



令和 6 年度運営評議会

AI健康・医薬研究センター

▶ 背景・社会的意義等

- 健康促進から医薬品開発まで、多様な課題に対して統合的なAI解析を実現
- 疾患関連データベースとAIを用いたデータ駆動的な創薬支援
- データやAIモデル共有に基づく、産学官連携の推進
- 情報科学と生物学・化学との異分野融合的な学術研究を推進

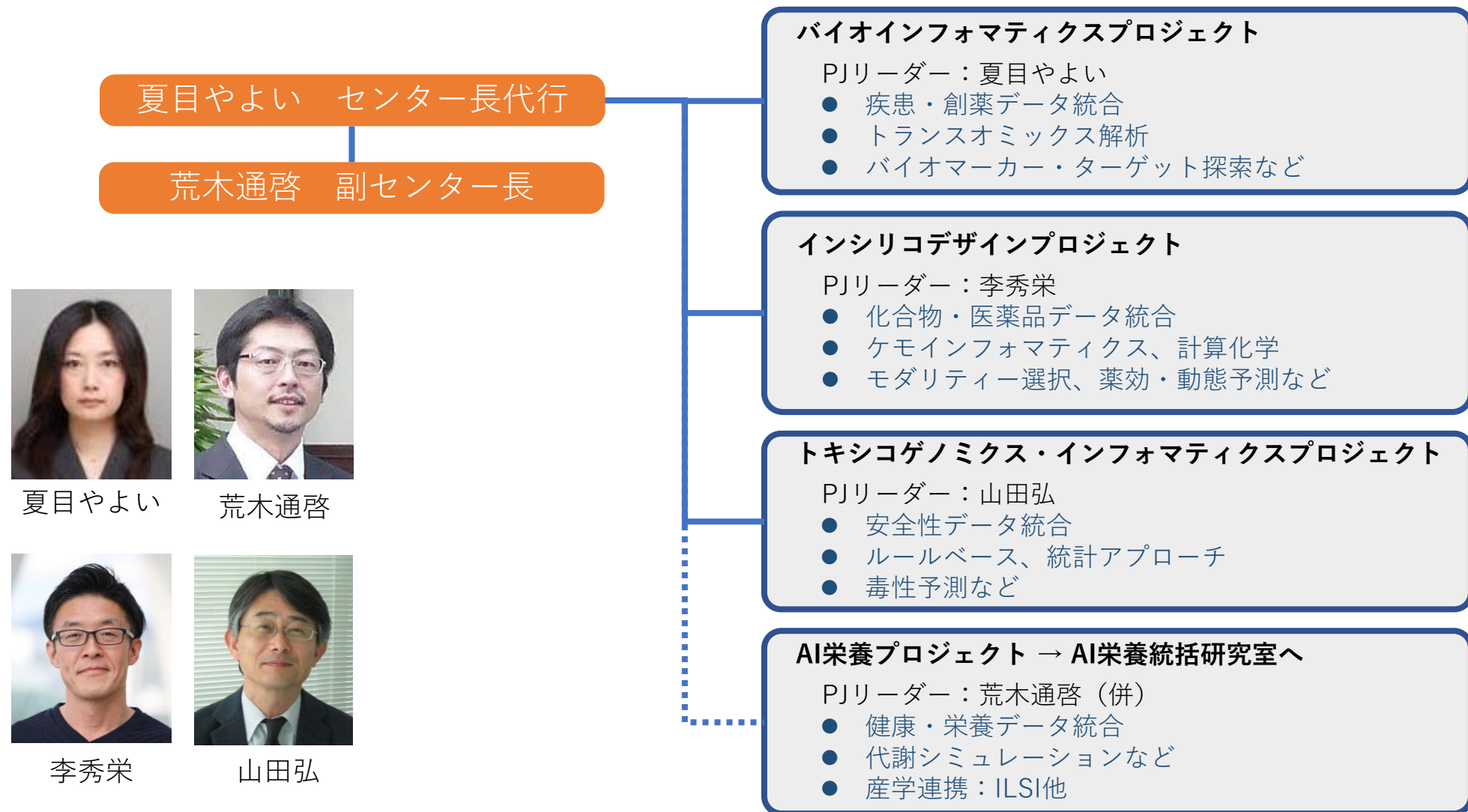
▶ 目標・令和6年度実績・成果・課題

- 目標：AIとシミュレーションにより創薬における課題の解決を支援
- 診療情報とオミックスデータを用いたデータ駆動的な患者層別化・創薬標的探索を推進
- AlphaFoldによるタンパク質立体構造予測を活用した活性予測基盤の確立
- 化合物構造からの毒性予測AI、バーチャル病理スライド画像からの肝臓壊死予測AIの構築

▶ ポイント

- ヒト臨床情報のAI解析による創薬標的探索の幅広い展開と解析技術の改良
- AIとシミュレーションの融合によるリード化合物スクリーニング基盤の構築
- AIを用いた医薬品安全性予測技術の確立

