

論文審査の結果の要旨

安全性データベースと機械学習を活用した 肝悪性腫瘍誘発薬物予測手法の開発に関する研究

A Study on the Development of Prediction Approaches for Hepatocarcinoma-Inducing Drugs Utilizing Safety Databases and Machine Learning Techniques

論文提出者 黒崎 宏太 (Kurosaki, Kota)

薬物の安全性確保のために、毒性に関連する網羅的な生理活性情報の集積が望まれる。この要求を満たす技術として、既存のデータを活用することによる、薬物の網羅的な安全性評価やコンピュータによる代替的毒性予測が期待されている。肝毒性は、臨床試験の失敗や薬物の市場撤退の原因となる一般的な副作用であり、肝毒性のリスク評価とともに機械学習による予測が期待されている。一方、重篤な肝毒性の一種に分類されることがある肝悪性腫瘍は、毒性の有無が明白となっている薬物が少ないため、機械学習の実施を目的としたエビデンス収集が困難であった。そこで本研究では、化合物の毒性に関連する様々な生理活性情報の欠落を克服するために、既存の High-Throughput-Screening (HTS) データベースを活用し、化学構造情報から網羅的な毒性標的に対するアゴニスト・アンタゴニスト活性を予測する手法を開発した。次に、有害事象自発報告データベースを活

用することで、大規模な有害事象報告から肝悪性腫瘍誘発薬物を検出した。さらに、これらの研究成果を活用し、化学構造から推論された薬物の *in vitro* 活性に基づき、肝悪性腫瘍誘発薬物予測を行う新たなフレームワークを開発した。

多くの化合物は健康に与える影響が未知であるため、定量的構造活性相関 (QSAR) モデルによる毒性評価の効率化が注目を集めている。Toxicology in the 21st Century (Tox21) Program が提供する HTS データベース (Tox21 DB) には、1 万種を超える化合物の核内受容体 (NRs) 及びストレス応答経路 (SRs) に対するアゴニスト・アンタゴニスト活性情報が格納されている。今回、Tox21 DB を活用し化学構造から 59 種の NRs/SRs アッセイを網羅的に予測する手法を開発し、自由に利用できる Web アプリケーションツール (Toxicity Predictor) として公開した。

続いて、FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) に基づいた肝悪性腫瘍に関連する薬物の検出と、それらの薬物に特異的に発現している *in vitro* 活性の検出を試みた。多重ロジスティック回帰分析により患者の背景を調整した詳細な検討を行い、Toxicity Predictor により算出した薬物の NRs/SRs 活性値を用い検出された薬物に特異的な *in vitro* 活性を評価した。その結果、Estrogen receptor-beta (ER-beta) アンタゴニスト、Estrogen-related receptor (ERR) アゴニスト/アンタゴニスト、Vitamin D receptor (VDR) アゴニスト、Thyrotropin-releasing hormone receptor (TRHR) アゴニスト、ATAD5 誘発物質が顕著な因子と同定された。

臨床で観察される肝悪性腫瘍の薬理的予測因子については、臨床データと薬理活性データの欠落のため知見が限られている。そこで、肝悪性腫瘍誘発薬物予測における計算毒性学とファーマコビジランスの新たな活用を探索した。QSAR によって予測された毒性情報に基づき FAERS から検出さ

れた肝悪性腫瘍誘発薬物を機械学習により学習することで、肝悪性腫瘍誘発薬物を予測する新たなフレームワークを開発した。5つの機械学習モデル（LightGBM:LGB, XGBoost:XGB, Random Forest:RF, Artificial Neural Networks:ANN, Support Vector Machines:SVM）を構築し、予め除外したデータセットで未知のデータに対するモデルの予測性能を評価した結果、LGB(AUC: 0.703)、ANN(AUC: 0.769)が高い予測性能を示した。

このように本研究では、肝悪性腫瘍の副作用予測を指向し、QSARを用いた計算毒性学ならびに有害事象自発報告DBを用いたファーマコビジランスの新たな活用法を開発した。さらに、計算毒性学手法を活用することで、QSARにより推論された生理活性情報からの副作用予測が可能であることも見出した。以上、申請者の研究は、博士（薬学）の学位を授与するのに相応しいと判断する。

令和5年3月2日

主査 明治薬科大学 教授

山 中 正 道 印

副査 明治薬科大学 教授

赤 沢 学 印

副査 明治薬科大学 教授

紀 嘉 浩 印