

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

富山大学・和漢医薬学総合研究所・教授 門脇 真

九州大学・高等研究院・准教授 山西 芳裕

富山大学・和漢医薬学総合研究所・特命准教授 梅寄 雅人

近年、遺伝子やタンパク質に関する大量のオミックスデータが得られるようになり、多くの疾患の分子基盤は刻々と明らかにされている。その結果、新規治療薬の開発が大きく進展することが期待されていたが、臨床予測性を高めるための創薬テクノロジーには長足の進展はあまり見られていないため、創薬研究が世界的にも非常に困難な状況にあり、既存の創薬テクノロジーだけではその限界も現実のものとなっている。しかし、創薬リソースを、人類の長年の叡智が込められた「伝統薬物・漢方薬」や人類の叡智を超えた多彩な構造を持つ天然薬物に求める創薬研究は、今後も創薬研究のブレイクスルーを生み出す可能性を秘めていると考えられている。

漢方薬治療は日本の独創的で有用な治療体系であり、西洋薬と併用することにより、其々の特長を活かした補完的な融合型の世界に誇るべき良質な医療が行われている。さらに、近年大きな問題となっている癌や免疫疾患、生活習慣病などに代表される複数の要因が複合的にその発症や病態形成に関与する多因子疾患などに対する創薬シードの探索が非常に難化し、新薬創出が極めて困難となっているが、漢方薬は多数の薬理作用を持つ複合薬物であり、多因子疾患に対する治療薬探索においても大きな可能性を秘めている。

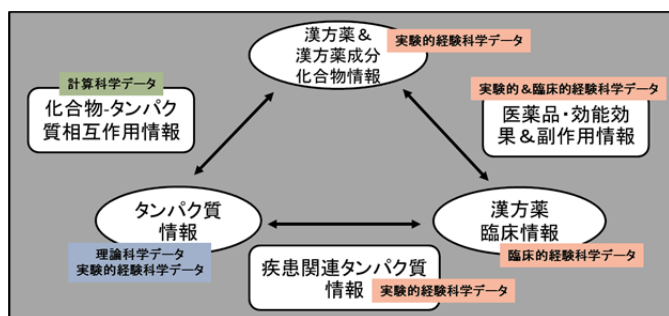
しかし、漢方薬の化学的学術情報や臨床知見は蓄積されてきたが、多成分系薬剤である漢方薬の薬理作用の全貌を解明する基盤技術は未だ開発されていないため、漢方薬の薬理作用の科学的根拠は未だ乏しい。従って、漢方薬治療は臨床現場での経験知に大きく依存し、漢方薬を臨床で科学的に論理的にそして合理的に利活用するための薬理作用の網羅的な検討も、体系的には殆ど行われていない。複雑系薬剤である漢方薬が複雑系である生体でどのように作用するかを解明するためには、これまでにない複雑系解析技術や研究方法論を確立することが必要である。最近、様々な網羅的解析法や数理解析法、情報科学的解析法の進展により複雑系の解析は大きく進歩し、これらの技術を漢方薬研究に応用することにより、漢方薬を臨床で利活用するための科学基盤の確立と科学的根拠に基づく臨床での漢方薬の適正な使用方法の確立への道が拓けてきている。

最近、創薬イノベーションギャップを克服するための新たな創薬戦略として、ドラッグ・リポジショニングが注目されている。このドラッグ・リポジショニングは、臨床で既に用いられているがその薬理作用の全貌の解明が不十分である漢方薬を、臨床で科学的かつ有効に利活用するためのコンセプトであると考えられる。本研究は、安全性に優れ長年の経験的知識である多くの臨床情報を含んでいる漢方薬の新たな適応可能疾患を予測する科学的方法論の開発とその実験的検証を目的としている。

本研究では、複雑系である漢方薬の作用機序を解明するため、既知の漢方薬含有成分に関するケモインフォマティクス分野の情報と、ヒトゲノム解析などのバイオインフォマティクス分野の情報から有益な情報を抽出し、漢方薬含有成分の標的タンパク質探索を目的とするインシリコ解析を実施している。和漢医薬学総合研究所が提供している漢方薬含有成分（約 100 種類）のヒト全タンパク質に対するインシリコでの結合シミュレー

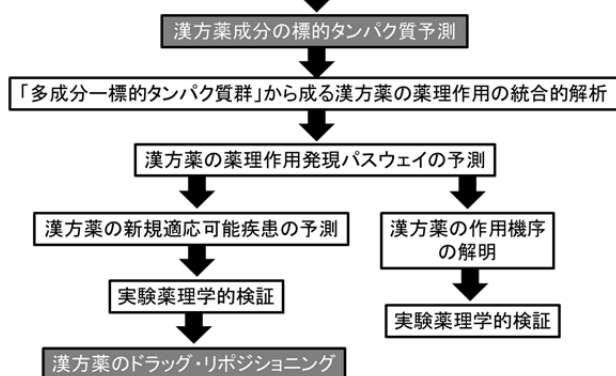
シオン解析や漢方薬含有成分の標的タンパク質予測のための機械学習法を開発し、漢方薬の標的タンパク質を解析するためのデータベースを構築している。

