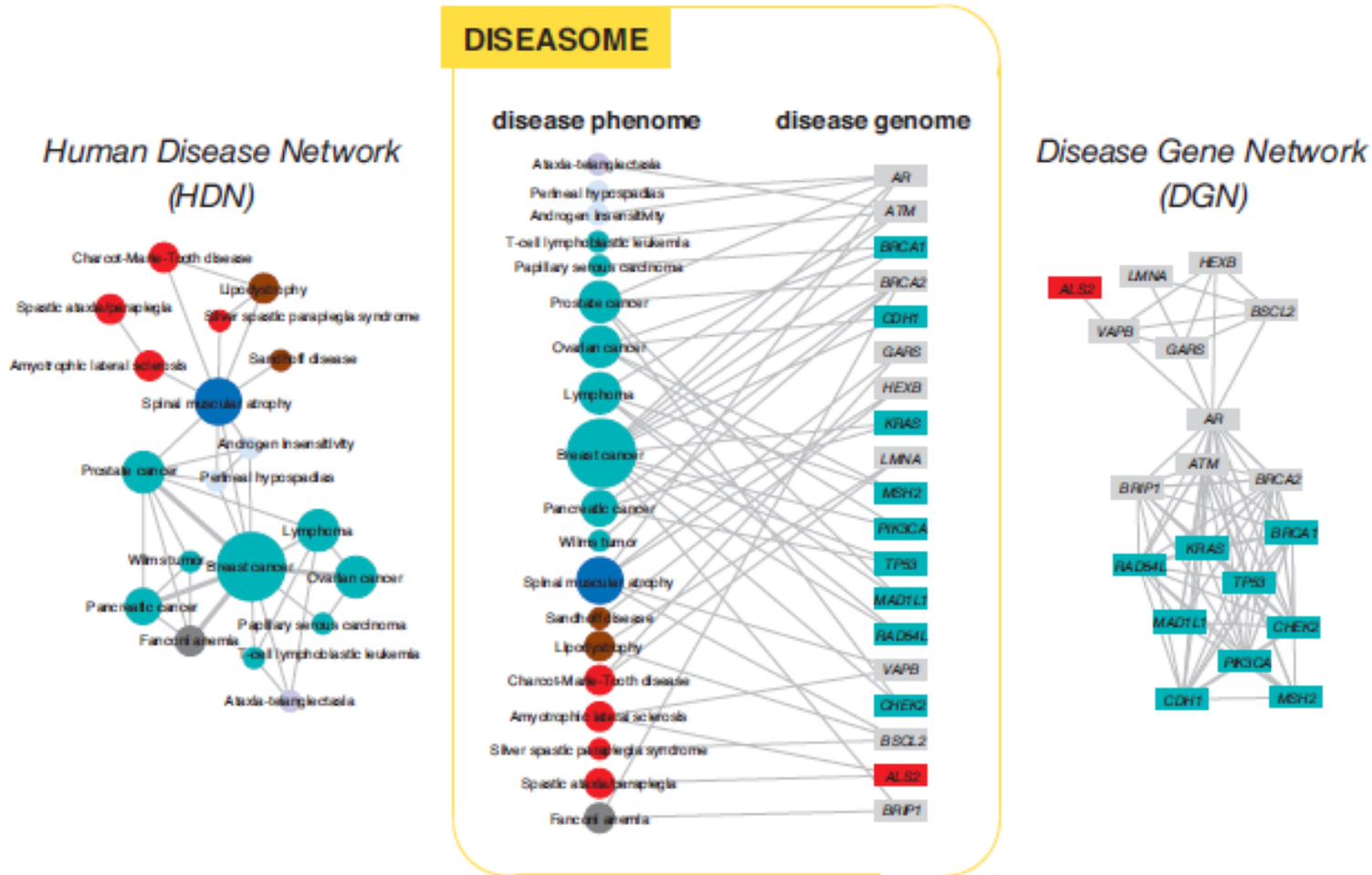
疾患形成のゲノム・オミックス機序

- 疾患関連遺伝子型（第1世代型）
 - 原因遺伝子、疾患感受性遺伝子の変異・多型が主要発症機序
- 疾患オミックス型（第2世代型）
 - 疾患オミックスプロファイルの変容が主要発症機序
 - Transdisease omics
- 疾患分子ネットワーク型（第3世代型）
 - 分子ネットワークの歪みが主要発症機序
 - がんなどで遺伝子型（肺腺がん等）でない通常のがん

第1世代型 疾患原因遺伝子準拠 Diseasome

- **OMIM**から 1,284 疾患と 1,777 疾患遺伝子を抽出
- **ヒト疾患ネットワーク (HDN)**
 - 867疾患は他疾患へリンクを持つ 細胞型や器官に非依存
 - 516疾患が巨大クラスターを形成
 - 大腸がん、乳がんがハブ形成
 - がんはP53 やPTENなどにより最結合疾患 がんなどは後天的変異
 - 疾患を網羅的に見る見方：臓器や病理形態学に非依存
 - リンネ（12疾患群分類）以来300年続いた分類学を越える
- **疾患遺伝子ネットワーク (DGN)**
 - 1377遺伝子は他の遺伝子へ結合
 - 903遺伝子が巨大クラスター
 - P53がハブ
- ランダム化した疾患/遺伝子ネットワークに比べ
 - 巨大クラスターのサイズが有意に小さい
- 疾患遺伝子は機能的なモジュール構造
 - 同じモジュールに属する遺伝子は相互作用し
 - 同一の組織で共発現し、同じ**GO**（遺伝子オントロジー）を持つ

疾患ネットワーク Diseasome (Goh, Barabasi et al.)



1つ以上の疾患関連遺伝子を共有する疾患

1つ以上の疾患を共有する疾患関連遺伝子

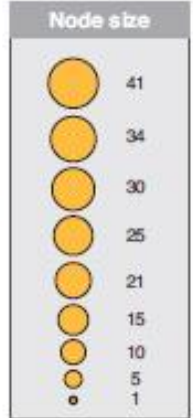
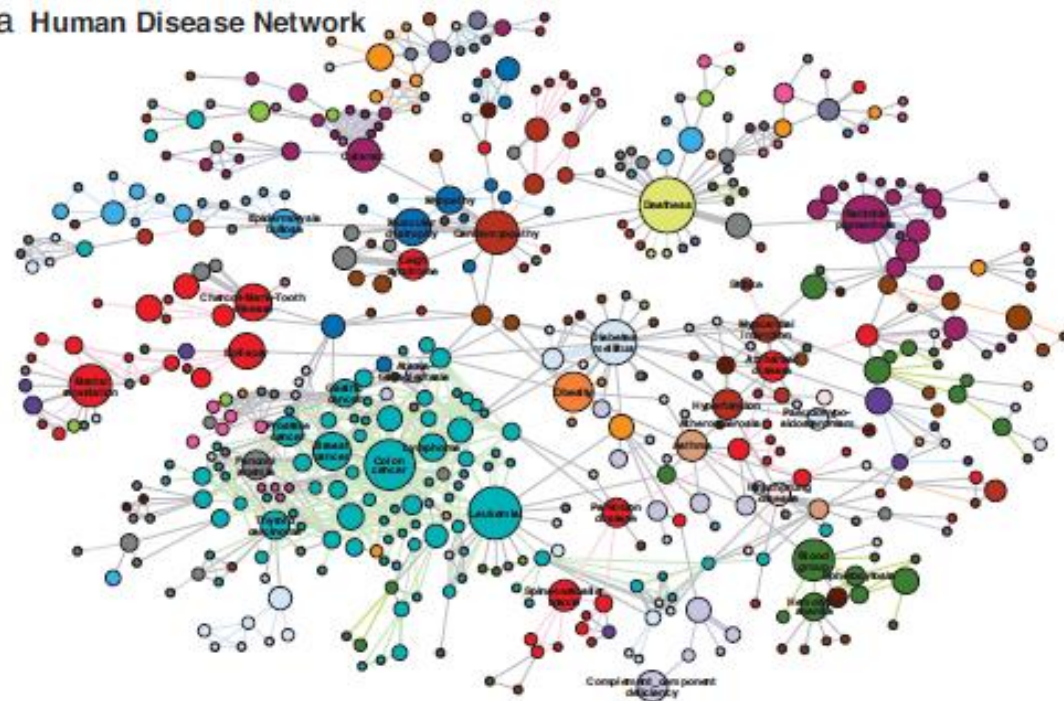
Kwang-Il Goh*, Michael E. Cusick, David Valle, Barton Childs, Marc Vidal, and Albert-Laszlo Barabasi The human disease network PNAS2007



疾患ネットワーク (HDN)

Nodeの直径
 疾患に参与している原因遺伝子の数に比例
リンクの太さ
 疾患間で共有している原因遺伝子の数

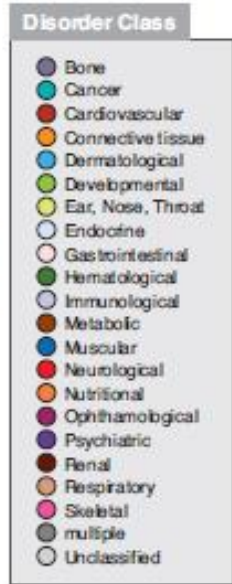
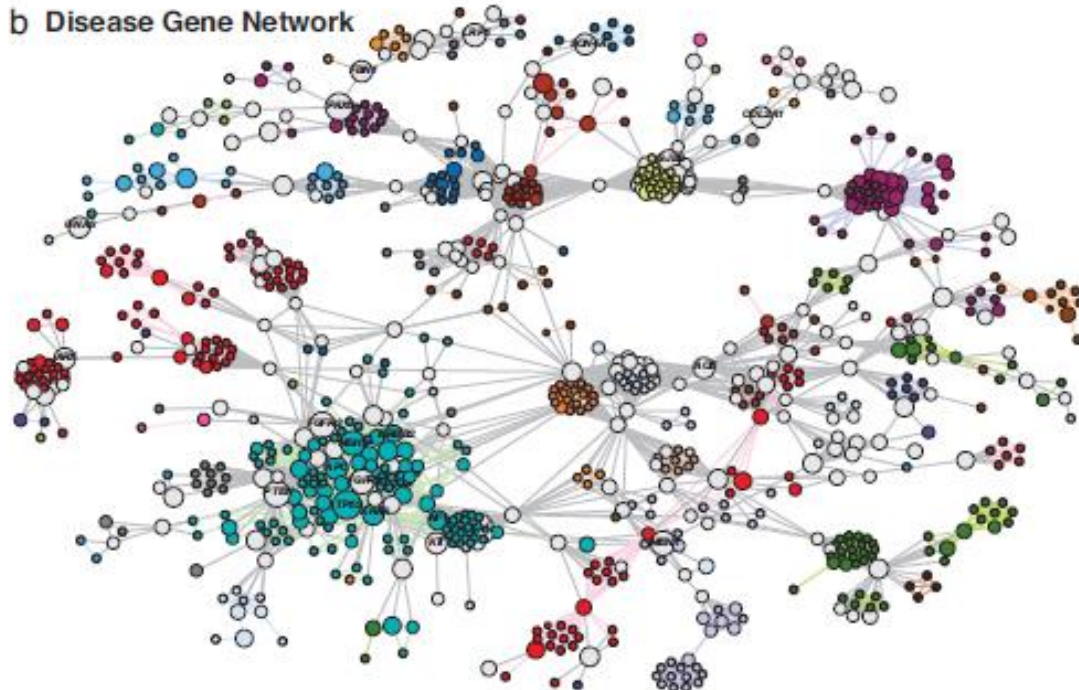
a Human Disease Network



疾患遺伝子ネットワーク (DGN)

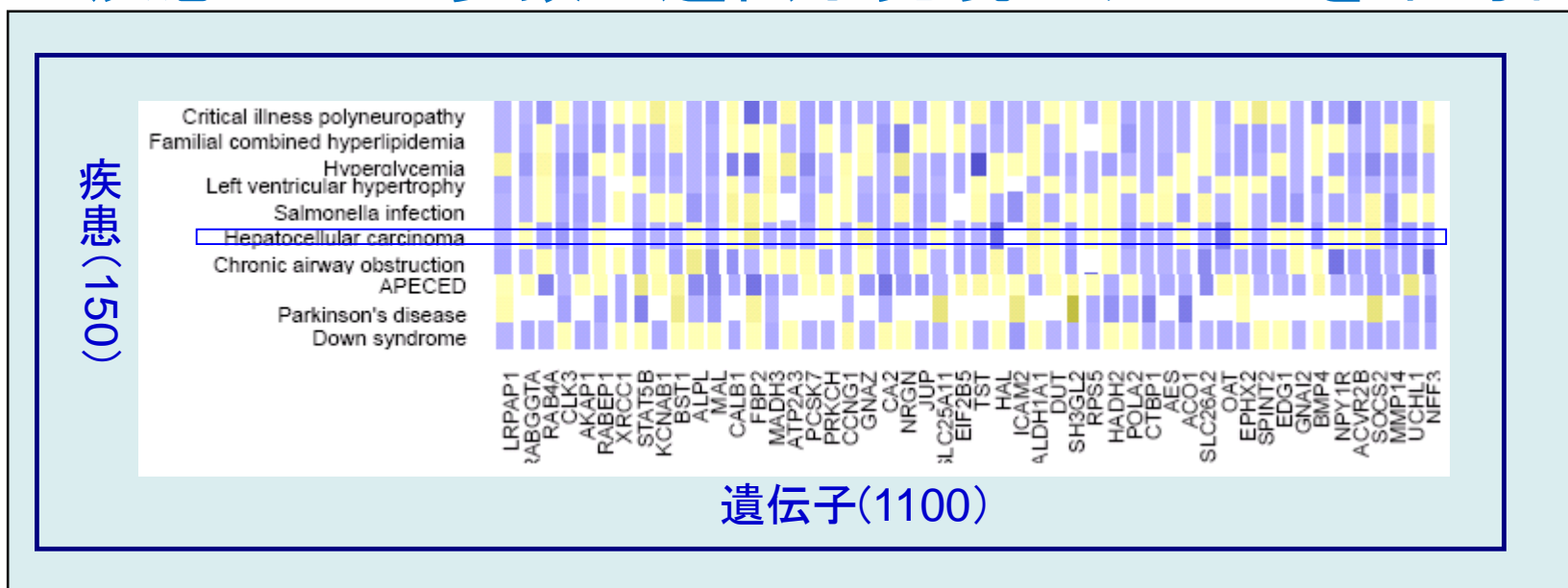
Nodeの径
 その遺伝子を原因にしている疾患の数に比例
 2つ以上の疾患に参与していると明灰色の遺伝子ノード

b Disease Gene Network



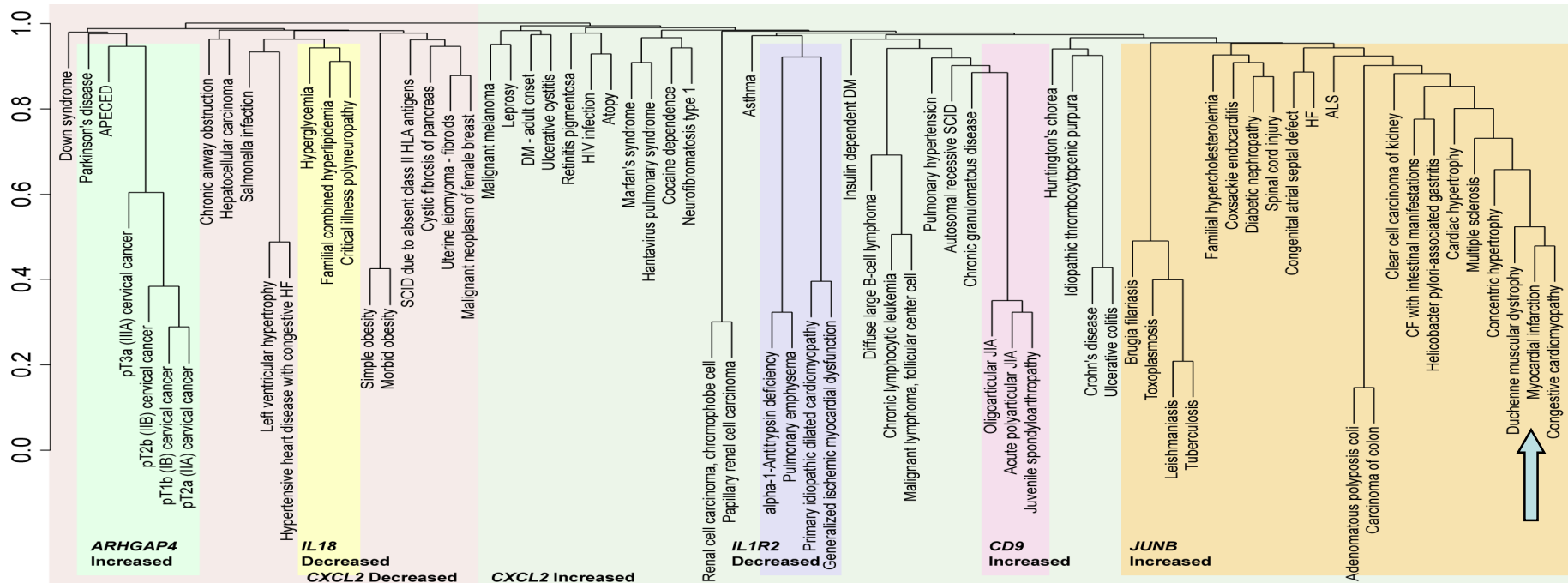
第2世代型 遺伝子発現プロファイ型 GENOMED (A.Butte et al)

- 遺伝子発現DBのGEO (Gene Expression Omnibus) 利用
 - 約20万のサンプル
- 疾患名は注釈文より用語集UMLSを用いて抽出
- 疾患ごとに多数の遺伝子発現パターンを平均化



Gene-Expression Nosology of Medicine

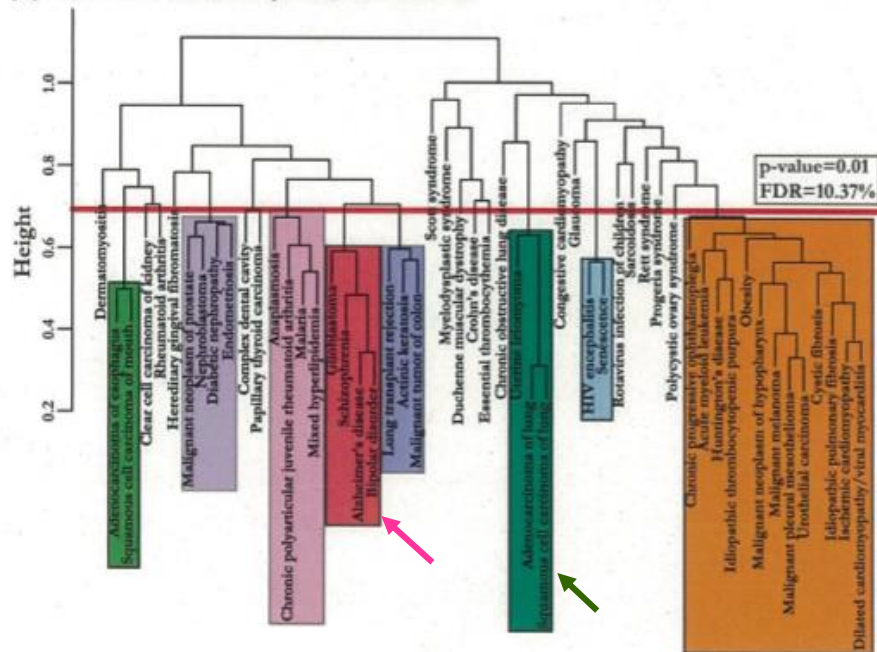
- 疾患を平均遺伝子発現パターンよりクラスター分類
 - 臓器別疾患分類では予想できない疾患間の親近性
 - 分類項目はサイトカインの遺伝子発現と相関
 - 疾患の再体系化に基づいた医薬の repositioning
- さらに656種類の臨床検査を結合した分析
- 心筋梗塞・デュシャンヌ型筋ジストロフィーに近い



Transcriptomeの変化をPPIに投影した 疾患ネットワーク (Butte)

