

文部科学省 科学研究費補助金 学術変革領域研究 (B) 2020年度~2022年度
シナジー創薬学: 情報・物質・生命の協奏による化合物相乗効果の統合理解と設計

シナジー創薬学 Newsletter

02

Synergy pharmaceutical science: understanding and design of compound combination effects
by integrating information, material, and life sciences

シナジー創薬学

情報・物質・生命の協奏による
化合物相乗効果の統合理解と設計

Contents

03 領域代表挨拶

04 概要・組織図

計画研究

A01: AI班

- 06 バイオインフォマティクスやケモインフォマティクスを駆使して、
薬剤の組み合わせやシナジー効果を予測する機械学習手法を開発する。
山西 芳裕 (九州工業大学)
- 07 組合せ最適化などの数理科学を活用し、薬剤や生体分子の組合せ問題の
数理モデル化とその理論的解法の開発を行う。
竹下 潤一 (産業技術総合研究所)
- 08 有機合成化学により、シナジー効果を持つ化合物の化学構造を予測・設計する。
天池 一真 (名古屋大学)

A02: 医療データ班

- 09 医療ビッグデータを解析して、治療効果を増強する薬剤の
組み合わせを予測するデータマイニング技術を開発する。
座間味 義人 (岡山大学病院)

A03: 薬理班

- 10 薬剤群によるシナジー効果を検証する病態モデルを構築し、
予測した薬理作用を実験検証する。
合田 光寛 (徳島大学)

11 研究成果

代表挨拶

複数の薬剤の組み合わせによる相乗効果（薬剤シナジー）を活用した化学療法が、がんや神経変性疾患など多因子疾患に対する有効な治療法として注目されています。治療効果の増強だけでなく、個々の薬剤の使用量を減らし、重篤な副作用の発現頻度を低下させるなどの利点があり、これまでの治療法を一新させる可能性があります。しかしながら、やみくもな薬剤の組み合わせは有害な副作用に繋がるため、最適な薬剤の組み合わせを同定する必要がありますが、極めて困難です。これまでに報告されてきた薬剤シナジーは、臨床研究で偶発的に発見されたものが多く、疾患特異的な薬剤シナジーの発現メカニズムはよく分かっていません。薬剤シナジーは、薬剤群と生体分子群の相互作用によって生み出されると考えられますが、どの生体分子（治療標的分子）への作用の組み合わせが薬物シナジーに繋がるかは不明です。

近年、物質科学と生命科学の分野では、薬剤や化合物に関する様々なビッグデータ（ゲノム、オミックス、コンビナトリアルケミストリーなど）が創出され、蓄積されてきました。一方で、情報科学の分野では、人工知能（AI・機械学習）の技術が著しく発展しています。そこで、物質・生命関連ビッグデータを有効利用し、AI で膨大な組み合わせを探索できれば、薬剤シナジーの研究において突破口となる可能性があります。本研究では、薬剤シナジーを体系的に研究する新しい学問領域「シナジー創薬学」を提唱し、情報科学・物質科学・生命科学の協奏によって、薬剤相乗効果の統合理解とその設計手法の構築を目指します。

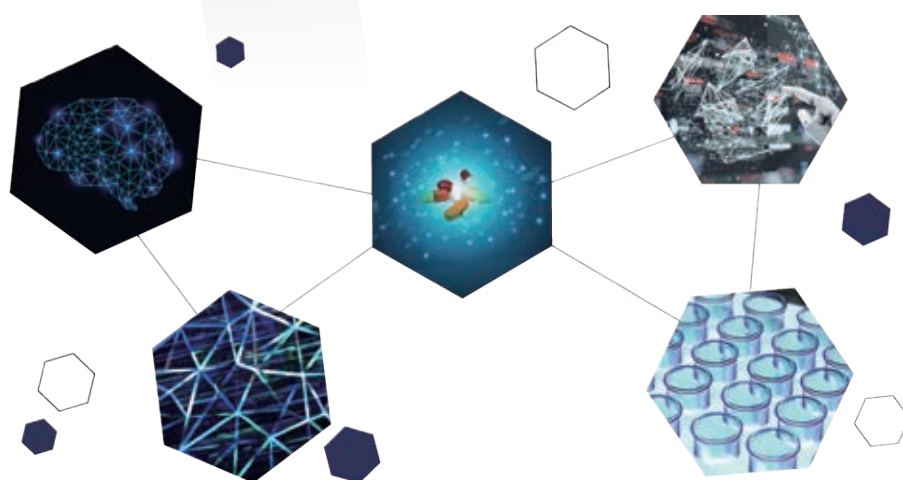
領域代表 山西 芳裕（九州工業大学）



Outline 概要

本領域は、複数の薬剤の組み合わせによる相乗効果（薬剤シナジー）を体系的に研究する新しい学問領域「シナジー創薬学」を提唱し、情報科学・物質科学・生命科学の協奏によって、薬剤相乗効果の統合理解とその設計手法の構築を目指します。

