

《若手研究者紹介》



情報工学者が薬物動態の モデリング&シミュレーションに挑む

年 本 広 太* Kota Toshimoto

アステラス製薬株式会社 研究本部 薬物動態研究所 システムズ薬理研究室

1. はじめに

筆者は現在、製薬企業の研究者として研究活動を行っているが、これまでに機械学習をはじめとした情報工学、バイオインフォマティクスと複数の研究分野を渡り歩いてきた。今回、このような執筆機会をいただいたので、若輩者ではあるがこれまでの10年間の研究生活を振り返ることにしたい。

2. 薬物動態速度論との出会い

振り返ってみれば、あまり考えもなしに重大な決断を下していたと思う。大学進学にあたっては何か具体的な研究に興味があるわけでも、将来の夢が明確にあるわけでもなく、ただただ数学が得意で英語が苦手ということが入学試験の傾向と合致していたという打算的な理由により、東京工業大学に進学することを決めた。学部4年次の研究室配属の時も、新設される新しい研究室であること、バイオインフォマティクスという当時聞いたこともなかった分野を主に研究しているという理由だけで、秋山泰先生の研究室（現東京工業大学情報理工学院情報工学系教授）を選択した。配属されて間もなく、秋山先生

から「どんどんプログラムを書いてスパコン等による大規模計算をするような研究を進めたいか、アルゴリズムや数値シミュレーションのような理論的な研究をしたいか」と質問され、何気なく後者だと答えたのだが、この何気ない答えにより筆者は幸運にも(?)薬物動態速度論と出会うことになる。この質問の後に、創薬支援計算を研究室の柱のひとつとするために、まずは薬物動態分野における計算研究を行いたいということ、そのためには学外の研究室との共同研究を行うこと、この研究ではアルゴリズム考案等が中心のため筆者が適任であると考えていると告げられた。コンピュータ計算を薬学に適用するという話は、当時の筆者にとって非常に斬新で面白そうだと胸を躍らせた。かくして、薬物動態学の教科書を1か月独学で勉強した後に、秋山先生と共に東京大学の分子薬物動態学教室を訪れることになった。そこで後に大変お世話になる杉山雄一先生(現理化学研究所杉山特別研究室特別招聘研究員)、楠原洋之先生(現東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学教室教授)、前田和哉先生(現東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学教室准教授)と初めてお会いし、低分子化合物の*in vivo*クリアランスメカニズムの*in silico*予測システムの構築を研究することとなった。これは、低分子化合物の構造情報から得られる記述子(物性)を用いて、その薬物の*in vivo*での主となるクリアランスメカニズムがCYP-3A4, CYP2D6, CYP2C9それぞれによる代謝、腎排泄、肝トランスポーターOATPsによる肝取り込みの5種類のうちどれであるかを予測することを目的としている。化合物の物性に基づいたクラス分類と

*2010年3月東京工業大学大学院情報理工学研究科計算工学専攻修士課程を修了、同年11月アクシオヘリックス株式会社、2014年5月理化学研究所杉山特別研究室特別研究員、2019年6月に東京大学大学院薬学系研究科にて博士(薬科学)を取得し、同年12月から現職。

Lush Prize 2018 若手研究部門アジア受賞他。趣味：鉄道乗り潰し、SF鑑賞、お酒。連絡先：〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21

E-mail: kota.toshimoto@astellas.com

してBCS (Biopharmaceutics Classification System), BDDCS (Biopharmaceutical Drug Disposition and Classification System) 等が当時から提唱されていたが、同様のことをクリアランスメカニズムに関して行いたいということであった。