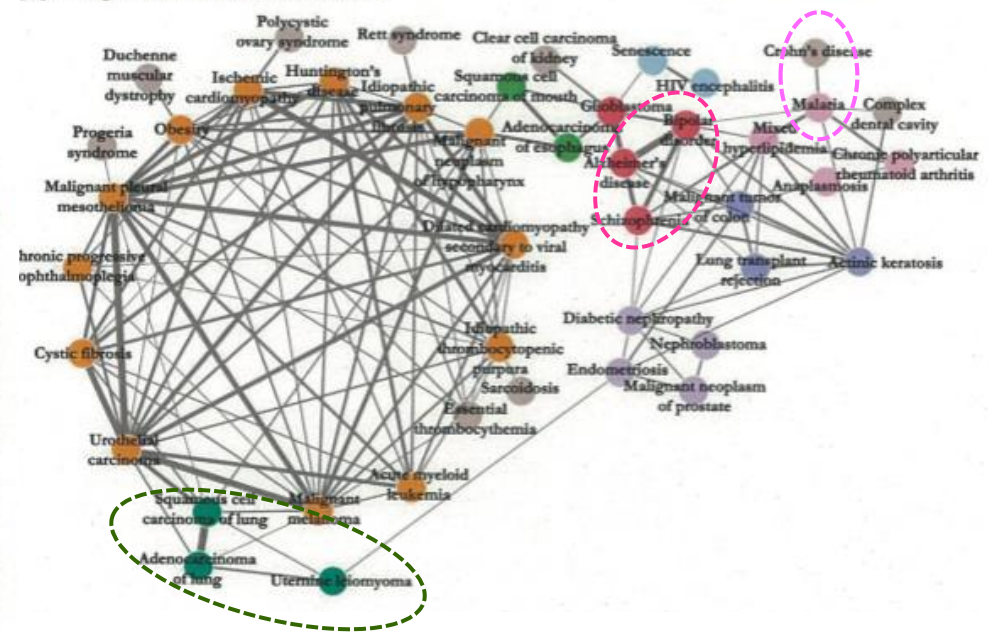
- アルツハイマー症、統合失調症、双極性障害がグループ化
- 子宮筋腫と肺がん、マラリアとクローン病
- 17のがんが1つの群ではない。がんの異質性
- 疾患ネットワーク間の遺伝子共有は高くない (遺伝子外効果)

[A] Hierarchical relationships between diseases



階層的クラスタリング

[B] All significant disease correlations

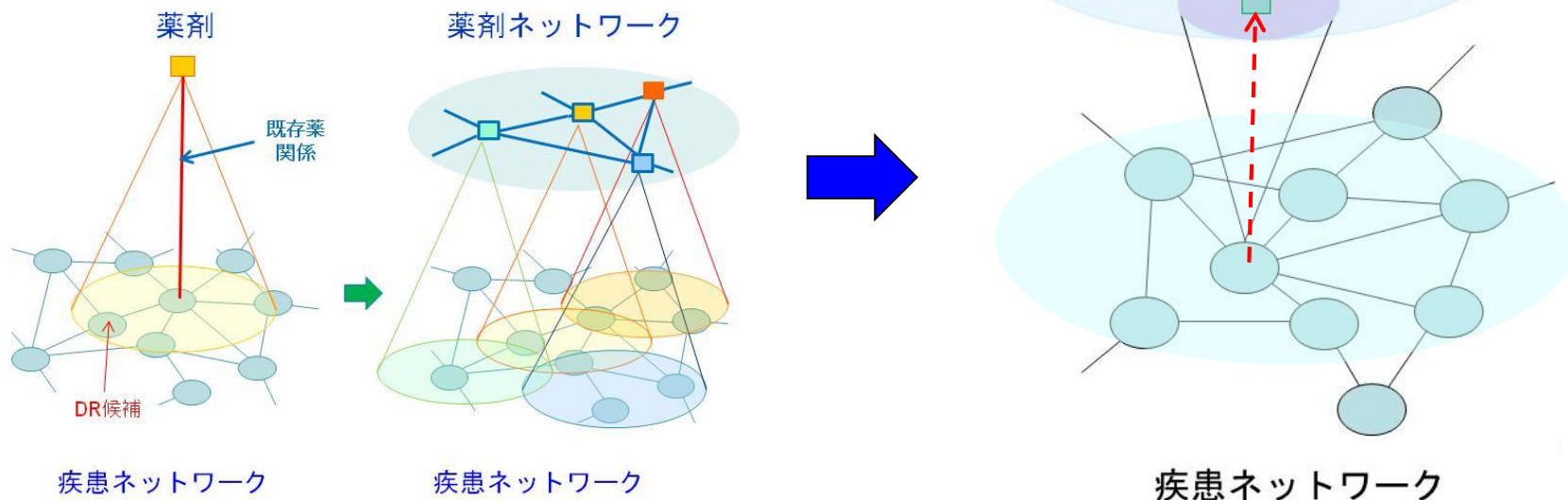


疾患ネットワーク

DRの方法論から創薬方法論へ

- 疾患ネットワークの十全な形成
 - 内在的機序の近親性から疾患ネットワーク
 - 医薬品の有効性・毒性の近傍 Projection
⇒ DRにおける有効性はすでに確立
- 創薬への展開
 - 薬剤階層のネットワークは既に確立
 - 投与時生体反応の近親性だけではなく
 - 化合物の構造的近親性(finnger print) からも作成
 - 疾患から逆投影。創薬の可能性探索
- 疾患ネットワークと薬剤ネットワーク間写像
 - 双方向性・対等性

疾患から薬剤ネットワークへの逆投影
Multi-Topology 双対写像 創薬方法論



ビッグデータ創薬・DR (非学習型アプローチ)

生体分子ネットワーク準拠型

3層の生体・薬剤のネットワーク間の関係図式

薬剤ネットワーク

薬剤Cは疾患Dに薬効

現象

機構

生命システム



疾患ネットワーク

プロファイル比較型
創薬/DR

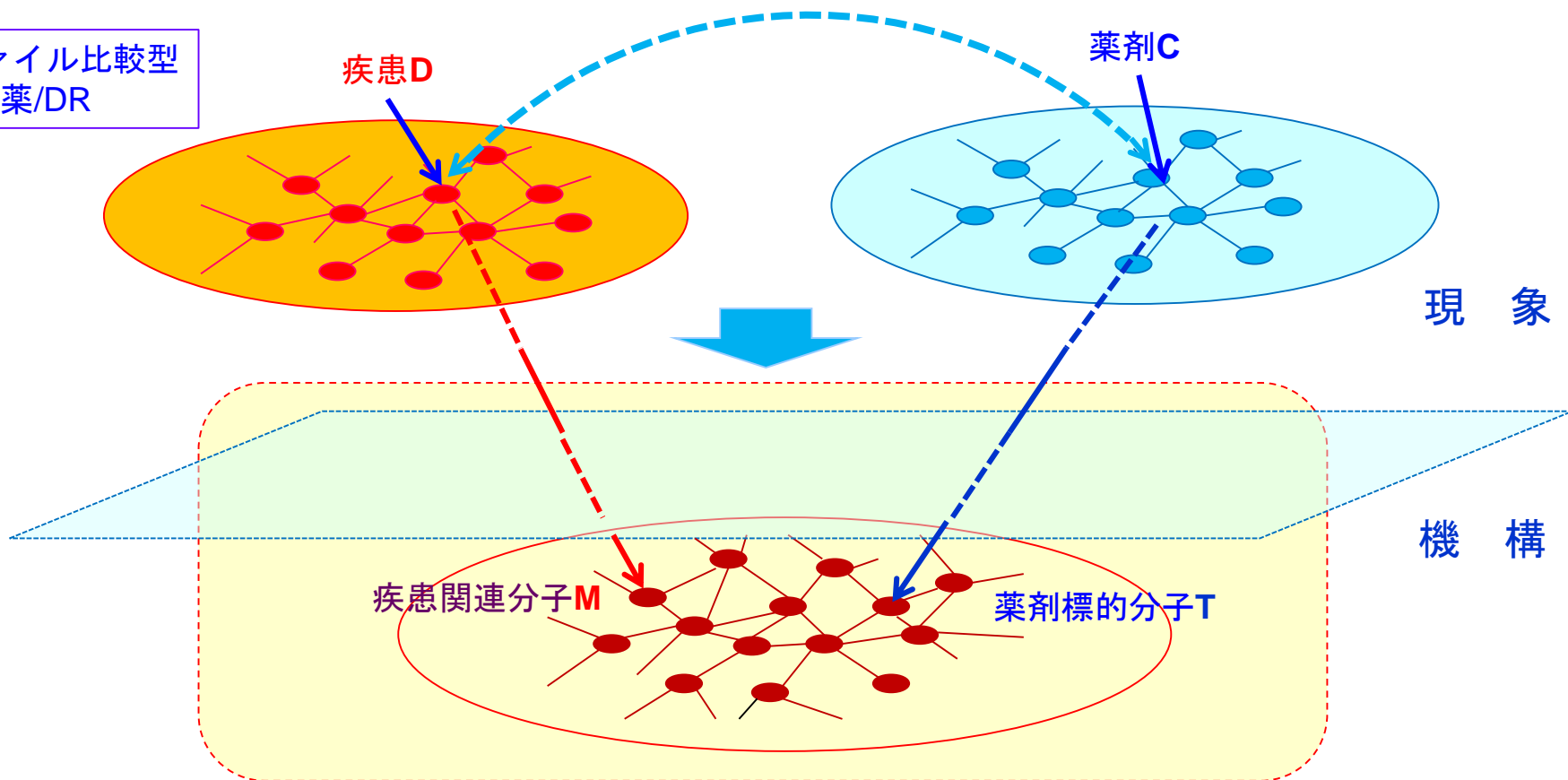
疾患D

薬剤C

疾患関連分子M

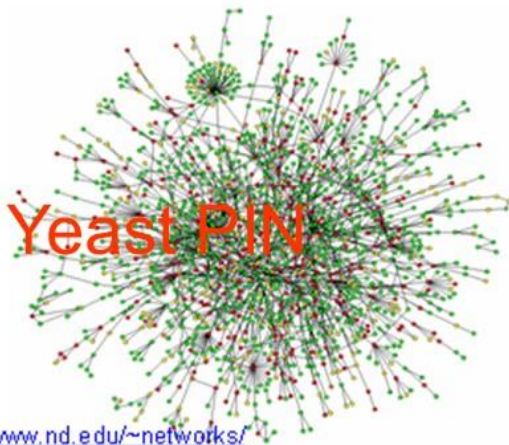
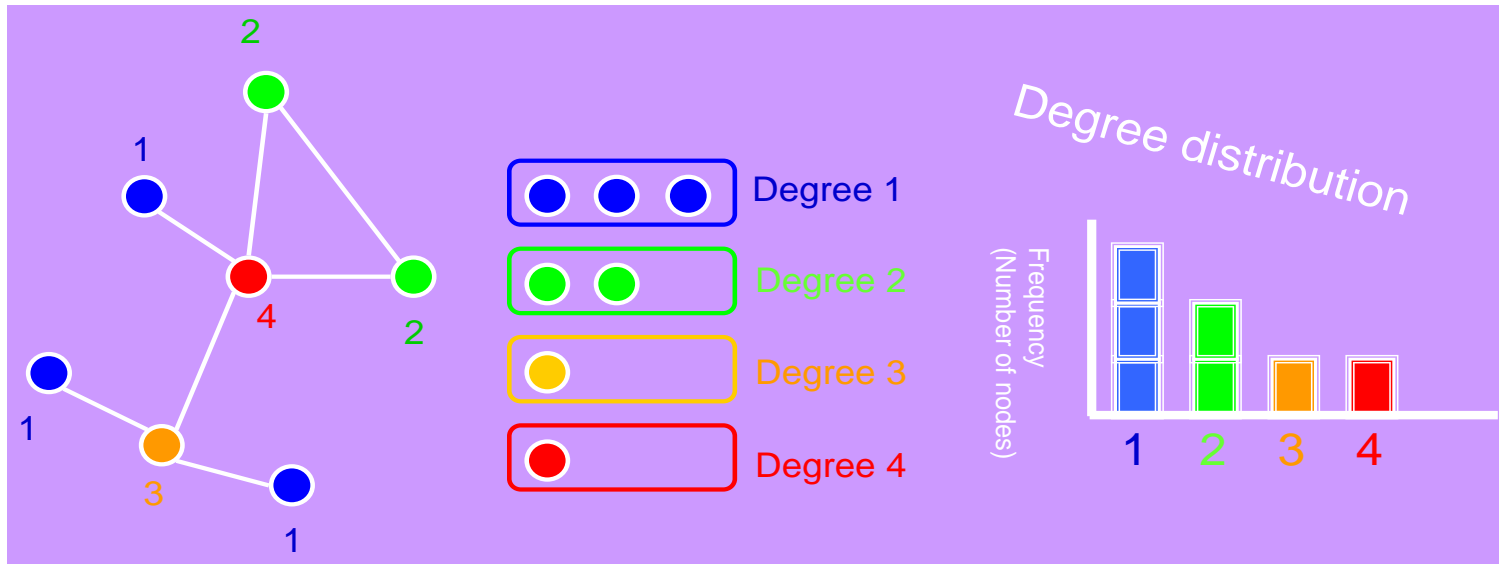
薬剤標的分子T

分子ネットワーク型
創薬/DR

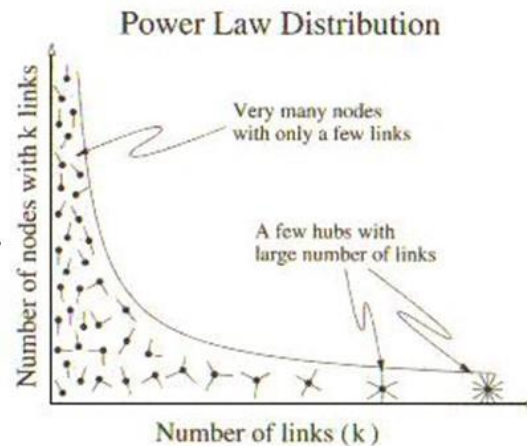


タンパク質相互作用 ネットワークの構造と薬剤標的分子

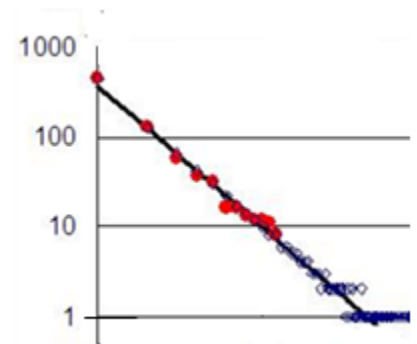
タンパク質相互作用ネットワーク(PIN)では数少ない相互作用が集中したタンパク質(hub)と相互作用が1や2の多数の末端タンパク質(branch)が存在する



<http://www.nd.edu/~networks/>

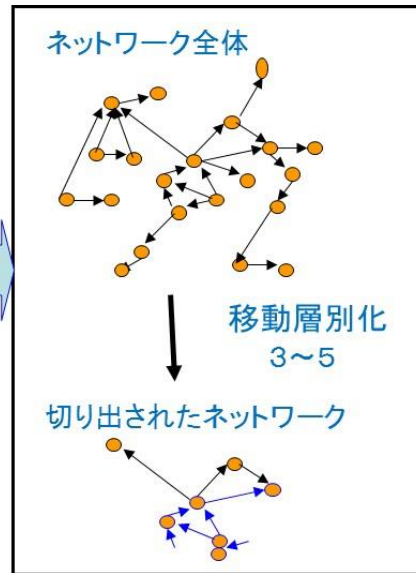
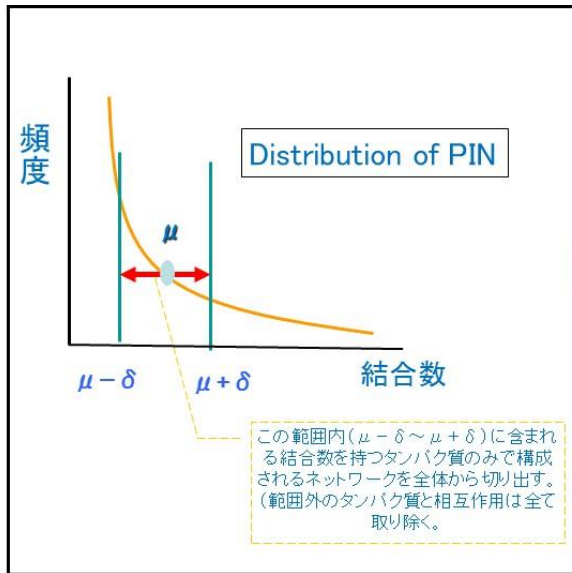


<http://www.macs.hw.ac.uk/~pdw/topology/ScaleFree.html>

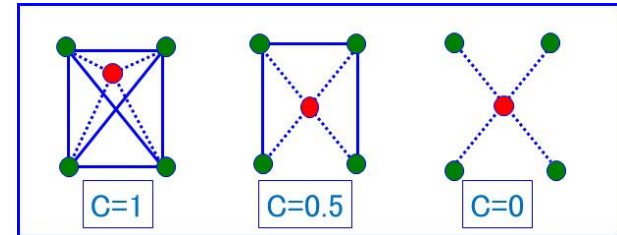


Log-log変換で直線

結合次数ごとの部分ネットワーク構造の結合密度の解析



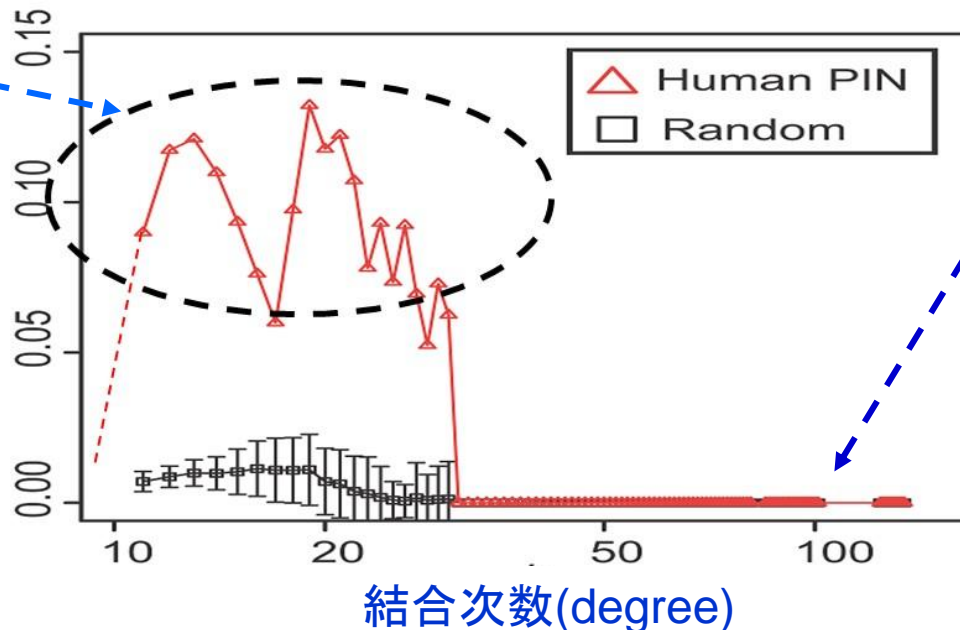
クラスター係数



Hase, T., Tanaka, H et.al (2009)
Structures of protein protein interaction network and their implications on drug design. *PLoS Compt Biol.* 5(10):

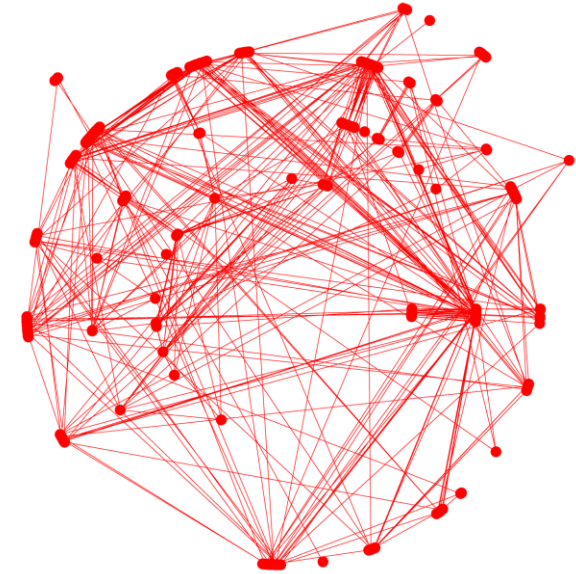
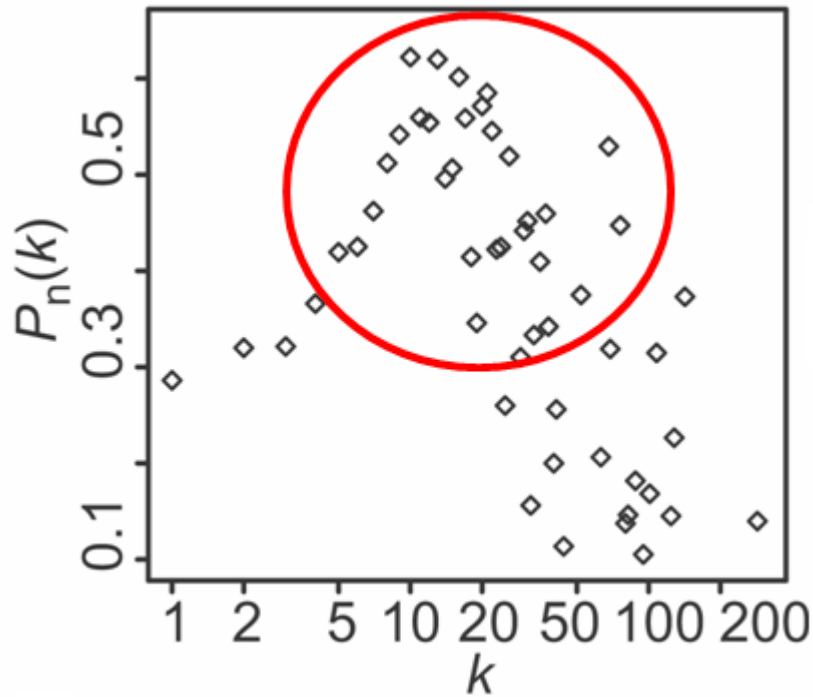
中程度の次数 (7~42) を持つタンパク質は多数の密なモジュールを構成