(Artificial Intelligence Center for Health and Biomedical Research)



オミックスデータ

	分子 α	分子 β	分子 γ	分子 δ	
患者A	12.5	2352.4	0.3	522.9	
患者B	32.7	2876.1	0.3	472.7	...
患者C	176.2	3186.3	0.4	751.6	
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	

構造化された診療情報

	年齢	性別	予後	治療法X	
患者A	78	男	悪い	効く	
患者B	88	女	悪い	効かない	...
患者C	65	男	良い	効かない	
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	



	年齢	性別	予後	治療法X	
患者A	78	1	1	1	
患者B	88	0	1	0	...
患者C	65	1	0	0	
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	

診療情報：構造化とデータ変換
オミックスデータ：測定値のまま

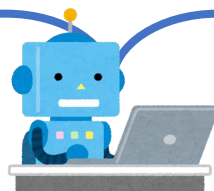
出力に含まれる分子A, B, Cは患者層別化バイオマーカーの有力な候補となる。

→データ駆動的な患者層別化

分子A, B, Cの増減パターンから体内で起きている分子レベルの応答を推論することで、創薬標的候補を得ることができる。

→創薬標的探索

□ 枠のデータを患者層別化AIに入力



Subset binding

出力例①

分子A	HIGH
分子B	HIGH
分子C	LOW
予後	LOW
治療法X	HIGH

出力例①の解釈：

分子A, Bの値が高く
分子Cの値が低い患者は
予後が悪く治療法Xが効く
傾向がある

出力例②

分子A	LOW
分子B	LOW
分子C	HIGH
予後	HIGH
治療法Y	HIGH

出力例②の解釈：

分子A, Bの値が低く
分子Cの値が高い患者は
予後が良く治療法Yが効く
傾向がある

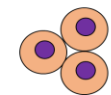
本技術を活用している研究

- ・ AI創薬PF（大阪国際がんセンター）
- ・ 神奈川循環呼吸センター（間質性肺炎）
- ・ GAPFREE4
- ・ 東京大学（神経変性疾患）
- ・ 神戸大（薬剤による副作用）
- ・ 埼玉医大（COVID-19）

より高次元データを解析するための
アルゴリズム改良を実施！

Nakane K., et al. *Diagn Pathol.* 2015
Yokoyama Y., et al. *Scientific Reports.* 2023

