

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

03

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)
- 08 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)
- 10 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

- 11 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

- 13 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)

15 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、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、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。

本研究領域では、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、バイオインフォマティクス、ケモインフォマティクス、有機化学合成、薬理学、臨床医学などの異分野のエキスパートが結集した共同研究を進めてきました。物質科学や生命科学の分野で蓄積されてきた様々なビッグデータ（ゲノム、オミックス、分子構造など）を有効利用し、薬剤や化合物の膨大な組み合わせを探索する手法の開発を行ってきました。複数の薬剤や化合物のシナジー効果の同定は、生命医科学で重要課題であり、多剤併用療法だけでなく、漢方薬の生薬の組み合わせや細胞分化の因子の組み合わせの研究など多岐に渡ります。本研究の成果は様々な研究分野に波及する可能性を秘めており、その応用範囲の広さはユニークな点だと思います。学術変革Bは2年余りと研究期間は短く、まだ道半ばではありますが、本領域での取り組みが薬剤シナジー研究の突破口となれば幸いです。

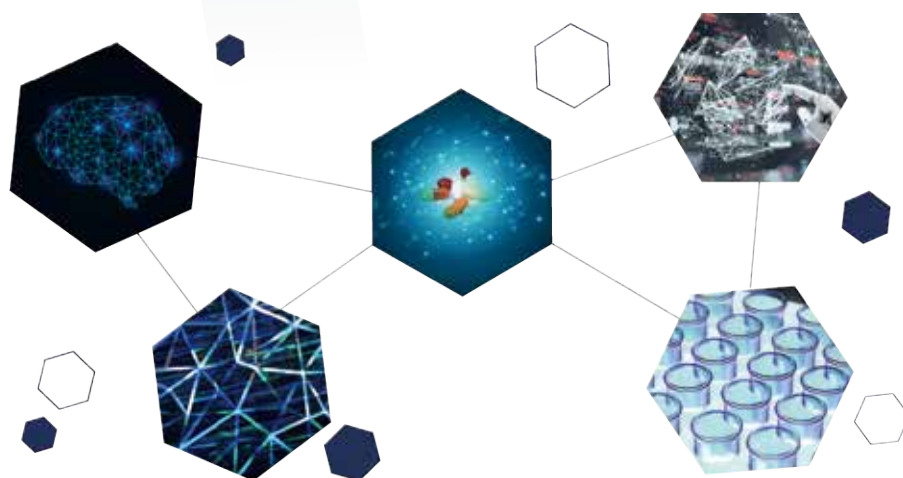
領域代表 山西 芳裕（九州工業大学）



# 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を開発を行う。

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

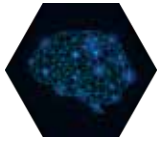
奈良先端科学技術大学院大学  
データ駆動型サイエンス創造センター  
センター長・特任教授・東京大学・名誉教授

水口 賢司先生

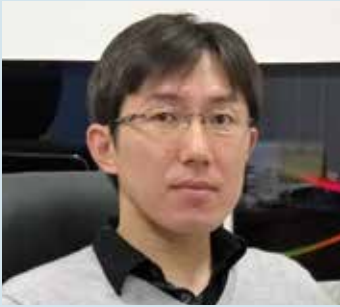
大阪大学・蛋白質研究所・教授  
国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所  
AI健康・医薬研究センター・センター長

浜本隆二先生

国立がん研究センター研究所  
医療AI研究開発分野・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  
生命化学情報工学研究系 教授

[http://labo.bio.kyutech.ac.jp/~yamanishi/yamanishi/index\\_J.html](http://labo.bio.kyutech.ac.jp/~yamanishi/yamanishi/index_J.html)

### Publications

1. Iwata, M., Mutsumine, H., Nakayama, Y., Suita, N., and Yamanishi, Y., "Pathway trajectory analysis with tensor imputation reveals drug-induced single-cell transcriptomic landscape", *Nature Computational Science*, 2, 758–770, 2022.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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。

飯田らは、インタラクトームやトランスクリプトームなどさまざまなオミックス情報を統合し、相乗効果のある薬物の組み合わせを予測する新しい計算手法を開発しました(図1)。本研究では、まず生体分子間相互作用ネットワークに基づく『疾患と薬の位置関係と距離関係』を評価しました。ここでは、疾患モジュールを疾患原因遺伝子、薬モジュールを薬応答遺伝子で定義し、疾患モジュールと薬モジュールの距離を調べました。また、疾患モジュールと2つ薬モジュールの位置関係を調査しました。

次に、疾患特異的・薬物特異的な遺伝子発現データに基づく『疾患と薬の転写相関関係』を評価しました。ここではまず、疾患モジュールと薬モジュールで重複する遺伝子に着目して、それらの転写相関関係を計算しました。しかし、疾患モジュールと薬モジュールで重複する遺伝子がない場合、転写相関関係が計算できません。この問題に対し、ネットワーク伝播という手法により、モジュールを構成する遺伝子に関連がある遺伝子の探索を行うことで、新たに疾患関連遺伝子や薬関連遺伝子を同定しました。これにより、モジュール間で重複する遺伝子数を増加させ、転写相関関係を計算できるようにしました。

