

## 1. ドラッグ・リポジショニングを目指した漢方薬の複雑系の解明

漢方薬治療は日本の独創的で有用な治療体系であり、西洋薬と併用する事により、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。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、多成分系複合薬物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。そのため、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未だなされていない。すなわち、生体という複雑系に、多成分系の複雑な構成要素からなる漢方薬を投与する場合、個々の成分がどのようなメカニズムで作用し、全体としてどう作用するかの機序を科学的に解明するのは、既存のテクノロジーと方法論のみをフルに活用しても非常に困難であると言わざるを得ない。これはすでに多くの和漢医薬学研究者が理解しているところであるが、それではどうしたらよいか、その有効なテクノロジーと方法論がなかなか見出せなかった。

従って、これまでにない革新的コンセプトに基づく複雑系解析技術や研究方法を開発しなければ、複合薬物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事は出来ない。

2000年代初めにヒトゲノムが解読され、情報技術やコンピュータ技術などが飛躍的に進展し、いわゆるビックデータを解析できる手法が生み出されて来た。特に2010年頃から生命科学においても数学の重要性が注目され始め、情報科学や数理科学などの生命科学への応用が発展して来た。網羅的に生体情報を取得する技術、それを解析する技術に加え、それらをモデリングする数理科学的技術が飛躍的に進展した結果、私たちは複雑系を解明できる可能性が期待されるテクノロジーと方法論を手にし始めることができるような時代になった。

これから私たちはこの最新のテクノロジーと方法論を用いて、和漢医薬学の学理に迫る研究に取り組まなければならない。わが国では超高齢化社会が進み、がんや生活習慣病、アレルギー・免疫疾患、認知症、フレイル・サルコペニアなどが急激に増加し、これらの多因子により発症する複雑な疾患に向き合っていかなざるを得ない。それらの疾病の病因、病態などが解明されるにつれ、複数の治療標的を効果的効率的に同時に狙う医療介入も試みられており、当然、複合薬物である漢方薬の有用性も注目されている。

現代日本漢方処方集の直接の原典となっている浅田宗伯の常用処方集『勿誤薬室方函』は、既に100年以上前の著書である。しかし、ここ30~40年での疾病構造の劇的な変化と超高齢化によりかつて遭遇する事の少なかった、生活習慣病、慢性疾患、加齢性疾患などの急激

に増加に伴い、これらの疾患への対応が社会的にも強く求められ、漢方薬の適応拡大、すなわち漢方薬のドラッグ・リポジショニングが試みられているが、効果的、効率的、そして有用性の高い薬剤介入、ガイドライン等は確立されていない。しかも、その根拠となる科学的エビデンスは乏しく、試行錯誤の状態である。

伝統的に積み上げられてきた漢方薬のように経験則での効果、つまりセレンディピティーを期待するだけでなく、病因、病態の解明とともに、漢方薬の多様な作用を正確に解明出来れば、それらをマッチングできる可能性が生まれてくる。つまり、脱セレンディピティー、「偶然を必然にする」方法論を私たちは確立し、それを利活用していかなければならない。

そこで、漢方薬の複雑系の解明、「漢方薬のドラッグ・リポジショニング」の方法論の提示を目指して、私達の研究グループは九州工業大学大学院情報工学研究院の山西芳裕教授らの研究グループとの共同研究により、漢方医薬ビッグデータを解析し、漢方薬が生体に薬理的効果を及ぼす仕組み・メカニズム（作用機序）の考察を可能にするアルゴリズム/データベース「KampoDB」を開発した（図1）。

