

オントロジーとシミュレーションを用いたハイブリッド型 薬物間相互作用予測システムの設計思想[†]

小長谷 明彦*・有熊 威**・吉川 澄美*
我妻 竜三*・梅津 亮*・小西 史一*

ABSTRACT In accordance with the increasing amount of information concerning individual differences in drug response and molecular interaction events, the role of in silico prediction of drug interaction events under a pathway level will become more important. However, in view of inferences for identification of new drug interaction events, most conventional biological pathway models, which have a priori fixed, would have limitations. As a reflection of real world biological events triggered by a stimulus, it would be important to detect conflicts on drug-metabolic pathways generated dynamically depending on biological context. In addition, quantitative simulation is necessary to evaluate the degree of incidence caused by the conflict. In this paper, we will demonstrate the unified approach of ontology and simulation to predict the drug-drug interaction among multiple-dosing with irinotecan (CPT-11) and ketoconazole as an example.

1. はじめに

薬物は疾患の軽減を期待して人体に投与するため、個々の薬物については臨床試験により厳密に安全性と有効性が確認されている。しかしながら、実際の薬物治療では、特に高齢者においては、複数の病気の治療のために多剤投与が行われており、予期せぬ有害作用が起きる可能性が報告されている¹⁾。薬物応答の個人差は大きく、同量を投与しても人により薬効が高すぎる場合と、低すぎる場合がある。薬物の吸収、代謝、排泄には様々なトランスポーター¹や酵素²が関与しており、単一遺伝子多型 (SNP)³をはじめとする様々な遺伝

子の変異が薬物動態ひいては薬物応答の個人差をもたらしている。また、薬物動態の違いは、遺伝子変異だけでなく、薬物相互作用⁴によっても生じる。例えば、薬物 A の代謝物が薬物 B の代謝に必要な酵素を阻害した場合、薬物 B は代謝されずに体内に残ってしまう。抗がん剤のような毒性の高い薬においては、このような阻害が重篤な副作用を引き起こすことが知られている²⁾。多剤投与時における薬物相互作用を、遺伝子変異に配慮しながら発見するためには、文脈依存性、マルチスケール性、量的依存性の3つの課題を解決しなくてはならない。

文脈依存性に関しては、薬物代謝経路はアプリアリに存在するわけではなく、投与量、投与経路、剤型、多剤投与の有無、酵素誘導⁵の有無、遺伝子変異の有無、などの要因により変化する。外部状況に応じて、薬物代謝経路を再構築するためには、薬物代謝経路を再利用可能な素反応への分解と、素反応の定義と素反応間の関係の記述、すなわち、薬物相互作用に関するオントロジー (DIO: Drug Interaction Ontology) の構築が必要

The Design Philosophy of Hybrid Drug Interaction Prediction System with Ontology and Simulation. By Akihiko Konagaya (Genomic Sciences Center, RIKEN), Takeshi Arikuma (Department of Computer Science, Tokyo Institute of Technology), Sumi Yoshikawa, Ryuzo Azuma, Ryo Umetsu and Fumikazu Konishi (Genomic Sciences Center, RIKEN).

* (独)理化学研究所ゲノム科学総合研究センター

** 東京工業大学計算工学専攻

† 2007年7月6日受付 2007年10月4日再受付

- 1 細胞膜において生体分子を内外に輸送するタンパク質。
- 2 生体分子を分解あるいは合成するタンパク質。
- 3 ある生物種集団において1%以上の頻度で見られるゲノム塩基配列中の一塩基の変異のこと。
- 4 2つ以上の薬が同一の酵素に作用し、代謝経路上で衝突を起こすこと。
- 5 薬物応答により酵素の遺伝子が発現し、酵素濃度が増加すること。

となる³⁾。

マルチスケール性に関しては、薬物応答は分子レベルから個体レベルまで、時間・空間的にも、また概念的にも異なるスケールでの現象が相互に依存している。薬の投与や消失は個体レベルでのマクロな現象であるが、細胞への輸送および代謝等の現象は分子レベルでのミクロな現象が関わる。細胞レベルの情報、臓器レベルの情報、人体レベルの情報を統合し、ミクロな現象からマクロな現象までを俯瞰した因果関係に基づく推論が必要となる。