本研究では、疾患のモジュールと薬モジュールの位置関係スコア、距離関係スコア、転写相関関係スコアを統合することで、提案手法の予測スコアとしました。この提案手法を用いて、慢性骨髄性白血病(CML)などの疾患に対する薬の組み合わせを予測しました。予測精度の程度を示す指標であるROCによって予測精度を評価した結果、従来法と比較し、予測精度を最大2.7倍向上させることができました。

最後に、提案手法で予測された組み合わせの実証試験を行いました。ここでは、まず提案手法によって、CMLに相乗効果がある薬の組み合わせを予測しました。薬理班の合田グループで、予測した組み合わせの上位20組中、臨床応用が難しい3組を除いた17組を対象に*in vitro*実験によりCML細胞の生存阻害率を評価しました。この結果、13組で相乗効果があることが明らかとなりました。また、最上位に予測された薬の組み合わせを対象にしたマイクロアレイ

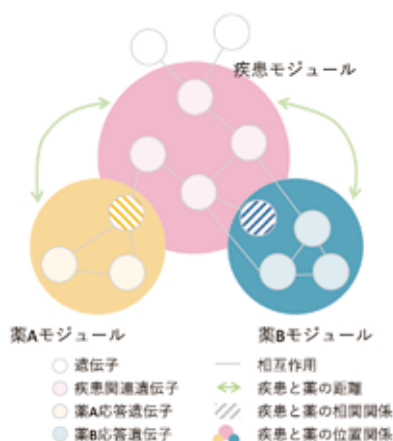
解析により、薬の組み合わせによる相乗効果の根底にある作用機序をパスウェイレベルで同定しました。

本研究では、相乗効果のある薬の組み合わせを予測する新たなアプローチを提示しました。これにより、より安価で高効率な医薬品の開発促進が期待されます。今後は、有害事象発現データなど他の様々な医療ビッグデータを融合することにより、相乗効果ある薬の組み合わせだけでなく、副作用を持つ薬の組み合わせを探索し、より効率的で低毒性な医薬品開発につなげていく予定です。

漢方医学は生薬比率を重視した日本の伝統医学であり、漢方薬も複数の生薬の組み合わせとして考えると、シナジー創薬学の研究対象となります。通常の漢方医療では、漢方医が経験則に基づいて患者ごとの体質や症状から処方を組み立てますが、作用機序が複雑でメカニズムが不明なものがほとんどです。江副、島田らは、蓄積された資源データ、分子データ、オミクスデータ、分子ネットワーク等のビッグデータを収集して統合解析し、漢方薬の効能決定に重要な生薬の組み合わせと比率を使用して、情報学的に漢方薬の作用機序や効能の予測を行いました。機械学習手法を用いて、漢方薬の構成化合物とタンパク質の相互作用を予測し、疾患の発症や悪化に関与するタンパク質の相互作用ネットワーク（疾患パスウェイ）の制御の視点から、漢方薬の作用機序や効能を予測する手法を提案しました。提案手法は、漢方薬の作用機序や効能の情報科学的解析は、医療現場での漢方薬の有効利用を促進することができると期待できます。

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。安田、濱崎らは、提案した深層学習モデルで、シナジー効果を持つ新規化合物の化学構造を設計しました。天池グループで実際にその化合物を合成し、疾患治療標的分子に結合することを確認しました。シナジー効果を有する新しい化合物の化学構造を発生・設計する情報科学的手法として、創薬現場での有用性が期待されます。

## 本研究で提案する薬の組み合わせ予測手法



$$\text{予測スコア} = \text{①} + \text{②} + \text{③}$$

### ① 位置関係スコア

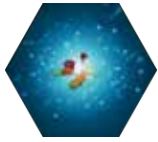
疾患、薬A、薬Bモジュールがネットワーク上でどのような位置関係か

### ② 距離関係スコア

疾患と薬A、疾患と薬Bモジュールがネットワーク上でどのくらい近いのか

### ③ 転写相関関係スコア

疾患と薬A、疾患と薬Bモジュールで重複する遺伝子の遺伝子発現がどの程度相関しているか



## 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。



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

- Mohri, H. and Takeshita, J.I., "Graph reliability evaluation via random  $K$ -out-of- $N$  systems", *Communications in Statistics - Theory and Methods*. (To appear)
- Nishida, C., Tomonaga, T., Izumi, H., Wang, K.Y., Higashi, H., Ishida, T., Takeshita, J.I., Ono, R., Sumiya, K., Fujii, S., Mochizuki, S., Sakurai, K., Yamasaki, K., Yatera, K., and Morimoto, Y., "Inflammogenic effect of polyacrylic acid in rat lung following intratracheal instillation", *Particle and Fibre Toxicology*, 19:8, 2022.
- Asai, T., Takeshita, J.I., Shimizu, Y., Tochikubo, Y., Shizu, R., Hosaka, T., Kanno, Y., and Yoshinari, K., "Chemical characterization of anemia-inducing aniline-related substances and their application to the construction of a decision tree-based anemia prediction model", *Food and Chemical Toxicology*, 157:112547, 2021.
- Takeshita, J.I., 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.
- Takeshita, J.I., Seki, T., and Kamo, M., "Criteria for deviation from predictions by the concentration addition model", *Environmental Toxicology and Chemistry*, 35, 1806-1814, 2016.