さて、興味深いテーマをいただいたが、実際に予測システムを構築するためにはいくつかの課題があった。まず、予測を行うためには実際に *in vivo* クリアランスメカニズムが明らかである化合物のデータが必要となるが、そのような化合物は非常に限られた数しか存在しない。 *In vivo* クリアランスメカニズムは、代謝酵素・トランスポーターに対して基質になるか否かだけでなく、その寄与率や競合する他の排泄経路との兼ね合いで決まるものであるため、それが明確である化合物の数はあまり多くなく、当時集めることができたものも約140化合物であった¹⁾。製薬企業の研究者として身を置いている今となって思えば、かなりの労力を割いて集められた貴重なデータであるとわかるが、純粋に機械学習で予測を行うためのデータ数としてみると、不足していることは事実であった。また、5つのクリアランスメカニズムを主とする化合物の割合は不均一であり、CYP3A4代謝や腎排泄が主である化合物が多くを占める点も、予測を難しくする点であった。何より、筆者ら情報工学の研究者と薬物動態学の研究者という異なる専門性を持つ者とのコミュニケーションを円滑に行うことが一番の課題であった。当時、杉山先生をはじめ薬物動態の先生と議論をするときには常に秋山先生が一緒にいらしたものの、双方の意図が十分に伝わらないことや、研究の進め方が決まらないことが度々あった。特に印象に残っているのは、機械学習の技術をフル活用し高精度な予測を目指したい筆者らに対して、それだけでなくBCSのようなごく少数の簡単なパラメータからある程度の予測が立つ簡便な予測法も提案したいと言われたことである。確かにBCS, BDDCSは誰もが理解できるパラメータを用いて化合物を分類するため直感的に理解しやすく、創薬の現場でも受け入れられていることは事実であり、今となってはこの意図は十分に理解することができる。しかし、当時は予測精度が高くなければその価値は不十分であるだろうし、何よりより良い予測精度が出せる方法があるのにあえて低精度の方法を提案する意味をくみ取ることが十分

できなかった。最終的には共通の予測精度指標を用いて、簡便な予測法¹⁾と機械学習を用いた手法²⁾の両方で予測システムを構築することとなった。簡便な予測法では、使用する記述子は分子量、分配係数(logD)、血漿中タンパク非結合型分率(fup)、pH 7.0における電荷の4種類のみを用いることとした。まず、化合物の電荷からanion性化合物か否かの2グループに分け、各グループにおいて、5つの各メカニズムに対し分子量、logD、fupの値の上下限値を設定し、すべての値が設定した上下限値の範囲に収まっている化合物は該当するクリアランスメカニズムが*in vivo*における主要なものであると予測するものである。これは、分子量、logD、fupの3次元空間において各クリアランスメカニズムに応じた直方体をつくり、化合物がその直方体の中に入るかどうかをみるという、視覚的にも理解しやすい方法である。

このような非常に単純な予測法ではあるものの、どのような予測精度の指標を導入すればよいか、最適な上下限値を決めるアルゴリズムをどうするかを不出来な自分なりに必死に考えた。その甲斐もあってか、実際に提案した際の先生方の反応は好意的であり、以降はスムーズに研究を進めることができた。この経験は、機械学習の技術や知識を積み重ねるだけではなく、異なる専門性を持つ者同士が議論することの難しさや、自分の専門性を簡単な言葉で説明する能力を身に着けることができた貴重なものだとして今でも実感している。機械学習を用いた手法に関する説明の詳細は省略することにすが、サポートベクターマシンを用い、かつ使用する記述子を最適化することによって予測精度の向上を達成することができた。しかし、恥ずかしながら修士課程修了時までに論文を作成するまでには至らず、後述の理研時代に作成することとなった。

余談ではあるが、杉山先生らとの研究議論の場として、現在でも杉山先生が主催されているPKPDセミナーに学部4年生の時から参加することとなったが、ここで研究室の雰囲気の違いに衝撃を受けた。現在の状況はわからないが、少なくとも当時の秋山研究室やその周囲にあった研究室は、研究に真摯に取り組むことは当然であるが基本的には自由であり、進捗が厳しく管理されることはなかった。一方のPKPDセミナーでは、杉山研究室の学生や製薬企

業の薬物動態研究者らが集まり、進捗管理がなされ、要求水準を下回ってでもいようものなら厳しい指導を受けるといふ、言ってしまうと真逆の研究環境であった。どちらの環境においてもメリット・デメリットがあると思うのでどちらがより良いということは一概には言えないと思う。しかし当時の筆者としては、萎縮しそうでやりにくいだらうなと感じたことを覚えている。