量的依存性に関しては、薬物相互作用がおきるかどうかは薬物代謝に関する因果関係だけでは決定できず、反応に関係した生体分子や酵素についての定量的な情報が必要となる。このことは、定性的な薬物代謝経路からの薬物相互作用の推論には限界があり、薬物動態^{4,5)}、⁶⁾などの数値シミュレーションとの組み合わせが不可欠なことを意味する。

本稿では、上記の課題を解決する手法として、薬物相互作用オントロジーによる定性推論と薬物動態シミュレーションによる定量的検証を組み合わせたハイブリッド型薬物相互作用予測システムを提案する。はじめに、2節において、ハイブリッド型薬物相互作用予測システムの設計思想を、オントロジー、論理推論および可視化の観点から述べる。次に、3節において、OWL-DL, Prolog および Octave を用いて構築したプロトタイプシステムについて説明し、4節において、抗がん剤イリノテカン⁷⁾と抗真菌剤ケトコナゾール⁸⁾の多剤投与における薬物相互作用⁶⁾を例に本システムの有用性について考察する。最後に、5節において、本稿のまとめと今後の課題について言及する。

2. 設計思想

2.1 オントロジーによる薬物相互作用知識の形式化

ゲノム科学の進展により、酵素反応や生体分子間相互作用に関する情報が着実に増えてきた⁷⁾。今後、ケミカルバイオロジーの進展とともに、薬物候補となる化合物とタンパク質との相互作用に関する情報が飛躍的に増えることが期待されている。このような相互作用に関する情報を薬物相互作用の検出などに活用するためには、相互作用に現れる生体分子の名前の統一化

と相互作用の概念そのものの形式化と体系化が不可欠である。このための情報処理技術としてオントロジーが注目を集めている^{8,9)}。

オントロジーの実現例の一つとして、オントロジー記述言語 OWL-DL⁹⁾を用いたセマンティック Web¹⁰⁾がある。OWL-DLは機能的な制約はあるものの、Web技術を積極的に活用することにより、インターネット上の集合知を活用した開放分散型知識ベースの構築が可能である¹¹⁾。すでに、Unified Medical Language System (UMLS) (医学用語辞典)¹²⁾や Foundational Model of Anatomy (FMA) (4万項目にわたる解剖学オントロジー)^{13,14)}のようなオントロジーが OWL-DL で公開されている。記述言語を統一化することにより、既存のオントロジーの活用が可能となり、開発期間の短縮が図れる。

ただし、薬物相互作用オントロジーの場合、相互作用に出現する用語(語彙)を体系化するだけでは不十分であり、薬物代謝経路を動的に生成するためには、代謝経路の基本単位となる素反応を構成する生体分子の組の概念化と体系化が必要となる³⁾。例えば、酵素反応の場合、{基質, 酵素, 生成物}が、取り込み系のトランスポーターの場合、{膜外分子, トランスポーター, 膜内分子}が素反応を構成する生体分子の組となる。素反応を中心に生体分子と薬物応答反応を関連づけることにより、薬物代謝経路を素反応の組み合わせとして表現することが可能となる(図1)。

2.2 解釈可能な薬物相互作用の推論

生体内において、薬物およびその代謝物は様々なタンパク質と相互作用する。多剤投与時に競合を引き起こすタンパク質は多数存在しうるがその全てが薬物相互作用として代謝経路に影響を及ぼすわけではない。意味のある薬物相互作用を検出するためには、単に動的に薬物代謝経路を生成し、競合する素反応を検出するだけでは不十分であり、どの素反応が、いつ、どこで、何をするために競合したのかを判断する必要がある。

薬物相互作用の検出にオントロジーを利用することの最大の利点は、生体分子や反応の語彙を共通化することで、相互作用を起こす酵素の検出を容易にするだけでなく、相互作用を引き起こした素反応をオントロ