本領域が提唱する「シナジー創薬学」は、情報科学で発展著しいAIによるビッグデータ解析を介した、生命科学分野と物質科学分野の連結によって生み出される新しい学問領域となります。生体分子データをAI解析するバイオインフォマティクス、薬剤・化合物データをAI解析するケモインフォマティクス、医療データ解析、予測・設計した化合物の構造を実際に合成できる有機化学合成、予測した薬理作用を細胞レベル・動物レベルで検証できる薬理学を融合させ、本領域の研究項目を実現する。研究体制は、AI班、医療データ班、薬理班から構成されます。



Organization 組織図

A01
AI班

バイオインフォマティクスやケモインフォマティクスを駆使して、薬剤の組み合わせやシナジー効果を予測する機械学習手法を開発する。

研究代表者 山西 芳裕 (九州工業大学)

組合せ最適化などの数理学を活用し、薬剤や生体分子の組合せ問題の数理モデル化とその理論的解法の開発を行う。

研究分担者 竹下 潤一 (産業技術総合研究所)

有機合成化学により、シナジー効果を持つ化合物の化学構造を予測・設計する。

研究分担者 天池 一真 (名古屋大学)

A02
医療データ班

医療ビッグデータを解析して、治療効果を増強する薬剤の組み合わせを予測するデータマイニング技術を開発する。

研究代表者 座間味 義人 (岡山大学病院)

計画班A01 (AI 班)

代表者の山西はバイオインフォマティクスやケモインフォマティクスの専門家です。薬剤の標的分子や新規効能の予測を行う機械学習手法の技術を薬剤の組み合わせに拡張し、本研究で提案する薬剤の組み合わせやシナジー効果を予測する機械学習手法を開発します。分担者の竹下は数理科学の専門家であり、薬剤や生体分子の組合せ問題の数理モデル化とその理論的解法を開発します。分担者の天池は有機合成化学の専門家であり、シナジー効果を持つ化合物の化学構造を予測・設計します。

計画班A02 (医療データ班)

代表者の座間味は医療ビッグデータ解析の専門家です。本研究では、診療報酬情報データベースや副作用データベースなどの医療ビッグデータを解析して、治療効果を増強する薬剤の組み合わせを予測するデータマイニング技術を開発します。

計画班A03 (薬理班)

代表者の合田は薬理学の専門家です。薬剤群によるシナジー効果を検証する病態モデルを構築し、予測した薬理作用を実験検証します。



A03
薬理班

外部アドバイザー

薬剤群によるシナジー効果を検証する
病態モデルを構築し、
予測した薬理作用を実験検証する

研究代表者 合田 光寛 (徳島大学大学院)

船津 公人先生

(奈良先端科学技術大学院大学
データ駆動型サイエンス創造センター、
研究ディレクター・特任教授、東京大学 名誉教授)

水口 賢司先生

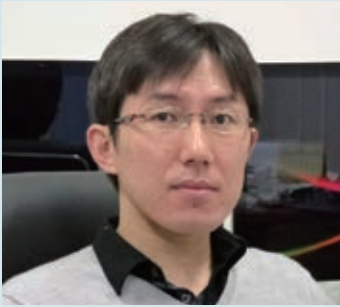
(国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
AI健康・医薬研究センター センター長、
大阪大学 蛋白質研究所 教授)

浜本隆二先生

(国立がん研究センター研究所・
がん分子修飾制御学分野・分野長、
日本メディカルAI学会・代表理事)



バイオインフォマティクスやケモインフォマティクスを駆使して、 薬剤の組み合わせやシナジー効果を予測する機械学習手法を開発する。



研究代表者
山西 芳裕

九州工業大学大学院情報工学研究院
生命情報工学研究系 教授

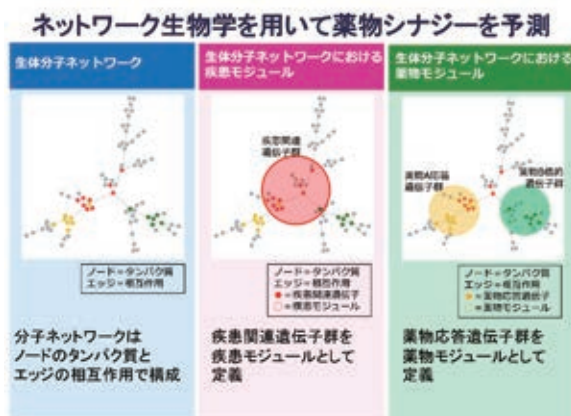
http://labo.bio.kyutech.ac.jp/~yamani/yamanishi/index_J.html

