

平成 30 年 8 月 2 日

報道機関 各位

漢方薬、その構成生薬及び成分化合物と標的タンパク質の階層的関係から、*in silico* 結合シミュレーションや機械学習を用いて、生命科学のビッグデータを活用した解析により、漢方薬の未知の作用機序の予測やドラッグ・リポジショニングを実行できるアルゴリズム/データベース KampoDB を開発した

富山大学和漢医薬学総合研究所の門脇真教授、故梅寄雅人准教授、林周作助教らの研究グループは、九州工業大学大学院情報工学研究院の山西芳裕教授らの研究グループとの共同研究により、漢方薬の新しいアルゴリズム/データベース KampoDB を開発し、漢方薬、その構成生薬及び成分化合物と標的タンパク質の階層的関係から、漢方薬の作用機序の考察を可能にしました。更に、*in silico* 結合シミュレーションや機械学習の手法を用いて、生命科学・創薬科学に関するビッグデータを活用したケモバイオインフォマティクス解析により、漢方薬のドラッグ・リポジショニングのための作用機序や適応可能疾患の予測を可能にしました。共同研究グループは KampoDB を用いて、42 種類の漢方薬と 54 種類の生薬を解析し、それらの成分化合物の標的タンパク質や標的パスウェイの探索によって、漢方薬の未知の作用機序や適応可能疾患を網羅的に予測しました。これにより、複雑系薬剤である漢方薬が複雑系である生体でどのように作用するかを解明するための新たな複雑系解析方法を提示しました。

本研究により、経験知に基づく従来の漢方薬治療に、科学知に基づく新しい治療コンセプトを提示することにより、医療現場での漢方薬の利活用が促進されることが期待されます。

この研究成果は、2018 年 7 月 25 日に英国科学雑誌「Scientific Reports」オンライン版に掲載されました。

【論文タイトル】 KampoDB, database of predicted targets and functional annotations of natural medicines

研究の詳細は別紙を参照して下さい。

【本件に関する問い合わせ先】

富山大学 和漢医薬学総合研究所 消化管生理学分野
教授 門脇 真
TEL. 076-434-7641

別紙詳細資料

- ・漢方薬、その構成生薬及び成分化合物と標的タンパク質の階層的關係から、漢方薬の作用機序を考察できるアルゴリズム/データベース KampoDB を開発した。
- ・*in silico* 結合シミュレーションや機械学習の手法を用いて、生命科学のビッグデータを活用した解析により、漢方薬の新しい効能を予測する「漢方薬リポジショニング」を可能にした。
- ・経験知に基づく従来の漢方薬治療に、科学知に基づく新しい治療コンセプトを提示することにより、医療現場での漢方薬の有効利用の促進が期待できる。

<研究内容>

本研究では、富山大学和漢医薬学総合研究所が長年に渡り蓄積してきた莫大な漢方医薬情報を、統合的に解析するための情報技術を開発し、漢方薬の作用機序の考察や、漢方薬の新たな適応可能疾患の予測を行うアルゴリズム/データベース KampoDB を構築しました。

まず、漢方薬、漢方薬を構成する生薬及びその成分化合物と標的タンパク質の情報を収集し、これらの階層關係を整備しました(図1)。そして、漢方薬の成分化合物が標的とするタンパク質群の分子機能のオントロジー解析や分子経路のパスウェイ解析を行いました。具体的には、漢方薬の各成分化合物が相互作用すると推定される全てのタンパク質を分子機能オントロジー(Gene Ontology など)やパスウェイ(KEGG Pathway など)にマッピングし、漢方薬が影響を及ぼす分子機能モジュールやパスウェイを推測しています。漢方薬の作用機序は複雑で、多くの成分化合物の組み合わせが重要になります(図2)。「1成分化合物 v.s.多標的タンパク質」や「多成分化合物 v.s.多標的タンパク質」を含む漢方薬の作用機序を解明するために、漢方薬の成分化合物の全ての標的タンパク質を分子機能やパスウェイの単位で、漢方薬の作用機序を考察できる点が特長です。

次に、漢方薬の主要成分化合物に関して、ヒトのタンパク質立体構造に対する *in silico* 結合シミュレーションを実施し、その結果(結合エネルギー、結合状態の分子イメージなどの物性値情報)を分かりやすく表示する機能をデータベース上に構築しました(図3)。また、数百万個の化合物・タンパク質間相互作用情報を用いた教師付き学習(機械学習における学習法の一つ)と化学構造類似性検索を組み合わせることで、漢方薬の成分化合物の標的タンパク質候補を探索しました(図4)。標的タンパク質の情報を基に、漢方薬の新しい適応可能疾患を予測し、これらの解析結果を視覚化するシステムを構築しました。