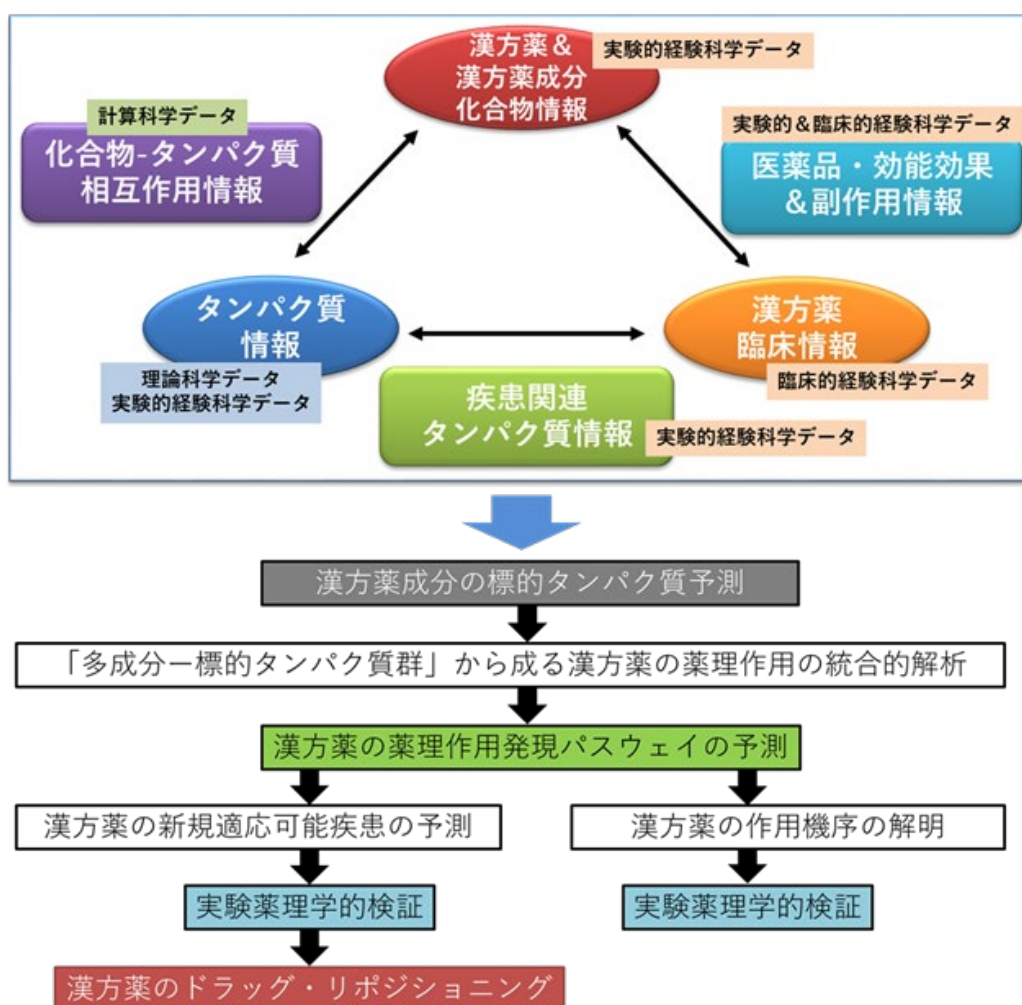


図1. 漢方薬のドラッグ・リポジショニングへの方法論

## 2. 漢方薬の作用機序の解析

通常の医薬品と異なり、漢方薬の作用機序は複雑で、多くの成分化合物の組み合わせが重要になり、「1成分化合物 v.s.多標的タンパク質」や「多成分化合物 v.s.多標的タンパク質」の視点から漢方薬の作用機序を解明するために、まず、漢方薬、漢方薬を構成する生薬及びその成分化合物と標的タンパク質の情報を収集し、これらの階層関係の情報を整備した(図2)。