クラスター係数



高い次数を持つノード(スーパーハブ)はお互いに密に結合しない

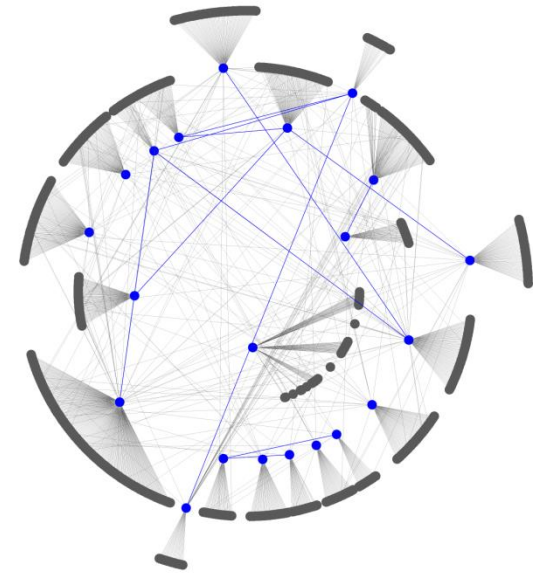
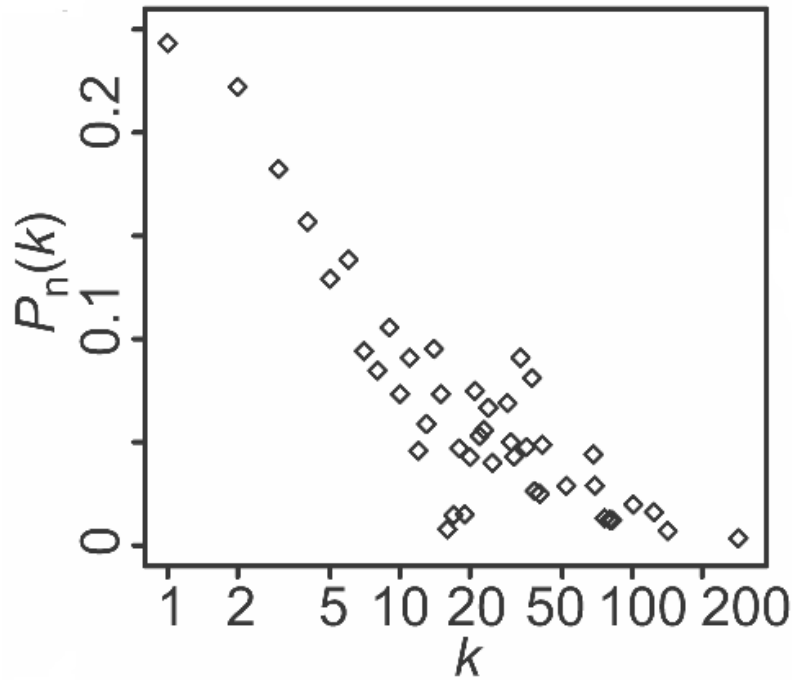
中層は互いに相互作用する



$P_n(k)$ k -次数のノードのリンクが、中間層の次数のノードへ結合している確率

中程度次数のノード間ではPINのバックボーンを構成している。

ハブ(高層) は低層と相互作用する

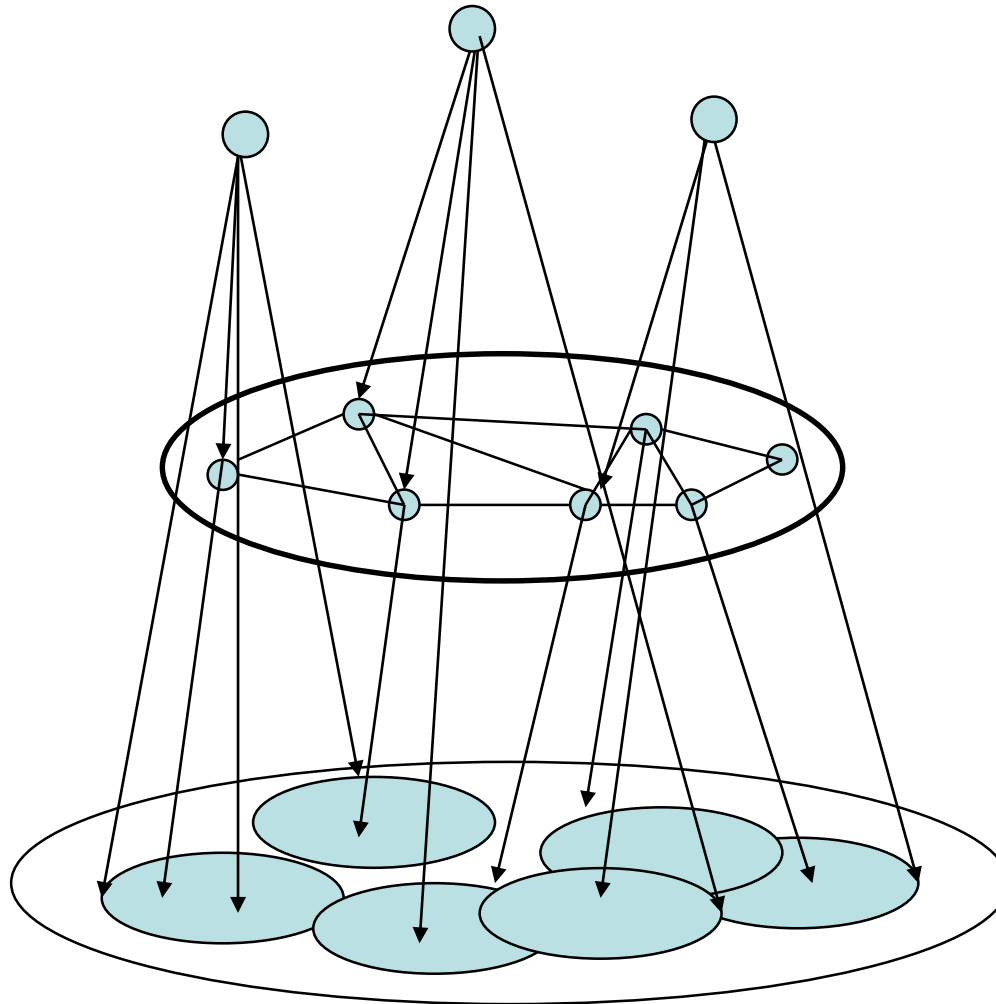


$P_n(k)$ k -度数 のノードのリンクが、高層の度数のノードへ結合している確率

高層の度数のハブが、低層の度数のノードに結合し、ハブ間の結合は抑えられている。

タンパク質相互作用から見られる

生命情報ネットワークの構造



高層
高次数 ハブ
次数
> 31 ヒト
> 39 酵母

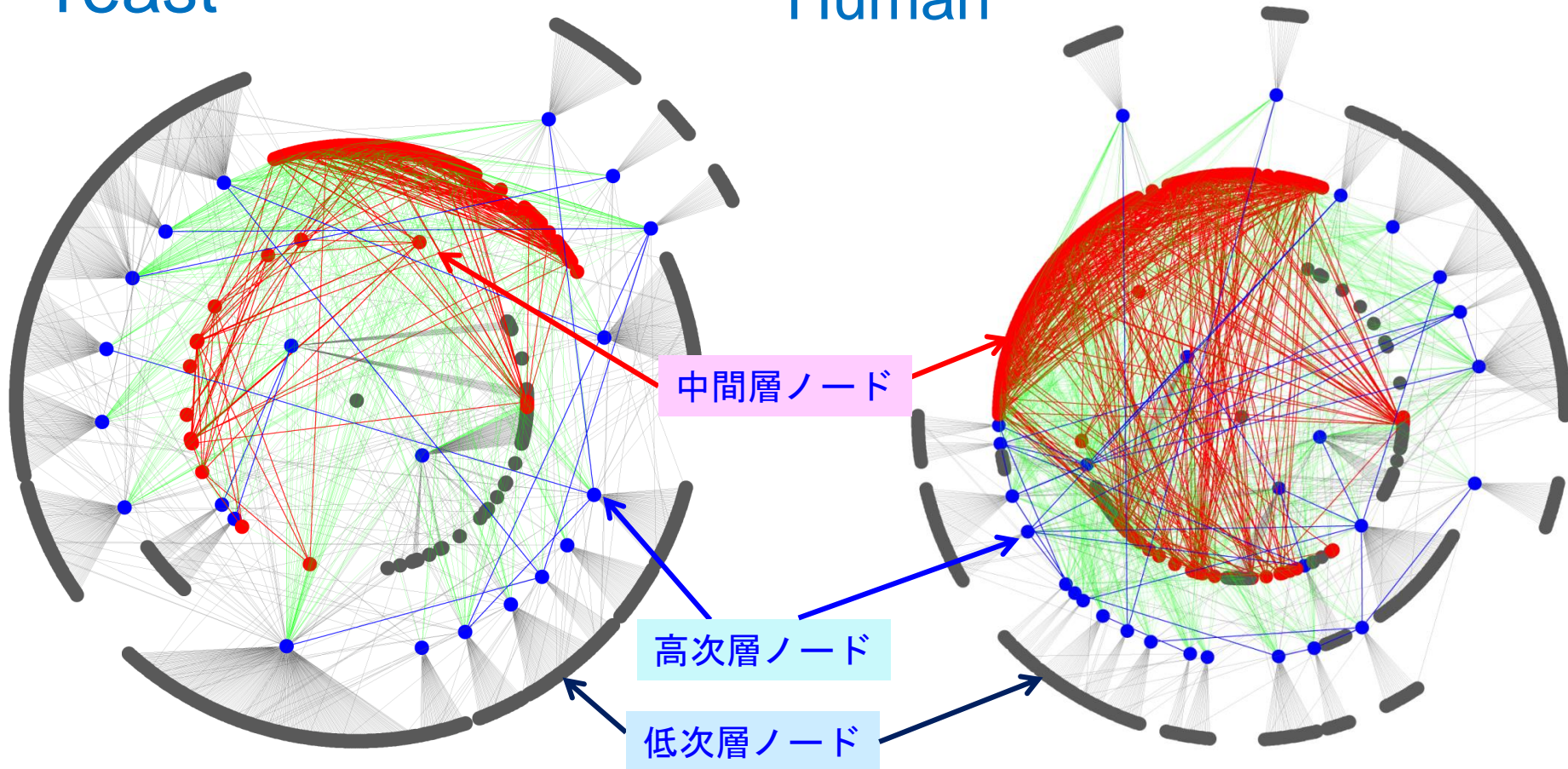
中間層
中程度次数
次数
6 ~ 30 ヒト
6 ~ 38 酵母

低層
低次数 ブランチ
次数 < 6

タンパク質相互作用ネットワークの Cloud Topology (3環トポロジー)

Yeast

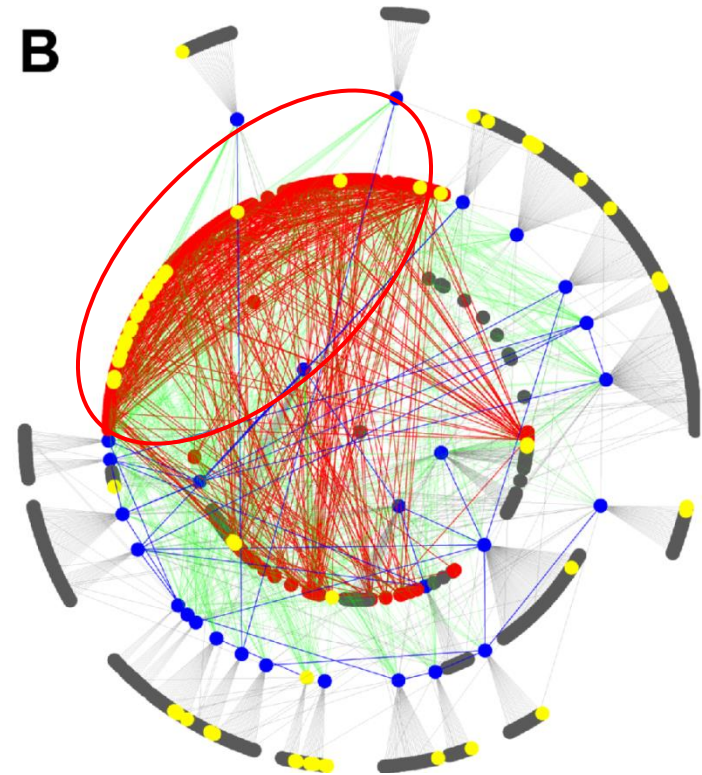
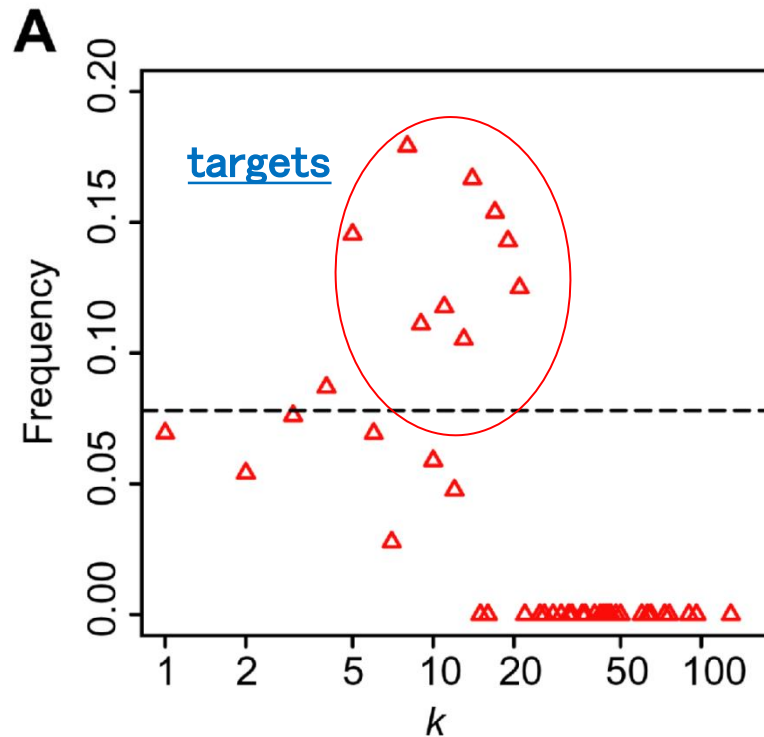
Human



中間層の次数ノードは PPI バックボーンを形成する

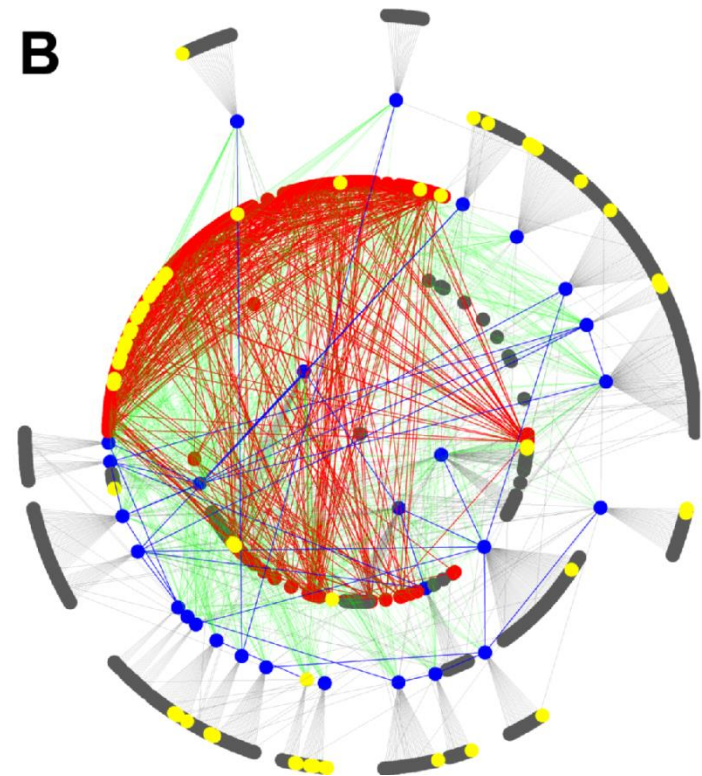
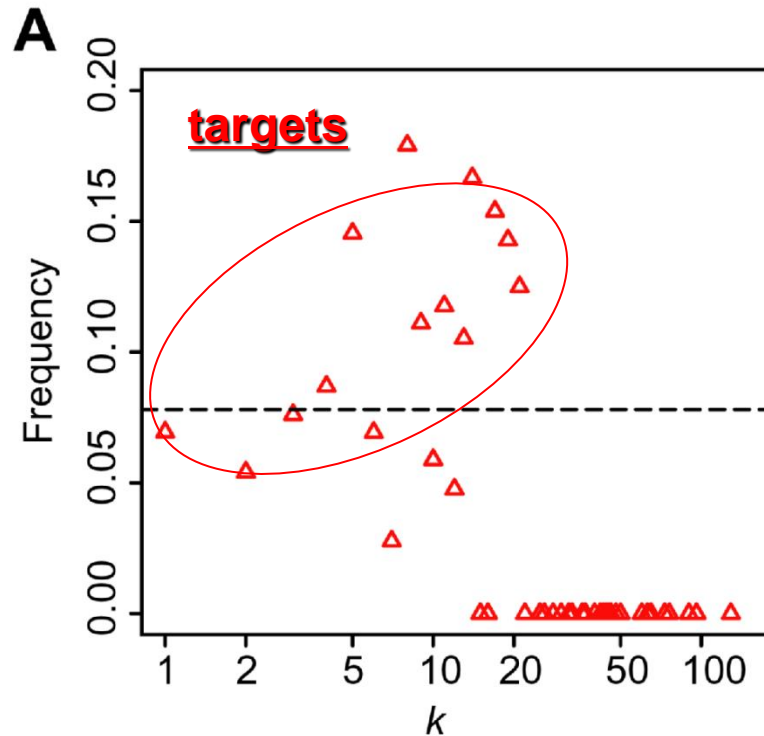
灰色, 赤, 青は、それぞれ低層、中層、高層の次数のノードをそれぞれ表す。

薬剤標的分子と結合度数



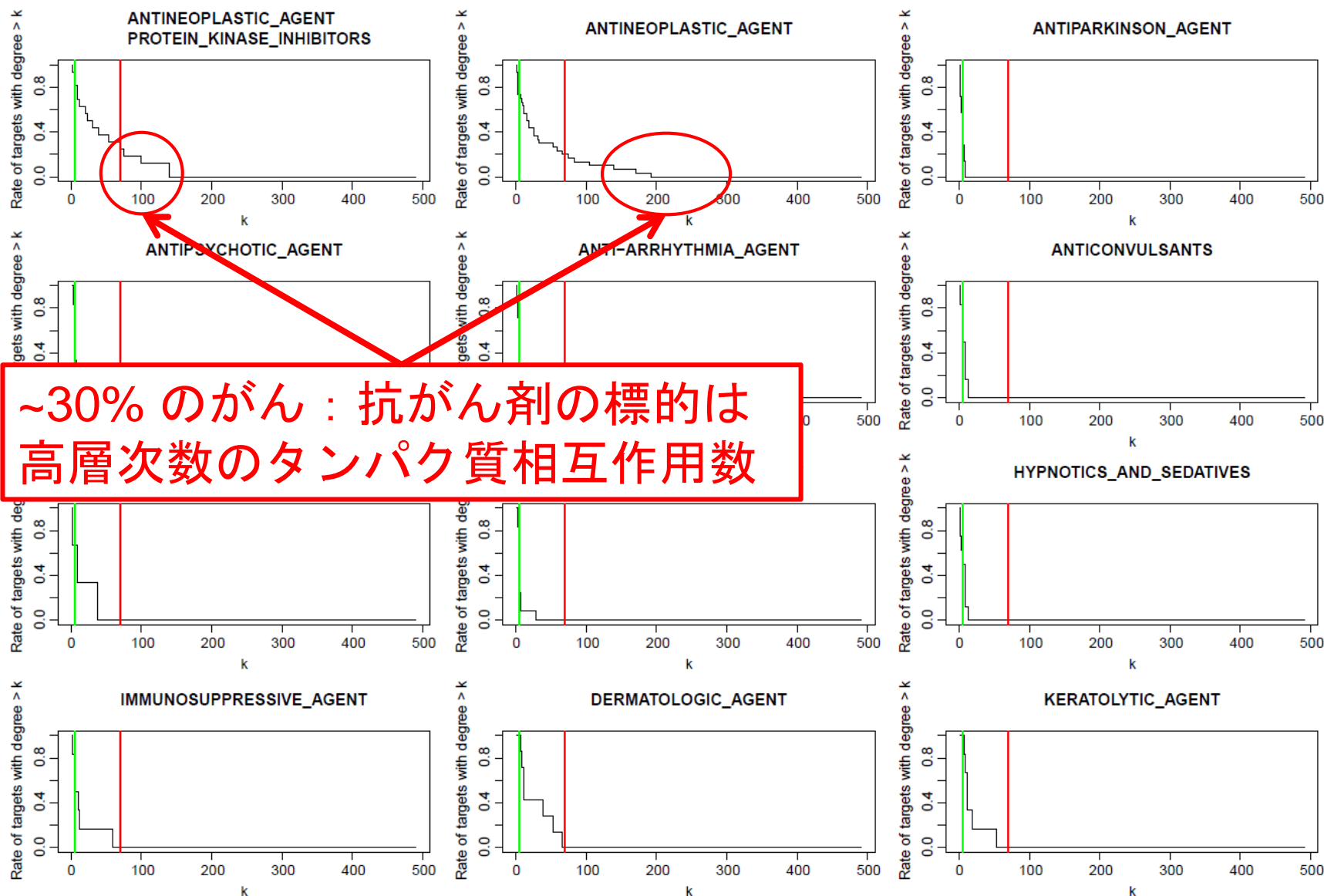
中層レベルのノードは治療薬として最適な標的である。それゆえ、多くの市場にある薬剤標的は、ヒトのバックボーンタンパク質に集中している