私は『シナジー創薬学』の提唱と発展に必要となる数理科学的手法の研究を担当しており、大きく次の2つの役割を担っています。(1) 効率的な薬剤組合せの探索手法の提案、及び(2) シナジー効果の解析手法の提案です。

#### (1) 効率的な薬剤組合せの探索手法の提案

『シナジー創薬学』では所望の性質を持つ薬剤組合せを網羅的に探索する必要がありますが、全探索することは非現実的です。それは候補薬剤数が増えると、その組合せ総数が指数的に増加してしまう「組合せ爆発」現象があるからです。そこで、薬剤組合せの探索問題を次のように数理科学分野の「組合せ最適化問題」として定式化しました。

$$\begin{array}{|l} \text{最大化} \\ \text{制約条件} \end{array} \quad \begin{array}{l} f(x_1, \dots, x_n) \\ \text{探索したい組合せがみたして欲しい性質} \\ x_i \in \{0,1\} (i = 1, \dots, n) \end{array}$$

ここで、 $n$ は組合せの候補となる薬剤の個数、 $x_i$ は薬剤 $i$ を組合せに用いる場合は1、用いない場合は0である変数、 $f$ は薬剤組合せに対して所望の性質の評価値を返す関数です。制約条件としては、例えば「組合せに用いる薬剤数は $k$ 個以下」であれば $x_1 + \dots + x_n \leq k$ と、「薬剤 $i$ と薬剤 $j$ とは同時に用いない」であれば $x_i x_j = 0$ のように表現できます。

次に定式化した組合せ最適化問題は、得られる近似解の安定性とアルゴリズムのわかりやすさから「アニーリング法」を応用して求解することとしました。アニーリング法はメタヒューリスティクス(MH)とよばれる手法(左図)の1つで、物理現象の焼きなましを模倣している手法です。MHは、得られた解に精度の保証はないものの経験的に近似解が得られるとわかっている手法のうち、汎用的に適用可能な手法群を指します。

以上に述べた方法を、ダイレクトリプログラミング(DR)を誘導する低分子化合物群の探索に応用しました。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す。実験的な方法でDRを誘導する低分子化合物群や転写因子群が報告されていますが、それらの結果は網羅的な探索の結果ではありません。そこで、Qin et al. (2017) *Cell Mol Life Sci*やYuan et al. (2022) *Stem Cells Int*などで報告されている線維芽細胞から神経細胞・心筋細胞へのDRを引き起こす化合物組合せの標的パスウェイを被覆する薬剤組合せを、KEGG DRUG(日本、米国、欧州の医薬品情報を化学構造と成分の観点から一元的に集約したデータベース)に掲載されている約5000個の承認薬を対象に探索しました。組合せ最適化問題の最大化する目的関数に、既存報告の標的パスウェイの被覆度と非標的パスウェイの非被覆度に加え、使用薬剤数の少なさを取り入れることで、既存報告よりも少ない薬剤組合せを探索することに成功しました。また、既存報告にある薬剤もしくは、



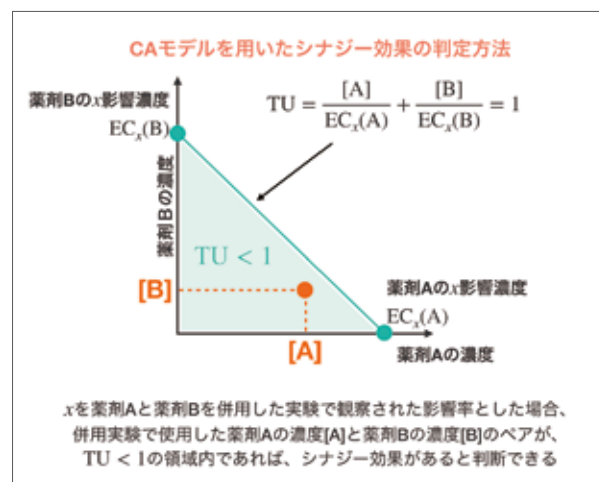
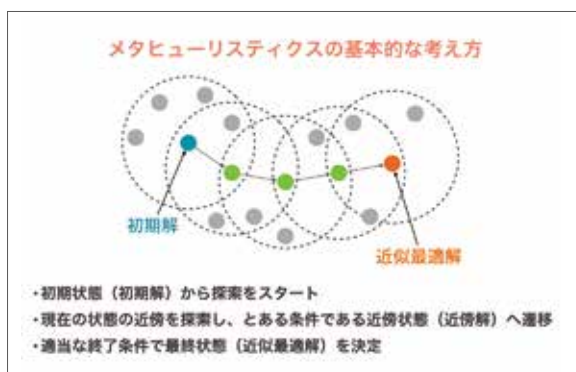
それに類似している薬剤が探索結果に高頻度で含まれていることから結果の妥当性が確認できました。今後、得られた薬剤組合せが実験的にDRを引き起こすかどうかを、実験科学者との協同で検証していきたいと考えています。