6 薬物が体内に吸収され、どう分布し、代謝され、排泄されるかという動的な過程のこと。

7 カンプトテシンから抽出された抗がん剤。DNA複製で重要な役割を果たすトポイソメラーゼを阻害する。副作用として激しい下痢を伴うことがある。

8 CYP3A4の阻害を主作用とする抗真菌剤。副作用を伴うため今はあまり使われていない。

9 W3Cで標準化されたセマンティック web 記述用言語。 <http://www.w3.org/tr/owl-ref/>

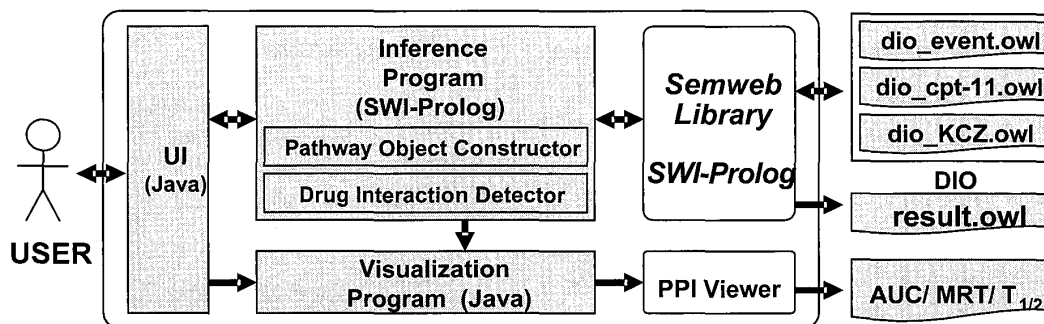


図1 薬物間相互作用予測システムの全体図

OWL-DLで表現された薬物間相互作用オントロジー, SWI-Prologで実現された薬物経路生成器(POC)および薬物間相互作用検出器(DID), パラメタ依存性可視化システム(PPI Viewer)からなる。

ジーにマップすることで, 薬物相互作用が起きた状況を明確にし, 推論結果の解釈を容易にする点にある。

2.3 薬物動態指標の可視化

定性的な推論では, 薬物相互作用を起こす可能性のある素反応を同定することができても, その薬物相互作用が薬物代謝経路に与える影響度まではわからない。その影響度を推定するためには数値シミュレーションによる薬物動態解析が不可欠である。薬物動態シミュレーションでは薬物代謝経路から連立微分方程式モデル化を生成し, 薬物を投与したときの血中濃度の時間的变化を求め, 薬物血中濃度時間曲線下面積(AUC)¹⁰, 平均滞留時間(MRT)¹¹, 半減期($t_{1/2}$)¹²などの薬物動態指標を計算する^{4,5)}。

パラメタ依存性可視化システム(PPDViewer)¹⁵⁾を用いると, 多剤投与時の薬物動態指標の変化を2次元平面上に可視化することで薬物相互作用の影響度を直観的に理解することができる。また, 最大反応速度(V_{max})¹³やミカエリス定数(K_m)¹⁴などの反応速度定数¹⁵を変動させることで, 遺伝子変異によるタンパク質の活性変化の影響を予測することが可能となる。

3. プロトタイプシステム

ハイブリッド型薬物相互作用予測システムの有用性

を検証するために, プロトタイプシステムを論理型言語 Prolog, セマンティック Web 記述言語 OWL-DL および数値シミュレーションパッケージ Octave¹⁶を用いて構築した。プロトタイプシステムは, 薬物相互作用知識ベース(DIO), 薬物代謝経路生成器(POC), 薬物相互作用検出器(DID)およびパラメタ依存性可視化システム(PPDViewer)からなる(図1)。

薬物相互作用オントロジー DIO(図2)は, OWL-DLで記述されており, 名前空間¹⁷を指定することによりインターネット上にある既存オントロジーの情報を利用可能である。また, 地理的に分散した知識ベース構築が可能であり, 例えば, 薬ごとにオントロジーを別ファイルとして管理することもできる(図3)。DIOは生体反応を記述した process¹⁸, 分子を記述した continuant¹⁹, 素反応を記述した event からなる。Process(図4)および continuant(図5)はクラス階層であり, 生体反応を記述するための統制語彙(controlled vocabulary)を定義する^{8,9)}。一方, event は process および continuant の用語を用いた素反応のオブジェクト²⁰の集合である(図6)。素反応オブジェクト間には明示的なクラス階層は存在せず, 必要に応じて, オブジェクトの集合に対して process の語彙がマップされる。オントロジーの観点からは, process, continuant, event は, それぞれ,