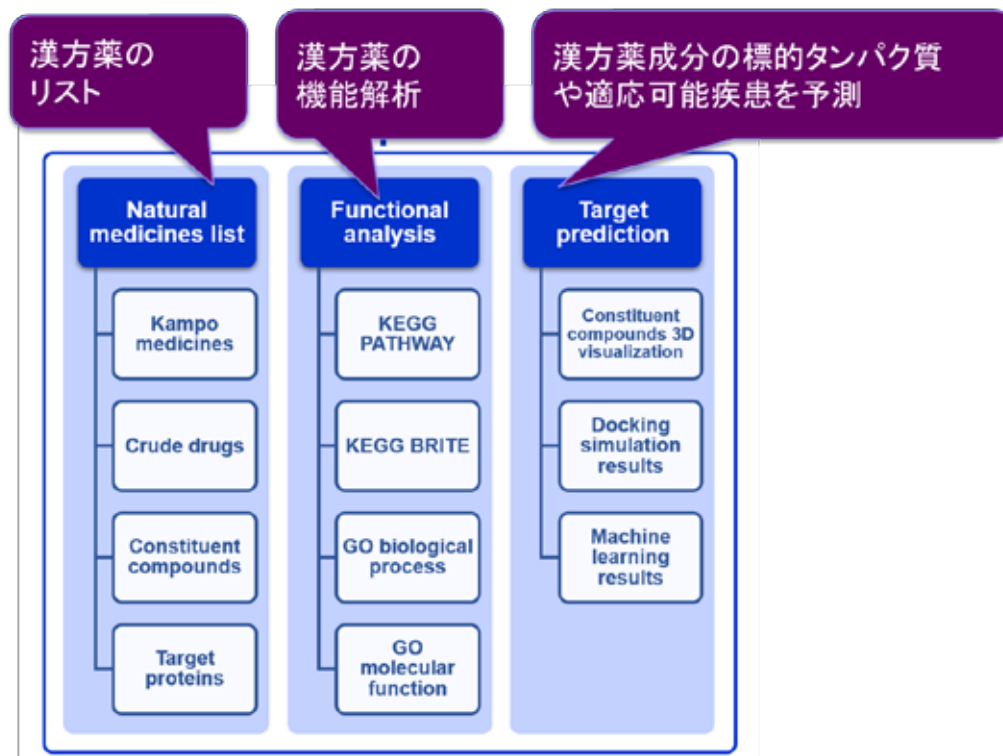


図2. KampoDBの構成

そして、漢方薬の成分化合物が標的とするタンパク質群の分子機能や、タンパク質群が連動して働くパスウェイを検証した。具体的には、漢方薬の各成分化合物が相互作用すると推定される全てのタンパク質を分子機能オントロジー (Gene Ontology など) やパスウェイ (KEGG Pathway など) にマッピングし、エンリッチメント解析を行うことによって、漢方薬が影響を及ぼす分子機能やパスウェイを推測し、これによって、漢方薬の作用機序の考察を可能とした。

## 3. 漢方薬の標的タンパク質や新規効能の予測

次に、漢方薬の主要成分化合物に関して、ヒトのタンパク質立体構造に対する *in silico* 結合シミュレーションを実施し、その結果 (結合エネルギー、結合状態の分子イメージなどの物性値情報) を分かりやすく表示する機能をデータベース上に構築した。

また、数百万個の化合物・タンパク質間相互作用ペア情報を用いた教師付き学習（人工知能の基盤である機械学習における手法の1つ）と化学構造類似性検索を組み合わせることで、漢方薬の成分化合物の標的タンパク質候補を探索した（図3）。様々な疾患に対する治療標的の情報を基に、漢方薬の新しい適応可能疾患を予測し、これらの解析結果を視覚化するシステムを構築した。