## (2) シナジー効果の解析手法の提案

『シナジー創薬学』における検証実験では、多剤併用による実験結果からシナジー効果の有無を定量的に判定する方法が必要となります。そこで、加算性の仮定（シナジー効果及びアナジー効果がないこと）の元での基本的な複合影響予測モデルであるLoewe & Muischnekの濃度加算（Concentration Addition ; CA）モデルとBlissの独立作用（Independent Addition; IA）モデルに基づき、シナジー効果の有無を判定することを提案しました。どちらのモデルも歴史は古く、薬学研究に起源があるものの、近年では工業用化学物質の複合影響の研究で盛んに利用されています。

2つの薬剤（AとB）のそれぞれ単剤での影響率が $P[A]$ ,  $P[B]$ であるとし、IAモデルでは薬剤効果は確率的に働くと考え、2剤併用による影響率 $P[AB]$ は $1-(1-P[A])(1-P[B])$ で予測します。そこで、2剤併用による実験で観察された影響率が $P[AB]$ より大きければシナジー効果の根拠の1つになります。一方CAモデルでは、2剤併用による効果は単剤それぞれの薬効で規格化して足したものが一定となれば同じ効果になる、と考えます。具体的には、薬剤Aを濃度 $[A]$ 、薬剤Bを濃度 $[B]$ で併用した場合に、薬剤A, Bそれぞれの $x$ 影響濃度を $EC_x(A)$ ,  $EC_x(B)$ とすれば、 $[A]/EC_x(A) + [B]/EC_x(B)$ が1になると考えます。ここで、 $[A]/EC_x(A) + [B]/EC_x(B)$ を一般にToxic Unit (TU)とよびます。そこで、 $x$ を2剤併用の実験で得られた影響率とすれば加算性がある場合は $TU=1$ となるはずですが、もし $TU < 1$ となれば2つの薬剤の片方もしくは両方がCAモデルによる予測よりも低い濃度で同じ効果が達成できたことを意味します（右図）。そのため、 $TU < 1$ であることもシナジー効果の根拠の1つになります。

現時点でプロジェクト内では、複数の薬剤組合せのスクリーニングという観点から、2つのモデルの両方を用いて総合的に2剤併用実験の結果を判断しています。今後は理論研究として、使用した薬剤の作用機序などの情報からどのモデルを用いるべきかを判断する方法や、実験結果がIA/CAモデルによる予測と有意に差があるかを確認する統計的な方法を提案していきたいと考えています。





## 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>

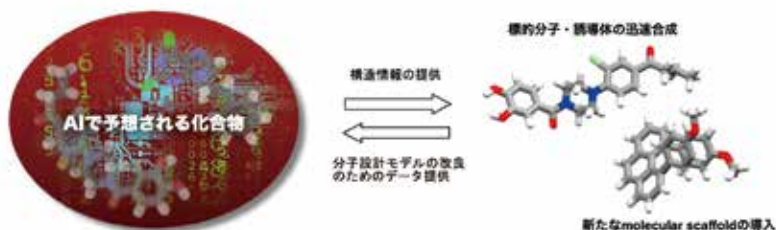
### Publications

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。このような生物活性を有するナノカーボン分子と相互作用するタンパク質を網羅的に同定することで、シナジー効果を有する新たな分子設計の指針を提供します。





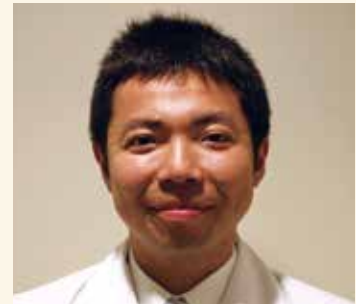
## 医療ビッグデータを解析して、治療効果を増強する薬剤の組み合わせを予測するデータマイニング技術を開発する。

「シナジー創薬学」という薬剤の組み合わせによる相乗効果を体系的に研究する新しい学問領域に対して、本計画研究班は、主に医療ビッグデータを活用したデータマイニング技術の開発に取り組んでいます。データマイニングとは、大量のデータから有用な知見を見出す技術です。医療ビッグデータを中心に、バイオインフォマティクス、ケモインフォマティクスなどの異なる特性を持つ複数のビッグデータを活用して、治療効果を向上させる「シナジー効果」を有する薬剤の組み合わせを探索しています。疾患に関連する生体内の複数の分子に対して、複数の薬剤を組み合わせることで、薬物治療の有効性向上と耐性化の抑制が期待されます。

これまで薬剤の組み合わせによる効果の評価は、細胞や動物を対象とした実験で行われていました。しかしながら、薬剤の組み合わせは膨大であり、一つ一つの組み合わせを実験によって評価するには、多くの予算と時間が必要です。このような背景から、薬剤の組み合わせについての研究は進んでおらず、薬剤のシナジー効果については未知の部分が多く残されています。医療ビッグデータは薬剤の投与によって生じる安全性・有効性にくわえて、疾患を伴ったヒトにおける遺伝子発現変動といった、複雑かつ膨大な診療情報を内包しています。このことから、医療ビッグデータを活用することにより、これまで細胞や動物で時間をかけて検討する必要があった研究においても、ヒトを対象とした生体内の遺伝子変動や薬剤投与による有効性・安全性を予測することが可能になりました。具体的には、医療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、副作用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、薬剤シナジーを生み出す薬剤の組み合わせを探索することが可能です。