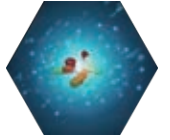
Publications

- Iida, M., Iwata, M., and Yamanishi, Y., "Network-based characterization of disease-disease relationships in terms of drugs and therapeutic targets", *Bioinformatics*, 36, i516-i524, 2020.
- Iwata, M., Yuan, L., Zhao, Q., Tabei, Y., Berenger, F., Sawada, R., Akiyoshi, S., Hamano, M., and Yamanishi, Y., "Predicting drug-induced transcriptome responses of a wide range of human cell lines by a novel tensor-train decomposition algorithm", *Bioinformatics*, 35, i191-i199, 2019.
- Iwata, M., Hirose, L., Kohara, H., Liao, J., Sawada, R., Akiyoshi, S., Tani, K., and Yamanishi, Y., "Pathway-based drug repositioning for cancers: computational prediction and experimental validation", *Journal of Medicinal Chemistry*, 61(21), 9583-9595, 2018.
- Sawada, R., Iwata, M., Umezaki, M., Usui, Y., Kobayashi, T., Kubono, T., Hayashi, S., Kadowaki, M., and Yamanishi, Y., "KampoDB, database of predicted targets and functional annotations of natural medicines", *Scientific Reports*, 8:11216, 2018.
- Yamanishi, Y., Kotera, M., Moriya, Y., Sawada, R., Kanehisa, M., and Goto, S., "DINIES: drug-target interaction network inference engine based on supervised analysis", *Nucleic Acids Research*, 42, W39-W45, 2014.

本計画研究班は、シナジー効果を有する薬剤群を予測する統計手法、またより強い効果を持つ新しい化合物群の構造を出力する機械学習手法を開発しています。特に、1) 疾患特異的オミックスデータ、薬剤応答オミックスデータ、分子間相互作用ネットワークを融合解析し、シナジー効果を有する薬剤群を予測する手法を開発、2) 予測された薬剤が作用する生体分子のネットワーク解析を行い、薬剤シナジーの作用機序を考察、3) 深層学習モデルの一つである変分オートエンコーダなどを拡張し、より高いシナジー効果を有する新しい化合物の化学構造を発生・設計する手法を開発に取り組んでいます。

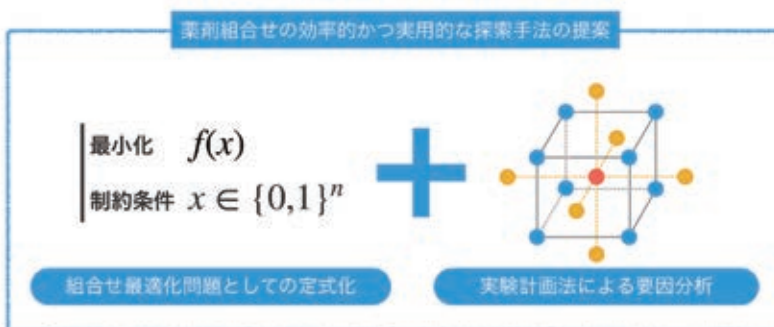
シナジー効果を有する薬剤群を予測する統計手法として、疾患患者特異的遺伝子発現データと薬剤に反応する遺伝子発現データを融合解析して、薬剤シナジーを予測する手法の開発に着手しています。生命は多数の生体分子が協調してシステムとして機能しており、疾患は生命システムの破綻状態とみなせません。疾患患者特異的遺伝子発現プロファイルを打ち消すような薬剤の最適な組み合わせを予測する機械学習アルゴリズムを開発しています。薬剤シナジーは、生体分子ネットワークの動的反応の結果であるため、薬剤に対する遺伝子発現応答などオミックスデータの重要性が大きく、薬剤シナジーの機序の理解にも繋がることが期待されます。またネットワーク生物学の視点から、疾患特異的遺伝子群と薬剤応答遺伝子群の生体分子ネットワーク上における位置関係や重複に基づき、薬剤の最適な組み合わせを予測する手法を開発しました。白血病、大腸がん、糖尿病などに対して既知のシナジー効果が報告されている薬剤の組み合わせを再現できるかで提案手法の性能評価を行ったところ、高い精度で予測できることが確認することができました。現在、薬理班と連携して、実験検証を進めています。並行して、疾患の治療標的分子を考慮し、より高いシナジー効果を持つ新規化合物の構造の発生・設計を行う深層学習モデルの開発も進めています。





組合せ最適化などの数理科学を活用し、薬剤や生体分子の組合せ問題の数理モデル化とその理論的解法の開発を行う。

数理科学の立場から『シナジー創薬学』の提唱と発展に資する研究を行っています。効率的な『シナジー効果』を有する薬剤組合せを探索する手法研究の一環で、再生医療分野におけるダイレクトリプログラミング(DR)を引き起こす可能性のある薬剤組合せを探索する方法を提案しました。DRとは、分化細胞からiPS細胞を経ずに別の特異的な分化細胞に直接誘導する方法であり、近年DRを誘導する低分子化合物群がいくつか報告されています(H. Qin et al., Cell Mol Life Sci (2017) など)。しかし、既存報告は実験的方法で発見されているため、網羅的探索の結果ではありません。そのため、データベース等を利用して網羅的に薬剤組合せを探索することで、より少ない薬剤数の組合せであったり、より取り扱いが容易で安全性の高い薬剤の組合せを発見できる可能性があります。そこで、既存研究で報告されている薬剤組合せにより制御されているパスウェイを被覆する他の薬剤組合せを承認薬のデータベースから探索する問題を組合せ最適化問題として定式化し、その解候補を複数得る方法を近似解法のひとつであるアリーニング法を応用することで提案しました。今後は、計画班A02(医療データ班)においても医療関連ビッグデータからシナジーを生み出す既存薬の組合せを見出す研究を実施しているため、提案した方法を提供することで他の計画班の研究促進にも貢献していきたいと考えています。また、現状の提案手法ではどの薬剤組合せが『シナジー効果』を生み出すことに有効であるかといった要因分析が困難であります。そこで、実験計画法を応用した因子の交互作用を考慮した要因分析の方法と、組合せ最適化の方法とを融合することで、より実用的な薬剤組合せ探索手法の提案を目指し研究を開始しております。