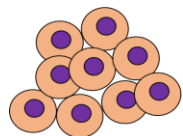
正常組織



接触定量

黒のまとまりの数 b_0 : 1
白の穴の数 b_1 : 1

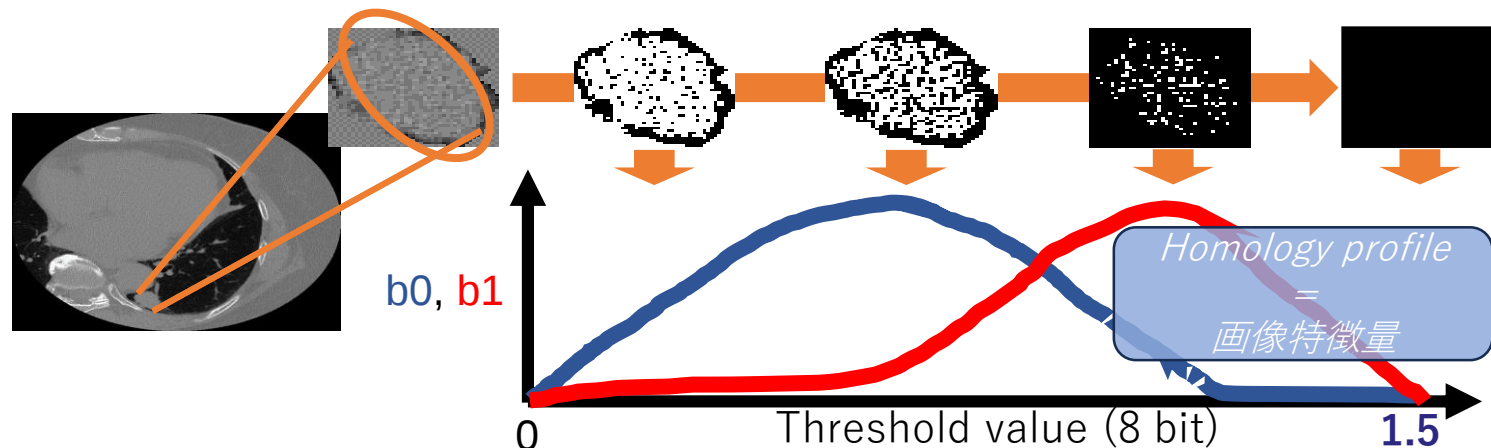
癌組織



接触定量

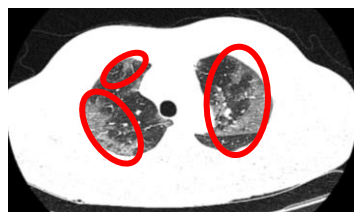
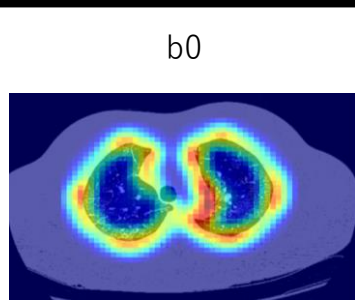
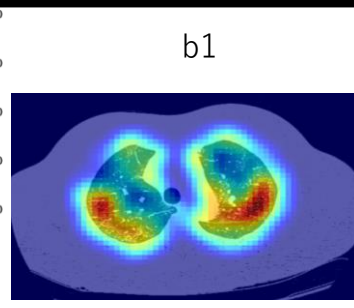
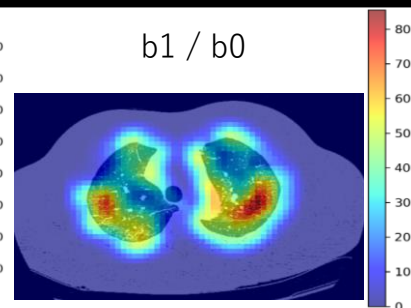
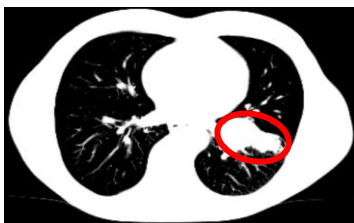
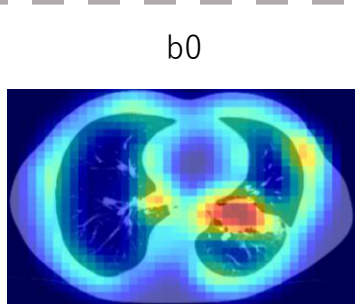
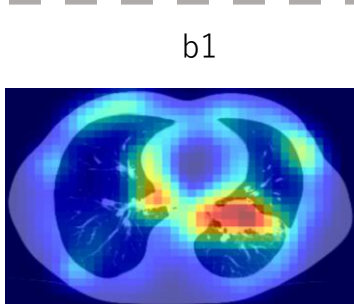
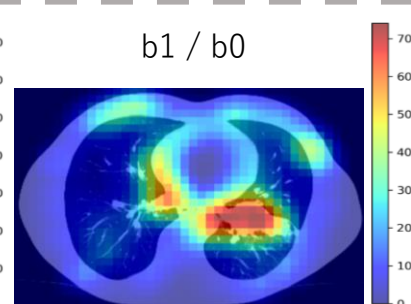
黒のまとまりの数 b_0 : 1
白の穴の数 b_1 : 4