また、計画班A03（薬理班）と共同して、病態によって変動する遺伝子・タンパク質発現プロファイルを解析できる病態モデルを用いた評価実験を行うことで、有用性を確認しています。くわえて、新たに見出した薬剤シナジーに関して、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薬剤が有する作用機序を解明しています。上記の工程を得て、治療効果を増強する薬剤の組み合わせを予測しています。本研究は、複数の薬剤を複数の治療標的分子に選択的に作用させることで、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、新規的な薬物治療の開発が見込まれます。

既に、抗がん剤によって引き起こされる末梢神経障害や心筋炎に対して予防効果を有した薬剤や、大腸がんや肺がん、白血病といったがんの進展を抑える薬剤の組み合わせが見つかっています。また、ある漢方薬は抗がん剤の作用を



研究代表者  
座間味 義人  
岡山大学病院  
教授・薬剤部長

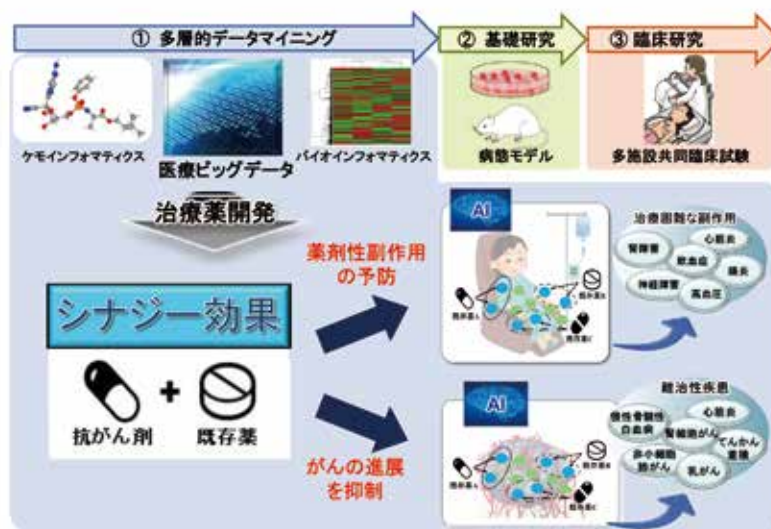
<https://pharm.hospital.okayama-u.ac.jp/>

### Publications

1. 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.
2. **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.
3. **Zamami, Y.**, Niimura, T., Koyama, T., Shigemitsu, 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, M.R., 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.
4. 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.
5. **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.

増強させるだけでなく、副作用を軽減することが示唆されており、治療効果と安全性の両面に対するシナジー作用を有した薬剤も見出しています。このような得られた知見に基づいて、ヒトにおいての有効性と安全性を明らかにするために多施設共同臨床試験を実施することも予定しています。最終的には、今まで十分に有効な治療法がなかった多様な疾患に対して、治療効果を増強する新しい薬物治療の開発を目指しています。このようにデータマイニング技術を起点としたシナジー創薬研究は、患者の薬効や副作用に関する情報を統合することで、治療効果を最大化する薬剤の組み合わせを予測し、より効率的な薬物治療を提供することが期待できます。さらに、このようなデータマイニング技術は、他の医療関連分野にも応用される可能性があります。例えば、薬剤のシナジー作用によって発症する重篤な副作用発現を予測することで、患者さんの体質に合わせた個別化医療の実現に繋げることができると考えられます。以上のように、本研究は医療業界に革新をもたらす可能性があります。

本計画研究班は、ビッグデータを活用したデータマイニング技術により、薬剤シナジーに関連する新しい知見を得ることを通じて、シナジー創薬学において新たな研究方向を提示することを目指しています。シナジー創薬学を確立するためには、ビッグデータを適切に活用すること、複数の分野の知見を統合することが求められます。したがって、医学・薬学・情報学・統計学など様々な分野の専門家と連携して、本研究計画を遂行することが大切です。研究分野を超えた「シナジー創薬学」により、薬剤に新たな用途を見出すことで、患者の利益につなげられることを確信しています。





## 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する。

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にしています。

これまでの病態解析では、主に特徴的な一部の遺伝子・タンパク質発現変化に注目した解析が行われてきました。これまでに様々な疾患において、多数の病態解析に関する研究報告がなされています。それらの研究報告により、一つの疾患であっても、生体内で多数の分子が関与して病態が進行していることが明らかとなってきました。したがって、単一の治療薬で完全に疾患の悪化を抑制もしくは治療することは難しいと考えられています。近年、薬剤相乗効果による治療効果の向上を目指した多剤併用療法が注目されており、様々な多剤併用療法の研究が進んでいます。一方で、現在臨床応用されている多剤併用療法は古典的に使用されている薬剤の組み合わせもしくは臨床研究で偶発的に発見されたものが多く、画期的な多剤併用療法ははまだ開発されていないのが現状です。これは多剤併用療法を意図的かつ戦略的に推し進める創薬技術が乏しいことを示しています。そこで本領域では、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。