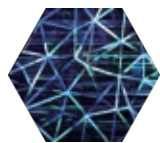
研究分担者
竹下 潤一

国立研究開発法人産業技術総合研究所
安全科学研究部門 主任研究員

<https://researchmap.jp/junbow52>

Publications

1. Takeshita, J., Toyoda, A., Tani, H., Endo, Y., and Miyamoto, S., "Classification of chemical compounds based on the correlation between in vitro gene expression profiles", *Bulletin of Informatics and Cybernetics*, 2021. (To appear)
2. Suzuki, T., Takeshita, J., Ogawa, M., Xiao-Nan Lu, and Ojima, Y., "Analysis of measurement precision experiment with categorical variables", *Frontiers in Statistical Quality Control 13*, Svem Knoth and Wolfgang Schmid, eds., Springer International Publishing AG, Cham, Switzerland, 2021. (To appear)
3. Nishida, C., Izumi, H., Tomonaga, T., Takeshita, J., Ke-Yong Wang, Yamasaki, K., Yatera, K., and Morimoto, Y., "Predictive biomarkers for the ranking of pulmonary toxicity of nanomaterials", *Nanomaterials*, 10(10), 2032, 2020.
4. Takeshita, J., Nakayama, H., Kitsunai, Y., Oki, H., Sasaki, T., and Yoshinari, K., "Discriminative models using molecular descriptors for predicting increased serum ALT levels in repeated-dose toxicity studies of rats", *Computational Toxicology*, 6, 64-70, 2018.
5. Takeshita, J., Seki, T., and Kamo, M., "Criteria for deviation from predictions by the concentration addition model", *Environmental Toxicology and Chemistry*, 35, 1806-1814, 2016.



有機合成化学により、シナジー効果を持つ化合物の化学構造を予測・設計する。



研究分担者
天池 一真

名古屋大学

物質科学国際研究センター 助教

<http://synth.chem.nagoya-u.ac.jp/wordpress/staff/天池一真>

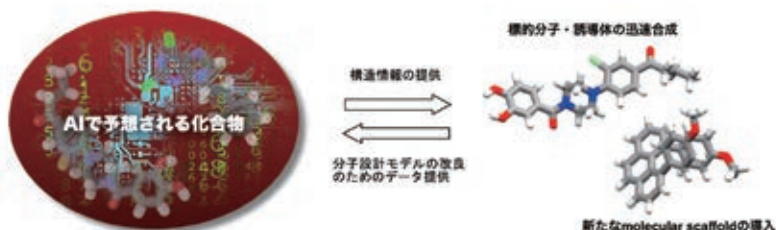
Publications

1. Kolarski, D., Miller, S., Oshima, T., Nagai, Y., Aoki, Y., Kobauri, P., Srivastava, A., Sugiyama, A., Amaike, K., Sato, A., Tama, F., Szymanski, W., Feringa, B., Itami, K., Hirota, T., "Photopharmacological Manipulation of Mammalian CRY1 for Regulation of the Circadian Clock", *J. Am. Chem. Soc.*, 143, 4, 2078–2087, 2021.
2. Miller, S., Aikawa, Y., Sugiyama, A., Nagai, Y., Hara, A., Oshima, T., Amaike, K., A. Kay, S., Itami, K., Hirota, T., "An Isoform-Selective Modulator of Cryptochrome 1 Regulates Circadian Rhythms in Mammals", *Cell Chem. Biol.*, 27, 1192–1198, 2020.
3. Tamura, T., Song, Z., Amaike, K., Lee, S., Yin, S., Kiyonaka, S., and Hamachi, I., "Affinity-guided oxime chemistry for selective protein acylation in live tissue systems", *J. Am. Chem. Soc.*, 139, 14181–14191, 2017.
4. Amaike, K., Itami, K., and Yamaguchi, J., "Synthesis of Triarylpyridines in Thiopeptide Antibiotics by Using a C–H Arylation/Ring-Transformation Strategy", *Chem. Eur. J.*, 22, 4384–4388, 2016.
5. Sekizawa, H., Amaike, K., Itoh, Y., Suzuki, T., Itami, K., and Yamaguchi, J., "Late-Stage C–H Coupling Enables Rapid Identification of HDAC Inhibitors: Synthesis and Evaluation of NCH-31 Analogues", *ACS. Med. Chem. Lett.*, 5, 582–586, 2014.