3. バイオインフォマティクス解析業務を経て

2010年に修士課程を修了した筆者は、故郷である沖縄に戻り薬剤学とは無縁の世界にいた。とりわけ最初の半年間は研究とも無縁の仕事に従事していたが、馴染むことが全くできず、バイオインフォマティクス解析業務を行うITベンチャーに転職した。そこでは、遺伝子発現量解析や翻訳後修飾（メチル化）の解析を中心としたバイオインフォマティクス解析業務を中心に、バイオインフォマティクス以外のWebシステム構築、顧客均衡、プロジェクトマネジメント等多岐にわたる業務を経験することができた。その後、東京に転勤し大学の研究からゲノム配列解析ソフトウェアの改良研究業務を請け負うことになる。そこでの仕事が評価され、2年半もの間大学に足を運び、ソフトウェアの改良（使用言語の変更、プログラムの可読性向上、高速化）およびアルゴリズムの考案を行う一方で、研究室の学生の研究およびプログラムの相談に乗るといふ、大学生生活の延長戦に近い生活を過ごしていた。

とは言うものの、解析等を行ってお金をいただくということは、結果のクオリティに一定以上の品質を担保しなければならず、かつ期限内に確実に実施することが求められるのは当然である。また、解析結果が期待されたものと大きく異なる、解析がうまくできなかった場合には、その原因を考察し顧客が納得できるような論理的な説明をし、代替案を提案することが求められる。この緊張感に大きなやりがいを感じた上、解析を効率的に進めるための工程表の作成や顧客への説明能力を身に着けることができた実感している。また、解析業務を通じて学生時代に専攻としていた解析学、統計学およびプログラミングの知識を再度学習する機会を得ることができたことは、自分の専門性への自信を取り戻すことに繋がり、今でも筆者の強みのひとつであると思っ

ている。プログラムに致命的なバグが発生し、それを修正するために1か月ほど始発出社-終電退社を繰り返す、という緊急事態に陥ったのも、今となってはいい思い出である（その後、会社から数日休みを取るよう言われ、実際に休んだことを追記しておく）。

4. 薬物体内動態・薬効・副作用の 個人間変動予測

2014年からは、杉山先生が東京大学を定年退官された後に移動された理化学研究所杉山特別研究室にて働く機会をいただいた。まさか杉山先生と再会し、先生の下で研究を行うことになるとは学生時代には全く想像もしなかった。先生の研究室の学生でないにもかかわらず覚えていただいていたことと、一定の評価をいただけたことにはただただ感謝するしかない。理研での研究は、学生時代に行っていた*in silico* 予測解析研究に加え、生理学的薬物速度論（PBPK）モデル、薬力学（PD）モデルおよび毒力学（TD）モデルを用いた薬物体内動態のモデリング&シミュレーション、とりわけ薬物動態の個人間変動予測の研究を中心に研究活動を行った。薬物体内動態・薬効および副作用を決定する種々の要因（血流・クリアランス等）には、遺伝子多型・性別・人種・個人差に起因した個人間変動が存在することは言うまでもないが、これら個人間変動の蓄積により、極端な薬物動態を示す被験者があらわれ、その結果として薬効の減弱または副作用の発生を引き起こす可能性がある。しかしながら、ごく少数の被験者しか用いない臨床第I相試験では、このようなことはつかみきれない可能性が高い。そこで、PBPK/PD/TDモデルを構成する各種のパラメータ値に対し、その平均値だけでなく文献情報等から考えられる個人間変動情報（ばらつきの程度）をコンピュータに組み込み、それらを考慮したランダムサンプリングを行うことで（モンテカルロシミュレーション）、コンピュータ上にあたかも仮想的な被験者を生成することが期待できる。これら仮想的な被験者に対しPBPK/PD/TDモデルを用いた薬物動態、薬効および毒性のシミュレーションを行うことで、薬物の血中/組織内濃度推移、薬効および副作用の発生頻度を予測するVirtual Clinical Study（VCS）を構築した（図1）。また、構築したVCSを用いて実際の薬物薬効およ