本計画研究班は、計画班A01（AI班）、計画班A02（医療データ班）が独自に開発した手法で予測したシナジー効果を生み出す薬剤の組み合わせの効果を検証するため、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として、薬剤性心筋炎、薬剤性腎障害、慢性骨髄性白血病の評価系を構築しました。

計画班A01（AI班）が開発したネットワーク生物学に基づいた薬剤の組み合わせ予測手法を用いた解析により、各種がん細胞に対して抗腫瘍効果を増強する可能性の高い医薬品の組み合わせの予測データが得られました。そこで、実際に予測された薬剤の組み合わせがシナジー効果を示すかどうかを私たちが構築した評価系を用いて検証を行いました。その結果、予測されたほとんど全ての組み合わせでシナジー効果が確認されました。さらに、上位に予測された薬剤の組み合わせに関して、薬剤誘発遺伝子変動を網羅的に解析したところ、それぞれの薬剤単独処置では変化が見られず、薬剤併用時のみに変動する遺伝子群を同定しました。それらを詳細に解析した結果、薬剤併用によるシナジー効果に関与するパスウェイ及び標的分子を明らかにすることができました。



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

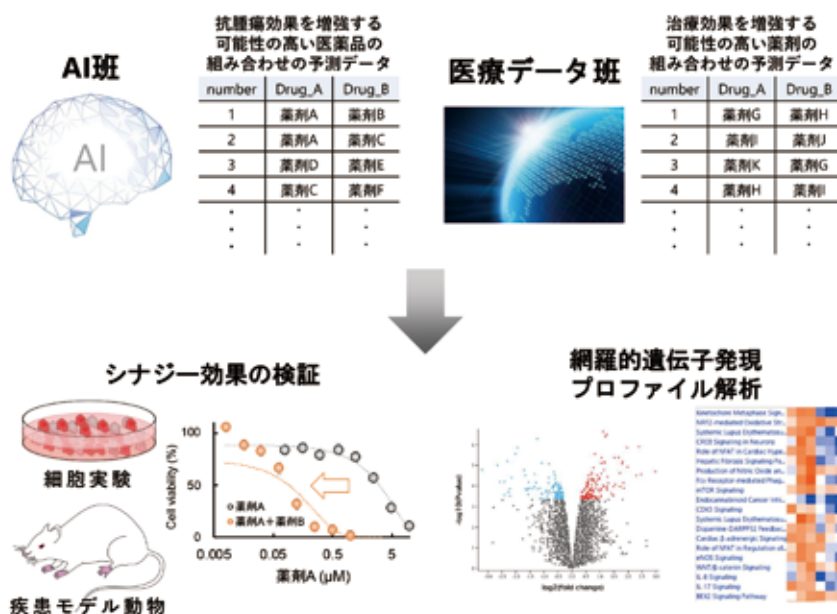
[http://square.umin.ac.jp/pharm\\_tks-u\\_hosp/index.html](http://square.umin.ac.jp/pharm_tks-u_hosp/index.html)

### 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-HT<sub>3</sub> 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., Ogoshi, 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

計画班A02（医療データ班）が開発した医療ビッグデータを中心とした様々なビッグデータの多層的データマイニング手法により、化学療法によって誘発される心筋炎、腎障害などに対する臨床応用可能性の高い予防薬候補のデータが得られました。そこで、それぞれの対象となる病態モデルを用いて、それぞれ予防薬候補の効果を検証し、その有効性及び作用機序を明らかとしました。

今後は、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の構築を目指します。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。



## A01: AI班

- Iwata, M., Kosai, K., Ono, Y., Oki, S., Mimori, K., and Yamanishi, Y., "Regulome-based characterization of drug activity across the human diseaseome", *npj Systems Biology and Applications*, 8:44, 2022.
- Nakamura, T., Iwata, M., Hamano, M., Eguchi, R., Takeshita, J.I., and Yamanishi, Y., "Small compound-based direct cell conversion with combinatorial optimization of pathway regulations", *Bioinformatics*, 38:ii99-ii105, 2022.
- Eguchi, R., Hamano, M., Iwata, M., Nakamura, T., Oki, S., and Yamanishi, Y., "TRANSDIRE: data-driven direct reprogramming by a pioneer factor-guided trans-omics approach", *Bioinformatics*, 38(10), 2839-2846, 2022.
- 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.
- Takeshita, J.I., Toyoda, A., Tai, 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.
- Nonaka, H., Mino, T., Sakamoto, S., Oh, J. H., Watanabe, Y., Ishikawa, M., Tsushima, A., Amaike, K., Kiyonaka, S., Tamura, T., Aricescu, A. R., Kakegawa, W., Miura, E., Yuzaki, M., Hamachi, I., "Revisiting PFA-mediated tissue fixation chemistry: FixEL enables trapping of small molecules in the brain to visualize their distribution dynamics", *Chem*, 9, 523-540, 2023.
- Ueda, A., Aihara, Y., Sato, S., Kano, K., Mishiro-Sato, E., Kitano, H., Sato, A., Fujimoto, K. J., Yanai, T., Amaike, K., Kinoshita, T., Itami K., "Discovery of 2,6-Dihalo-purines as Stomata Opening Inhibitors: Implication of an LRX-mediated H<sup>+</sup>-ATPase Phosphorylation Pathway", *ACS Chemical Biology*, 2023. DOI: 10.1021/acscchembio.2c00771
- Ueda, A., Amaike, K., Shirota, Y., Warstat, R., Ito, H., Choi, J.-H., Kawagishi, H., Itami, K., "C-H arylation enables synthesis of imidazole-4-carboxamide (ICA) based fairy chemicals with plant growth promoting activity", *Canadian Journal of Chemistry*, 2023. DOI: 10.1139/cjc-2022-0256
- Fuji, S., Amaike, K., Yagi, A., Itami, K., "Synthesis, properties, and material hybridization of bare aromatic polymers enabled by dendrimer support", *Nature Communications*, 13, 5358, 2022.

