

第6回保健医療分野AI開発加速コンソーシアム

医薬健栄研におけるAI関連研究

2019年3月20日

医薬基盤・健康・栄養研究所（医薬健栄研）

米田 悦啓

医薬健栄研のAI関連研究 概要

創薬ターゲット探索

化合物探索／最適化

前臨床試験

臨床試験

ターゲット探索AI

新薬創出を加速する
人工知能の開発

患者データから原因分子を推測し
創薬ターゲットを提案する。



創薬ターゲットの絞り込みを
支援する枠組み

<http://targetmine.mizuguchilab.org>

インシリコ スクリーニング

ハイブリッドアプローチ

リガンドベース
既知化合物との類似性

構造ベース
タンパクへの結合評価

創薬ターゲットに結合する化合物を
予測する。
実績：IPABコンテスト（2014）で唯一
活性化合物を予測。
D3R Grand Challenge
2015で参加グループ中で最高位 等

低分子医薬品創製 プラットフォームの構築

ファーマコフォアを予測し、インシリコ
スクリーニングを行う。

創薬支援 インフォマティクス

薬物動態予測（医薬健栄研）
心毒性予測（理研）
肝毒性予測（医薬健栄研）

製薬企業と連携しながら、薬物動態及び
毒性予測システムを
構築

動物実験データ

統合DB

薬物動態

臨床ゲノム

心毒性

肝毒性

病院等

臨床データ

カルテ、薬歴
情報等

製薬企業等

臨床試験データ

データ活用により
臨床予見性を向上

公共データ
ベース

論文等公開情報

創薬の加速化に向けたAI共通基盤の構築

AIを活用した学習セット、データベース充実のためのキュレーション、データマイニング、産学間の情報共有基盤等

AIを活用したデータ統合とモデリングの高度化

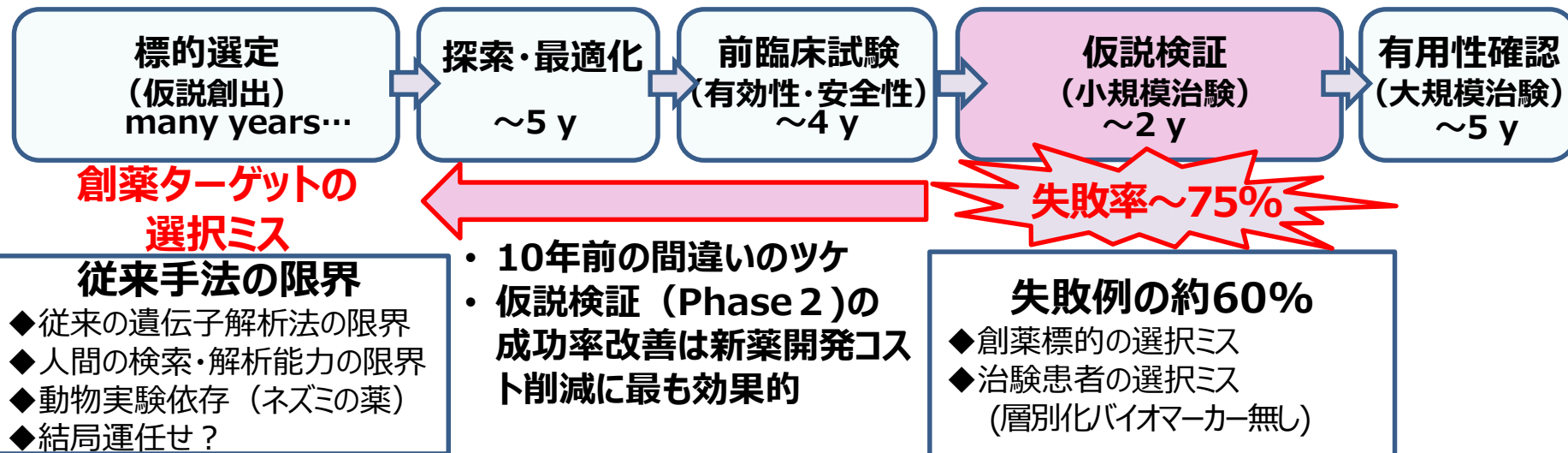
連携協力

LINC (Life Intelligence Consortium)