有機合成化学を用いて仮想世界(AI)と実世界(生物活性評価)との架け橋となる研究をおこないます。大きく分けて次のような二つの役割を果たします。すなわち(1)有機合成化学の視点から、AIで予測される分子設計モデルの改良のためのデータ提供(2)AIで予測された化合物とその周辺化合物を合成し提供、および新たな分子設計の指針提供です。

AIで予測される分子設計は多くの場合、設計された分子構造が自然界に存在する分子や過去に合成された分子とは大きく乖離する場合があります。分子の生体内における安定性・物性・合成可能性(合成コスト、合成効率、逆合成解析など)まで考慮した設計は困難でした。そこで有機化学合成の視点から、化合物の物性・反応性・合成に関する知見やデータをAI班に提供し、合成可能性も考慮したモデルへの改良に尽力します。加えてAIにおいて予想される構造を迅速に合成し、薬理班に提供します。具体的にはホスホジエステラーゼ4D、アデノシンA2A受容体、シクロオキシゲナーゼ2、ヒスタミンH1受容体、β2アドレナリン受容体(ADRB2)を標的とし、シナジー効果を発揮する候補化合物群の合成をおこないます。

加えてユニークな molecular scaffoldとしてナノカーボン分子に着目しています。ナノカーボン分子はベンゼン環を基本ユニットとした化合物群であり、伝導性、光学特性、磁性、抱接能などの面で魅力的な物性をもつ次世代マテリアルです。一方で、これらの物質群はその高い脂溶性と水溶性の低さからリピンスキーの法則に当てはまらないため、長らく生物活性分子としては注目されていませんでした。しかし近年当研究室で合成された4,5-ジアリールフェナントレンが哺乳類の概日時計を長周期化させることを見出し、ナノカーボン分子の創薬における新たなケミカルスペースとしての可能性を示しています。このようなユニークな molecular scaffoldを生み出し、新たな分子設計の指針を提供します。

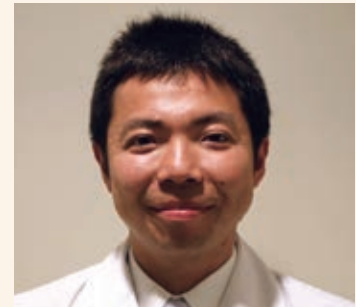




医療ビッグデータを解析して、治療効果を増強する薬剤の組み合わせを予測するデータマイニング技術を開発する。

本研究班では、シナジー効果を有する薬剤群の探索を試みました。このとき、医療ビッグデータ、生命科学ビッグデータ、創薬科学ビッグデータという様々な特性をもつビッグデータを用いたデータマイニング技術を利用しています。シナジー効果は、治療効果を有する複数の薬剤を組み合わせ、複数の病態遺伝子を網羅的に標的とすることで、治療効果は飛躍的に高まると考えられています。これまでに、ビッグデータから得られる薬剤使用による疾患に対する治療効果、検査値データ、遺伝子変異情報、有害事象の発現状況を含めた各種因子の影響を多層的データマイニングにより解析することで、化学療法によって誘発される末梢神経障害、心筋炎の予防、各種の癌疾患における抗腫瘍効果の増強につながるようなシナジーを生み出す既存薬の組み合わせを見出しました。このようなシナジーからは、薬物治療の有効性向上と耐性化の抑制が期待されます。見出した薬剤の組み合わせは、計画班A03(薬理班)と共同して、病態モデル動物に投与することで、ヒトの病態時に起こる遺伝子・タンパク質発現変化プロファイルに対する実験的検証も開始しています。今後は、計画班A01(AI班)と連携し、薬剤ごとの標的分子をAIで予測することにより作用機序の解明を目指します。併行して、得られた知見に対して多施設共同臨床試験を実施することで、ヒトにおける有効性および安全性も明らかにしてまいります。本研究は上記の工程を得ることで、従来、有効な治療法が確立されていなかった様々な疾患に対して、治療効果を増強する新規的な薬物治療の開発を実現することを目指します。

治療効果を増強する薬剤シナジー

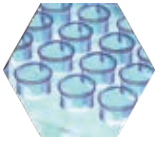


研究代表者
座間味 義人
岡山大学病院
教授・薬剤部長

<https://pharm.hospital.okayama-u.ac.jp/rinzai/>

Publications

- Hamano, H., Ikeda, Y., Goda, M., Fukushima, K., Kishi, S., Chuma, M., Yamashita, M., Niimura, T., Takechi, K., Imanishi, M., Zamami, Y., Horinouchi, Y., Izawa-Ishizawa, Y., Miyamoto, L., Ishizawa, K., Fujino, H., Tamaki, T., Aihara, K., and Tsuchiya, K., "Diphenhydramine may be a preventive medicine against cisplatin-induced kidney toxicity.", *Kidney international*, 99, 885-899, 2020.
- Zamami, Y., Niimura, T., Okada, N., Koyama, T., Fukushima, K., Izawa-Ishizawa, Y., and Ishizawa, K., "Factors Associated With Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis.", *JAMA Oncology*, 5, 1635-1637, 2019.
- Zamami, Y., Niimura, T., Koyama, T., Shigemi, Y., Izawa-Ishizawa, Y., Ohshima, A., Harada, K., Imai, T., Hagiwara, H., Okada, N., Goda, M., Takechi, K., Chuma, M., Tsuchiya, K., Kondo, Y., Hinotsu, S., Kano, MR., and Ishizawa, K., "Search for therapeutic agents for cardiac arrest using a drug discovery tool and large-scale medical information database.", *Frontiers in Pharmacology*, 10, 1257, 2019.
- Hashikawa, N., Utaka, Y., Ogawa, T., Tanoue, R., Morita, Y., Yamamoto, S., Yamaguchi, S., Kayano, M., Zamami, Y., and Hashikawa-Hobara, N., "HSP105 prevents depression-like behavior by increasing hippocampal brain-derived neurotrophic factor levels in mice.", *Science Advances*, 3, e1603014, 2017.
- Zamami, Y., Imanishi, M., Takechi, K., and Ishizawa, K., "Pharmacological approach for drug repositioning against cardiorenal diseases.", *Journal of Medical Investigation*, Review, 64, 197-201, 2017.