薬剤標的分子と結合度数

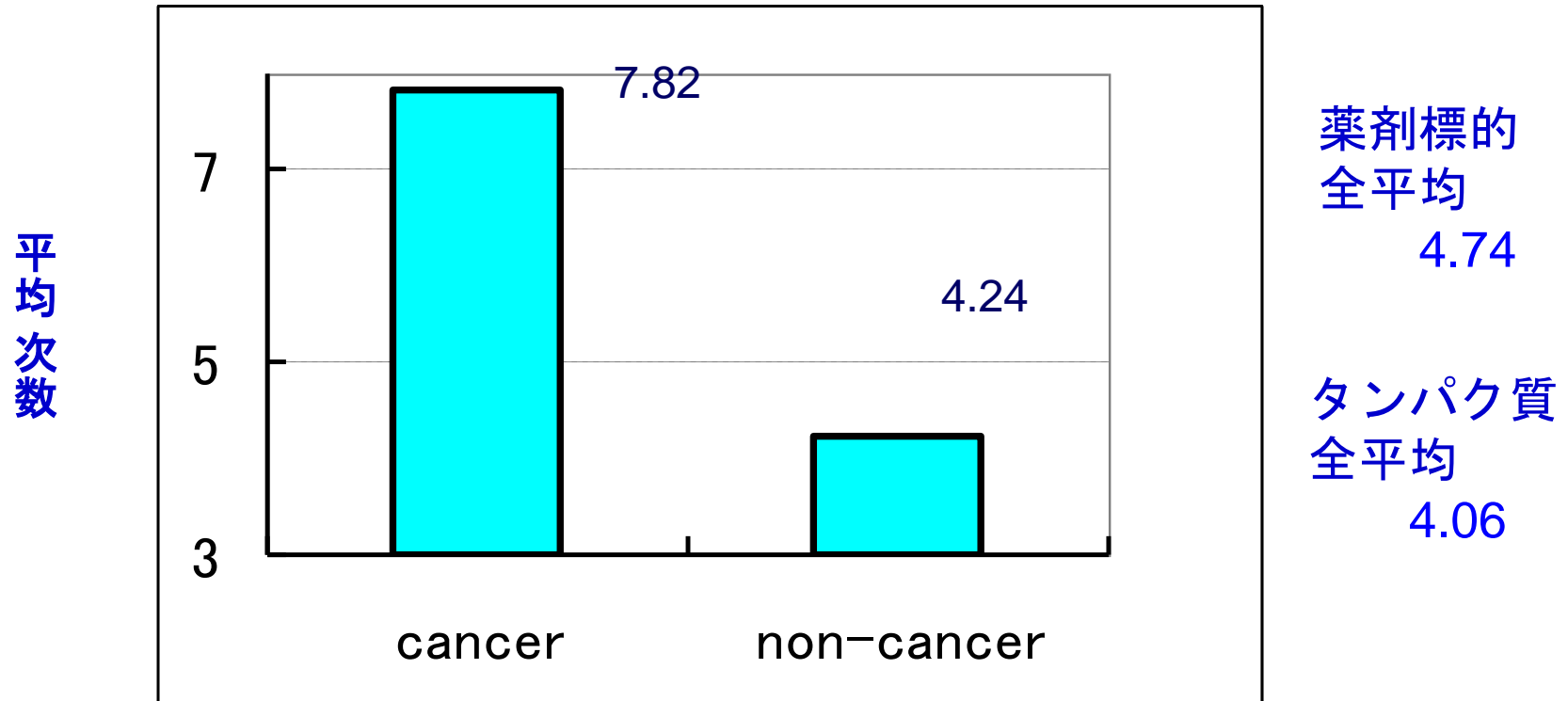


中間層の次数のノードは治療薬の標的として最適であるが
低層の次数のノードにも薬剤標的分子が存在する

がん疾患遺伝子は高層次数ハブのタンパク質が多い

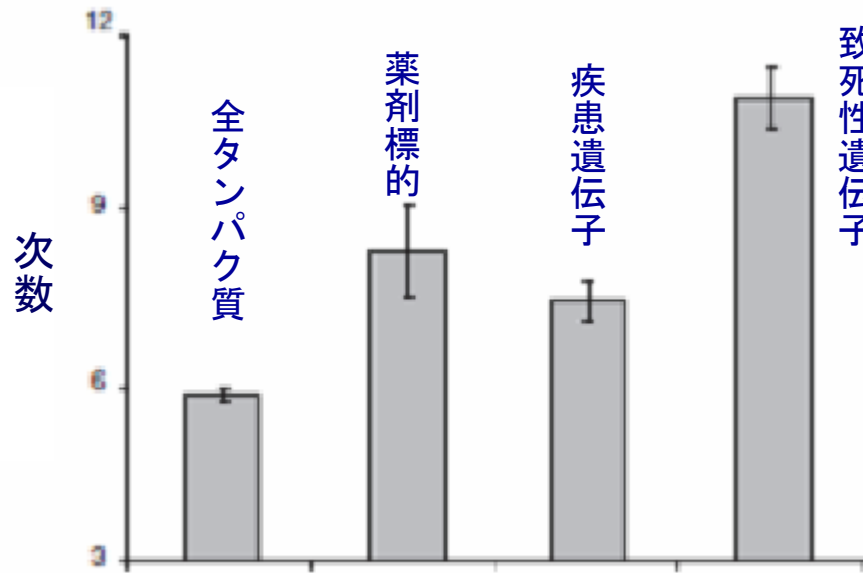


薬剤標的分子と結合次数



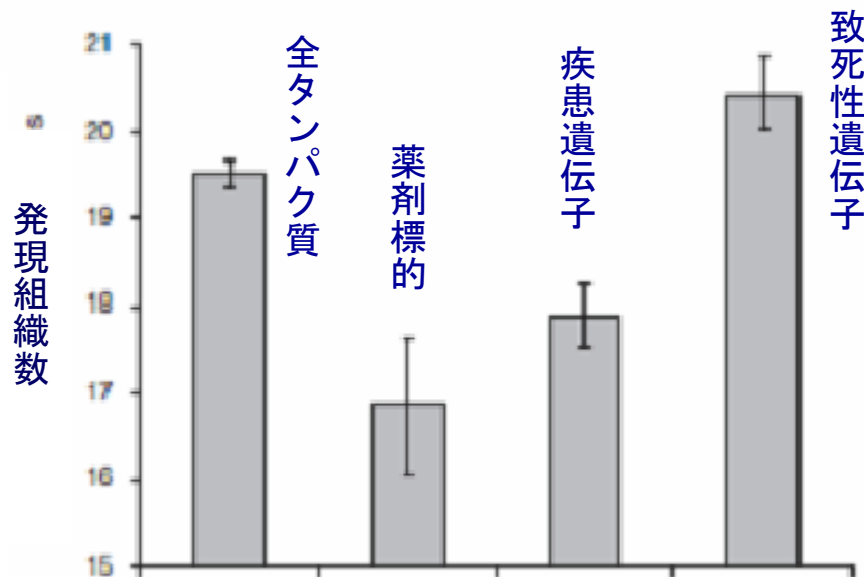
抗がん剤 ($P=0.01$)の標的分子は平均的に次数が高い。
抗がん剤がより厳しい副作用を起こす理由である。

薬剤標的分子と結合次数



結合次数

薬剤標的タンパク質
致死のタンパク質
疾患関連遺伝子タンパク質



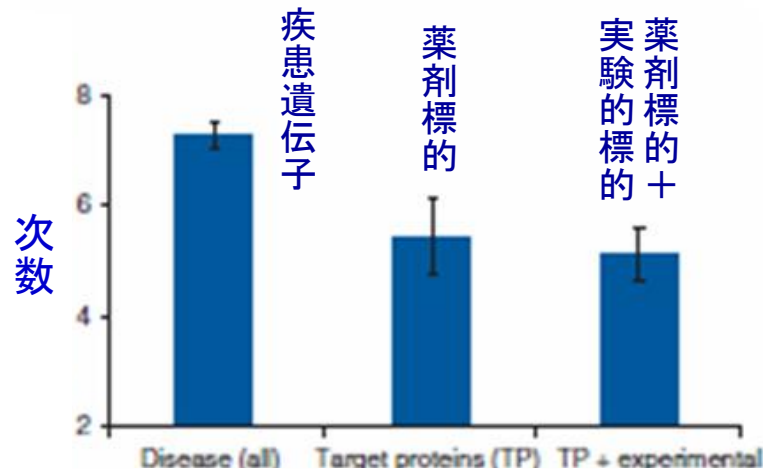
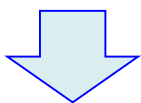
発現組織数

薬剤標的タンパク質
致死のタンパク質
疾患関連遺伝子タンパク質

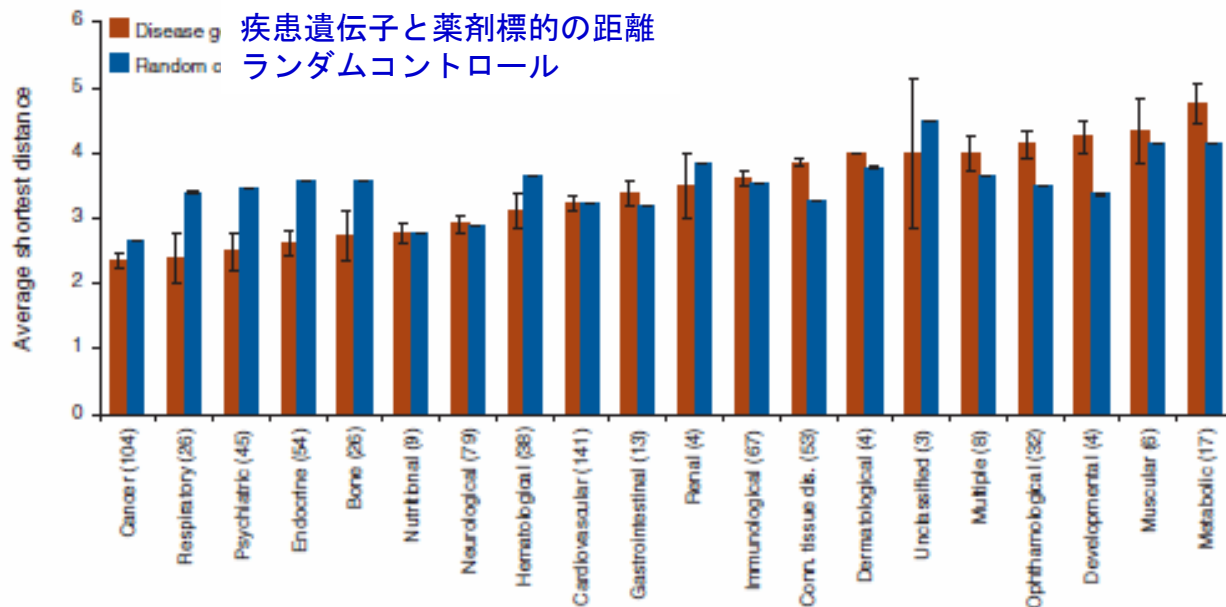
(Yıldırım M A, et al, NATURE Biotechnology 2007)

標的タンパク質と疾患遺伝子の距離

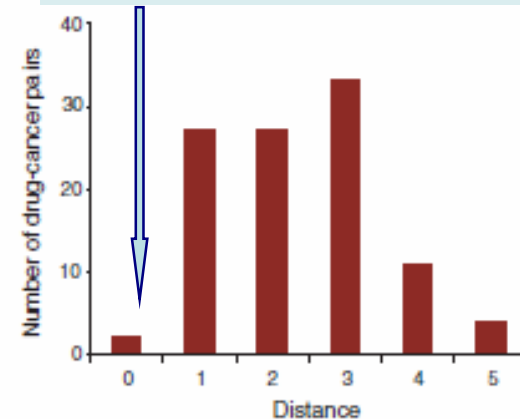
薬剤標的タンパク質と疾患関連タンパク質の間の距離：**2~4リンク**



Yildirim M A, et al, NATURE Biotechnology 2009



抗がん剤の場合
疾患遺伝子と距離0の標的

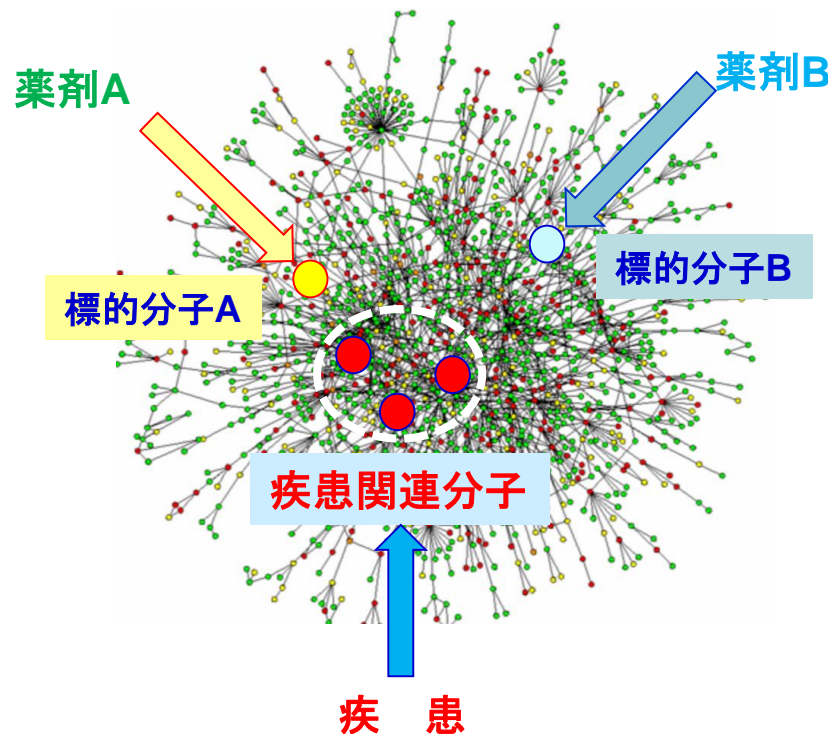


抗がん剤の標的分子と疾患遺伝子の間に距離

タンパク質相互作用ネットワークを 基盤にした計算創薬/DR

標的分子や疾患要因分子の タンパク質相互作用ネットワーク (PPIN)

- 薬剤ネットワークと疾患ネットワークを媒介する第3の生体ネットワーク
- タンパク質相互作用ネットワーク (PPIN) での創薬/DR戦略
- PPIネットワーク場を基礎にして距離 (類似性) を検討
- **薬 剤** : 薬剤の**標的分子** (タンパク質) によって PPI場と繋がる
- **疾 患** : 疾患特異的発現遺伝子を**疾患要因分子** (タンパク質) へ翻訳、
- PPIN場内での**薬剤標的分子**と**疾患の「代理人(疾患遺伝子)」**の**距離・親近性**を基準に、**薬理作用のインパクト**力を評価



タンパク質相互作用
ネットワーク (PPIN)

PPIの基づくDR（肺腺癌の例）

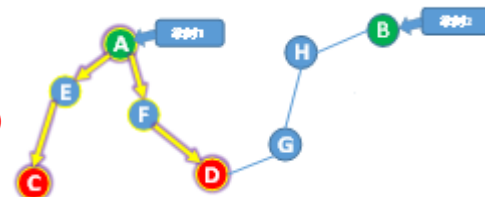
- **Interactome**(タンパク質相互作用)ネットワーク (Sun, 2016)

- **HPRD** (Human Protein Reference Database)

- 37,070 PPI, 9465 タンパク質

- **STRINGS** (Search Tool for the Retrieval of INteracting Genes/proteins)

- 184 M PPI, 9,643,763タンパク質 --- 個々に計算



- **薬剤⇒標的分子** : **DrugBank**

- 7,759 薬剤、4300タンパク質

- 12,604 の薬剤-標的分子組 (4,452薬剤, 1,617タンパク質)

- **疾患遺伝子の差別的遺伝子発現データ (DEG)**

- **TCGA** (The Cancer Genome Atlas)より差別的発現遺伝子を同定

- 445 肺腺癌例, 19 正常例, 疾患遺伝子 FC >2.0 or <0.5, FDR<0.01, **927** 差別的発現遺伝子

- **薬剤の疾患遺伝子への影響力 評価IPS** (Impact power score)

- **薬剤の標的分子と疾患遺伝子の間のネットワーク距離の総合評価**

- 「再出発ありランダム歩行RWR」でネットワーク距離を評価

- 標的分子からランダム歩行を繰り返す (出発点から再出発あり)

- s時点後, 疾患遺伝子のノードにどれだけの確率で滞在しているかを**IPS**とする

- 一定の時間が過ぎると、定常状態になり、歩行で滞在確率分布は変化しない。
定常状態での疾患遺伝子ノードに滞在している確率の総和が薬剤の評価になる

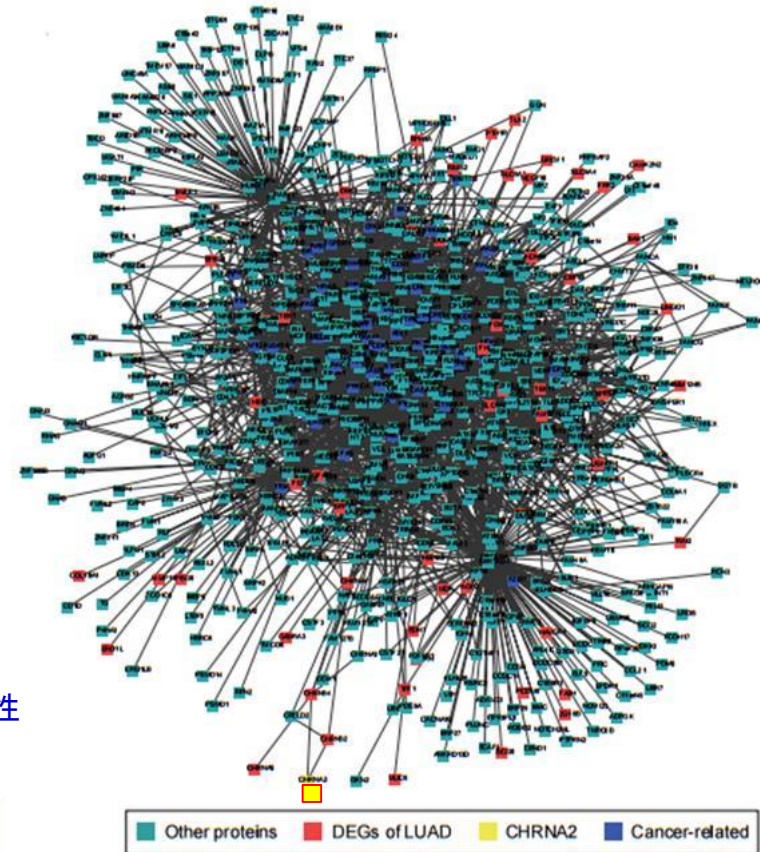
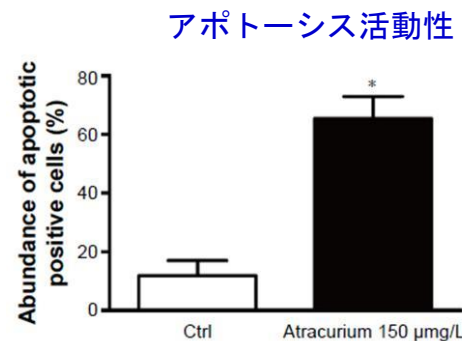
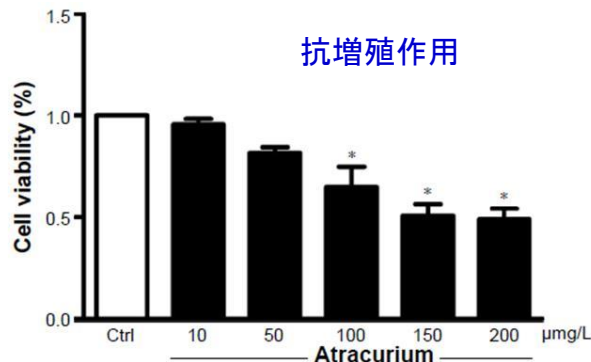
$$\mathbf{P}^{s+1} = (1-\gamma)\mathbf{M}\mathbf{P}^s + \gamma\mathbf{P}^0$$