創薬ターゲット探索

新薬創出を加速する人工知能の開発 PRISM事業の背景

- ◆ 製薬産業界が直面する様々な問題の中で、新薬創出の成功率の低下による研究開発の生産性悪化が最も深刻な問題



- ◆ 創薬標的の枯渇問題が深刻化する中、創薬上最大の「ゲームチェンジャー」と期待される **AIによる標的探索**の成功例は世界的にもまだ知られておらず、米国を中心にメガファーマや情報系ベンチャーによる熾烈な開発競争が繰り広げられている

従来手法：

研究者が基礎研究から有望
そうな創薬ターゲットを探す

↓
動物試験で検証



新手法：

AIが膨大な患者情報から
創薬ターゲットを探索する

Game Changer
(AI) に大きな期待

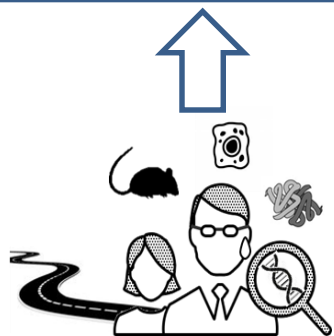
創薬ターゲット探索

新薬創出を加速する人工知能の開発 PRISM基本戦略

最先端オミックス解析技術等を駆使して疾患の森羅万象をAIで解析し、
創薬ターゲットを患者層別化マーカーとセットで特定



- ◆ ヒューマン
- ◆ “Deep Disease Profiling”
- ◆ ビッグデータ
- ◆ AI解析



Novel Targets/
Biomarkers

臨床情報に紐づけされた信頼性の高い多層的・
網羅的オミックス解析データ（2000症例）



診療情報

画像データ

メタボローム

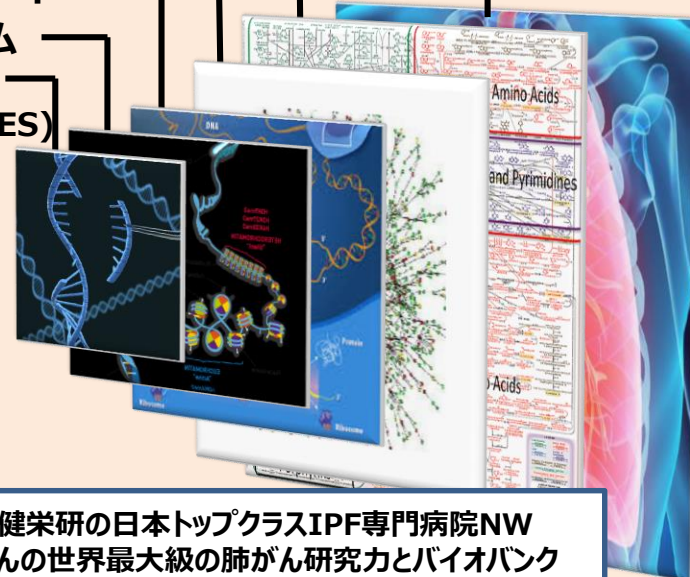
プロテオーム

RNA-seq

エピゲノム

ゲノム
(WGS/WES)