薬剤群によるシナジー効果を検証する病態モデルを構築し、予測した薬理作用を実験検証する。



研究代表者
合田 光寛

徳島大学大学院医歯薬学研究部
医学域 臨床薬理学分野 准教授

http://square.umin.ac.jp/pharm_tks-u_hosp/index.html

Publications

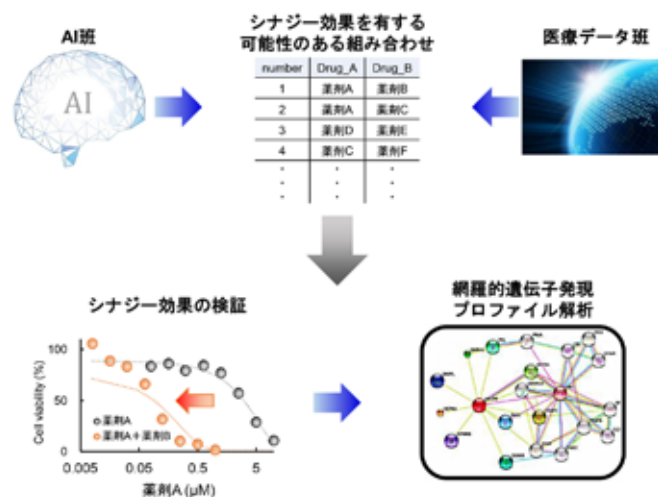
- Goda, M., Kanda, M., Yoshioka, T., Yoshida, A., Murai, Y., Aizawa, F., Niimura, T., Zamami, Y., Hamano, H., Okada, N., Yagi, K., Chuma, M., Izawa-Ishizawa, Y., Ishizawa, K., "Effects of 5-HT₂ receptor antagonists on cisplatin-induced kidney injury.", *Clin. Transl. Sci.*, In press
- Goda, M., Ikehara, M., Sakitani, M., Oda, K., Ishizawa, K., Ostuka, M., "Involvement of human multidrug and toxic compound extrusion (MATE) transporters in testosterone transport.", *Biol. Pharma. Bull.*, 44(4); 501-506, 2021.
- Hamano, H., Ikeda, Y., Goda, M., Fukushima, K., Kishi, S., Chuma, M., Yamashita, M., Niimura, T., Takechi, K., Imanishi, M., Zamami, Y., Horinouchi, Y., Izawa-Ishizawa, Y., Miyamoto, L., Ishizawa, K., Fujino, H., Tamaki, T., Aihara, K., Tsuchiya, K., "Efficacy of diphenhydramine as a preventive medicine against cisplatin induced nephrotoxicity.", *Kidney International*, S0085-2538(20); 31411-31413, 2020.
- Kondo, M., Izawa-Ishizawa, Y., Goda, M., Hosooka, M., Kagimoto, Y., Saito, N., Matsuoka, R., Zamami, Y., Chuma, M., Yagi, K., Takechi, K., Tsuneyama, K., Ishizawa, K., "Preventive Effects of Quercetin against the Onset of the Atherosclerosis-Related Acute Aortic Syndromes in Mice.", *Int. J. Mol. Sci.* 21, 7226, 2020
- Tsuda, T., Imanishi, M., Oogoshi, M., Goda, M., Kihira, Y., Horinouchi, Y., Zamami, Y., Ishizawa, K., Ikeda, Y., Hashimoto, I., Tamaki, T., Izawa-Ishizawa, Y., "Rho-associated protein kinase and cyclophilin A are involved in inorganic phosphate-induced calcification signaling in vascular smooth muscle cells.", *J Pharmacol Sci.* 142(3):109-115, 2020

本領域の「シナジー創薬学」を確立するという挑戦的目標に対して、本計画研究班は、適切な評価系を用いて、シナジー効果を有すると予測された薬剤群の効果を検証し、そのメカニズムを明らかにすることを目的としています。

本研究では、まず、ヒトがんゲノム・ビッグデータなどを用いてヒト病態における網羅的な遺伝子発現変化プロファイルの解析を行い、そのデータを基に病態の遺伝子発現変化プロファイルを反映した解析モデルの確立を目指し、薬剤性末梢神経障害、薬剤性心筋炎、薬剤性腎障害、慢性骨髄性白血病の評価系構築を行なっています。

