

“AI”および“ヒト”の構造認識を活用した HDAC 阻害薬の探索

—大阪大学産業科学研究所創薬研究体験報告—

報告者 5年B組 瀬理 心菜

5年B組 辻本 理菜

(参加者：5年 神田真見，瀬理心菜，辻本理菜，西川真奈，廣谷美羽，福留菜月)

指導教員 鵜飼 哲真

1. 要約

2023年8月7～9日の3日間、本校の5年生6名と西大和学園高等学校の生徒3名で大阪大学産業科学研究所複合分子化学研究分野 鈴木孝禎教授の研究室を訪問し、創薬化学分野における最先端の研究をご指導頂いた。研究の成果は、2023年11月13日に名古屋大学豊田講堂で開催された第40回メディシナルケミストリーシンポジウム（主催：日本薬学会医薬化学部会）において、「“AI”および“ヒト”の構造認識を活用した HDAC 阻害薬の探索」という題目でポスター発表した。

2. 研究の背景

ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）は細胞の核内に存在し、ヒストン末端のアセチル化されたリジン残基からアセチル基を除去するはたらきがある（図1）。



図1. HDACによる脱アセチル化反応

HDAC はがん遺伝子やがん抑制遺伝子の転写に影響を与えることから、がんの発生と進行に関わっている。

これら HDAC のはたらきを制御する阻害薬は抗がん剤として有望であり、創薬ターゲットとして注目されている。しかしながら、既知の HDAC 阻害薬の多くはヒドロキサム酸骨格を有しており（図2）、変異原性を引き起こす恐れがあることから、非ヒドロキサム酸系 HDAC 阻害薬の創製が求

められている。

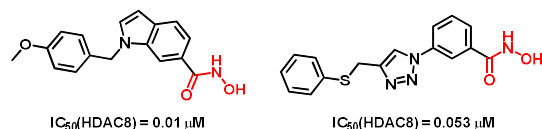


図2. ヒドロキサム酸骨格の HDAC 阻害薬

今回の研究では、すでにデータベースに登録されている既存の有機化合物の中から、非ヒドロキサム酸系 HDAC 阻害薬として期待できる化合物を予測し、それらが実際に阻害薬としての活性を有するか、検証を行った。

3. 活動内容

1日目は人工知能AIを用いて薬物をスクリーニングする方法について、研究室の山下泰信先生に講義をして頂いた（図3）。深層学習（ディープラーニング）による画像認識や、機械学習のアルゴリズムであるラン

ダムフォレストについて学習し、理解を深めた。

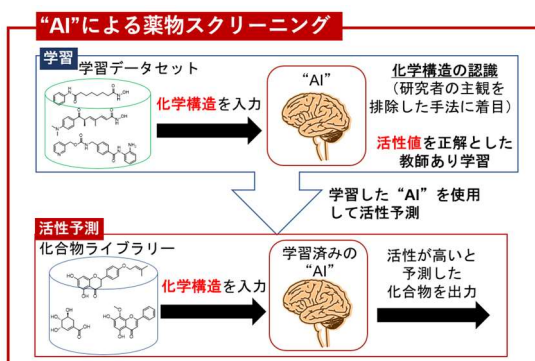


図3. “AI”による薬物スクリーニング

その後、AIが予測した結果と、ヒトが予測した結果を比較検証するために、自分たち（ヒト）で予測を行ってみた。有機化合物の二次元画像から阻害活性を予測するグループ（図4上）と、三次元分子モデルから予測するグループ（図4下）に分かれ、活動を行った。

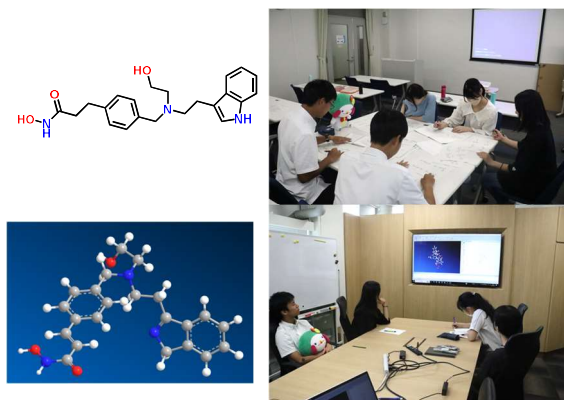


図4. “ヒト”による薬物スクリーニング

2日目は前日の2グループで予測した結果について、評価を行った。

HDAC阻害薬の活性を評価する方法について、研究室の高田悠里先生に講義をして頂き、学習後、私たちが予測した化合物に活性が認められるかどうか、検証した。

3日目は、ヒトやAIが予測した化合物に活性が認められるか、実際に検証実験を行

った。活性試験の際には研究室の設備や測定機器を紹介され、実際に使用させていただいた。休憩時には、大学院生と交流する機会を設けていただき、進路や大学院に関する貴重なお話を頂いた。午後からは、研究の内容と成果をまとめ、学会（メディシナルケミストリーシンポジウム）発表に向けてポスター作成などの準備を行った。

4. 研究成果発表

メディシナルケミストリーシンポジウムでは、産官学の各分野で活躍されている医薬品研究開発の研究者によって活発な意見交換が行われた。私たちは、「AI”および“ヒト”の構造認識を利用した HDAC 阻害薬の探索」というテーマでポスター発表した。この機会を通じて、多くの研究者との交流が生まれ、貴重な意見や助言を頂くことができた。また、最新の創薬技術や研究に関する情報を多く得ることができた。難解な内容もあったが、新しい知見を得ることができ、知識の向上と飛躍に繋がった。



謝辞

本活動は、大阪大学産業科学研究所教授の鈴木孝禎先生にお世話になりました。実験や解析、発表準備では、山下泰信先生、高田悠里先生、鈴木研究室の皆様にご指導頂きました。ありがとうございました。