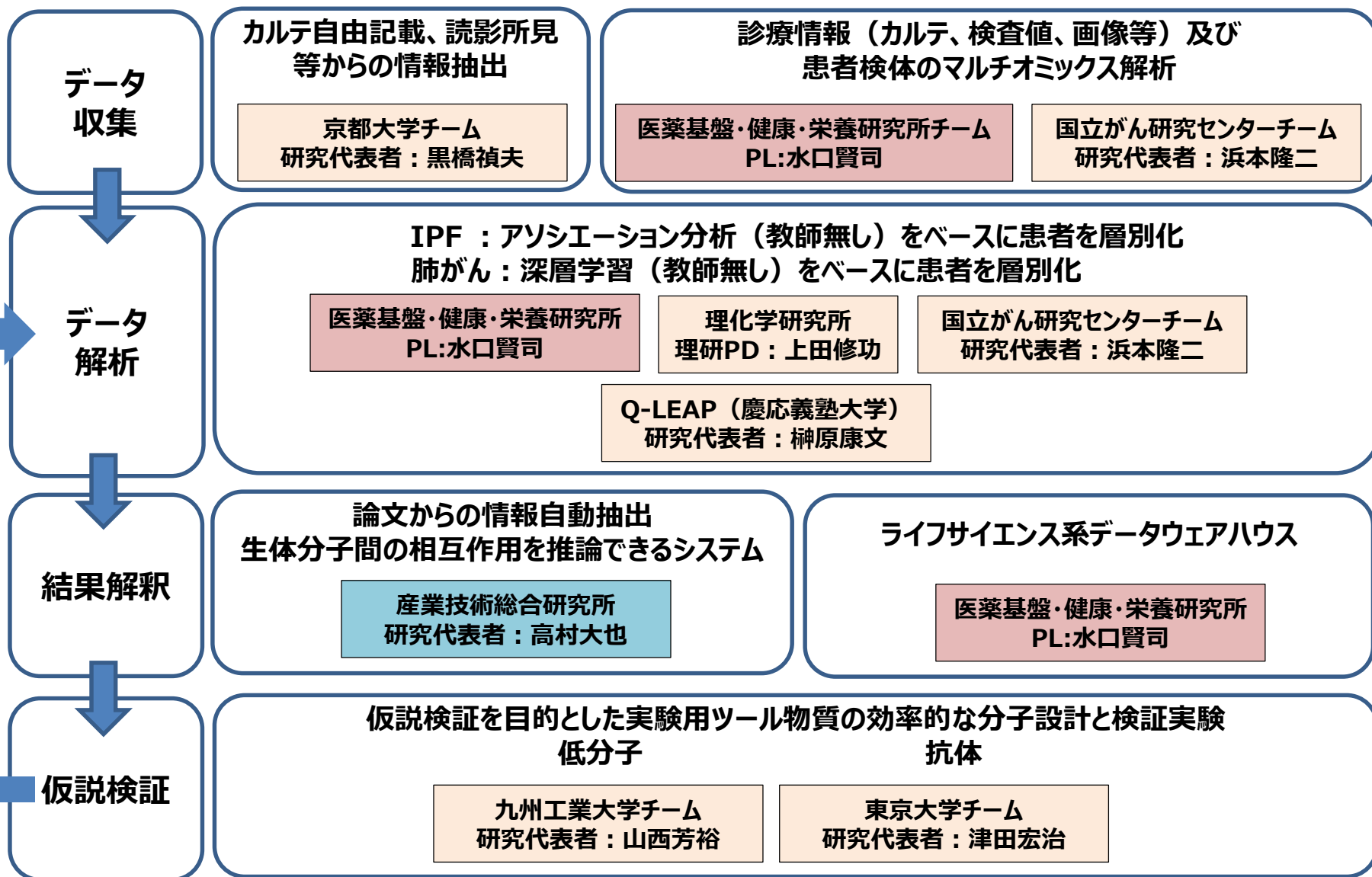
膨大な量の科学情報
を自動知識ベース化



- ◆ 医薬健栄研の日本トップクラスIPF専門病院NW
- ◆ 国がんの世界最大級の肺癌研究力とバイオバンク

創薬ターゲット探索

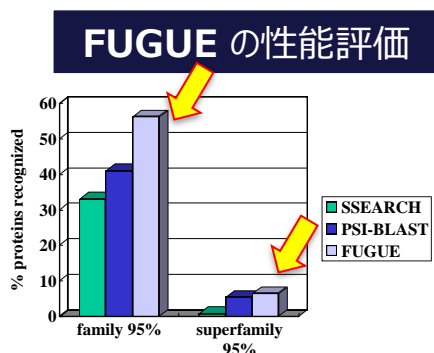
新薬創出を加速する人工知能の開発 PRISM推進体制



化合物探索/最適化 インシリコ創薬支援プロジェクト

タンパク質立体構造予測

- CASP国際ベンチマーク等で高く評価
- 実用化の実績



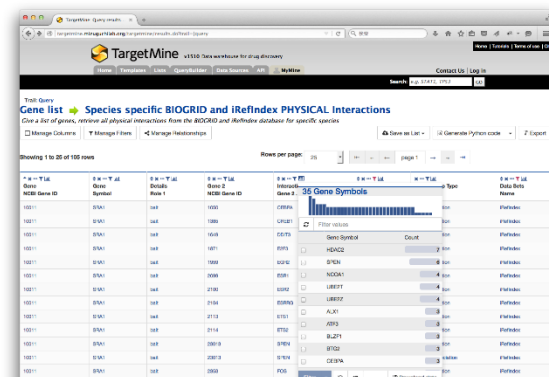
創薬の初期研究を支援するための統合データウェアハウス TargetMine

- 国際的に広く使用されている主要な30以上の公共のデータソースを統合。
- タンパク質立体構造や医薬品関係データ、転写因子とその作用遺伝子の関係など、情報の統合的検索が可能。
- 独自のアノテーションや実験結果を組み込む仕組みを提供。広範なデータに対して対話的な検索手順を提供することで、他のツールに比べてより柔軟な意思決定を支援。