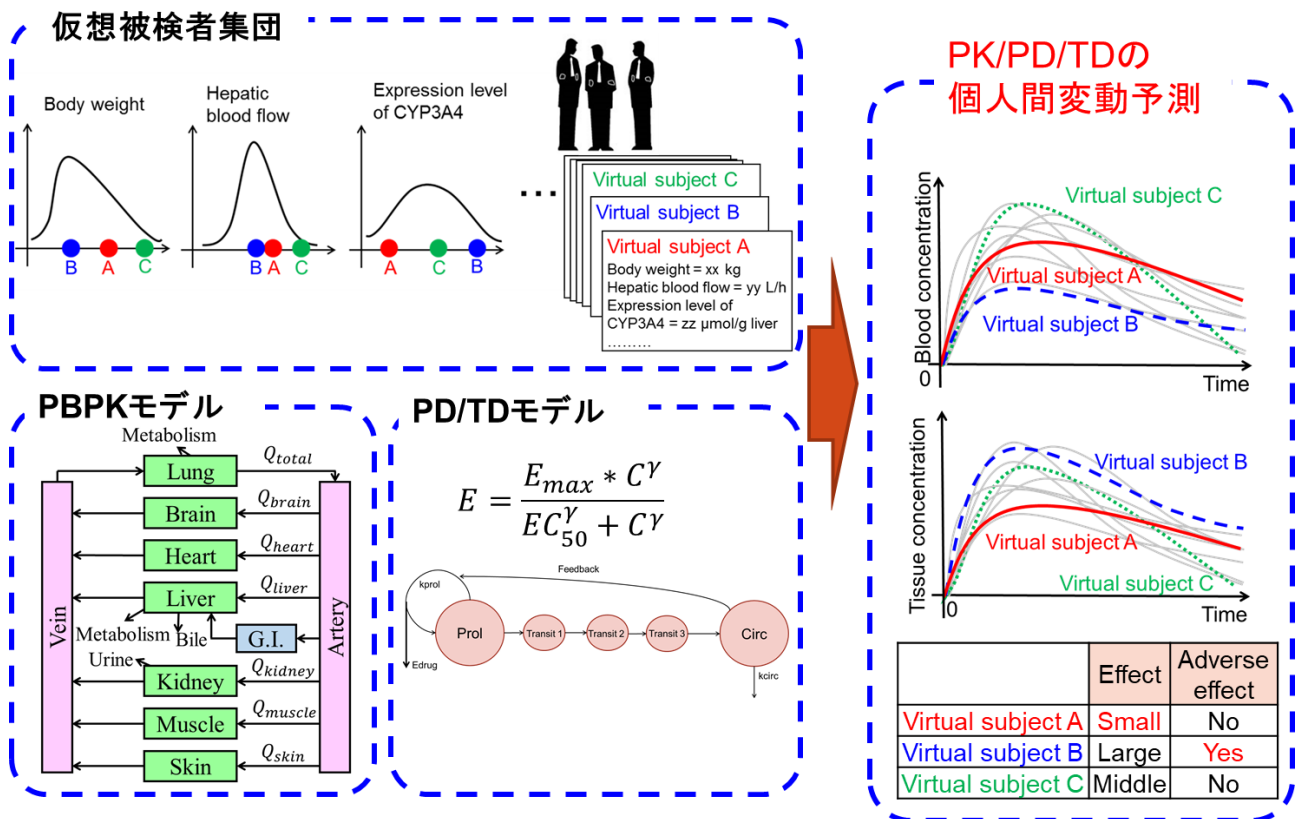


図1 Virtual Clinical Study のイメージ図

び副作用の個人間変動予測を行ったので、以下はその一例を紹介する。

化学療法剤であるイリノテカン[®]は、活性代謝物であるSN-38とそのグルクロン酸抱合体(SN-38G)、およびNPC、APC、M4といった種々の代謝物が存在し、その代謝経路は複雑であることが知られている。イリノテカンの主たる副作用は好中球減少および遅延性の下痢である。SN-38の代謝酵素のひとつであるUGT1A1の活性を減弱させる遺伝子多型であるUGT1A1*6およびUGT1A1*28を有する患者では、UGT1A1の代謝活性が低下しSN-38の曝露量が増大することにより、特に好中球減少発現の可能性が高くなることが種々の臨床試験により報告されている。UGT1A1の遺伝子多型以外にも、OATP-1B1、MRP2、BCRPといった種々のトランスポーターをコードする遺伝子多型に関しても、イリノテカンの副作用発生リスクを増大させるという臨床報告もあるが、一方でこれらの遺伝子多型と副作用発生リスクとの間に関連性はないとの臨床報告もある。遅延性の下痢に関しては、UGT1A1の遺伝子多型やBiliary index (=イリノテカンの血漿中AUC×

SN-38の血漿中AUC/SN-38Gの血漿中AUC)と呼ばれる指標が良い相関を示すと報告がなされている。このように異なる臨床試験で異なる結果が得られるのは、患者の個人間変動の影響や臨床試験の被験者数が不十分であることが考えられる。

そこで、イリノテカンのPBPKモデルを用いたVCSを実施することで、過去に報告されている影響因子と副作用の関連性の臨床結果がそれぞれの程度の頻度で再現できるかを検証した。PBPKモデルの各パラメータの個人間変動情報および各代謝酵素およびトランスポーターの遺伝子多型による活性変動情報を収集した。過去に報告がなされているひとつの臨床試験に着目し、その試験デザイン(被験者数、考慮する遺伝子多型など)を模した仮想被験者集団を生成しシミュレーションを実施した。この時、被験者の個人間変動の影響をみるために、異なる仮想被験者集団を100組生成し、それぞれのシミュレーション結果を比較することにした。まず、SN-38の血漿中濃度と遺伝子多型との関連性について検証を行った³⁾。UGT1A1*28を有する仮想被験者はUGT1A1野生型ホモ接合体を有する仮想被験者