連続的な二値化処理 & 接触定量



Input CT image

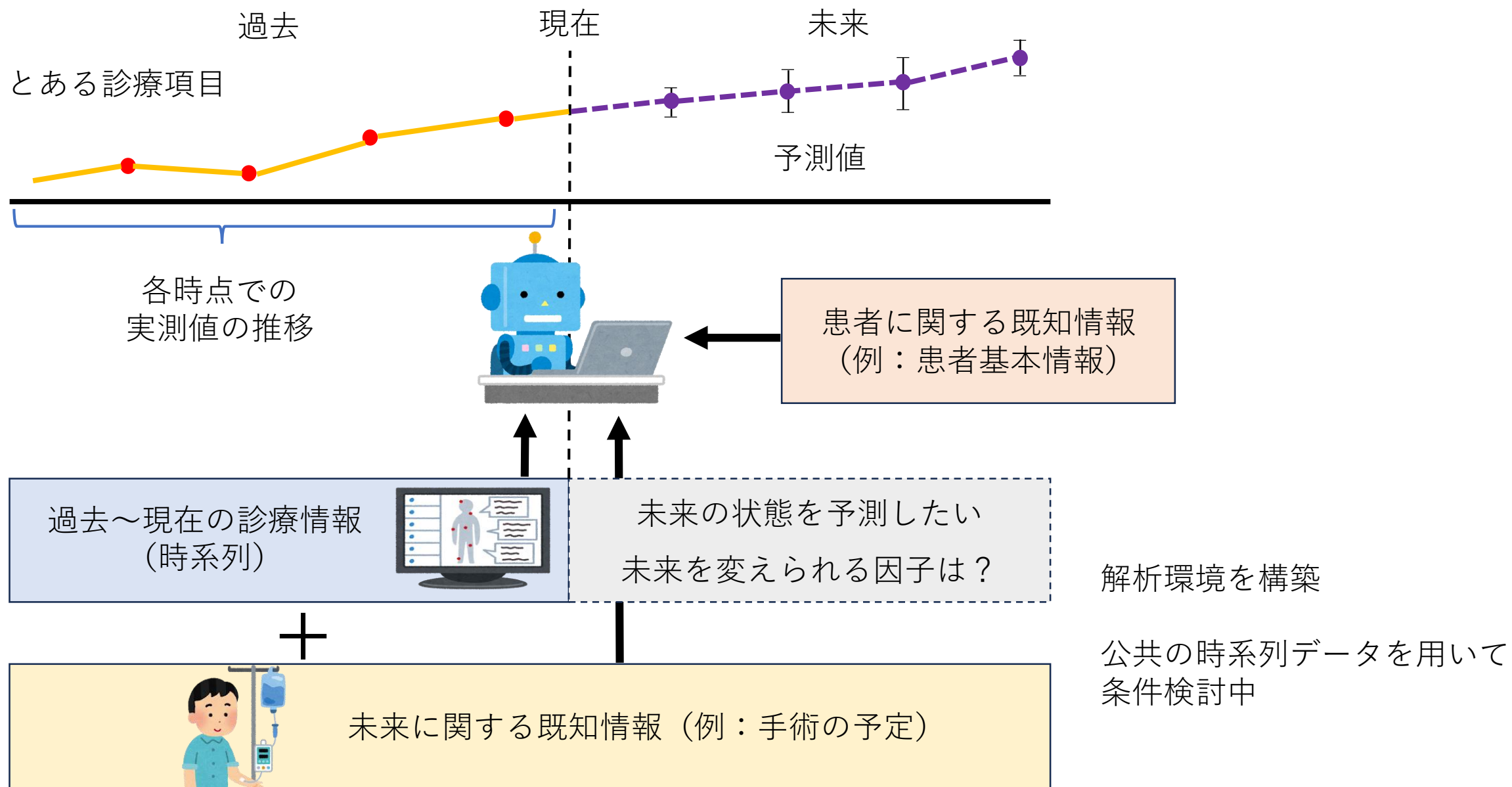
HF maps

COVID-19
Fibrosis b_0  b_1  b_1 / b_0 Lung Cancer
Control b_0  b_1  b_1 / b_0 

Tile-shifted HP法は肺線維症病変
領域の定量的解析手法として有効

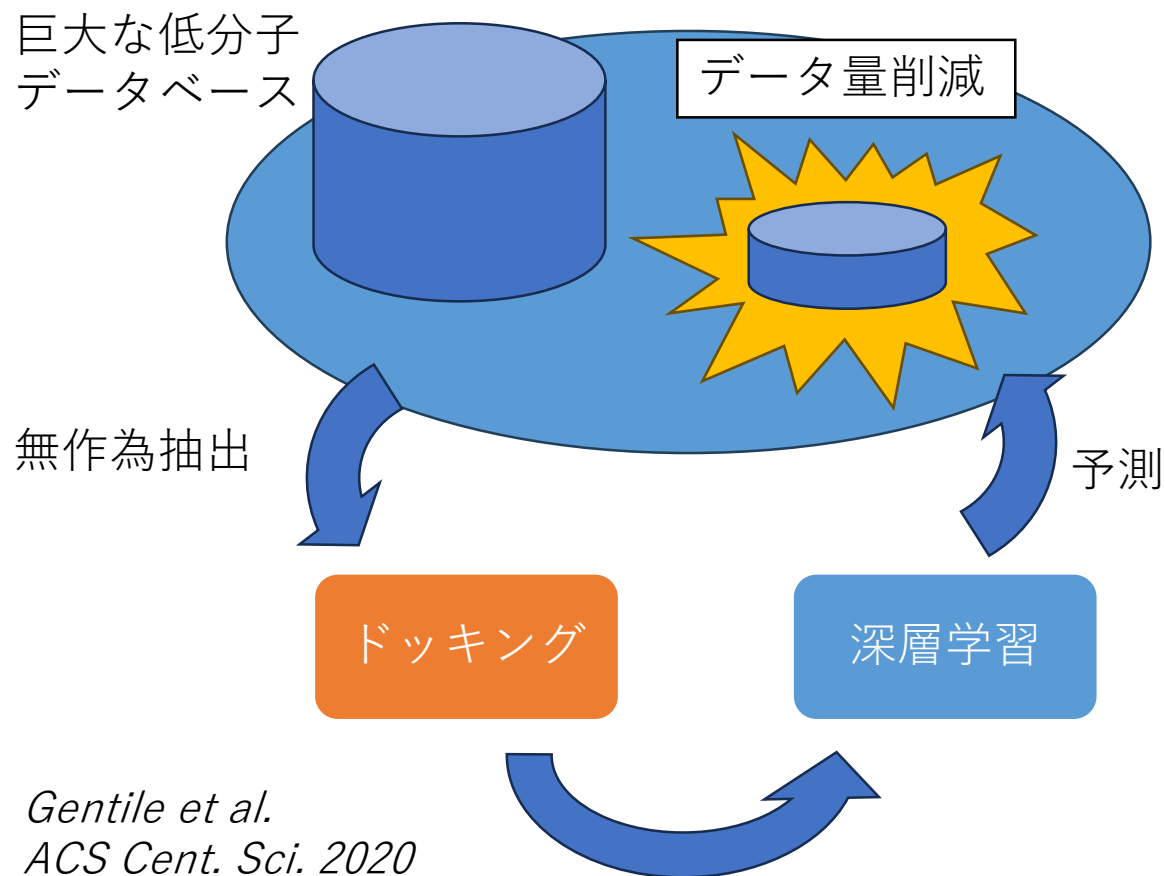
K. Doi et al.
Best Poster Award,
Brazilian Symposium on
Bioinformatics 2024