\mathbf{P}^s : 時点sでの各ノードでの滞在確率 \mathbf{M} : 各ノードへの遷移確率 γ : 再出発確率

Interactome DR 結果の検証

Drug ID	Drug name	Target	Score	Rank
DB00416	Metocurine Iodide	CHRNA2	0.966581	1
DB00565	Cisatracurium besylate	CHRNA2	0.966581	1
DB00732	Atracurium	CHRNA2	0.966581	1
DB00657	Mecamylamine	CHRNA2	0.966581	1
DB02457	Undecyl-phosphinic acid butyl ester	LIPF	0.953846	5

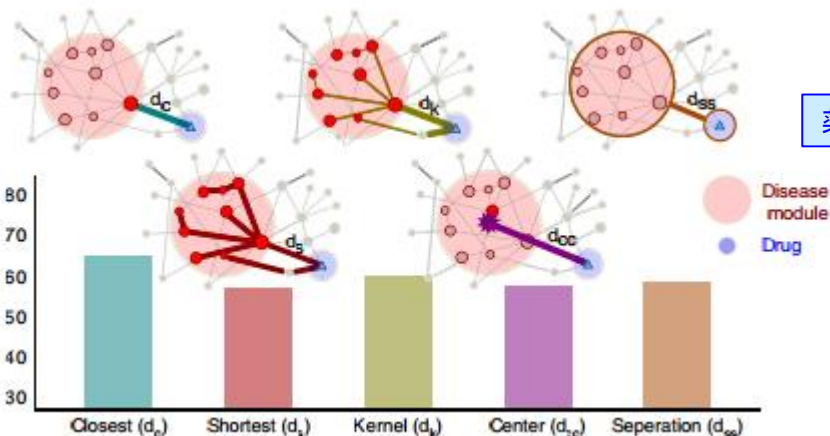
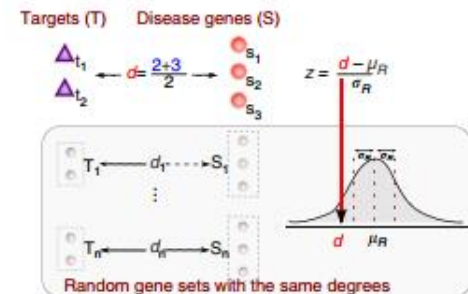
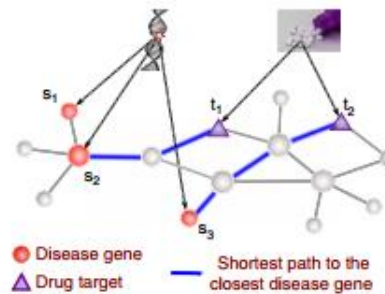
- HPRDとSTRINGSの両方のPPINのランダム歩行でtop5%で共通な145薬剤を同定
- 最高スコアを挙げたAtractiumを選択
- 薬剤標的はCHRNA2(Cholinergic Receptor Nicotinic Alpha 2)でアポトーシス経路である
- 培養細胞A549 (ヒト肺胞基底上皮腺癌細胞) の抗増殖作用を確認



タンパク質相互作用ネットワークでの 近接性によるDR

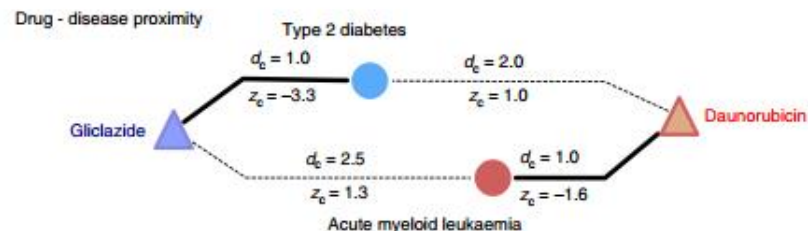
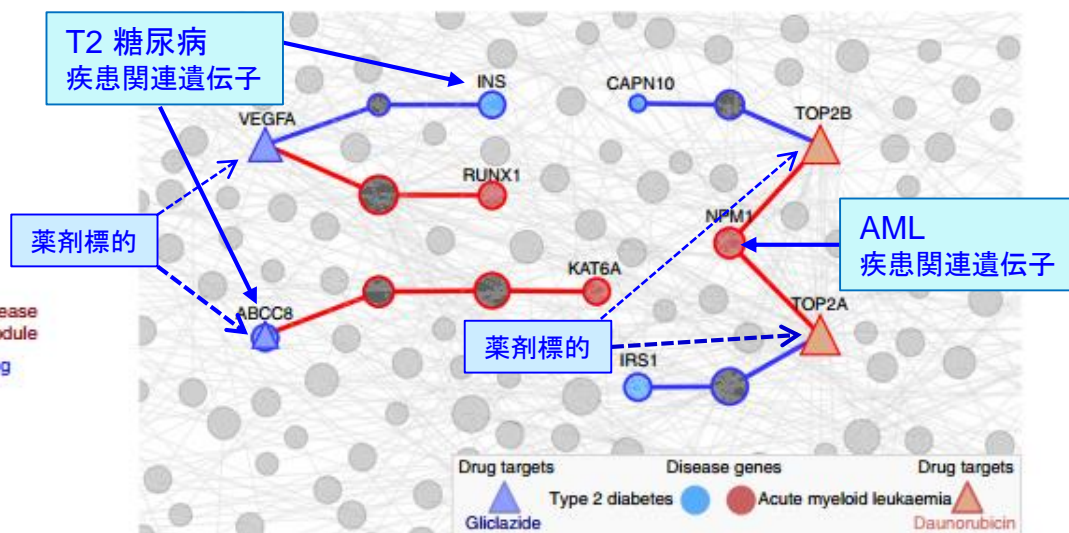
相対近接指標 d_c :

- ①最近接の疾病関連分子との最短経路長の平均
- ②同じサイズで度数の分布より近接指標を計算して規格化 $\Rightarrow z$ スコア
($z < -0.15 \Rightarrow$ 近接)
- ②様々な近接指標の中ではclosest measure d_c が一番薬効を予測する



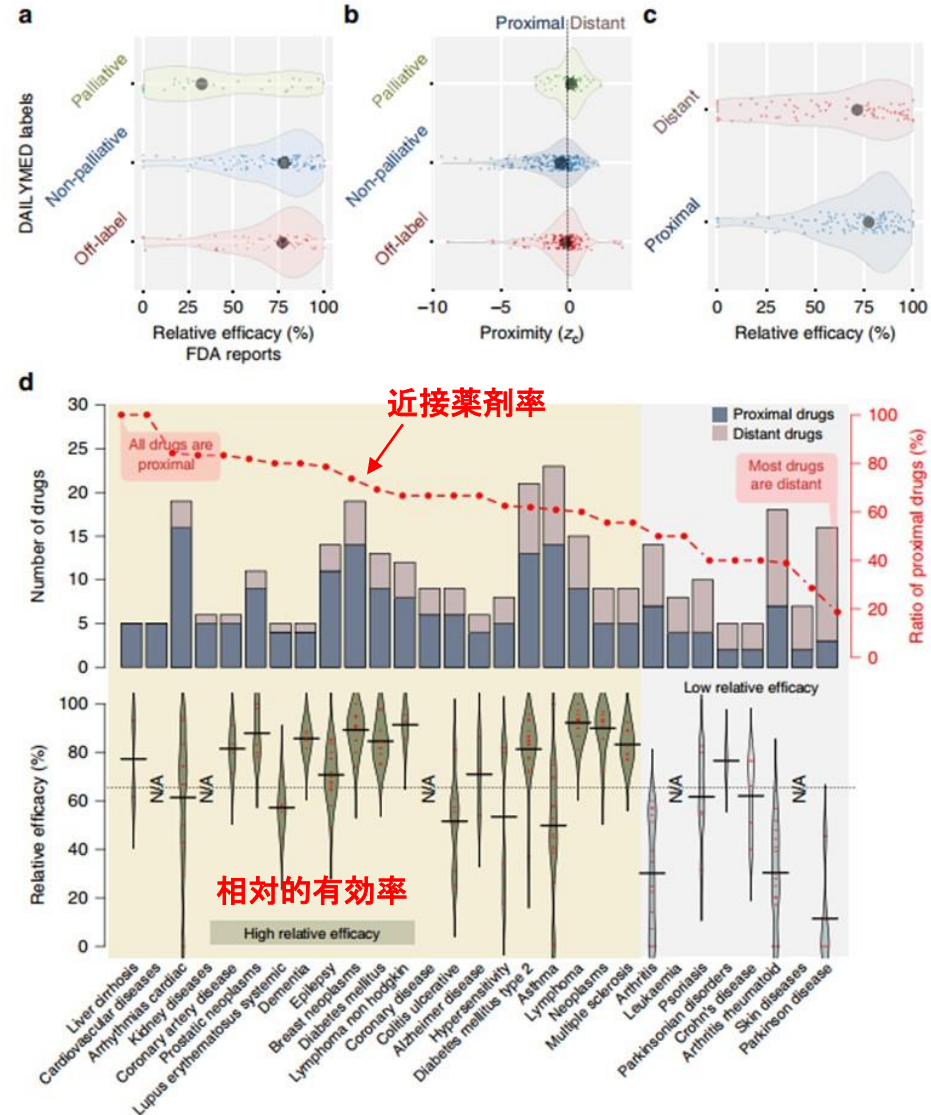
大半の薬剤は標的と疾患関連分子
2リンク離れている

(Gunev, Barabasi, 2016, Nat. Com)



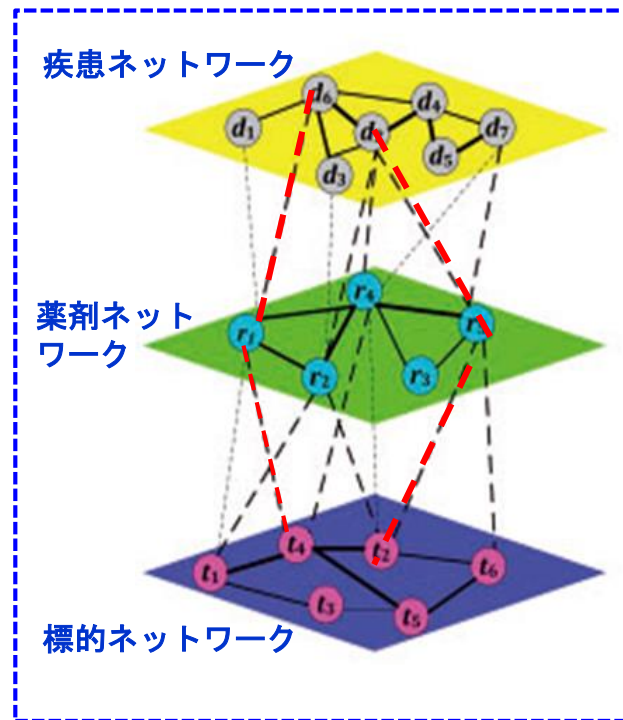
相対近接性による薬効予測

- 疾患モジュールの内部/近接に標的分子を持つ必要がある
- これまでの研究では疾患関連分子と標的分子の距離が大
 - 対症療法・緩和療法：疾患原因ではなく症状を標的としている
 - 標的分子が疾患関連分子の数は少ない (402対のうち62)
- 既成の薬は疾患と近接的である
- 緩和療法は遠隔的である
- Off-labelは緩和より近接的である
- 近接薬剤の治験の頻度は高い
- 薬剤は選択的であるが排他的ではない
- 相対的有効性と近接指標は相関する
- 平均の標的分子の数は3.5個である



3階層生命ネットワークでの創薬/DR

- 3階層の生体ネットワーク
 - 疾患ネットワーク：網羅的分子による内在的機序
 - 薬剤ネットワーク：化学構造によってネットワーク
 - 標的ネットワーク：薬剤と標的（DrugBank参照）
- 各層のネットワーク内結合
 - 稠密に自己完結的に構築可能
- 各層ネットワーク間のリンク
 - 成功した<疾患-薬剤>の事実の根拠のみ
 - 階層間はスパースな結合である



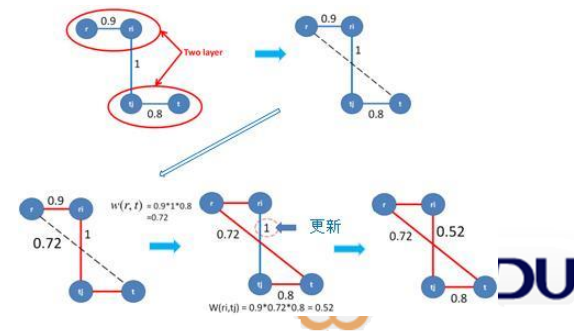
(Wang et al. 2014)

創薬/DRとは

未発見の階層間リンクを
既存の階層間リンクの事実と
各層のネットワークから推測

Wang et al. 2014は

- 階層間リンク（事実）と各階層内のリンクより階層間のリンクの強さを計算する方法を提案している



異質 ネットワーク 創薬/DR

(Wang et al. 2014)

3層ネットワーク構成

- 疾患ネットワーク (d_i)
- 薬剤ネットワーク (r_i)
- 標的ネットワーク (t_i)

各ネットワークで距離定義

- 疾患ネット：MeSHの共通項数
- 薬剤ネット：Tanimotoスコア
- 標的ネット：Smith-Waterman法

結合係数 $w(i,j)$ 更新法

$$w(d, r) = \sum_{d_i \in D} \sum_{r_j \in R} w(d, d_i) \times w(d_i, r_j) \times w(r, r_j)$$

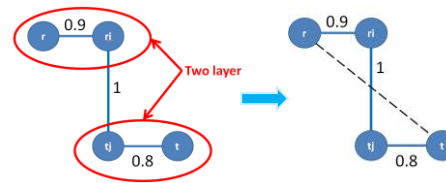
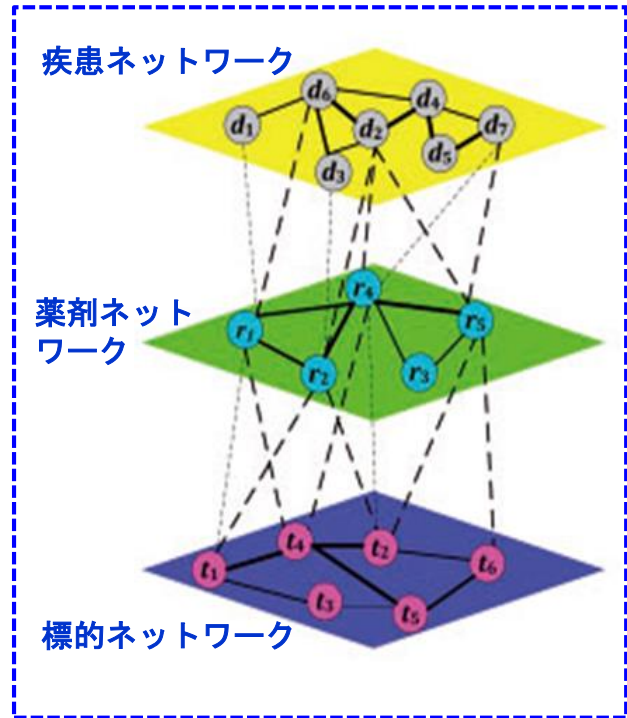
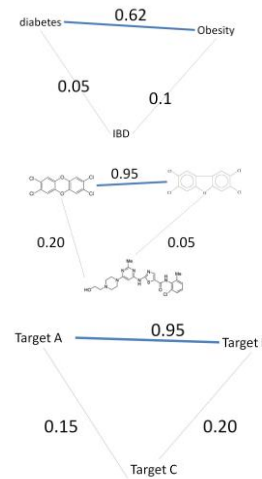
$$w(d, t) = \sum_{r_i \in R} \sum_{t_j \in T} w(d, r_i) \times w(r_i, r_j) \times w(r_j, t)$$

$$w(d, r) = \sum_{t_i \in T} \sum_{t_j \in T} w(d, t_i) \times w(t_i, t_j) \times w(t_j, r)$$

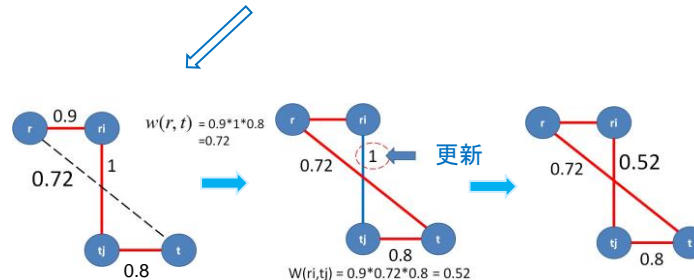
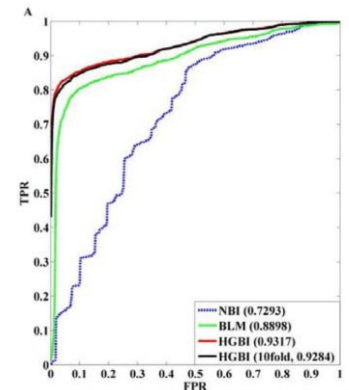
結合係数更新のマトリックス表示

$$W_{dr}^{k+1} = \alpha W_{dr}^k \times (W_{rr} \times W_{rt}^k \times W_{tt} \times W_{rt}^T) + (1 - \alpha) W_{dr}^0$$

$$W_{rt}^{k+1} = \alpha (W_{dr}^k \times W_{dd} \times W_{dr}^k \times W_{rr}) \times W_{rt}^k + (1 - \alpha) W_{rt}^0$$

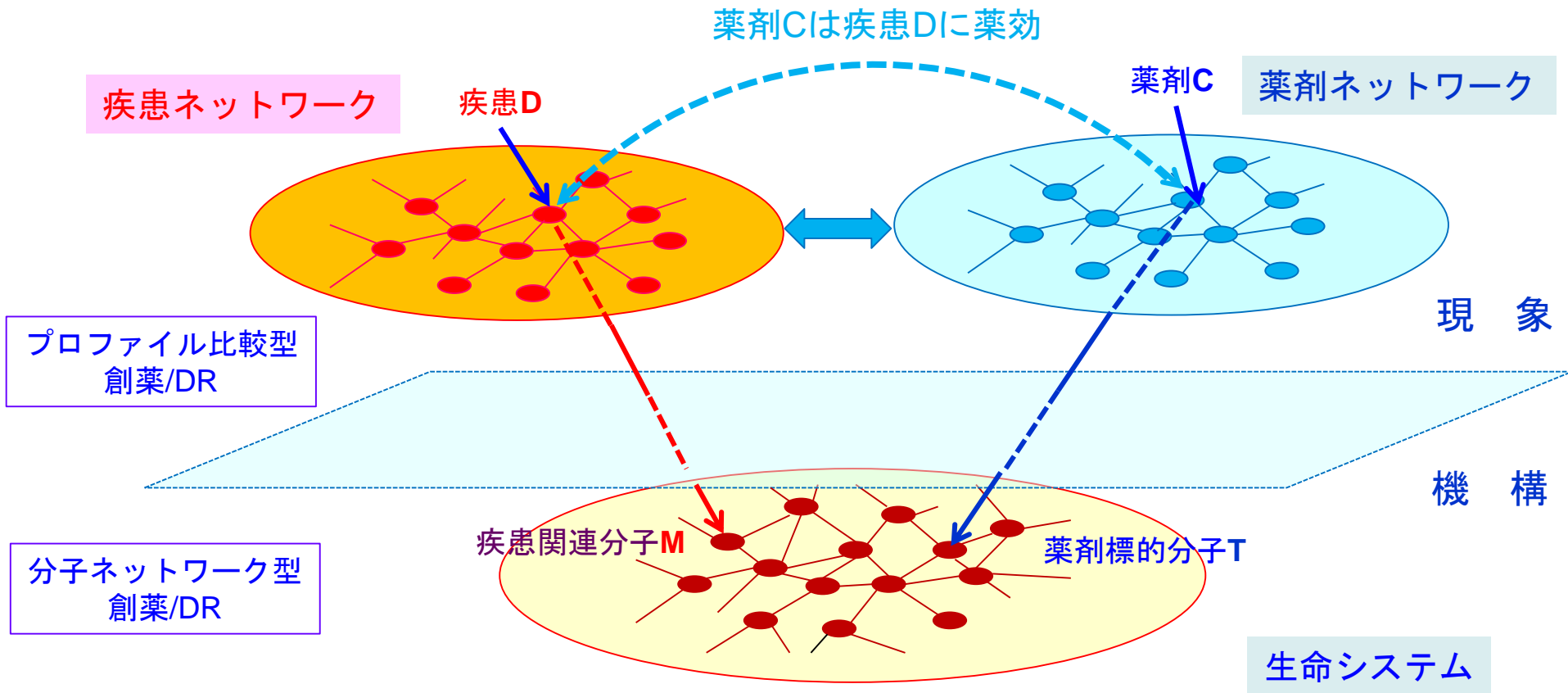


従来の方法より
DR推定精度高い
ROC曲線



プロファイル型計算創薬の原理

3層生体・薬剤ネットワークのFramework



AI創薬・DR (学習型アプローチ)