現在は、計画班A01(AI班)、計画班A02(医療データ班)から提供された、各種の癌疾患に対して抗腫瘍効果を増強する可能性の高い既存薬の組み合わせや、化学療法によって誘発される末梢神経障害、心筋炎、腎障害の臨床応用可能性の高い予防薬候補などのデータをもとに、それぞれの病態モデルを用いて、薬理作用の検証を行い、シナジー効果を示す組み合わせをいくつか見出しています。今後は、トランスクリプトーム・プロテオーム解析を行い、シナジー効果を発揮するための分子機構の解明を目指します。

薬剤の単剤および多剤併用による遺伝子・タンパク質発現プロファイルの変化が病態に及ぼす影響を解析したデータを計画班A01(AI班)、計画班A02(医療データ班)にフィードバックし、予測モデルの精度を向上させるための新規ヒトオミックスデータベースを構築します。本研究で構築する新規ヒトオミックスデータベースの活用により、画期的な多剤併用療法が臨床応用へ繋がることが期待され、基礎的側面のみならず、臨床的にも大きなインパクトを持った成果につながると考えられます。



Selected Publications 研究成果

A01: AI班

山西 芳裕

1. Kaitoh, K. and Yamanishi, Y., "Scaffold-Retained Structure Generator to Exhaustively Create Molecules in an Arbitrary Chemical Space", *Journal of Chemical Information and Modeling*, in press.
2. Kaitoh, K. and Yamanishi, Y., "TRIOMPHE: Transcriptome-based Inference and Generation of Molecules with Desired Phenotypes by Machine Learning", *Journal of Chemical Information and Modeling*, 61(9), 4303–4320, 2021.
3. Berenger, F. Kumar, A., Zhang, K. and Yamanishi, Y., "Lean-Docking: Exploiting Ligands' Predicted Docking Scores to Accelerate Molecular Docking", *Journal of Chemical Information and Modeling*, 24;61 (5): 2341-2352, 2021.

竹下 潤一

1. Tanigaki, S., Takeshita, J.I., Itaka, S., and Suzuki, T., "Measurement precision with ordinal categorical data considering dose-response relationships", *Total Quality Science*, 7 (1), 31-41, 2022.
2. Takeshita, J.I., Toyoda, A., Tani, H., Endo, Y., and Miyamoto, S., "Classification of chemical compounds based on the correlation between in vitro gene expression profiles", *Bulletin of Informatics and Cybernetics*, 53 (4), 1-14, 2021.

天池 一真

1. Kolarski, D., Miller, S., Oshima, T., Nagai, Y., Aoki, Y., Kobauri, P., Srivastava, A., Sugiyama, A., Amaike, K., Sato, A., Tama, F., Szymanski, W., Feringa, B., Itami, K., Hirota, T., "Photopharmacological Manipulation of Mammalian CRY1 for Regulation of the Circadian Clock", *Journal of the American Chemical Society*, 143, 2078-2087, 2021.

A02: 医療データ班

座間味 義人

1. Zamami, Y., Niimura, T., Kawashiri, T., Goda, M., Naito, Y., Fukushima, K., Ushio, S., Aizawa, F., Hamano, H., Okada, N., Yagi, K., Takechi, K., Chuma, M., Koyama, T., Kobayashi, D., Shimazoe, T., Fujino, H., Izawa-Ishizawa, Y. and Ishizawa, K., "Identification of Prophylactic Drugs for Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy using Big Data", *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 148, 112744, 2022.
2. Uchida, M., Ushio, S., Niimura, T., Takechi, K., Kawazoe, H., Hidaka, N., Tanaka, A., Araki, H., Zamami, Y., Ishizawa, K., Kitamura, Y., Sendou, T., Kawasaki, H., Namba, H., Shibata, K., Tanaka, M. and Takatori, S., "Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors Prevent the Onset of Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy: A Retrospective Multicenter Study and in Vitro Evaluation", *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 45 (2), 226–234, 2022.
3. Mitsuboshi, S., Niimura, T., Yoshino, M., Sakamoto, Y., Zamami, Y. and Ishizawa, K., "Fluoropyridimidine use and hypertriglyceridemia among Japanese patients: analysis of adverse event database", *International Journal of Clinical Pharmacy*, 44 (1), 260–263, 2022.
4. Zamami, Y., Hamano, H., Niimura, T., Aizawa, F., Yagi, K., Goda, M., Izawa-Ishizawa, Y. and Ishizawa, K., "Drug-Repositioning Approaches Based on Medical and Life Science Databases", *Frontiers in Pharmacology*, 12, 752174, 2021.
5. Hamano, H., Ikeda, Y., Goda, M., Fukushima, K., Kishi, S., Chuma, M., Yamashita, M., Niimura, T., Takechi, K., Imanishi, M., Zamami, Y., Horinouchi, Y., Izawa-Ishizawa, Y., Miyamoto, L., Ishizawa, K., Fujino, H., Tamaki, T., Aihara, K. and Tsuchiya, K., "Diphenhydramine may be a preventive medicine against cisplatin-induced kidney toxicity", *Kidney international*, 99, 885-899, 2021.