深層学習を用いることで、少ないドッキングシミュレーションで大規模化合物データベースから有力候補化合物群を効率よく抽出する基盤を構築。毒性などを含めたスクリーニングへの展開を目指す

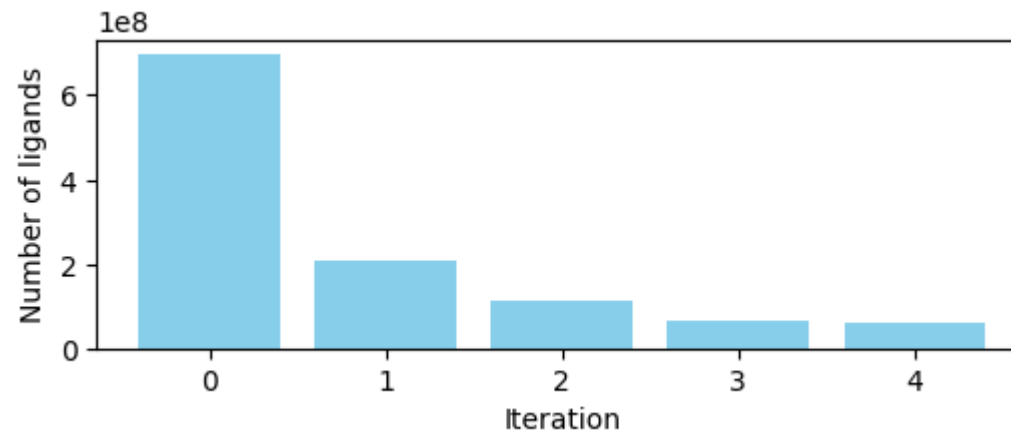
Deep docking platform



*Gentile et al.
ACS Cent. Sci. 2020*

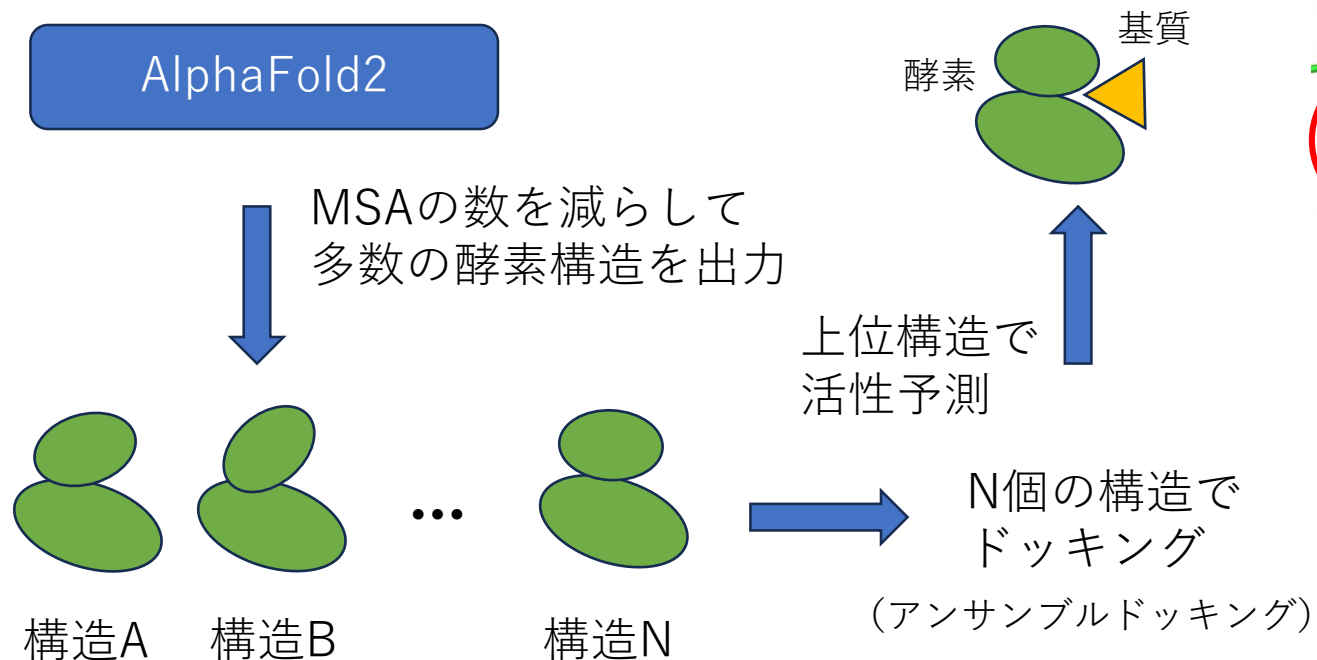
実行例

- 受容体：CAMKK2 (2ZV2)
- スクリーニング対象：約7億の低分子化合物
- CPU 40コア一つとGPU一つ環境、一回のdockingは約8秒
- 7億回のdockingは150年以上かかる
- 4サイクル（約20日）で6千万まで減少

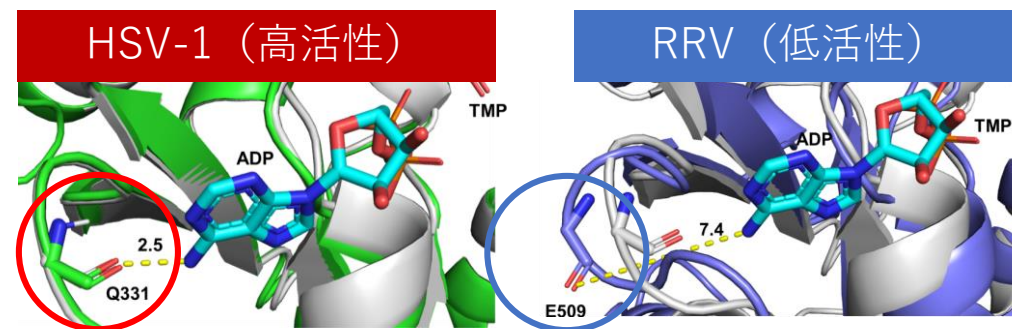


AlphaFoldを活用して構造未知の酵素について活性を迅速に予測することに成功。実験的な構造解析や高コスト分子計算に先立つ簡易予測手段として期待

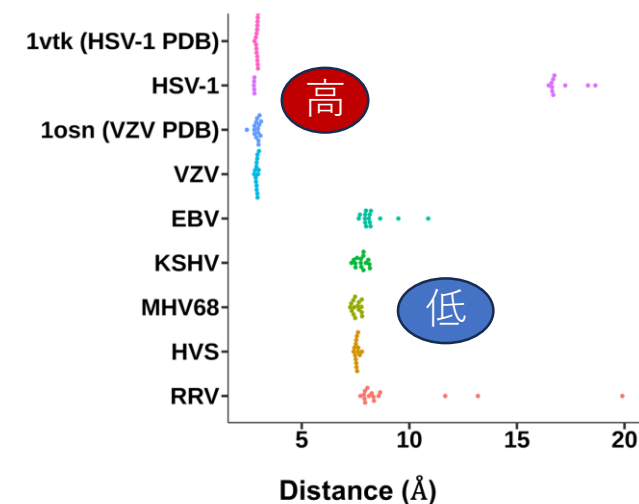
AlphaFoldを用いて構造情報がない場合でも酵素活性の決定因子となるアミノ酸を迅速に推定可能