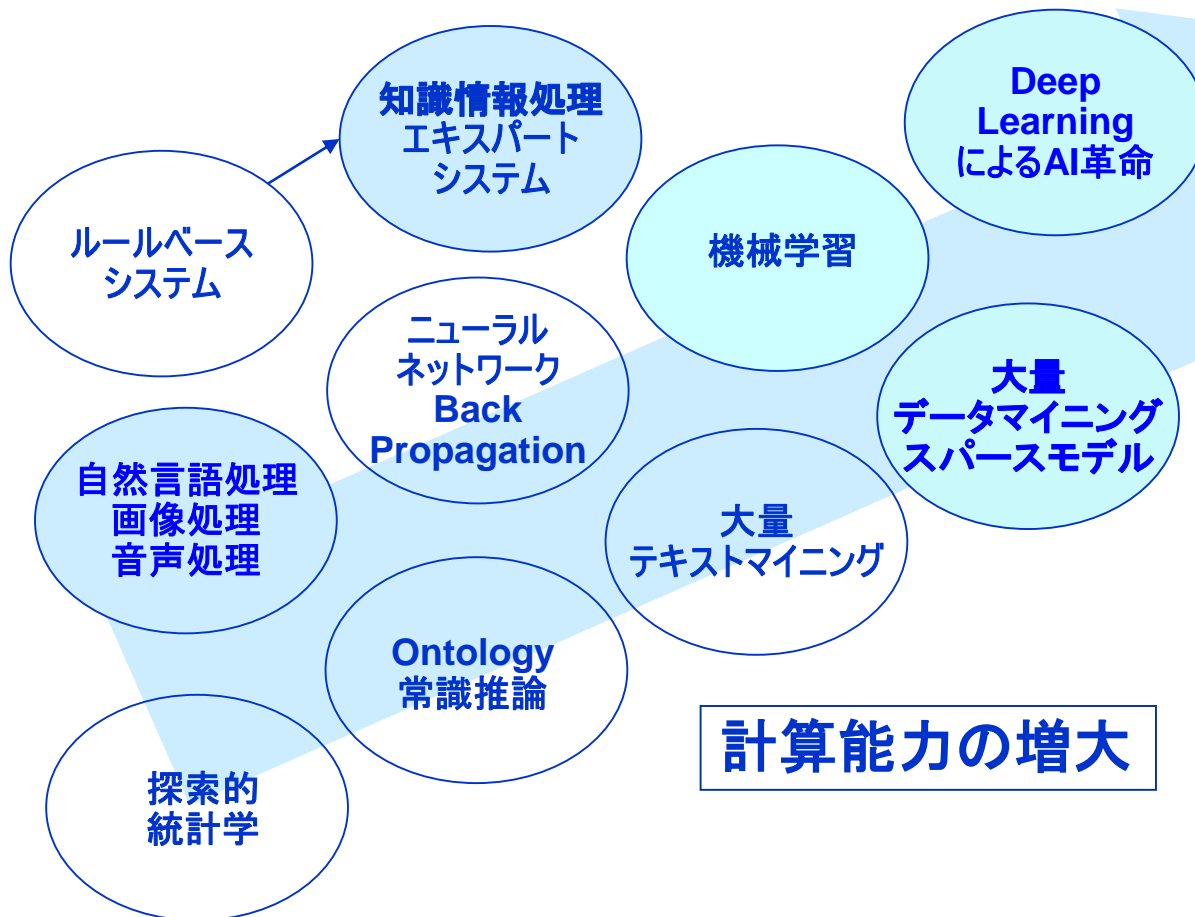
人工知能とDeep Learningの革命性

人工知能への期待

人工知能 (AI) の分野

データの増大

ビッグデータ
人工知能による
知的処理



医療分野の人工知能の歴史

記号（シンボル）的知識処理

ニューロネットワーク処理

1970

問題解決の一般探索手法 **GPS**
解決木の高速探索（ゲーム）

ニューロネットワーク
3層の学習機械 **Perceptron**
入力層、隠れ層、出力層

1980

推論システム（if-thenルールシステム）
知識の表現と利用（専門家システム）
医療診断システム（Mycin, Internist-I）
大ブーム 医療から産業応用の期待波及

多層型ニューロネット
後方伝播 **Back Propagation**
結合係数修正アルゴリズム

1990

期待消滅！

知識発見 機械学習
Machine Learning, KDD
診断知識のDBからの学習

しばらく停滞！

2000

知識準拠診療支援（DSS）
医療ターミノロジー
医療オントロジー

ニューロネットワーク型
多層型ニューロネット
深層学習 Deep Learning
結合係数修正アルゴリズム
画像処理から創薬まで

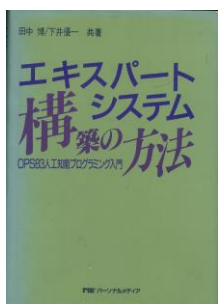


自己紹介と医療人工知能の歴史

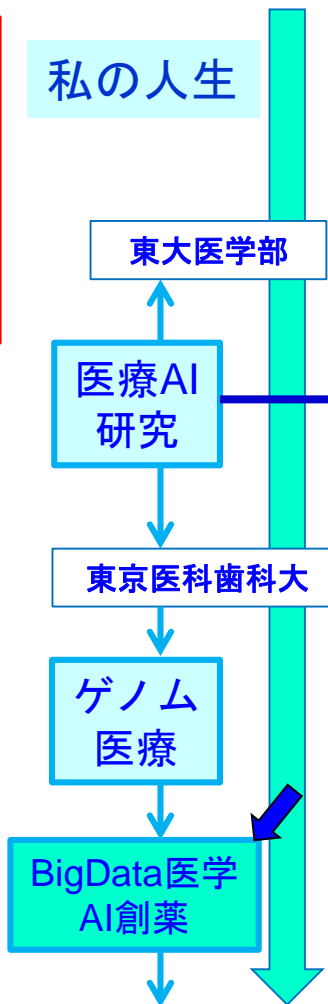
人工知能(AI)を医療・創薬へ応用

田中 博
 東京医科歯科大学
 生命医療情報学
 東北大学
 東北メディカル・
 メガバンク機構

1980から1995
 第1期の
 AIブームの時
 医療AI研究に従事



私の人生



記号知識処理

問題解決の
 探索法 (GPS)

医学「知識」を
 計算機に格納

医療診断システム (MYCIN)
 知識工学：大ブーム
 政府：第5世代コンピュータ
 知識の移植問題

ブーム消滅！

医療機械学習

診断知識のDBからの学習

診療支援

医学の用語や
 概念体系の基礎理論

ニューロネット(NN)

単純NN

パーセプトロン
 判別能力の限界

1970
 以前

多層NN

バックプロ
 パゲーション
 重み修正の限界

1980

1990

ブーム消滅！

Deep Learning

多層NN
 「教師なし」特徴学習

2000

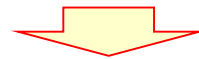
「ビッグデータ」のData 原理

問題点 属性値数(p) ≫ サンプル数(n)

p: 数億になる場合あり n: 多くても数万、通常数千



これら膨大な属性変数がすべて独立ならばビッグデータの構造解析は不可能。単変量解析の羅列 (GWASのManhattan Plot) しか可能でない



ビッグデータ・スパース仮説

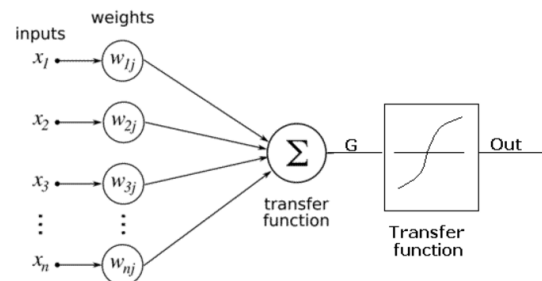
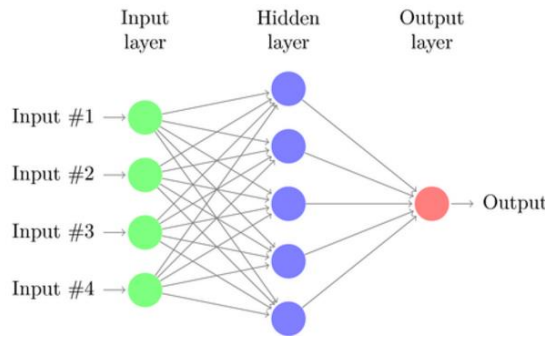
ビッグデータは、多数であるが属性値数より少ない独立成分が基底となって、相互にModificationして構成されている。
(独立成分の推定は、サンプル数とともに増加する)

データ次元縮約の原理 (**principle of compositionality**)

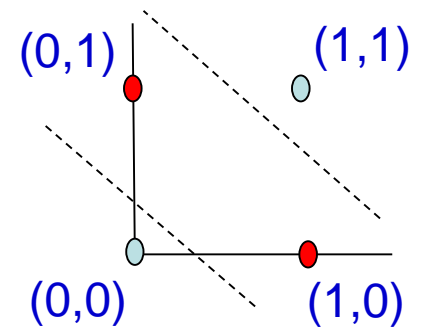
Deep Learning 型人工知能の 革命性

従来のニューロネットワーク

古典的Neural Network・パーセプトロン(1970年代)

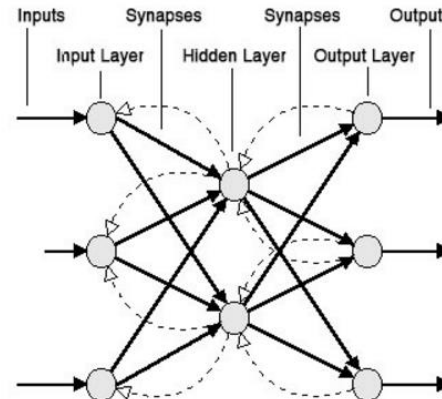
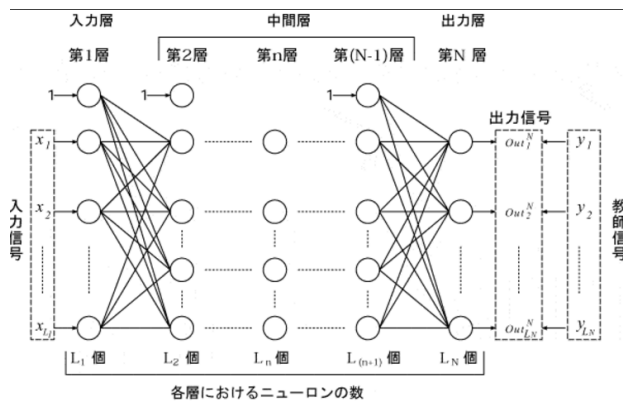


XOR



多層Neural NetworkとBack projection (1980年代)

線形分離できない

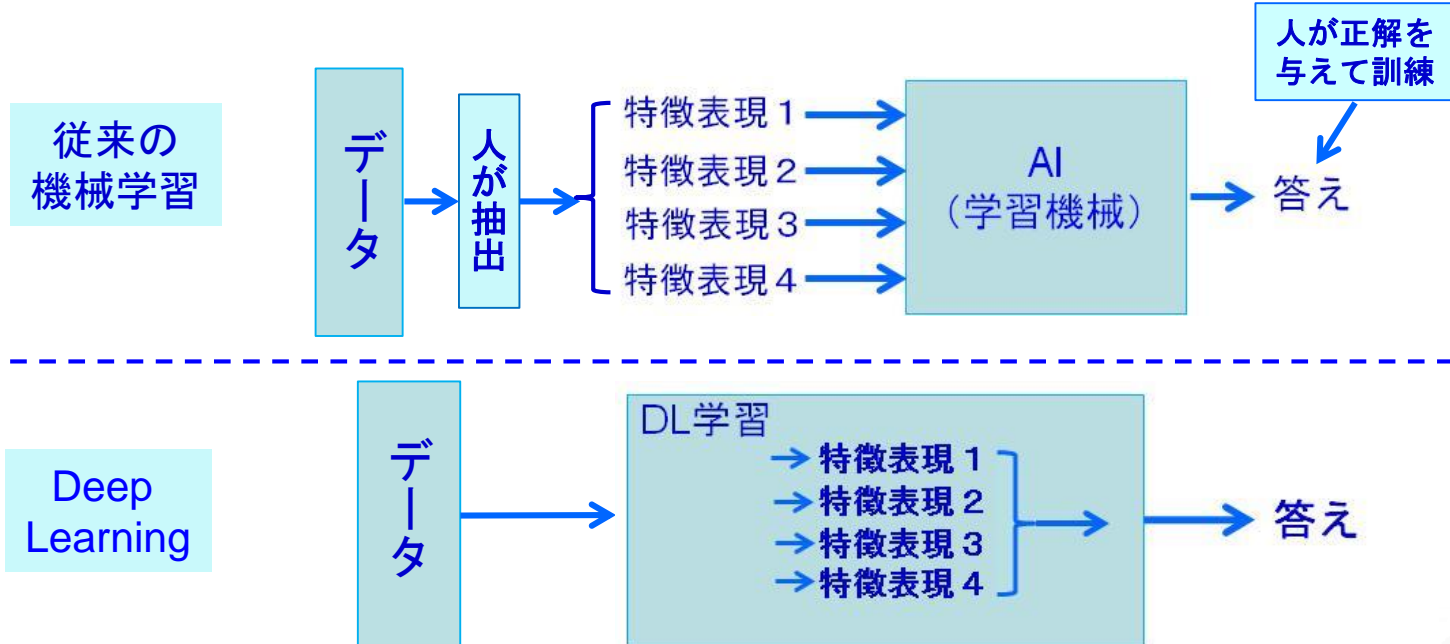


Back Propagation (1986 Rumelhart)
 望ましい出力との誤差を教師信号として与える事により、次第に結合係数を変化させ、最終的に正しい出力が得られるようにする。結合係数を変える事を学習と呼ぶ。この学習方法には、最急降下法(勾配法)が使われる。出力層へ寄与の高いノードの重みの変更。

多層にわたる逆伝搬で修正感度減衰

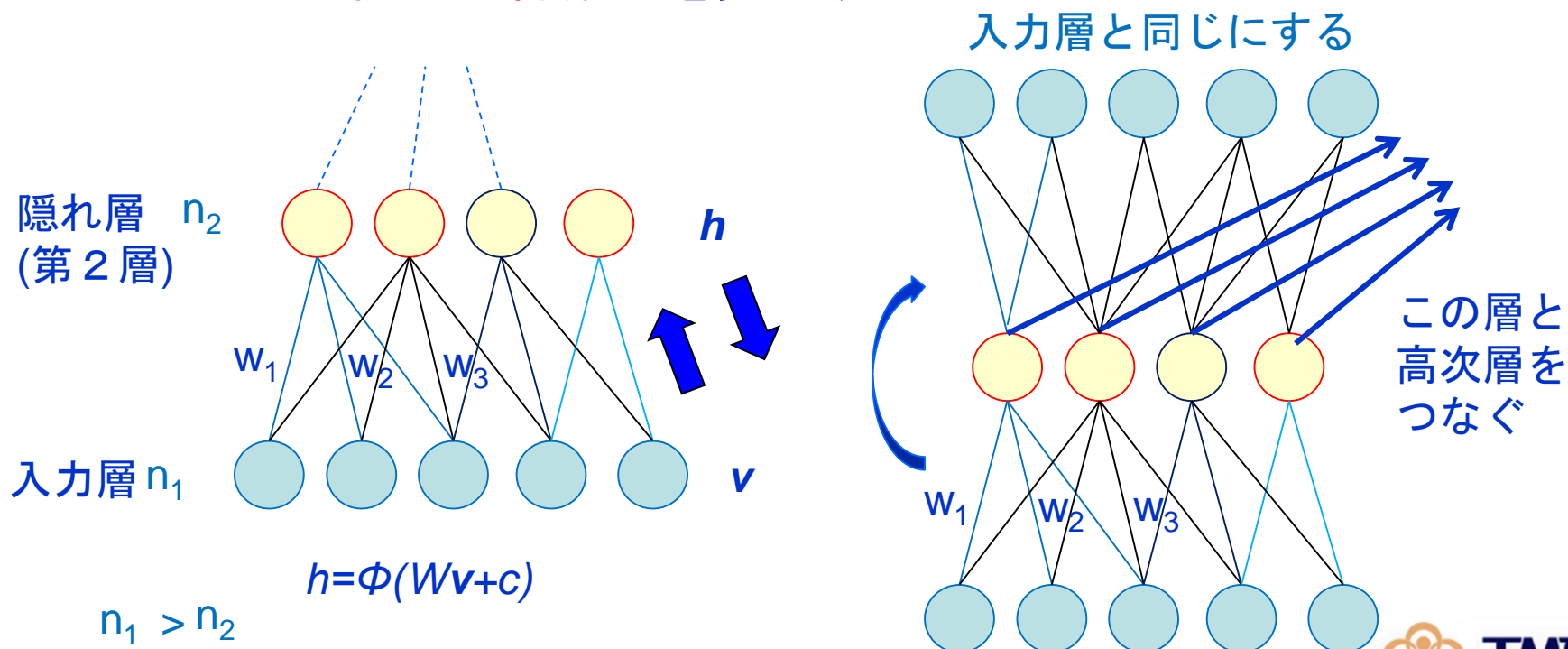
Deep Learning による 人工知能革命

- 機械学習のこれまでの限界
 - 「教師あり学習」
 - 分類対象の特徴と正解を与え学習機械（AI）を構築
- Deep Learningの革命性
 - 「教師なし学習」
 - 対象の特徴表現や対象の高次特徴量を自ら学ぶ



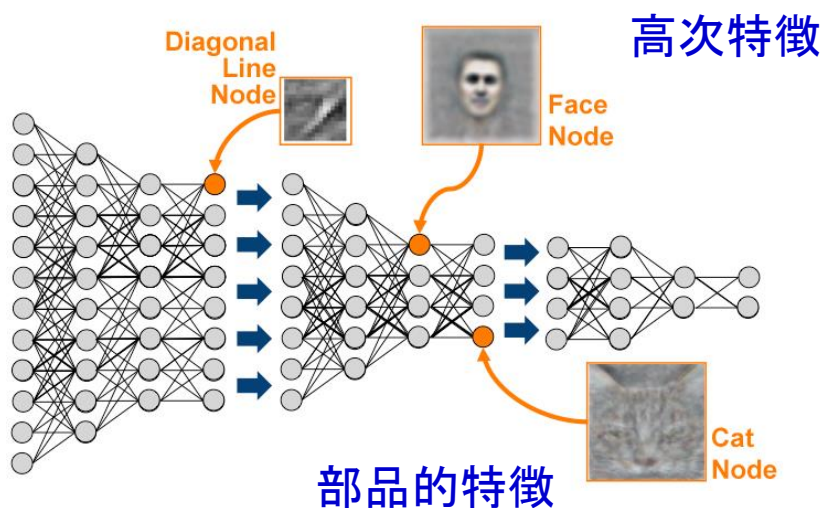
DLの革命点 Autoencode 1

- 対象に固有な**内在的特徴**を学ぶ自己符号化の原理
- 格段ごとに入力を少ない中間層を介して復元できるかを行なう
- 次元を圧縮されて可及的に復元する
 - できるだけ復元に**効果的な**特徴量を探索する
 - 内在的な特徴量**を見出す

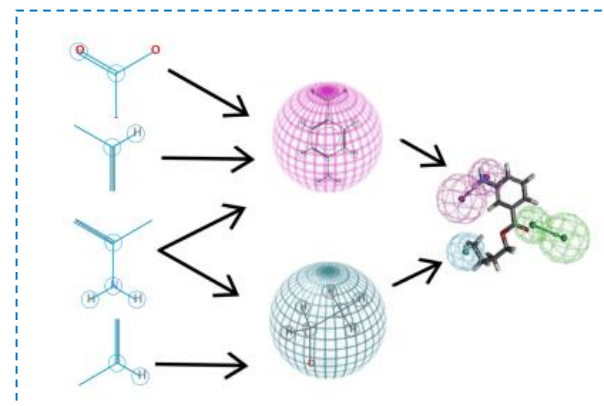


DLの革命点 Autoencoder 2

- 各層ごとに自己符号化を行うので**何層でも組める**
 - 各層間で「自己符号化」の積上げ (autoencoder stack)
- 第一層で学習した特徴量を使って次の階層を作るので**高次の特徴量**が作られる
- 特徴的表現と概念を結びつけるため「**教師あり学習**」が最後に必要。
- 自動特徴抽出によってこれまでの学習手法の限界を克服した
 - 内在的な特徴量による構造的な理解
- 人間の「思考の枠組み」を超えた正解の低次
 - 「アルファGo」が定石にない手で碁の名人に勝つ



