

医薬品安全性予測のための 臨床情報解析における情報化学の果たす役割

山内あい子

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
(〒770-8505 徳島市庄町 1-78)

近年の急速な科学・技術の発達に伴い、情報技術（IT）をはじめ最新の科学技術が市民生活の隅々まで普及し浸透してきている。このような現代社会では、科学と社会がリスク・コミュニケーションにより「安全と安心の課題」を高次元に解決するという認識を共有する情報社会システムを構築する必要がある（図1）。

このような背景から、演者らは、社会技術研究開発センター（RISTEX）の『社会システム/社会技術論』領域で村上陽一郎研究総括のもと、2003年より「医薬品安全性情報コミュニティの構築にむけて」と題する研究プロジェクトを展開している（図2）。

医薬品安全性情報コミュニティとは、ネット上の知的共有基盤を通じて、医療消費者・医療従事者・創薬研究者の間で医薬品安全性情報が効果的に循環する社会システムである。本プロジェクトは、最新のITを駆使してWEB上に双方向成長型の統合データベース（DB）を構築し、情報科学的根拠に基づく医療と情報化学的副作用予測に基づく医薬品研究開発に寄与することを目的としている。

1. 医薬品安全性情報コミュニティ・システムの構築

徳島大学薬学部情報薬局を中核とする本情報コミュニティでは、絶対に起こしてはならない医薬品有害作用の一つである薬物催奇形性情報に焦点を当てた。医薬品基本情報、化学構造情報、臨床情報の3つのサブDBからなり、市民（妊婦）医療関係者および研究者別の階層構造を持つ統合DBシステムを構築した。本プロジェクト

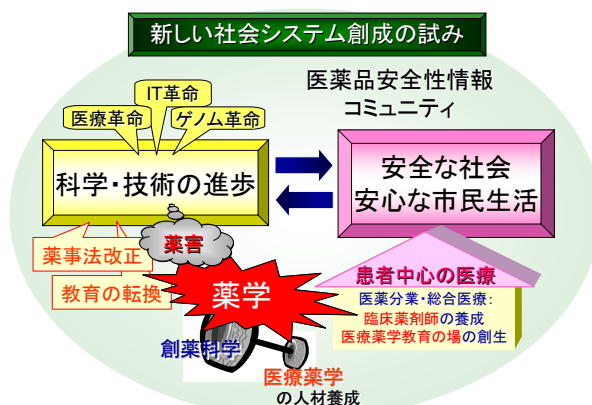


図1. 医薬品安全性情報コミュニティの背景

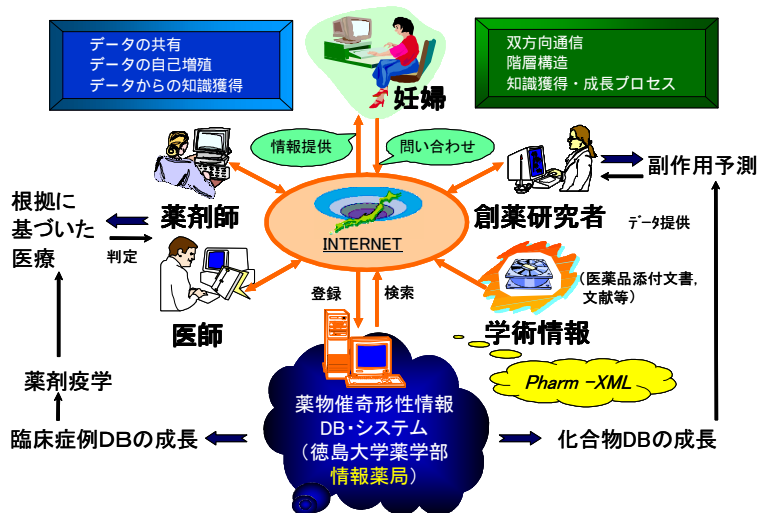


図2. 医薬品安全性情報コミュニティにおける薬物催奇形性情報の循環

の目的は単なる DB の構築ではなく、蓄積情報の情報化学的解析とその有効利用にある。
以下、演者らの最近の取り組みについて紹介する。

2 . QSAR 手法にもとづく薬物の胎盤通過性と母乳移行性の予測

医療現場において、妊婦・授乳婦の薬物治療における医薬品安全性情報の予測は極めて重要な課題である。胎児や乳児の薬物暴露によるリスクを可能な限り排除しつつ母体の治療を実施することが重要である。しかし、市販前に母体を対象とした新薬の大規模臨床試験を行うことは倫理上の問題から不可能であるため、入手可能なヒトに関する情報は非常に少ないのが実情である。そこで、医薬品安全性情報コミュニティに蓄積された貴重な臨床情報を基に、情報化学的手法を用いて薬物の胎盤通過性や母乳移行性の予測を試みた。生体膜を介した 2 相間の薬物移行モデルとして単純拡散を想定し、母乳中と母体血漿中の薬物濃度の比 (M/P ratio) および臍帯静脈血中と母体血漿中の薬物濃度の比 (F/M ratio) を文献より収集し、各々、母乳移行性および胎盤通過性の指標とした。QSAR 解析手法を用いて、ヒトの臨床データと各薬物の物理化学的性質 (pK_a 、分子量、分子半径、 $\log P$ 、タンパク結合率、双極子モーメント等) から母乳移行性または胎盤通過性を予測する有意な式を導くことができた。今後、Clinical-QSAR として臨床情報解析分野における QSAR の新たな展開が期待される。

3 . 催奇形性薬物との類似性予測

ヒトにおける薬物催奇形性のような生殖発生毒性発現の可能性は、新薬開発時の大きなハードルとなる。したがって、これを予め *in silico* で予測することができれば効率的な新薬の研究開発が可能となる。そこで、演者らは、催奇形性情報を付加した薬物化学構造データベースを構築し、新規アルゴリズムに基づき、催奇形性未知の化合物の類似性を情報化学的に予測しスコア化するシステムを構築している。

4 . Support Vector Machine (SVM) による薬物催奇形性の有無の判別

近年、新薬の研究開発においては、化合物の化学構造と生理活性や有害作用との関係を積極的に見出し、新規有用物質の合理的な探索研究を進めようとする試みがなされている。我々は、薬物催奇形性の有無の判別に分類学習モデルの一つとして注目を集めている SVM を適用し、その有用性について検証した。米国食品医薬品局の分類に基づき、薬物のヒトにおける催奇形性を陽性群と陰性群に分けた。化合物分子の部分化学構造特性に基づき 31 個の記述子を決定し、各化合物の構造特徴を多次元ベクトルとして解析した。その結果、SVM を用いた薬物催奇形性有無の学習では約 75% の正解率が得られ、臨床情報の解析予測においても SVM 学習手法が有用であることが示された。

平成 18 年度より薬学教育 6 年制がスタートすることになり、薬学領域では従来の創薬科学に加えて医療薬学分野の教育研究の充実と進展が急務となっている。とりわけ情報化学研究の医療薬学分野への導入は、これからの薬学研究と医薬情報専門家の高度人材養成教育において重要な意味を持つと考えられ、今後の発展が期待される。

尚、上記 1 ~ 4 の研究成果の詳細については、ポスターセッションにて発表しているので、個別にご討論いただければ幸いです。

参考文献

- [1] 山内 あい子, 中田 栄子, 中馬 寛: *Journal of Computer Chemistry, Japan*, **2**, 71-78 (2003).
- [2] 山内あい子, 中田栄子, 佐々木幹夫, 後藤尋規, 坂本久美子, 中馬 寛: *月刊薬事*, **46**, 133-139 (2004).