γ ヘルペスのチミジンキナーゼ活性の解析例



Q331 (HSV-1)-ADP (rigid docking) Top 15

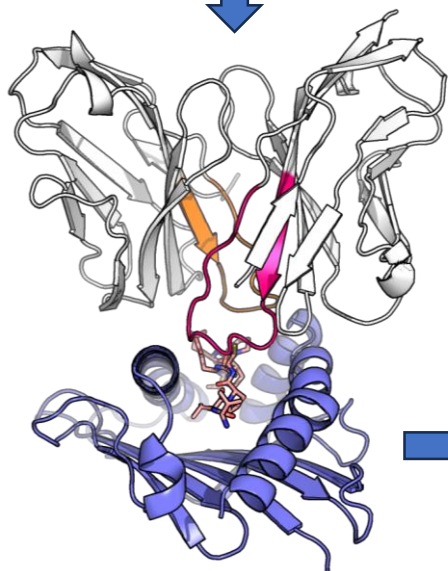


T. Yamaguchi et al. in preparation

AlphaFoldと構造シミュレーションを活用した活性エピソード予測法の開発を推進

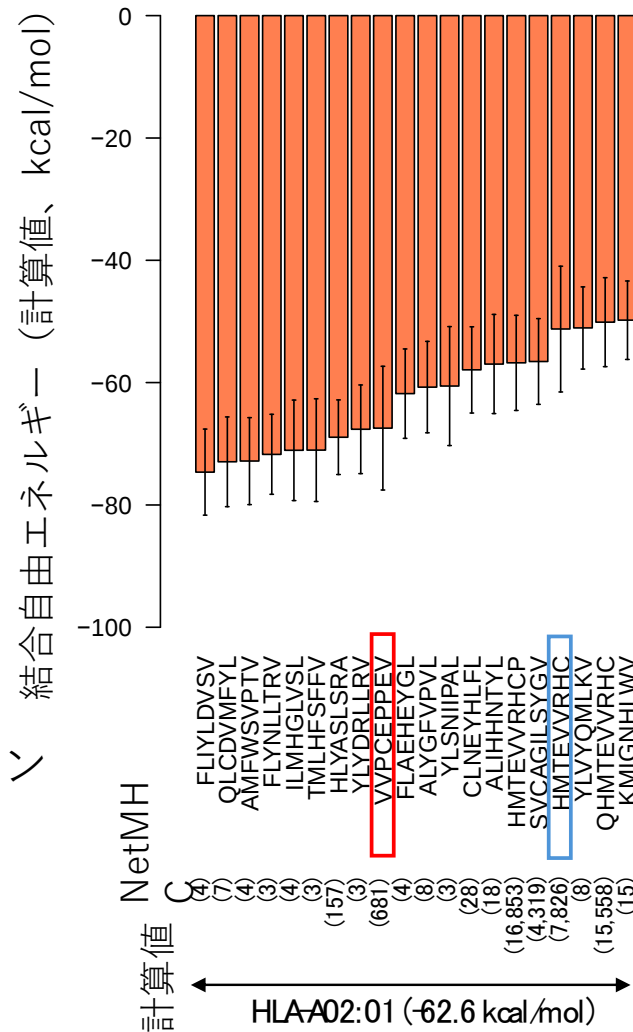
TCRDock/TCRmodel
(AlphaFold-based)