6. Yagi, K., Mitstui, M., Zamami, Y., Niimura, T., Izawa-Ishizawa, Y., Goda, M., Chuma, M., Fukunaga, K., Shibata, T., Ishida, S., Sakurada, T., Okada, N., Hamano, H., Horinouchi, Y., Ikeda, Y., Yanagawa, H. and Ishizawa, K., "Investigation of drugs affecting hypertension in bevacizumab-treated patients and examination of the impact on the therapeutic effect", *Cancer Medicine*, 10(1):164-172, 2021.

A03: 薬理班

合田 光寛

1. Sakurada, T., Nokihara, H., Koga, T., Zamami, Y., Goda, M., Yagi, K., Hamano, H., Aizawa, F., Ogino, H., Sato, S., Kirino, Y., Goto, H., Nishioka, Y. and Ishizawa, K., "Prevention of Pemetrexed-Induced Rash Using Low-Dose Corticosteroids: A Phase II Study", *The Oncologist*, In press.
2. Chuma, M., Nakamoto, A., Bando, T., Niimura, T., Kondo, Y., Hamano, H., Okada, N., Asada, M., Zamami, Y., Takechi, K., Goda, M., Miyata, K., Yagi, K., Yoshioka, T., Izawa-Ishizawa, Y., Yanagawa, H., Tasaki, Y. and Ishizawa, K., "Association between statin use and daptomycin-related musculoskeletal adverse events: A mixed approach combining a meta-analysis and a disproportionality analysis", *Clinical Infectious Diseases*, ciac128, 2022.
3. Mitsuboshi, S., Niimura, T., Aizawa, F., Goda, M., Zamami, Y. and Ishizawa, K., "Atenolol and mortality events in patients with chronic kidney disease: Analysis of data from the Japanese Adverse Drug Event Report database", *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 2022.
4. Okada, N., Izumi, Y., Nakamoto, A., Chuma, M., Goda, M., Yagi, K., Aizawa, F., Hamano, H., Zamami, Y., Azuma, M. and Ishizawa, K., "Impact of Area Under the Concentration–Time Curve on the Prevalence of Vancomycin-Induced Nephrotoxicity in Combination With Tazobactam/Piperacillin or Cefepime: A Single-Institution Retrospective Study", *Clinical Therapeutics*, 44 (6), 869–874, 2021.
5. Goda, M., Kanda, M., Yoshioka, T., Yoshida, A., Murai, Y., Zamami, Y., Aizawa, F., Niimura, T., Hamano, H., Okada, N., Yagi, K., Chuma, M., Izawa-Ishizawa, Y. and Ishizawa, K., "Effects of 5-HT₃ receptor antagonists on cisplatin-induced kidney injury", *Clinical and Translational Science*, 14 (5):1906-1916, 2021.
6. Takahashi, S., Takechi, K., Jozukuri, N., Niimura, T., Chuma, M., Goda, M., Zamami, Y., Izawa-Ishizawa, Y., Imanishi, M., Horinouchi, Y., Ikeda, Y., Tsuchiya, K., Yanagawa, H. and Ishizawa, K., "Examination of the antiepileptic effects of valacyclovir using kindling mice— search for novel antiepileptic agents by drug repositioning using a large medical information database", *European Journal of Pharmacology*, 902, 174099, 2021.

Event イベント

第4回 領域会議(非公開・オンライン)

開催日: 2022年3月31日(木) 13:00-15:00

場 所: オンライン(Zoom)

文科省科研費学術変革領域研究(B)「重水素学:重水素が示す特性の理解と活用」

特別企画:「重水素学」の今×学術変革(B)「革新ラマン」「高分子精密分解」「シナジー創薬学」座談会(公開・オンライン)

開催日: 2021年10月21日(木) 13:00-16:20

場 所: オンライン(Zoom)

第10回 生命医薬情報学連合大会、 企画セッション「学術変革B「シナジー創薬学」」(公開・オンライン)

開催日: 2021年9月27日(月) 13:30-15:00

場 所: オンライン(Zoom)

第3回 領域会議(非公開・オンライン)

開催日: 2021年7月27日(火) 10:00-12:00

場 所: オンライン(Zoom)

第2回 領域会議(非公開・オンライン)

開催日: 2021年6月1日(火) 13:00-15:00

場 所: オンライン(Zoom)

文部科学省 科学研究費補助金 学術変革領域研究(B) 2020年度~2022年度

シナジー創薬学:情報・物質・生命の協奏による 化合物相乗効果の統合理解と設計

ニュースレター第2号 2022年6月発行

編集人/発行人 山西 芳裕

発行所 シナジー創薬学班ニュースレター編集室
〒820-8502 福岡県飯塚市川津680-4
九州工業大学 大学院情報工学研究院 生命化学情報工学研究系
E-mail: yamani@bio.kyutech.ac.jp

印刷所 株式会社トライス

領域ホームページ

<http://labo.bio.kyutech.ac.jp/~yamani/synergy/index.html>