漢方薬含有成分に関して、ヒト全タンパク質立体構造に対する結合シミュレーション（約 400 万パターン）



はほぼ計算が終了し、その結果（結合エネルギー、結合状態の分子イメージなど）を表示するデータベースを構築している。

また、膨大な化合物の化学構造や薬理情報を表すケミカル空間とヒトのタンパク質をコードする全遺伝子の様々な情報を表すゲノム空間の関係を探索するケモゲノミクスにインシリコ手法を適用し、漢方薬含有成分の標的タンパク質の大規模探索を行っている。そのため、既知の化合物・タンパク質間相互作用の情報を、様々なデータベースや文献情報から抽出し、ケモゲノミクスの予測モデルを学習するための大規模な化合物・タンパク質間相互作用の学習データを構築している。それに基づく機械学習手法による予測手法を本研究で対象とする漢方薬含有成分に対して適用するため、



上記の漢方薬含有成分に対して最新の化学構造記述子に基づく化学構造類似度を計算し、それらの標的タンパク質やオフ標的タンパク質をゲノムワイドに予測している。その結果、少なくとも1つ以上のタンパク質との相互作用情報を持つ約 50 万個の化合物に対して類似度検索を行い、漢方薬含有成分とタンパク質のペアの候補を 6000 件以上列挙した。その結果をデータベースとしてまとめている。また、試作公開内部版として、予測された標的タンパク質と類似化合物の「結合強度情報」や、そのタンパク質が関連する「疾病情報」に関する情報を閲覧できるようにしている（現在は未だ公開を内部に限定している）。6,000 件以上の予測標的タンパク質に関する情報のうち、「結合強度情報」が提示されているデータが約 1,700 件以上あり、「疾病情報」が提示されているデータが約 1,300 件以上存在している。「結合強度情報」や「疾病情報」がない類似化合物データについても、全ての化合物に「相互作用する標的タンパク質の情報や、そのタンパク質のオントロジー情報、パスウェイ情報」などが付加されており、今後の解析で漢方薬含有成分の作用機序の解明に有用なデータを抽出する。

現在、これらの結果を基にオントロジー解析や、パスウェイ解析の方法を開発しており、結合シミュレーションと機械学習法の結果をリンクさせる機能も構築している。今後、オントロジー解析やパスウェイ解析などの可視化及び、結合シミュレーションとの連携を進めて、漢方薬含有成分の標的タンパク質候補を予測する。

上記の漢方薬含有成分の標的タンパク質解析では、『「1成分」対「複数ターゲット」』という複雑系の解析となるが、最終的には『「多成分」対「複数ターゲット」』である漢方薬の複雑な作用機序の解明を目指して、漢方薬に含まれる多数の成分と、それらの標的となる多数の標的タンパク質の相互作用解明を目標とした複雑系解析手法の開発を目指している。

本研究は、平成 25～27 年度富山大学 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）より特定研究として研究助成を受けて行われた。また、本研究は平成 28 年度より文部科学省 科学研究費 基盤研究 B として研究助成を受けている。

門脇 真

富山大学 和漢医薬学総合研究所 所長

病態制御研究部門 消化管生理学分野 教授

【学 歴】

1987年 静岡県立静岡薬科大学大学院薬学研究科 博士課程修了
岡崎国立共同研究機構 生理学研究所 受託大学院修了

【職 歴】

1987年 藤沢薬品工業株式会社入社（薬理研究所）
1992年~1994年 米国コロンビア大学医学部解剖・細胞生物学部門 客員博士研究員
1996年 藤沢薬品工業 薬理研究所 主任研究員 消化器薬理研究グループ・リーダー
1998年 奈良県立医科大学医学部 生理学講座助手
1999年~2001年 米国ペンシルベニア大学医学部神経科学部門 文科省在外研究員/博士研究員
2004年 奈良県立医科大学医学部 生理学講座講師
2004年 国立大学法人 富山医科薬科大学 和漢薬研究所
病態制御研究部門 消化管生理学分野 教授
2005年~ 国立大学法人の統合に伴い国立大学法人 富山大学 和漢医薬学総合研究所
病態制御研究部門 消化管生理学分野 教授
2009年 富山大学 和漢医薬学総合研究所 副所長
2011年 富山大学 教育研究評議員
2015年~ 富山大学 和漢医薬学総合研究所 所長

【所属学会】

和漢医薬学会、日本薬学会、日本消化器免疫学会、日本神経消化器病学会、日本免疫学会、日本アレルギー学会

The International Society for Autonomic Neuroscience

The Society for Mucosal Immunology

【科学誌編集・審査委員・役員等】

日本薬学会 北陸支部 支部長（2013年~2014年）

日本薬学会 Biol. Pharm. Bull 誌 薬理部門編集長（2008年~2009年）

日本神経消化器病学会 評議員（2011年~）

和漢医薬学会 理事（2014年~）

日本学術振興会 科学研究費委員会 専門委員（2010年~2013年）

科学技術振興機構 研究成果最適展開支援事業 専門委員（2010年~2014年）

科学技術振興機構 知的活用促進ハイウェイ評価委員会 外部専門委員（2011年~2014年）

科学技術振興機構 マッチングプランナープログラム 専門委員（2015年~）