(*UGT1A1* *1/*1) に比べ、SN-38 の血漿中濃度が有意に大きくなり、かつそのことは 100 組の仮想被験者集団のほぼすべての場合について示された。一方で *OATP1B1* の活性を減弱する *SLCO1B1* c.521T > C の遺伝子多型を有する仮想被験者は、それを有さない仮想被験者と比べ SN-38 の血漿中濃度が大きくなる傾向はあるものの、有意差が示されるケースは限られており、これら VCS の結果が実際の臨床報告と同様の傾向を示すことがわかった。また、SN-38 の血漿中曝露（非結合型 AUC）の増大が好中球減少リスクを引き起こすと仮定し、各遺伝子多型との関連性を検証した結果、これまでの臨床報告と同様 *UGT1A1* *28 により好中球減少リスクが有意に増大するという結果を得ることができた。一方で下痢に関して、SN-38 の消化管上皮細胞内曝露（非結合型 AUC）の増大が好中球減少リスクを引き起こすと仮定し、各遺伝子多型との関連性を検証した結果、あらゆる仮想被験者集団において良い相関がある指標を見出すことはできなかったが、Biliary Index が比較的良い下痢の指標であることが示唆された。

VCS の研究は、他にも *CYP2D6* 遺伝子多型に応じたタモキシフェンの個別化投薬と固定用量の比較臨床研究の前向き予測⁴⁾ の実施、*OATP1B1* 活性の遺伝子多型頻度に依存しない人種差の検討⁵⁾ についても実施した。楠原先生の指導の下これらの成果をまとめ、2019 年 6 月に東京大学大学院薬学系研究科にて博士（薬科学）の学位を取得することができた。また、PBPK モデルを用いた薬物相互作用解析を中心とした種々の研究を行い、共著者としていくつかの論文を作成することもでき、研究環境は非常に恵まれていた。一方で、特に着任直後は正直かなり苦しかったことは今でもはっきり覚えている。そもそもこれまでの杉山先生との研究では、対象が薬物動態なだけであって実際には機械学習の研究であり、薬物動態の研究を本格的に行うのはこれが初めてであった。筆者の薬物動態の知識は大学時代の 1 か月の独学しかなかったのだが、杉山先生が容赦をすることは全くなく、知識不足と理解不足に数えきれないほどお叱りの言葉を受けた。まさに学生時代に参加した PKPD セミナーにて厳しい指導を受ける参加者そのものであった。それでも杉山研究室に来てからは、筆者がこれまで培ってきた解析学・統計学・