複合体の立体構造予測

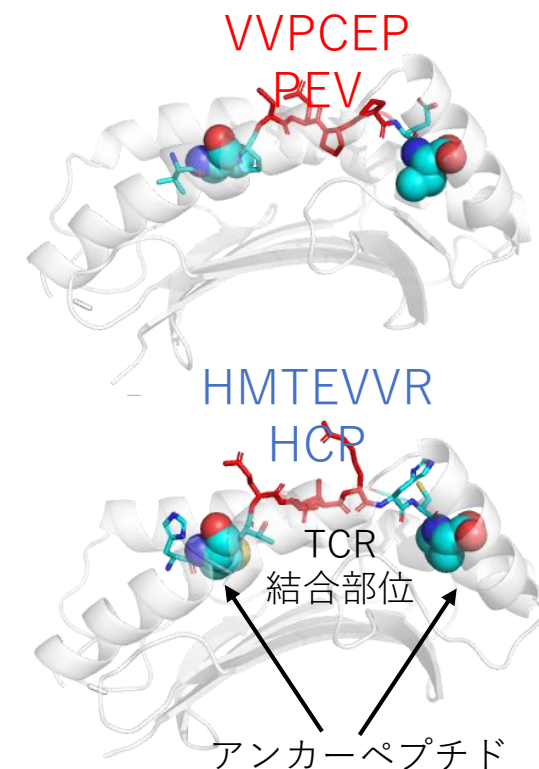


活性予測モデル

- MDシミュレーション
- 親和性予測
- 動的構造特性抽出



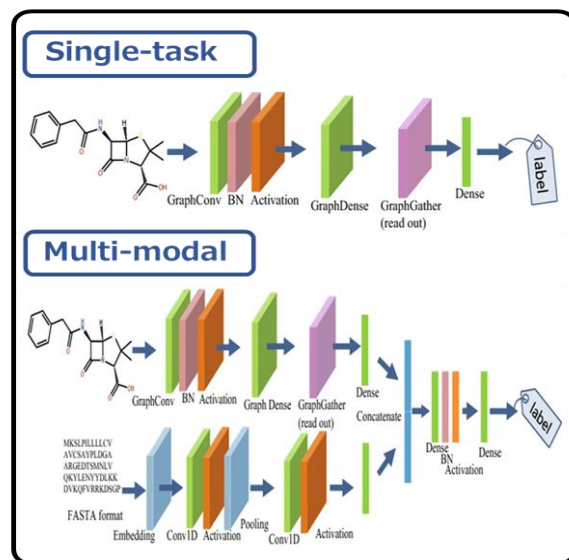
TCR結合部位の構造揺らぎ、アンカー間距離が親和性と相関



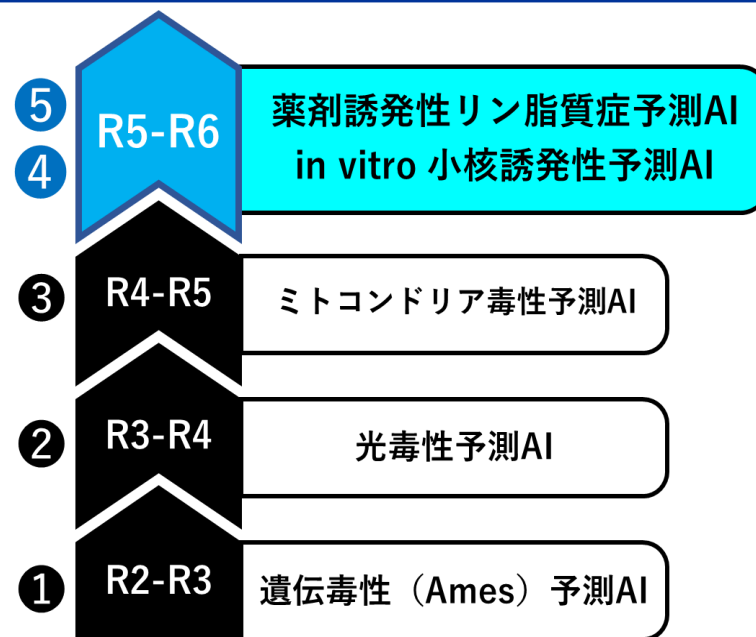
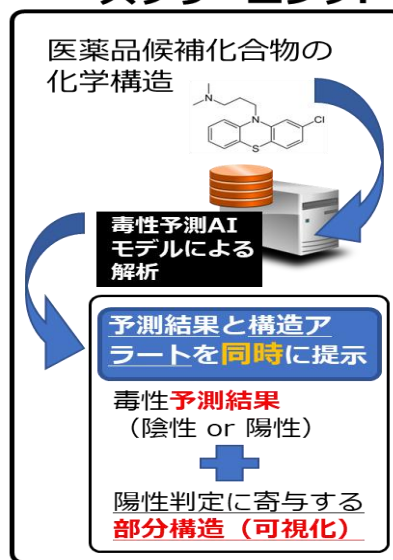
- 研究内容：化学構造から毒性を予測するAIモデルの構築
- 今年度目標：以下2種の毒性予測AIモデルを構築する
 - ① 薬剤誘発性リン脂質症予測AIモデル
 - ② in vitro小核誘発性予測AIモデル

【研究成果】

- ① 年度目標通り， 薬剤誘発性リン脂質症及びin vitro小核誘発性を予測する2種のAIモデルを完了した
- ② AMED事業（DAIIA）で設定した5ヵ年（R2-R6）目標を達成した（5ヵ年で5種の毒性予測AIモデルを構築）

kGCN (kMoL) ¹⁾によるモデル構築:

1) Kojima R. et al., J Cheminform 12, 32 (2020)

創薬での毒性
スクリーニング:

- 研究内容：バーチャル病理スライド画像から病理変化を診断するAIモデルの構築
- 今年度目標：肝臓の壊死を判別するAIモデルを構築する

【研究成果】

- ① 肝臓の壊死に関連する3種類の病理変化（小葉中心性肝細胞壊死、門脈周囲性肝細胞壊死、胆管壊死）を判別するAIモデルを構築し、現在、病理専門家によるモデルの性能評価作業を進めている