開発したアルゴリズム/データベース KampoDB を用いて42種類の漢方薬と54種類の生薬を解析し、それらの成分化合物の標的タンパク質や標的パスウェイの探索によって、漢方薬の新規作用機序や新しい効能の予測を網羅的に実施しました。例えば、KampoDB により、腹痛や腸管運動機能異常に効果がある漢方薬「大建中湯」の抗炎症作用、抗炎症関連大腸発癌作用を予測し、その作用機序は“T cell signaling pathway”, “TNF signaling pathway”, “Wnt signaling pathway”の複合的な制御である可能性を示唆しました。



<社会的意義と今後の予定>

本研究では、漢方医薬ビッグデータを有効活用できるアルゴリズム/データベース KampoDB を開発することによって、漢方薬を用いた新しい疾病治療戦略の創生という、新たな可能性を拓きました。これにより、経験知に基づく従来の漢方薬治療に、科学知に基づく新しい治療コンセプトを提示することにより、医療現場での漢方薬の有効利用の促進が期待されます。

最近の新薬開発の低迷を打開する戦略として、既承認薬の新しい効果を見出し、本来適応目標としていた疾患とは別の疾患に対する治療薬として再開発するドラッグ・リポジショニングが注目されています。本研究は、ドラッグ・リポジショニングの概念を漢方薬に拡張する「漢方薬リポジショニング」を提唱する先駆的な研究になります。

今後は、データベースにより多くの漢方薬関連情報（漢方症例報告や生理活性情報など）を取り込み、最新の情報に更新していきます。さらに、システム内の統計解析手法や機械学習アルゴリズムを改善して、解析や予測の信頼性を向上させていく予定です。

本研究は、日本学術振興会・科学研究費補助金・基盤研究（B）（一般）における研究課題「漢方薬成分のインシリコ標的タンパク質探索による漢方薬リポジショニング」（研究代表者：門脇真）、科学技術振興機構（JST）の戦略的創造研究推進事業（さきがけ）「社会と調和した情報基盤技術の構築」研究領域（安浦寛人研究総括）における研究課題「エコファーマによる高速かつ省エネ創薬を実現する情報技術の構築」（研究代表者：山西芳裕）、及び富山大学和漢医薬学総合研究所共同利用・共同研究拠点（和漢薬の科学基盤形成拠点）での共同研究の一環として行われました。

発表雑誌

雑誌名：「Scientific Reports」（オンライン版：7月25日）

論文タイトル：KampoDB, database of predicted targets and functional annotations of natural medicines

著者：Sawada, R., Iwata, M., Umezaki, M., Usui, Y., Kobayashi, T., Kubono, T., Hayashi, S., Kadowaki, M., and Yamanishi, Y.