## A02: 医療データ班

- Chuma, M., Hamano, H., Bando, T., Kondo, M., Okada, N., Izumi, Y., Ishida, S., Yoshioka, T., Asada, M., Niimura, T., Zamami, Y., Takechi, K., Goda, M., Miyata, K., Yagi, K., Kasamo, S., Izawa-Ishizawa, Y., Azuma, M., Yanagawa, H., Tasaki, Y. and Ishizawa, K., "Non-recovery of vancomycin-associated nephrotoxicity is related to worsening survival outcomes—combined retrospective analyses of two real-world databases", *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 131, 525-535, 2022.
- Nawa, H., Hamano, H., Niimura, T., Miyata, K., Yagi, K., Goda, M., Zamami, Y. and Ishizawa, K., "Evaluation of the potential complication of interstitial lung disease associated with antifibrotic drugs using data from databases reporting spontaneous adverse effects", *Clinical and Translational Science*, 15(12), 2982-2988, 2022.
- Nishiuchi, S., Yagi, K., Saito, H., Zamami, Y., Niimura, T., Miyata, K., Sakamoto, Y., Fukunaga, K., Ishida, S., Hamano, H., Aizawa, F., Goda, M., Chuma, M., Izawa-Ishizawa, Y., Nawa, H., Yanagawa, H., Kanda, Y. and Ishizawa, K., "Investigation of drugs for the prevention of doxorubicin-induced cardiac events using big data analysis", *European Journal of Pharmacology*, 928, 175083, 2022.
- Hagiya, H., Koyama, T., Deguchi, M., Minato, Y., Miura, S., Funahashi, T., Teratani, Y., Zamami, Y., Shinomiya, K., Kitamura, Y., Sendo, T., Hinotsu, S. and Kano, M., "Trends in hepatitis C virus-associated mortality rates in Japan, 1998-2017", *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 36, 9, 2021.
- Mitsuboshi, S., Niimura, T., Zamami, Y. and Ishizawa, K., "Differences in risk factors for anticoagulant-related nephropathy between warfarin and direct oral anticoagulants: Analysis of the Japanese adverse drug event report database", *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(7), 2977-2981, 2021.
- Funahashi, T., Koyama, T., Hagiya, H., Harada, K., Iinuma, S., Ushio, S., Zamami, Y., Niimura, T., Shinomiya, K., Ishizawa, K., Sendo, T., Hinotsu, S. and Kano, M.R., "Population-Based Observational Study of Adverse Drug Event-Related Mortality in the Super-Aged Society of Japan", *Drug Safety*, 44(5), 531-539, 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. and Tsuchiya, K., "Diphenhydramine may be a preventive medicine against

cisplatin-induced kidney toxicity", *Kidney international*, 99, 885-899, 2021.

- Kondo, Y., Fukuda, T., Uchimido, R., Kashiura, M., Kato, S., Sekiguchi, H., Zamami, Y., Hifumi, T. and Hayashida K., "Advanced Life Support vs. Basic Life Support for Patients With Trauma in Prehospital Settings: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Frontiers in Medicine*, 8, 660367, 2021.
- Asada, M., Mikami, T., Niimura, T., Zamami, Y., Uesawa, Y., Chuma, M. and Ishizawa, K., "The Risk Factors Associated with Immune Checkpoint Inhibitor-Related Pneumonitis", *Oncology (Switzerland)*, 99(4), 256-259, 2021.
- Mikami, T., Liaw, B., Asada, M., Niimura, T., Zamami, Y., Green-LaRoche, D., Pai, L., Levy, M. and Jeyapalan, S., "Neuroimmunological adverse events associated with immune checkpoint inhibitor: a retrospective, pharmacovigilance study using FAERS database", *Journal of Neuro-Oncology*, 152(1), 135-144, 2021.
- Hagiwara, H., Fukuta, H., Hashimoto, H., Niimura, T., Zamami, Y., Ishizawa, K., Kamiya, T. and Ohte, N., "A comparison of the safety and effectiveness of prasugrel and clopidogrel in younger population undergoing percutaneous coronary intervention: A retrospective study using a Japanese claims database", *Journal of Cardiology*, 77(3), 285-291, 2021.
- Mitsuboshi, S., Niimura, T. and Zamami, Y., "Concomitant Use of Acetaminophen and Aspirin Increases Risk of Kidney Injury: Analysis of the Japanese Adverse Drug Event Report Database", *Journal of Clinical Pharmacology*, 61(2), 269-270, 2021.
- Mitsuboshi, S., Niimura, T., Kanda, M., Ishida, S., Zamami, Y. and Ishizawa, K., "Risk of Hematologic Events With Coadministration of Methotrexate and the Breast Cancer Resistance Protein Inhibitor Februzostat", *Annals of Pharmacotherapy*, 2021.