- ② 生成AIの学習情報とするため、肝細胞壊死に係る用語の定義等を整理した資料を作成した

マルチモーダル生成AIの開発

- QuPath環境下でのRGBタイル分割手法を確立
- EfficientNetV2を用いて病理画像を学習する基本的なフレームワークを再構築
- 壊死と非壊死領域を区別する単一クラスEfficientNetV2ベースのAIモデルを作成

毒性病理診断AIの構築に用いる深層学習モデル：

EfficientNetV2

Mingxing Tan, Quoc V. Le(2021).
"EfficientNetV2: Smaller Models and Faster Training". arXiv:2104.00298

WSI (Whole Slide Imaging) をQuPathにインポート

WSI 内の肝臓切片領域を注釈して背景と分離

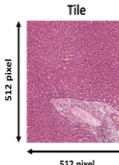
注釈領域をgeojson形式で抽出し、512x512ピクセルのRGBタイルを作成

病理所見が一つもないWSIについてもRGBタイルを作成

EfficientNetV2を用いてモデルを構築

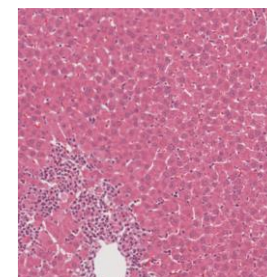
予測モデルをテストセットにかける。可視化も実施。

QuPath

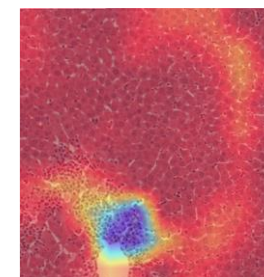


Grad-CAMによる可視化

Original Image



Grad-CAM



病理専門家による
モデル診断結果の評価中