Pharmacophoreの抽出

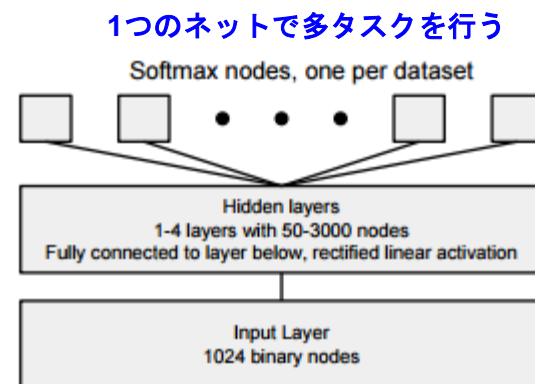


AI創薬・DR (学習型アプローチ)

Deep Learningの創薬への応用

Deep learning: 創薬からの注目

- 創薬を巡る状況
 - 平均14年、約1000億円を超える費用
 - 市場化された新薬の減少
 - 創薬に費やす期間・コストを低減したい
- **Kaggle** (データサイエンス競技会)に**Merck社**が出題
Molecular Activity Challenge (2012).
 - 15データセットから異なった**構造活性相関のデータ**を学習して構造から分子の生物学的活性を予測するモデルの開発コンテスト
 - 勝利したモデルはdeep learning を用いたモデル
- **Google in collaboration with Stanford (2015)**
 - Stanford 大学の Pande 研究室と共同研究
バーチャルドラッグスクリーニングに対する deep learningによるツール開発
"Massively Multitask Networks for Drug Discovery"



Artificial Intelligenceと創薬

- 標的分子選択と妥当性検証
 - 適切な分子標的の選択
- Virtual screening と判定
 - 適切な化合物に対するクラス判定
 - 研究例：ChEMBLに対するdeep learning
 - 13 M 化合物特徴量 (ECFP12), 1.3M 化合物, 5k 薬剤標的
 - Ligand-based 標的予測, 7種の予測法とAUC比較
 - Deep learning: SVM, k-nearest nb, logistic回帰より有効
 - DLで構造活性相関を学習する
 - 特徴量の抽出、薬理機序への理解
 - リード最適化
- システム薬理学
 - ネットワーク病態学よりの創薬戦略
 - 他のシステムへの影響(毒性, 副作用)

Pharmacophoreの抽出

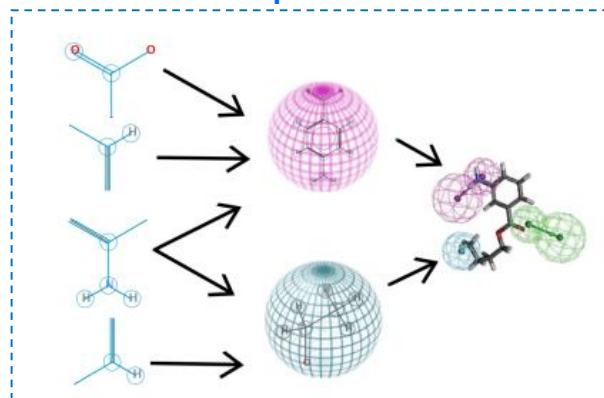


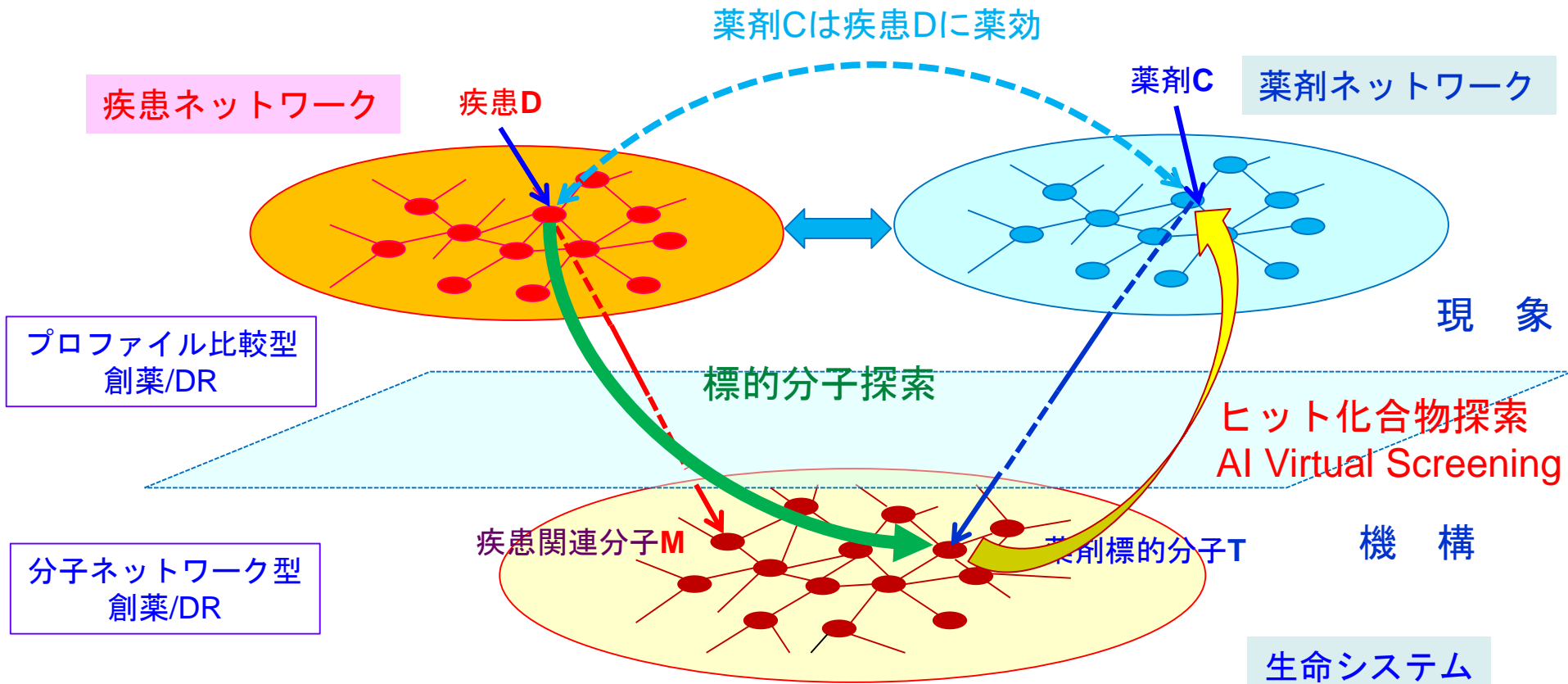
Figure . Hierarchical nature of fingerprint features: by combining the ECFP features we can build reactive centers. By pooling specific reactive centers together we obtain a pharmacophore that encodes a specific pharmacological effect.

AI創薬の方法

- **Virtual Screeningへの人工知能・機械学習の応用**
 - Ligand-based AIバーチャルスクリーニング
 - Structure-based AIバーチャルスクリーニング
- **標的分子探索に人工知能を用いた方法**
 - Hase-Tanakaの多層Deep AutoEncoderを用いた標的分子探索法
- **化合物の人工知能を用いた自動設計**

プロフィール型計算創薬の原理

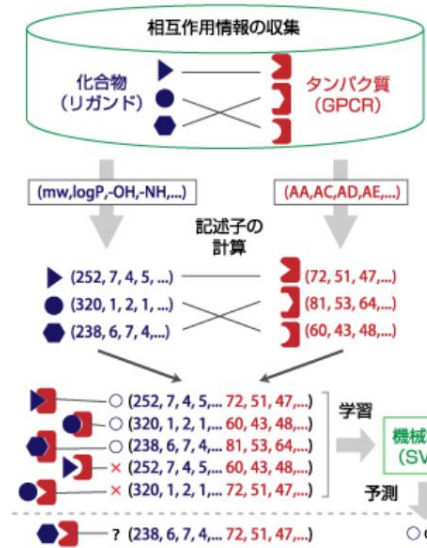
3層生体・薬剤ネットワークのFramework



Virtual ScreeningへのAIの応用

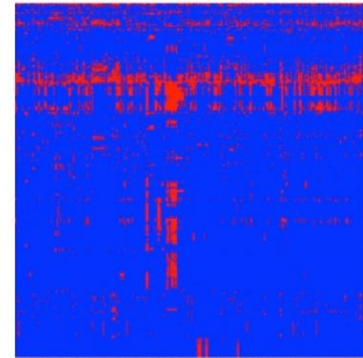
奥野らのCGBVS法

- 膨大な化合物候補と多数の標的タンパク質候補との組合せの相互作用評価。
- 既知のタンパク質（標的）と化合物の相互作用を機械学習, 相互作用の有・無を判定
- タンパク質と薬剤候補化合物学習の記述子
 - 標的タンパク質：2アミノ酸や3アミノ酸の出現頻度、構成アミノ酸の特性など
 - 薬剤候補化合物：分子量、炭素などの構成原子数、部分構造の有無、疎水性度など、化合物の通常2次構造の特徴と物性
 - 両者の間の相互作用情報



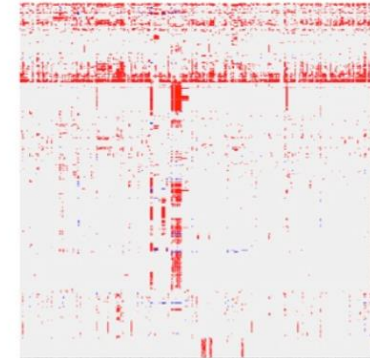
化合物 500 個 × Kinaseターゲット 388 個

CGBVS予測結果



赤: スコア > 0.8
青: スコア < 0.8

アッセイデータ



赤: 活性有り < 30 μM
青: 活性なし > 80 μM
灰: データ無し

これまでの相互作用の有無が既知である標的タンパク質と化合物の組を選び、相互作用がある場合を「正例」として、相互作用がない場合を「負例」としてする

Deep Learningに基づく 標的分子探索

Deep Learningによる 多次元ネットワーク縮約法

(Hase, Tanaka 2017)

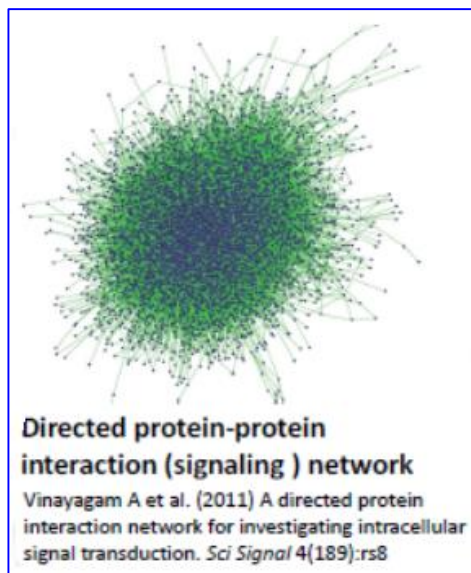
- 医療・創薬ビッグデータへの応用性高い
- 超多次元ネットワーク情報構造の急増
 - ゲノム医療<網羅的分子情報–臨床表現型情報>
 - ゲノムコホートにおける<遺伝子情報–環境（生活様式）情報>
- Deep Learning-based Network Contraction
「DLネットワーク縮約法」
 - 超多次元ネットワーク情報構造⇒
少数の特徴的ネットワーク基底に分解
- 線形分解ではない。非線形分解で基底への射影

特徴的ネットワーク基底への分解

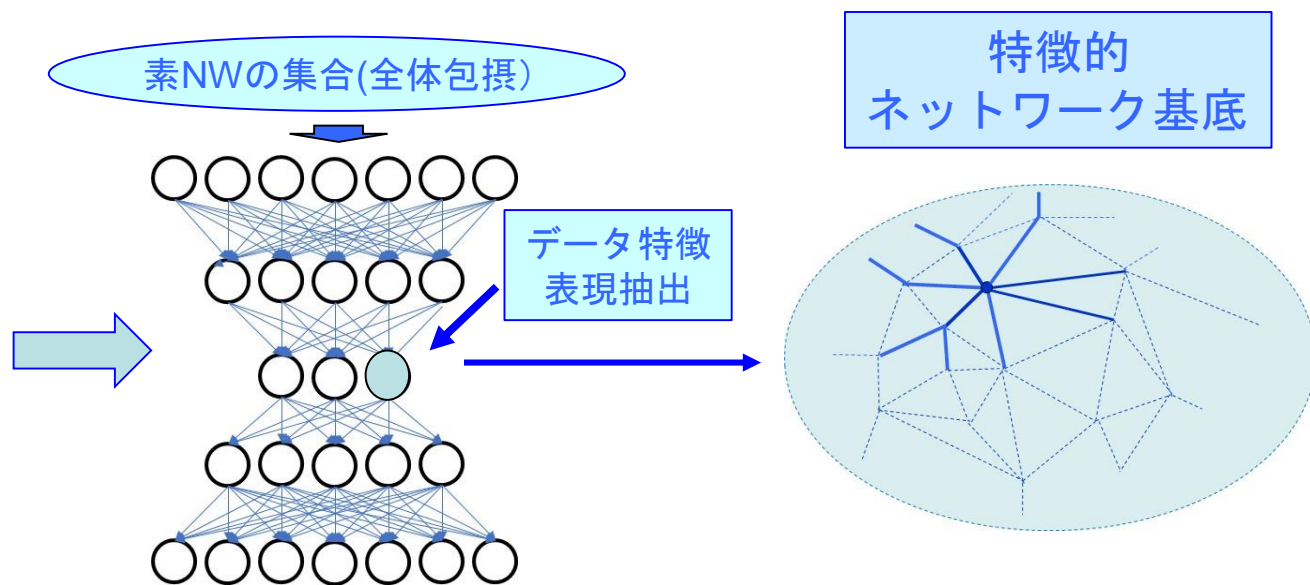
特徴的ネットワーク基底の和に縮約

特定のノードを起点とした素NW（部分NW）の集合
全体NWを包摂する集合にDL反復自己学習

特徴的ネットワーク基底：トポロジーのみの構造/頻度構造



PPIネットワーク



Deep Learningによる創薬・DR

1) 生体ネットワーク (PPIN) 特徴量の抽出

- タンパク質相互作用ネットワーク(PPIN)のNW結合を学習し**特徴表現** (特徴NW基底) を出力。
- 学習集合を部分ネットワークの集合から決める
- ノードを起点とした素NWでPPIN全体を覆う集合

2) 多層Stacked Auto-encoderのDLで学習.

- 特徴的NW基底の「教師無し」学習
- 次元縮約による特徴的NW基底の抽出

3) DL特徴NW基底空間における正例補完

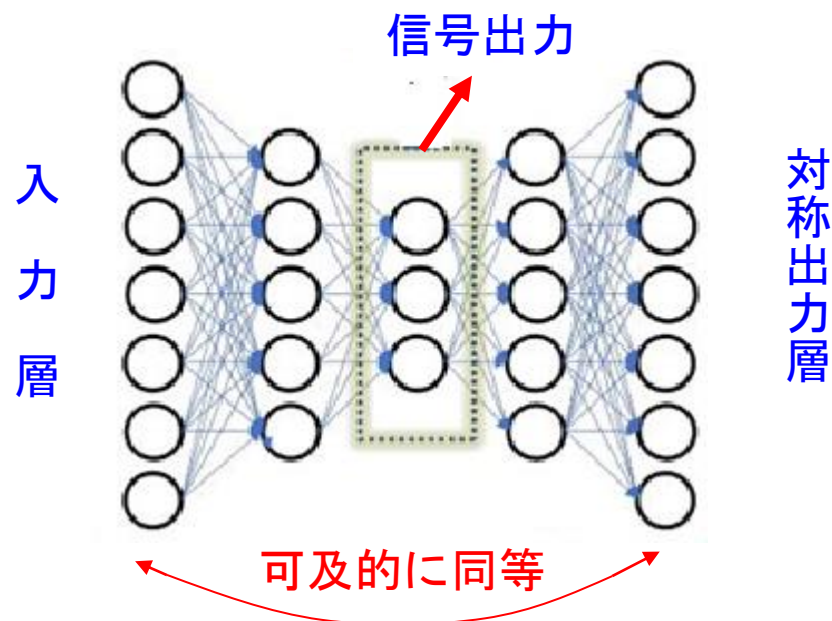
- DrugBankからの正例とその増加 (SMOTE法)

4) DL特徴NW基底量を用いた機械学習分類

- Xgboot法などを用いたDL特徴量からの判別ネットワーク・タンパク質の標的性の判定

DLの革命点 Autoencoder

- 自己符号化器を多層に構成する
 - 積層自己符号化器 (stacked autoencoder)
- 入力層と出力層を対称に層構成する
 - 深層自己符号化器 (deep autoencoder)

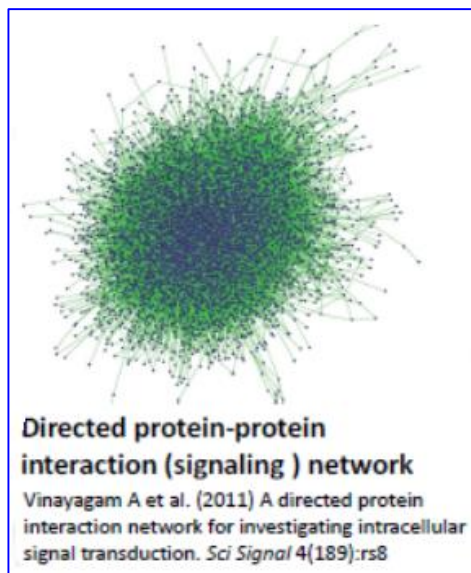


特徴的ネットワーク基底への分解

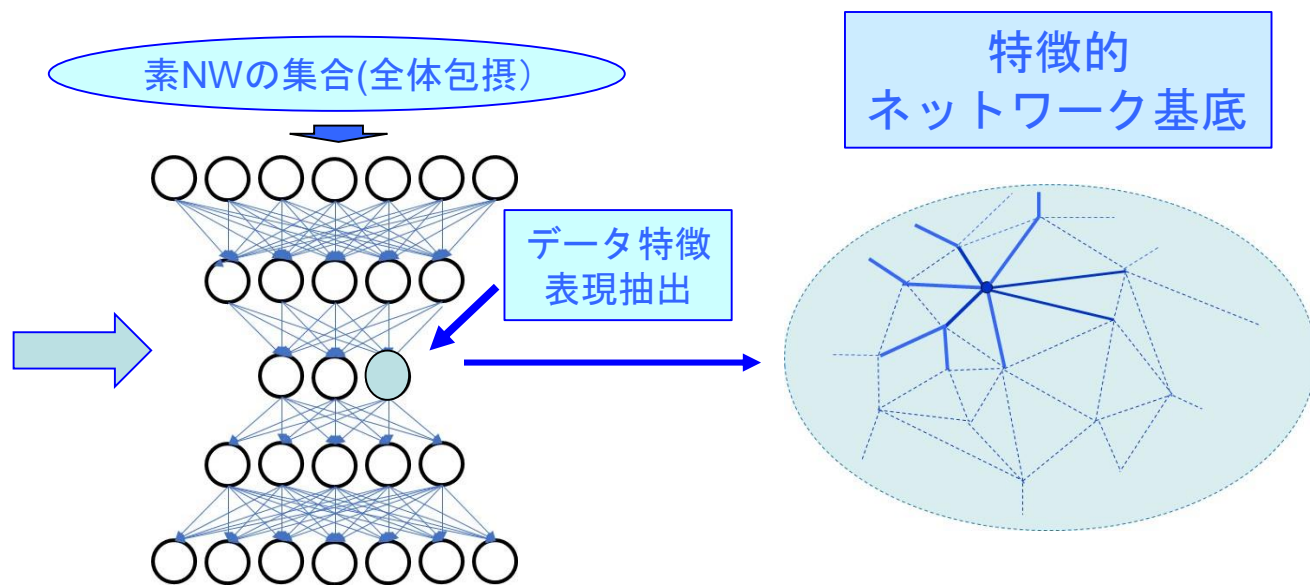
特徴的ネットワーク基底の和に縮約

特定のノードを起点とした素NW（部分NW）の集合
全体NWを包摂する集合にDL反復自己学習

特徴的ネットワーク基底：トポロジーのみの構造/頻度構造



PPIネットワーク



Deep Learningによる創薬・DR

1) 生体ネットワーク (PPIN) 特徴量の抽出

- タンパク質相互作用ネットワーク(PPIN)のNW結合を学習し**特徴表現** (特徴NW基底) を出力。
- 学習集合を部分ネットワークの集合から決める
- ノードを起点とした素NWでPPIN全体を覆う集合

2) 多層Deep Auto-encoderのDLで学習.