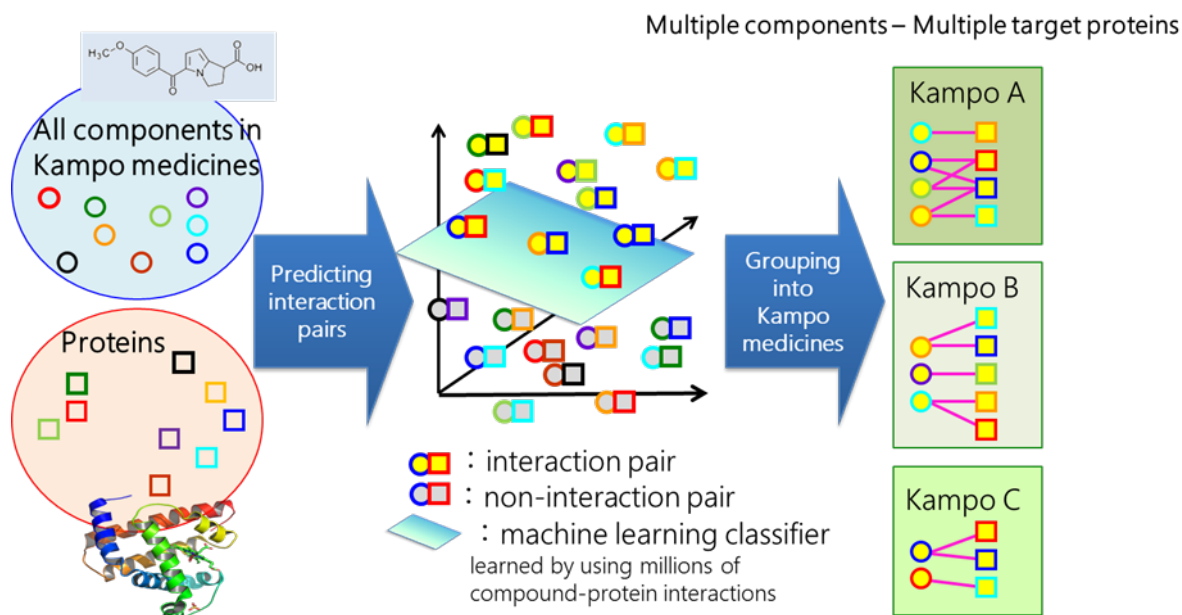


図3. 漢方薬の成分化合物とタンパク質の未知の相互作用を機械学習で推定し漢方薬ごとに標的タンパク質をグループ化

開発手法を用いて 42 種類の漢方薬と 54 種類の生薬を解析し、それらの成分化合物の標的タンパク質や標的パスウェイの探索によって、漢方薬の作用機序や新しい効能の予測を網羅的に実施した。例えば、肥満症に効果がある漢方薬 防己黄耆湯の成分化合物シノメニンのグルコシダーゼへの相互作用を推定し、糖尿病に対する効能を予測した。他の例として、腹痛や腸管運動機能異常に効果がある漢方薬 大建中湯の抗炎症作用や炎症関連大腸発癌に対する抗発がん作用を予測し、その作用機序は“T cell signaling pathway”，“TNF signaling pathway”，“Wnt signaling pathway”の複合的な制御である可能性を示唆することができた。

#### 4. 社会的意義と今後の予定

漢方薬治療は 17 世紀頃に体系化され現在へと継承されているが、現代特有の疾患（生活習慣病、アレルギー・免疫疾患、がん、加齢性疾患など）に対する未知の効能が眠っている可能性が大いに考えられる。しかし、漢方薬を臨床現場で科学的・論理的・合理的に活用するための取り組みは、体系的にはほとんど行われていない。なぜ漢方薬が効くのかを解明するためには、これまででない研究方法論を確立することが切望されていた。

本研究では、漢方医薬ビッグデータを有効活用できるアルゴリズム/データベース KampoDB を開発することによって、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の新たな複雑系解析方法を提示すると共に、漢方薬を用いた新しい疾病治療戦略の創生という新たな可能性を示した。

KampoDB は未だ発展途上というよりは、誕生したばかりの新生児のようなアルゴリズム/データベースであり、実臨床で十分に利活用すると言えるようなアルゴリズム/データベースではありません。今後は、より多くの漢方薬、生薬それらの成分化合物をデータベースに取り込むと共に、より多くの最新の漢方薬関連情報（漢方症例報告や生理活性情報など）を取り込み、さらに、システム内の統計解析手法や機械学習アルゴリズムを改善する事により、解析や予測の精度、信頼性を向上させていく予定である。

本研究は、日本学術振興会・科学研究費補助金・基盤研究（B）（一般）における研究課題「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」（研究代表者：門脇真）、科学技術振興機構（JST）の戦略的創造研究推進事業（さきがけ）「エコファーマによる高速かつ省エネ創薬を実現する情報技術の構築」（研究代表者：山西芳裕）、JST の AIP 加速 PRISM「創薬標的分子の確かしさを検証するツール物質の探索」（研究代表者：山西芳裕）及び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）での共同研究の一環として行われた。

最後に、本研究は 2016 年 10 月 13 日に胃がんで亡くなられた情報科学分野 故梅寄雅人准教授のアイデアに基づく研究であり、梅寄先生の友人であり共同研究者でもある山西芳裕教授と私達で、梅寄先生が亡くなられた後、遂行したものである。このような進取性、新規性のあるアイデアは、当然の如く本研究所内では批判が強く梅寄先生を排除する動きさえあったが、梅寄先生は粘り強く研究のアイデアを研ぎ澄まされ、「漢方薬の複雑系を解明しそれを実臨床で利活用する方法論」を世に問いて旅立たれた。

本研究は故梅寄雅人先生に捧げるものである。

#### 参考文献

Ryusuke Sawada, Michio Iwata, Masahito Umezaki, Yoshihiko Usui, Toshikazu Kobayashi, Takaki Kubono, Shusaku Hayashi, Makoto Kadowaki, and Yoshihiro Yamanishi : KampoDB, database of predicted targets and functional annotations of natural medicines, Scientific Reports, 8:11216 (2018)