

京都大学	博士（薬学）	氏名	藤田 淳人
論文題目	遺伝的数式プログラミング法を利用したin silico薬物動態モデリングに関する研究		
近年、医薬品の有効性、安全性に深く関わる薬物動態をin silicoで予測する試みが活発に行われている。その際、予測精度を高めるためにニューラルネットワークなどの機械学習法がしばしば利用されているが、得られたモデルでは非線形現象を柔軟に記述できる一方、モデル構造がブラックボックスであるために、各予測因子が薬物動態に及ぼす影響を把握することは難しい。結果として、分子設計、製剤設計、あるいは投薬設計など薬物動態解析を通じて合理的な設計が求められる場面において、機械学習モデルが有効な情報を提示しているとは必ずしも言い難い。申請者は、こうした現状を踏まえ、予測対象となる複雑な非線形現象を明示的な数式モデルで記述することを目標として検討を行った。しかしながら、関数や演算子の膨大な組み合わせから適切な予測モデルを見出すことは困難な問題である。そこで、進化的計算により数式探索を行う遺伝的数式プログラミング（Gene Expression Programming, 以下GEP）法に着目し、パラメータ最適化計算との統合によって、薬物動態の関わる諸問題に対し効果的にモデリングする方法を考案した。その成果を、以下4章に渡って論述する。			
第一章 パラメータ推定機能を実装した遺伝的数式プログラミング法の開発 実験データを説明する予測式を得るには、説明変数の選択、数式の構造化、パラメータ推定の3つのプロセスが必要となる。GEPは前二者の問題を解決できるが、パラメータ推定にあたり、数式の組み換え等によって生じるパラメータが不定となる問題を解決することが必要となる。申請者は、数式中の不定なパラメータの組み合わせを検出し、数式の等価性を保ちながら1つのパラメータに合一する、ルールベースを確立した。さらに、GEP内部に実装される遺伝的アルゴリズムを呼び出すことで、非線形最小二乗法における初期値を大域的に探索する方法を確立した。これらのアルゴリズムを統合したプログラムの開発により、さまざまな問題に対して頑健なモデルを探索することが可能となった。			
第二章 CYP3A4阻害活性に対する構造活性相関研究への遺伝的数式プログラミング法の応用 CYP阻害は薬物間相互作用の主たる原因の一つであり、創薬研究ではこれを避けるための分子設計が求められている。そこで、CYPの中でも特に重要なCYP3A4を対象に選び、GEPを利用した構造活性相関モデリングの有効性を検討した。本研究では、既に提案されている多くのCYP3A4阻害予測モデルとは異なり、直感的に理解しやすく非線形関係も記述できる決定木モデルの構築を試みた。ただし、より予測精度の高い決定木モデルを得るために、分岐ルールを非線形式として表			

すこととし、これをGEPにより決定させるという方法を採用した。約12,000件のCYP3A4阻害データを解析した結果、中性で脂溶性が高く、求電子性の高い炭素電子をもつような化合物はCYP3A4を阻害しやすいことが示された。得られた決定木モデルは3つの分岐ノードからなる単純なモデルであるにもかかわらずサポートベクトルマシンとほぼ同等の予測精度を与えた。

第三章 遺伝的数式プログラミング法による母集団薬物動態モデルの完全自動構築

GEPによる回帰式構築のより複雑な例として、母集団薬物動態(PPK)解析への応用を試みた。PPKモデルの開発では、腎クリアランスなどの共変量を用いて患者間の薬物動態変動が記述される。そこで、GEPに共変量モデルを作成させることで、臨床薬物血中濃度のシミュレーションモデルを自動的に構築できると考えた。tobramycin静脈注射時の血中濃度データを解析した結果、従来モデルに対して、全身クリアランスにクレアチニンクリアランスのほか定数項を、分布容積に体重と年齢の積の逆数項を加えることで、モデルの精度が飛躍的に向上することが示された。

第四章 経口製剤開発におけるin vitro-in vivo相関確立を目的とした補間関数の探索

米国食品医薬品局のin vitro-in vivo相関 (IVIVC) に関するガイダンスでは、3製剤以上で溶出データと血中濃度データで一对一相関が得られる場合、さらなる臨床試験を行うことなく徐放性製剤を設計開発してもよいとされている。しかしながら、単純な畳み込み計算でin vitroからin vivoへの補外に成功することはほとんどない。そこで、GEPがIVIVCを得るための補間関数の探索にも有効なツールになると考え、検討を行った。溶出速度の異なるジルチアゼム経口製剤についての溶出試験データおよび臨床血中濃度データを入手し解析した結果、非線形形状のin vitroとin vivoの時間曲線の間を精度よく補間できる関数を見出すことに成功した。