## A03: 薬理班

- Niimura, T., Zamami, Y., Miyata, K., Mikami, Y., Asada, M., Fukushima, K., Yoshino, M., Mitsuboshi, S., Okada, N., Hamano, H., Sakurada, T., Matsuoka-Ando, R., Aizawa, F., Yagi, K., Goda, M., Chuma, M., Koyama, T., Izawa-Ishizawa, Y., Yanagawa, H., Fujino, H., Yamanishi, Y., Ishizawa, K., "Characterization of Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myasthenia Gravis Using the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System", *Journal of Clinical Pharmacology*, in press.
- Ando-Matsuoka, R., Yagi, K., Takaoka, M., Sakajiri, Y., Shibata, T., Sawada, R., Maruo, A., Miyata, K., Aizawa, F., Hamano, H., Niimura, T., Izawa-Ishizawa, Y., Goda, M., Sakaguchi, S., Zamami, Y., Yamanishi, Y., Ishizawa, K., "Differential effects of proton pump inhibitors and vonoprazan on vascular endothelial growth factor expression in cancer cells", *Drug Development Research*, in press.
- Kanda, M., Goda, M., Maegawa, A., Yoshioka, T., Yoshida, A., Miyata, K., Aizawa, F., Niimura, T., Hamano, H., Okada, N., Sakurada, T., Chuma, M., Yagi, K., Izawa-Ishizawa, Y., Yanagawa, H., Zamami, Y., Ishizawa, K., "Discovery of preventive drugs for cisplatin-induced acute kidney injury using big data analysis", *Clinical and Translational Science*, 15: 1664-1675, 2022.
- 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*, 27(7):e554-e560, 2022.
- Nawa, H., Niimura, T., Hamano, H., Yagi, K., Goda, M., Zamami, Y. and Ishizawa, K., "Evaluation of Potential Complications of Interstitial Lung Disease Associated With Antiandrogens Using Data From Databases Reporting Spontaneous Adverse Effects", *Frontiers in Pharmacology*, 9(12):655605, 2021.
- Okada, N., Fujiwara, N., Azuma, M., Tsujinaka, K., Chuma, M., Yagi, K., Hamano, H., Aizawa, F., Goda, M., Kirino, Y., Nakamura, T., Zamami, Y., Hashimoto, I. and Ishizawa, K., "Assessment of adherence to post-exposure prophylaxis with oseltamivir in healthcare workers: A retrospective questionnaire-based study", *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 44(6), 869-874, 2021.
- Chuma, M., Takechi, K., Yagi, K., Sakaguchi, S., Nokihara, H., Kane, C., Sato, Y., Niimura, T., Goda, M., Zamami, Y., Ishizawa, K. and Yanagawa H., "Academic investigators' interest in promoting specified clinical trials: Questionnaire survey before and after implementation of the clinical trial act", *Journal of Medical Investigation*, 68(1.2), 71-75, 2021.
- Hamano, H., Mitsuhashi, C., Suzuki, Y., Zamami, Y., Tsujinaka, K., Okada, N., Niimura, T., Hayama, T., Imai, T., Ishida, S., Sakamoto, K., Goda, M., Takechi, K., Yagi, K., Chuma, M., Horinouchi, Y., Shinomiya, K., Ikeda, Y., Kirino, Y., Nakamura, T., Yanagawa, H., Hamada, Y. and Ishizawa, K., "Effects of palonosetron on nausea and vomiting induced by multiple-day chemotherapy: A retrospective study", *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 44(4), 478-484, 2021.

# Event イベント

## 日本薬学会第143年会シンポジウム「進展する創薬・医療AI」

開催日： 2023年3月26日  
場 所： 札幌

## 学術変革 (B)「シナジー創薬学」一般公開シンポジウム

開催日： 2023年3月17日  
場 所： オンライン

## 第7回領域会議

開催日： 2023年2月27日  
場 所： オンライン

## 第6回領域会議

開催日： 2023年1月25日  
場 所： オンライン

## 日本科学振興協会第1回総会・キックオフミーティング

開催日： 2022年6月18-19日  
場 所： 東京&オンライン

## 第5回領域会議

開催日： 2022年4月28日  
場 所： オンライン

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3号 2023年3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>