インシリコスクリーニング

国際的なタンパク質-リガンド相互作用予測コンテスト(D3R Grand Challenge)での実績

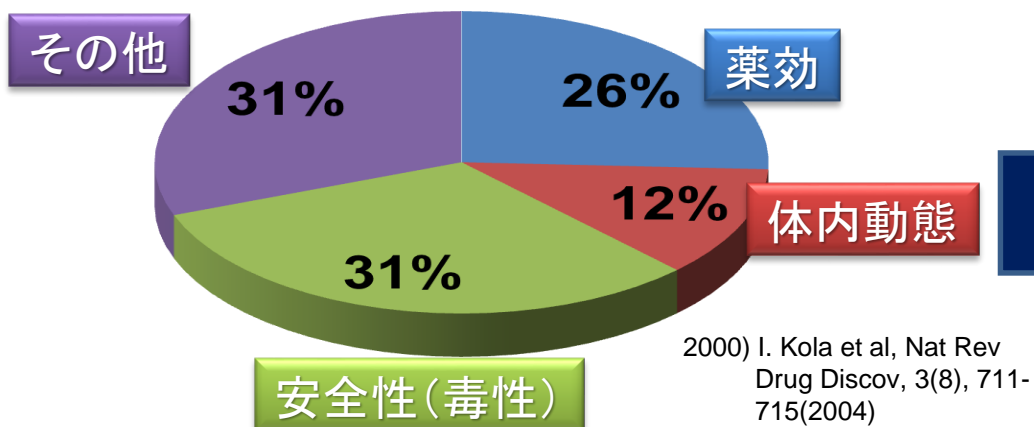
実測の結合親和性との相関



化合物探索/最適化 創薬支援インフォマティクスシステム構築

AMED事業として**毒性・体内動態予測システムの開発**を実施
事業期間：平成27～31年度の5か年、研究統括：水口賢司(医薬健栄研)

医薬品の開発失敗原因



体内動態 薬物の毒性発現や薬効不足には体内動態が密接に関連している

水口賢司(医薬健栄研)

機械学習とシミュレーションを用いた薬物動態予測システム

- 血漿及び組織中濃度の時間推移
- 消失経路
- 中枢移行性
- 薬物の代謝部位

毒性が原因での開発失敗のうち、心毒性と肝毒性で合わせて80%を占める

心毒性

肝毒性

本間光貴(理研)

機械学習とシミュレーションを用いた心毒性の原因タンパク質への作用予測システム

山田弘(医薬健栄研)