以上、申請者は、薬物動態解析に関わる種々のモデリングにおいてGEPが有効なツールとなることを見出した。医薬品開発研究では、因果律の不明な入出力関係を経験的にモデル化することがしばしば求められる。本研究で開発した方法はこれらの問題に対しても適用可能と考えられ、医薬品開発に大いに貢献しうるものと期待される。

(論文審査の結果の要旨)

医薬品の有効性、安全性に深く関わる薬物動態を、情報科学的手法を用いて予測する試みにおいて、ニューラルネットワークなどの機械学習法が予測精度を高めるために利用されている。しかし、本法では非線形現象を柔軟に記述できる一方、モデル構造がブラックボックスとなるために各予測因子が薬物動態に及ぼす影響を把握することは難しく、結果として、分子設計、製剤設計、あるいは投薬設計など薬物動態解析を通じて合理的な設計が求められる各機会において、有効な情報が得られるとは限らない。申請者はこうした問題に対し、予測対象となる複雑な非線形現象を明示的な数式モデルで記述することを目指して、進化的計算により数式探索を行う遺伝的数式プログラミング (Gene Expression Programming, 以下GEP) 法に着目し、パラメータ最適化計算との統合によって、薬物動態に関わる諸問題に対し効果的にモデリングする方法を考案した。実験データを説明する予測式を得るには、説明変数の選択、数式の構造化、パラメータ推定の3つのプロセスが必要となるが、GEPは前二者の問題を解決できるものの、パラメータ推定にあたり数式の組み換え等によって生じるパラメータが不定となる問題を解決しないといけなため、数式中の不定なパラメータの組み合わせを検出し数式の等価性を保ちながら1つのパラメータに合一するルールベースを確立し、さらにGEP内部に実装される遺伝的アルゴリズムを呼び出すことで、非線形最小二乗法における初期値を大域的に探索する方法を確立した。これらのアルゴリズムを統合したプログラムを開発し、頑健なモデルの探索が可能となったので、その有用性を3種類の薬物動態学的課題に適用し評価を行った。

酵素阻害は薬物間相互作用の主たる原因の一つであり、これを避けるための分子設計が求められている。そこで、CYP3A4を対象に選び、GEPを利用した構造活性相関モデリングの有効性を検討した。本研究では、直感的に理解しやすく非線形関係も記述できる決定木モデルの構築を試み、より予測精度の高い決定木モデルを得るために分岐ルールを非線形式として表して、これをGEPにより決定させるという方法を採用した。約12,000件のCYP3A4阻害データを解析した結果、得られた決定木モデルは3つの分岐ノードからなる単純なモデルであるにもかかわらずサポートベクトルマシンとほぼ同等の予測精度を与え、またCYP3A4を阻害しやすい化合物の分子特性についても情報を得た。次に、GEPによる回帰式構築のより複雑な例として、母集団薬物動態 (PPK) 解析への応用を試みた。PPKモデルの開発では、共変量を用いて患者間の薬物動態変動が記述されるので、GEPに共変量モデルを作成させることにより、臨床薬物血中濃度のシミュレーションモデルを自動的に構築した。Tobramycin静脈注射時の血中濃度データを解析した結果、従来モデルに対して、全身クリアランスにクレアチニンクリアランスのほか定数項を、分布容積に体重と年齢の積の逆数項を加えることで、モデルの精度が飛躍的に向上することが示された。さらに、経口製剤開発におけるin vitro-in vivo相関 (IVI

VC) 確立を目的とした補間関数の探索に本手法を適用し、溶出速度の異なるジルチアゼム経口製剤を例に取り上げ、溶出試験データおよび臨床血中濃度データを解析した結果、非線形形状のin vitroとin vivoの時間曲線の間の関係を精度よく補間できる関数を見出すことに成功した。

以上、申請者は、薬物動態解析に関わる種々のモデリングにおいてGEPが有効なツールとなることを見出した。医薬品開発研究では、因果律の不明な入出力関係を経験的にモデル化することがしばしば求められるが、本研究で開発した方法はこれらの問題に対しても適用可能と考えられ、医薬品開発に大いに貢献するものとする。

よって本論文は博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認める。
さらに、平成25年2月22日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 平成 年 月 日以降