- 特徴的NW基底の「教師無し」学習
- 次元縮約による特徴的NW基底の抽出

3) DL特徴NW基底空間における正例補完

- DrugBankからの正例とその増加 (SMOTE法)

4) DL特徴NW基底量を用いた機械学習分類

- Xgboot法などを用いたDL特徴量からの判別ネットワーク・タンパク質の標的性の判定

Deep Learningによる創薬・DR

分類部 DrugBankを利用した 当該分子を標的とする既製薬剤の探索

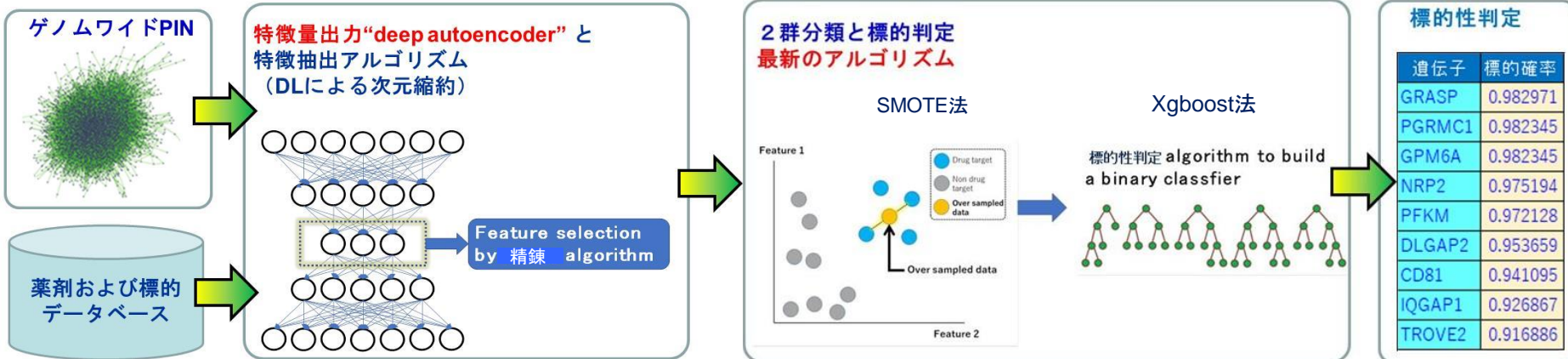
既製薬剤がない→新規薬剤探求（創薬）
既製薬剤がある→DRの検討

入力

特徴量産出

分類モデル

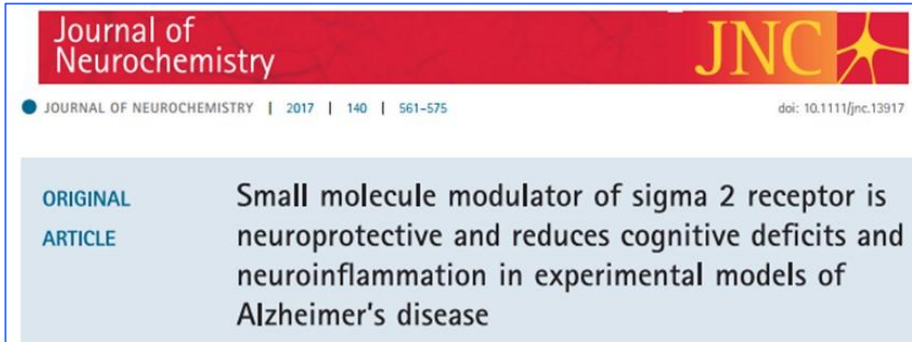
標的選定



推定した標的分子は実験的研究でも検討されている

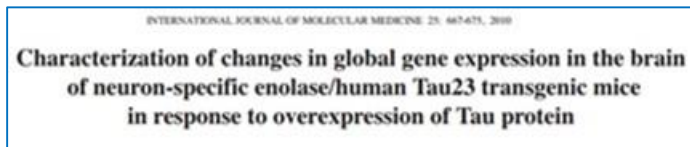
実験的研究との付合 1

PGCM1 : progesterone receptor membrane 1

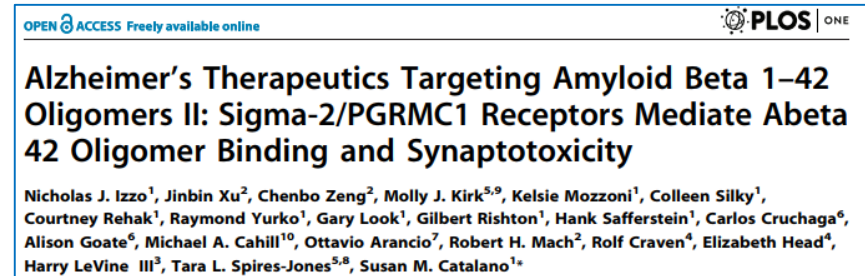
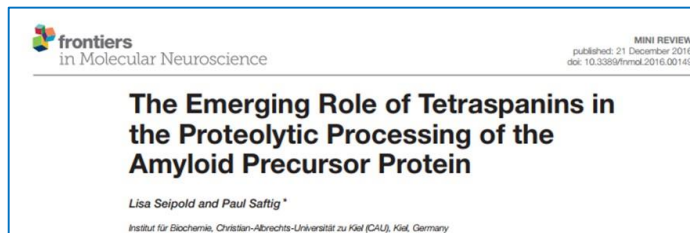


神経保護の効果 (neuroprotective) 認知不全・炎症に治療効果

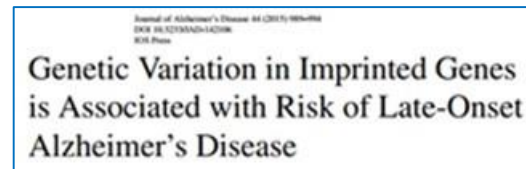
GPM6A : Glycoprotein M6A



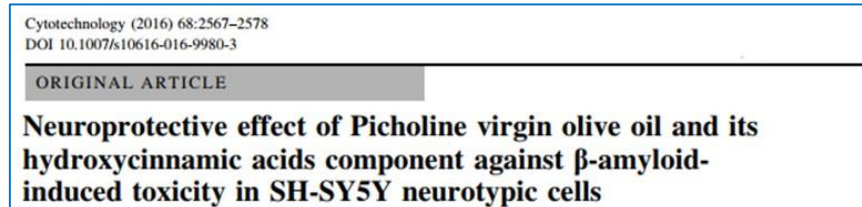
CD81: Tetraspanins family



DLGAP2 : DLG-Associated Protein 2



PFKM: Phosphofruktokinase



実験的研究との付合 2

GRASP	PIK3C2B	PKIA
PGRMC1	NEU3	PFKP
GPM6A	SLC25A38	PAN2
NRP2	TNFSF12	GLUD1
PFKM	ADRA1B	DNM3
DLGAP2	DPM2	ITGA5
CD81	NLRP12	RILPL2
IQGAP1	NLRC4	MAEA
TROVE2	UIMC1	NCDN
TOP3B	IL8	DGCR14
TJP1	VAV1	PACSIN3
PDGFB	ARHGEF1	CD46
SETD2	WISP2	NIT1
CFLAR	PRKCE	ICAM4
PROS1	TBXA2R	GNA13
SIT1	TSPAN4	STK40
SIGLEC7	EPHB4	ROGDI
SHC2	LOC63920	CDH10
SH2D1A	PSEN1	WSB2
	SPOCK3	PHPT1
	TSPO	
	SLC4A1	

アルツハイマー症に対する有効な薬剤標的分子の候補を100以上見出した。

SLC25A38 (APPOPTOSIN)

SLC25A38はアルツハイマー症・脳梗塞患者の脳において増加。さらに、SLC25A38の発現低下はBax/BH3IやA β /glutamateによって誘導されるニューロンの死亡によるアポトーシスを抑制する

[Previous](#)

[Next](#)

Featured Article | Articles, Cellular/Molecular

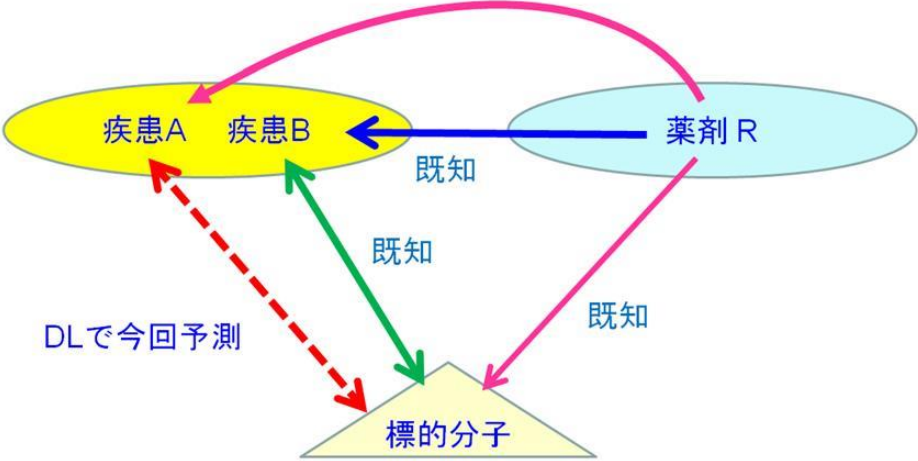
Apoptosin is a Novel Pro-Apoptotic Protein and Mediates Cell Death in Neurodegeneration

Han Zhang, Yun-wu Zhang, Yaomin Chen, Xiumei Huang, Fangfang Zhou, Weiwei Wang, Bo Xian, Xian Zhang, Eliezer Masliah, Quan Chen, Jing-Dong J. Han, Guojun Bu, John C. Reed, Francesca-Fang Liao, Ye-Guang Chen, and Huaxi Xu

Journal of Neuroscience 31 October 2012, 32 (44) 15565-15576; DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3668-12.2012>

アルツハイマー症のDR薬剤候補

DR候補薬剤：
 アルツハイマー症の候補
 標的分子が、ある既承認
 薬剤Rの標的分子と同一で
 あれば薬剤Rは、アルツハ
 イマー症にも有効と期待。



repositionable drug	taregt	# of target	category
Tamoxifen	PRKCB PRKCE PRKCG ESRRG	4	Anti-Estrogens; Antineoplastic Agents; Antineoplasti
Mianserin	SLC6A4 DRD3 OPRK1 ADRA1B	4	Adrenergic Agents; Adrenergic alpha-Antagonists; A
Amitriptyline	SLC6A4 OPRK1 ADRA1B OPRM1	4	
Dextromethorphan	SLC6A4 PGRMC1 OPRM1 OPRK1	4	Alkaloids; Antitussive Agents; Central Nervous Syste
Mirtazapine	OPRK1 ADRA1B DRD3 SLC6A4	4	Adrenergic Agents; Adrenergic alpha-Antagonists; A
Tramadol	OPRM1 OPRK1 SLC6A4	3	Alcohols; Amines; Analgesics; Analgesics, Opioid; C
Zinc	MPG SERPINA1 SERPIND1	3	Acetates; Acetic Acid; Acids; Acids, Acyclic; Acids, N
Amoxapine	SLC6A4 DRD3 ADRA1B	3	Adrenergic Agents; Adrenergic Uptake Inhibitors; Al
Etorphine	OPRM1 OPRK1 OPRL1	3	Alkaloids; Analgesics; Analgesics, Opioid; Central N
Tapentadol	OPRM1 OPRK1 SLC6A4	3	Analgesics; Analgesics, Opioid; Benzene Derivatives
Loxapine	ADRA1B DRD3 SLC6A4	3	Antipsychotic Agents; Antipsychotic Agents (First Ge
Pethidine	OPRK1 OPRM1 SLC6A4	3	Acids, Heterocyclic; Adjuvants; Adjuvants, Anesthesi
Talampanel	GRIA1	1	Benzazepines; Heterocyclic Compounds; Heterocycli
Etanercept	FCGR3B	1	Amino Acids, Peptides, and Proteins; Analgesics;
Vitamin E	PRKCB	1	Antioxidants; Benzopyrans; Chemical Actions and Us
N-[(2R)-2-benzyl-4-(hydroxyamino)-4-	LTA4H	1	
Adalimumab	FCGR3B	1	Amino Acids, Peptides, and Proteins; Anti-Inflam
ALPHA-HYDROXYFARNESYLPHOSPH	FNTB	1	Alcohols; Fatty Alcohols; Hydrocarbons; Lipids; Orga

AI準拠DRの例

FDA承認薬剤 **adalimumab** と **etanercept** はDR候補薬剤として期待できる。これらの薬剤はTNF- α （免疫応答を肝要なサイトカイン）の抑制分子で、TNF- α の過剰発現は、特に中枢神経系に炎症を起こす。

MedGenMed Medscape General Medicine

MedGenMed. 2006; 8(2): 25.
Published online 2006 Apr 26.

PMCID: PMC1785182

TNF-alpha Modulation for Treatment of Alzheimer's Disease: A 6-Month Pilot Study

[Edward Tobinick](#), MD, Assistant Clinical Professor of Medicine, [Hyman Gross](#), MD, Clinical Professor of Neurology, [Alan Weinberger](#), MD, Associate Clinical Professor of Medicine/Rheumatology, and [Hart Cohen](#), MD, FRCPC, Associate Clinical Professor of Medicine/Neurology



CNS Drugs

November 2016, Volume 30, [Issue 11](#), pp 1111-1120

Treatment for Rheumatoid Arthritis and Risk of Alzheimer's Disease: A Nested Case-Control Analysis

Authors

Authors and affiliations

Richard C. Chou , Michael Kane, Sanjay Ghimire, Shiva Gautam, Jiang Gui

DL型NNへの期待と困難点

- 医療・創薬の応用は開始段階で応用成功例は少ない
 - 本質的に「教師なし学習」:人間が思いつかない解を提示
 - 画像分類・解釈と文章理解が優れているので、遺伝子発現プロファイル解析や病態推移の理解への応用が期待される
 - 例：ヒトmicrobiomeの分類・階層的表現を得た
 - 6つのがんで遺伝子発現をmiRNAとともに分類した。
 - 異なったMicroarrayを含むがん発現を分類の特徴表現を導き分類した。
 - Convolution ネットワークを使用して画像としての遺伝子発現を分類した。
 - 遺伝子発現プロファイルの自動アノテーション
- DL型ニューラルネットの困難点
 - 特徴表現を自己学習するが基本的にはBlack Box
 - 大量のデータを必要とする
 - DL型NNには、ハイパーパラメータが多種類があり、使用に関して選択問題が残る
 - 計算時間が長く、コストが大きい。

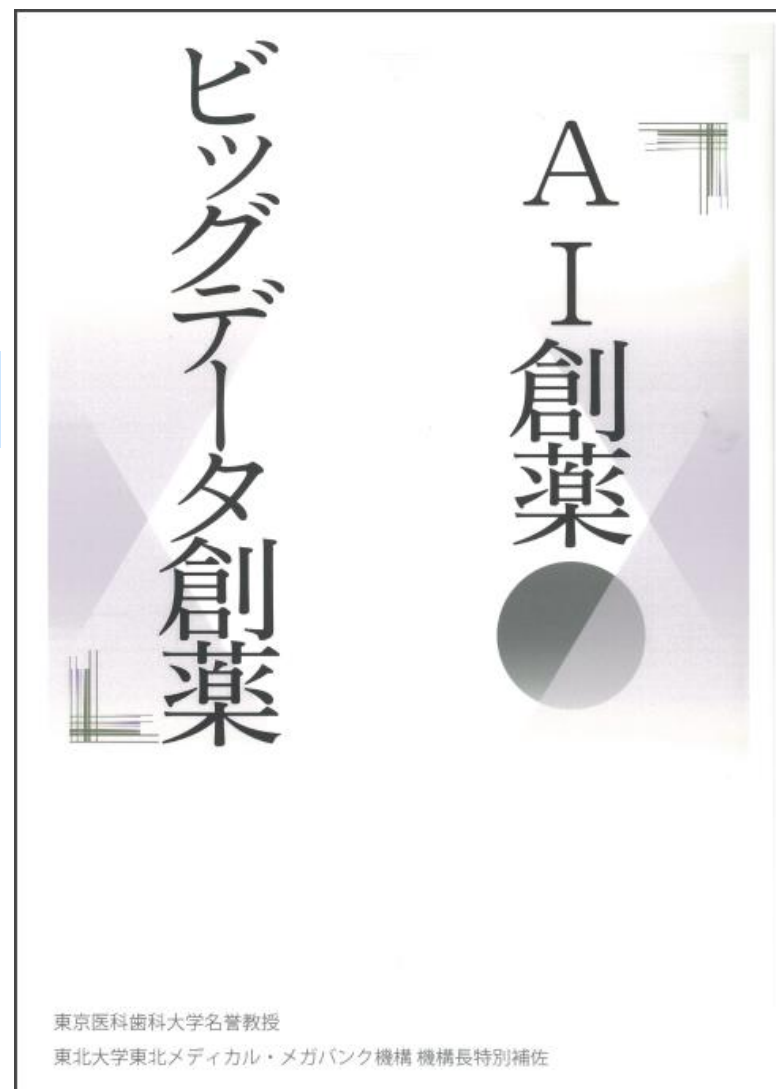
今後の戦略・方向

- ビッグデータ医療・創薬時代：次元縮約
- Deep Learningによる〈多次元ネットワーク情報構造〉の縮約
 - 創薬だけでなく、ビッグデータ医療への適応可能
 - ゲノム医療の〈網羅的分子情報—臨床表現型〉の
相関ネットワーク構造
 - バイオバンクの〈遺伝素因—環境要因〉と発症
- AI創薬の「枠組み」実行方向は「見えてきた」
- 本年中に、いよいよAI創薬の実装に着手しなければならない。米国に持って行かれる。
 - 製薬企業、IT企業、医療機関を束ねた集中的プロジェクトを推進するために「ビッグデータ医療・AI創薬コンソーシアム」を設立する

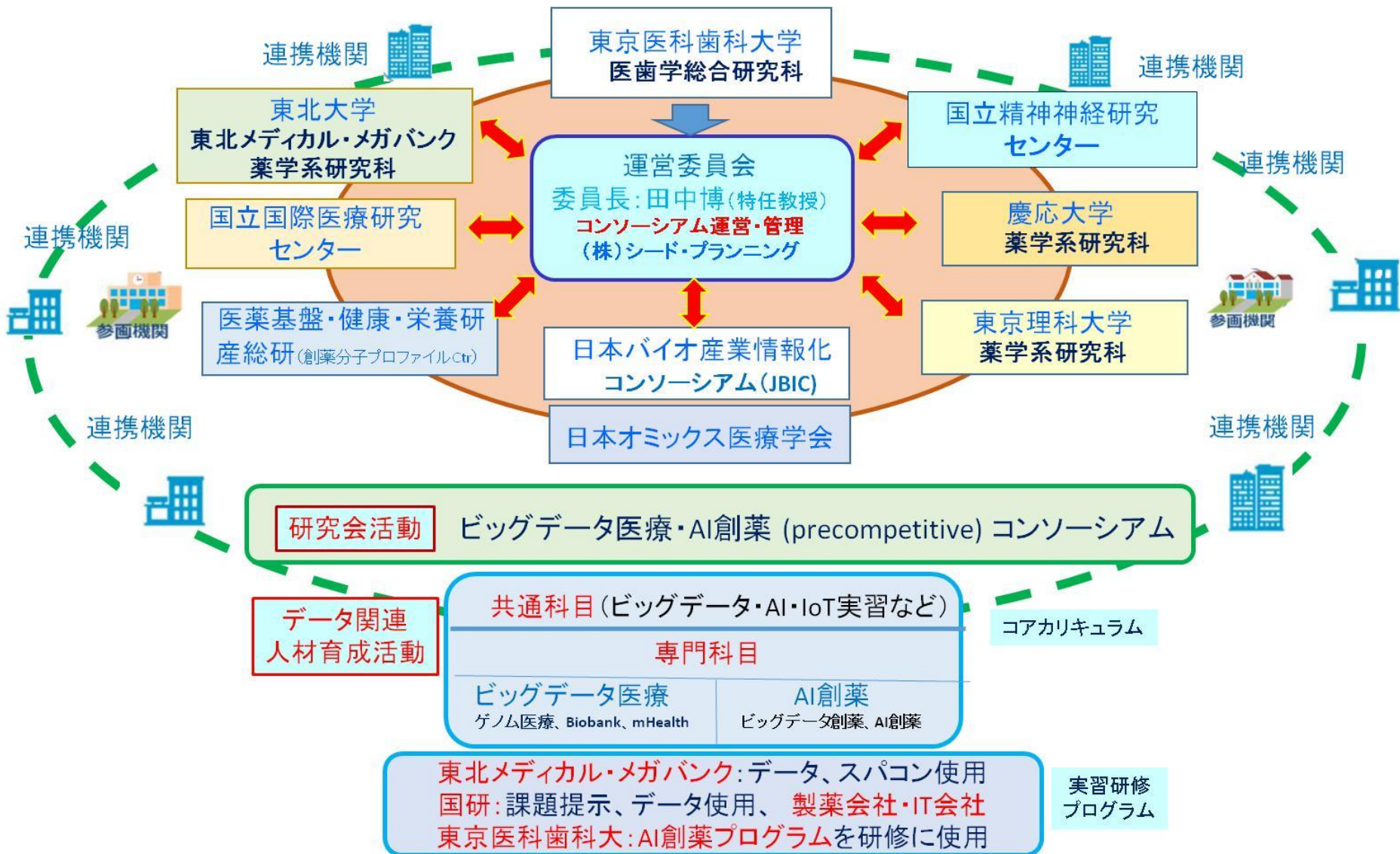
田中 博 著

「AI創薬・ビッグデータ創薬」

薬事日報社 6月19日刊行



ビッグデータ医療・AI創薬コンソーシアム



ご清聴有難う御座いました