化学構造情報及びヒト肝細胞(iPS誘導細胞含む)のバイオマーカーを用いた肝毒性予測システム

開発失敗リスクを減らすためには、医薬品候補化合物の薬物動態、毒性プロファイルを、前臨床、臨床試験に入る前の段階で、デザインすることが必要

化合物探索/最適化

創薬支援インフォマティクスシステム構築事業の全体像



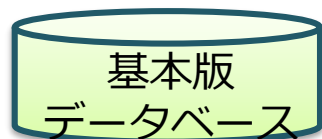
研究統括：医薬基盤健康栄養研究所 水口賢司



研究代表：理化学研究所 本間光貴

基本版： データベース・予測システム

- ◆ 基本版データベース
- ★化学構造式★各種公開データベース (ChEMBL, KEGG Drug, hERG centralなど)からのキュレーションデータ
- ★市販化合物を用いた新規取得データ



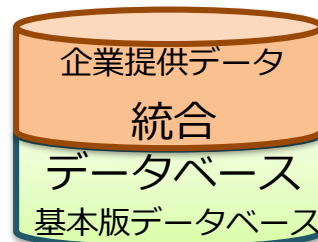
機械学習
深層学習
など

インシリコ予測
モデル

- ・薬物動態
- ・心毒性 (hERG阻害)

企業連携版： データベース・予測システム

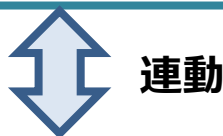
- ◆ 企業提供データ (約24,300化合物)
- ★構造記述子★実創薬データ (溶解性・代謝安定性・血漿タンパク結合・hERG阻害など)
- ★企業提供化合物を用いた新規取得データ



機械学習
深層学習
など

高精度化インシリコ予測モデル

- ・薬物動態
- ・心毒性 (hERG阻害)



連動

データ及び化合物を提供

統合データベース・予測モデルを提供

基本版： 公開用Webアプリ

- ◆ 拡張機能
- ★データベース検索
- ★血漿中濃度推移のグラフ表示機能
- ★ケミカルスペース表示機能
- ★解析ツール
- ★構築した予測モデルの統合

参画企業

アステラス製薬
大塚製薬
小野薬品工業
第一三共
武田薬品工業
田辺三菱製薬
日本たばこ産業

創薬ブースター

創薬支援ネットワークでの活用

産学官連携によるアカデミア・製薬企業での創薬基盤強化

化合物探索/最適化

創薬支援インフォマティクスシステムにおけるエコシステム

基本版
(完全公開)

連携版
(連携企業にのみ公開)

商用版
(販売)

AMED支援

公共データ
無償のソフトウェア使用

統合データベース
(基本版)

予測モデル
(基本版)

Web アプリ
(公開版)

企業連携データ
(連携①/②)

統合データベース
(連携版)

予測モデル
(連携版)

Desktop アプリ
* 要検討 *
(連携版)

企業連携データは商用版に
含まれない

エコシステム

License
out

予測モデル
(連携版)

Desktop
アプリ
(商用版)

付加価値

ライセンス費を基本版データベース・Webアプリの維持に使用

ライフインテリジェンスコンソーシアム (LINC)

ライフサイエンスのための産学AIコンソーシアム設立

事務局：京大・理研・医薬健栄研・都市活研

会 員：アカデミア、ライフ系・IT系企業等 約110企業・団体、参加者約620名 2019.2.18時点

2016年11月
発足
150テーマ提案

テーマ提案、調査、AI設計

2017年7月
AI開発開始
30種のAIを開発

日本経済新聞 2016年11月16日水曜日
(一面) 創薬AIで50社連合

読売新聞 2017年6月19日月曜日
(一面) 創薬AI開発へ

LINCの目的：

- ・ 製薬・化学・食品・医療・ヘルスケア関連のライフサイエンス分野のためのAIならびにビッグデータ技術を開発することで、当該分野の発展と人材育成、経済振興を目指す
- ・ 具体的には、IT業界とライフ業界のAI開発でのマッチングを促進し、IT業界が世界のAI産業競争に勝てる土壌作りを目指すこと、さらにはAI戦略によるライフ業界の産業競争力を加速することを目指す