DOI 番号： 10.1038/s41598-018-29516-1

【本件に関する問い合わせ先】

富山大学和漢医薬学総合研究所 消化管生理学分野

教授 門脇 真

TEL: 076-434-7641 E-mail: makotok@inm.u-toyama.ac.jp

添付資料

図1：漢方薬、生薬、成分化合物、標的タンパク質の階層関係を整備

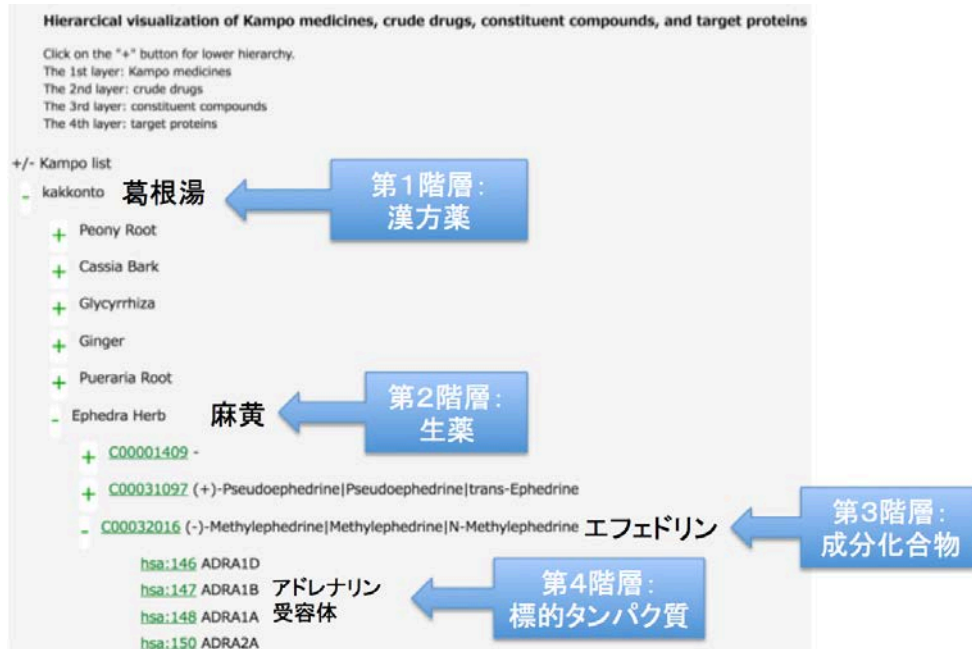


図2：漢方薬のメカニズムは複雑であり、成分化合物の組み合わせが重要

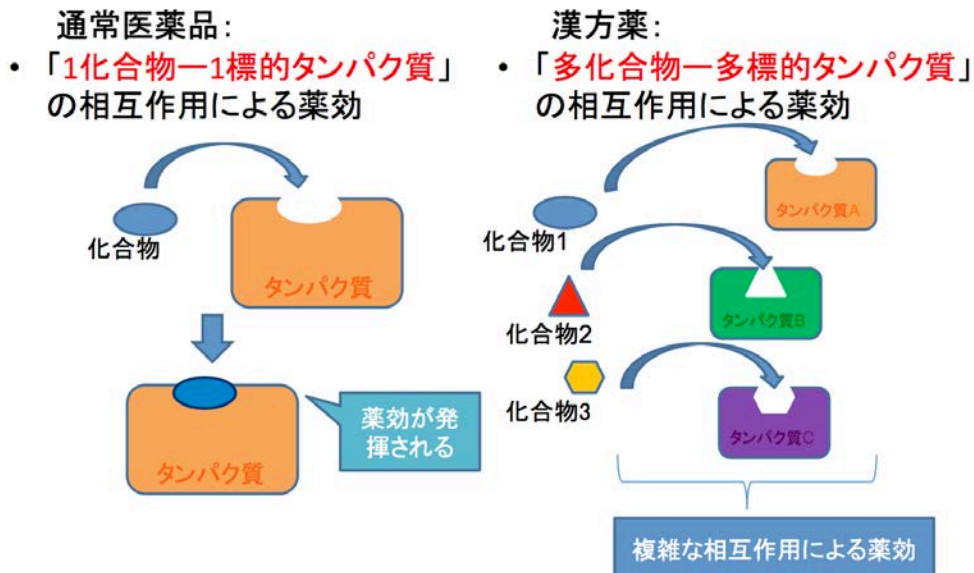


図3：漢方薬成分化合物とヒトのタンパク質の結合シミュレーション

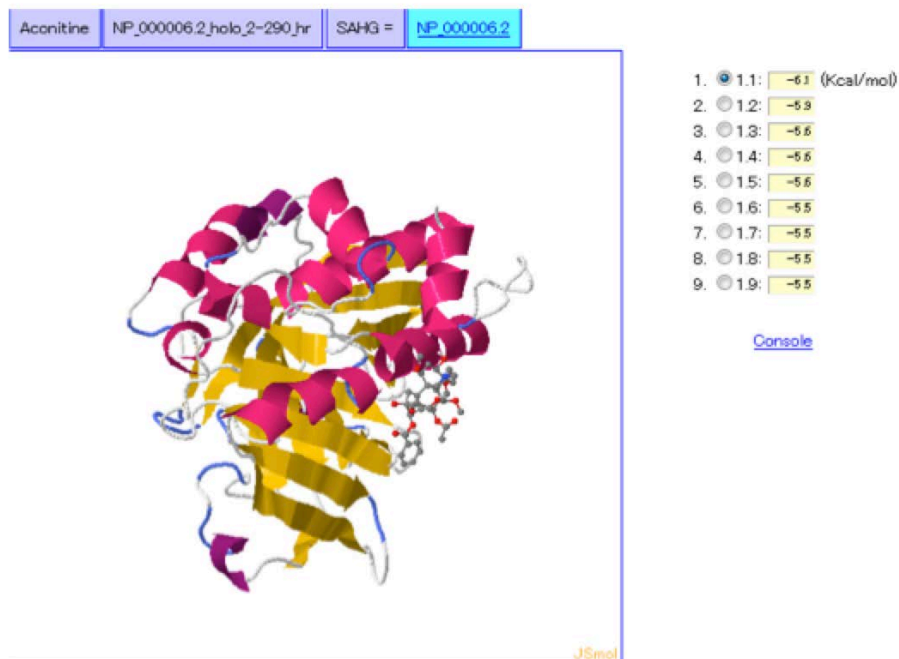


図4：漢方薬の成分化合物の潜在的な標的タンパク質を機械学習で予測し、漢方薬ごとにグループ化