プログラミングの知識と技術を活かすことで、薬物動態学をしっかりと理解することができた。物質収支式などの微分方程式や、数理モデルに存在するパラメータ値の最適化アルゴリズムは見慣れたものであったし、同僚や共同研究者との何気ない会話を通じて自分がより数学的思考を持っていることを実感し、それを研究に還元することができるようになったと思う。

5. おわりに

稚拙な文章ではあるが、筆者の大学生から現在に至るまでの研究と、その時々感じたことを書かせていただいた。アステラス製薬における研究は今回紹介できなかったが、PBPK モデル解析のみならずシステム生物学に基づいた数理モデル (Quantitative systems pharmacology, QSP) を用いた薬物体内動態の研究に携わっている。思い通りとはだいぶ違った、回り道をした 10 年間の研究生生活ではあるが、置かれた状況の中で自分に何ができるのかを見出し、目の前の問題に精一杯取り組むことで、様々な経験を自分の強みに変えることができたのだと感じている。自分と全く同じ経験を経た人は誰一人として存在しないし、同じ経験から何を求めるかは個々人で大きく異なる。得られたことをしっかりと自分の糧となるように努めることを絶えず行えば、それはいつしか自分の新たな強みになると思うし、自分自身でも実践したいと考えている。これからも、情報工学と薬物動態学それぞれの観点から、医薬品開発において自分にできること、自分が最も貢献できることを常に考えつつ、新しいサイエンスや技術を積極的に取り組む姿勢を忘れず研究に邁進していきたいと思う。読者にとって、少しでも参考になる部分があったことを願い結びとさせていただきます。

最後に、現在に至るまでご指導いただきました東京工業大学情報理工学院の秋山泰先生、東京大学大学院薬学系研究科の楠原洋之先生および前田和哉先生、理化学研究所杉山特別研究室の杉山雄一先生と客員の先生方、アステラス製薬株式会社の田端健司モダリティ研究所長、長坂泰久薬物動態研究所長、そしてすべての同僚の方々にこの場を借りて御礼を申し上げます。

引用文献

- 1) M. Kusama, K. Toshimoto, K. Maeda, Y. Hirai, S. Imai, K. Chiba, Y. Akiyama, Y. Sugiyama, *In silico* classification of major clearance pathways of drugs with their physicochemical parameters, *Drug Metab. Dispos.*, **38**, 1362–1370 (2010).
- 2) K. Toshimoto, N. Wakayama, M. Kusama, K. Maeda, Y. Sugiyama, Y. Akiyama, *In silico* prediction of major drug clearance pathways by support vector machines with feature-selected descriptors, *Drug Metab. Dispos.*, **42**, 1811–1819 (2014).
- 3) K. Toshimoto, A. Tomaru, M. Hosokawa, Y. Sugiyama, Virtual clinical studies to examine the probability distribution of the AUC at target tissues using physiologically-based pharmacokinetic modeling: Application to analyses of the effect of genetic polymorphism of enzymes and transporters on irinotecan induced side effects, *Pharm. Res.*, **34**, 1584–1600 (2017).
- 4) T. Nakamura, K. Toshimoto, W. Lee, C. K. Imamura, Y. Tanigawara, Y. Sugiyama, Application of PBPK modeling and virtual clinical study approaches to predict the outcomes of CYP2D6 genotype-guided dosing of tamoxifen, *CPT: Pharmacometrics Syst. Pharmacol.*, **7**, 474–482 (2018).
- 5) Y. Sugiyama, K. Maeda, K. Toshimoto, Is ethnic variability in the exposure to rosuvastatin explained only by genetic polymorphisms in OATP1B1 and BCRP or should the contribution of intrinsic ethnic differences in OATP1B1 be considered?, *J. Pharm. Sci.*, **106**, 2227–2230 (2017).