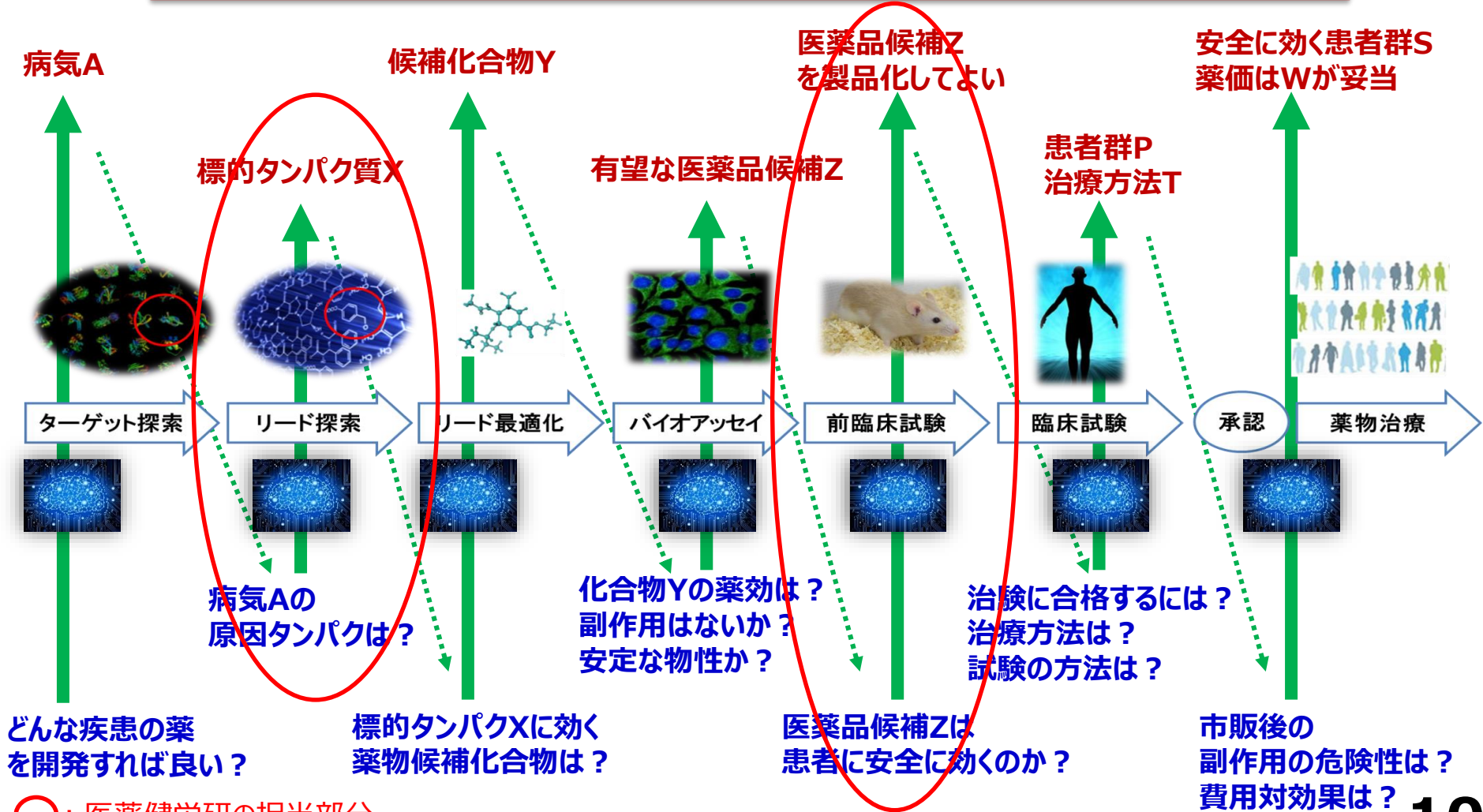
ライフ系企業による
現場ニーズの提案

アカデミア支援に
よるマッチング
共同開発

IT系企業による
AI開発

LINCで実施しているAI開発と目指す究極のIT創薬

医薬品開発プロセスの全域と医療をカバーする約30種のAI開発
↓
多種多様なAIが必要であるがプロダクトがバラバラでは意味がない
30種のAIを連結、統合することが重要



○: 医薬健栄研の担当部分