10 薬物の人体への影響度を測るための指標の一つ。血液中の薬物の濃度変化曲線の時間軸に対する面積で表す。

11 薬物分子が体内に滞留していた時間の平均値。

12 血中薬物の濃度が半分になるまでの時間。

13 酵素の最大代謝速度。

14 酵素の最大代謝速度 (V_{MAX}) の半分を実現する基質濃度。

15 酵素の代謝における結合定数や解離定数など。

16 Matlab と互換性のあるフリーウェア。 <http://www.gnu.org/software/octave/>

17 複数のオントロジーに出現する同一の名前を識別するための接頭語。

18 時間に依存した事象, つまり, 動的世界の記述。

19 時間に依存しない事情, つまり, 静的世界の記述。

20 Event はクラス階層ではないので素反応そのものが OWL-DL の個体オブジェクトとなる。

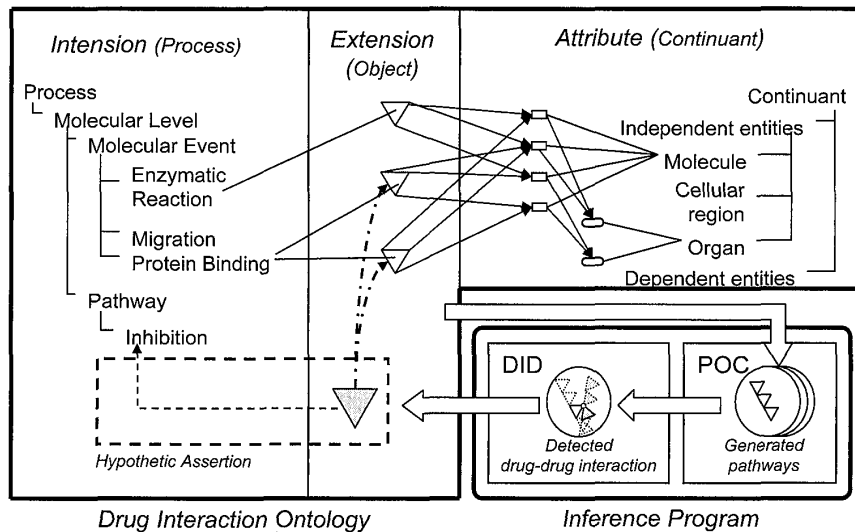


図2 薬相互作用オントロジー(DIO)概要

DIOは薬相互作用を内包(intension), 外延(extension), 属性(attribute)の観点から記述する. 酵素反応, 輸送, タンパク結合などの素反応は外延のobjectとして記述され, 素反応の定義および構成物は統制語彙(process, continuant)へのリンクとして定義されている. パスウェイ生成システム(POC)により薬物代謝パスウェイが動的に生成され, 薬物間相互作用検出システム(DID)により, 仮説(hypothetic assertion)としてオントロジーに登録される.

生体反応に関する内包²¹, 属性²², 外延²³に相当する.

薬物代謝経路生成器(POC), 薬物相互作用検出器(DID)の構築には, JAVA インタフェース(JPL)を備え, セマンティックWebライブラリやグラフィックスライブラリが利用可能なSWI-Prolog¹⁶⁾を用いた. SWI-PrologのセマンティックWebライブラリは, OWLやRDFで記述されたファイルをPrologのclause²⁴として読み込むことを可能とする. 利用者インタフェースはJAVAで記述し, 薬物代謝経路の表示にはGraphviz¹⁷⁾を用いた.

POCにより生成された薬物代謝経路は素反応ごとに連立微分方程式に変換される. 酵素反応に必要な速度定数については, 文献値を用いる. パラメタ依存性可視化システム(PPDViewer)¹⁵⁾では, 生理学的条件を中心に1000倍から1000分の1の範囲で速度定数や初期濃度を変動させた際のAUCなどの薬物動態指標の変化を見ることができるので, 必ずしも正確な速度定数が求まらなくても薬物代謝経路の性質を検証することが可能である. また, シミュレーション環境としては, 大規模計算が可能なOBIGrid¹⁸⁾上でのCondorプール²⁵を利用した.

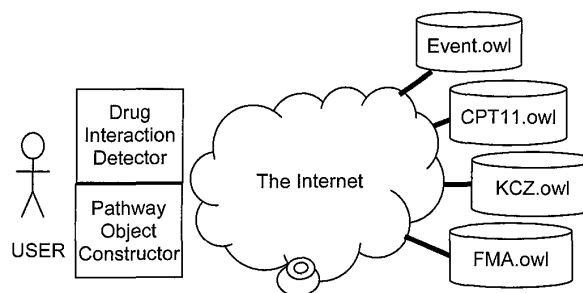


図3 薬相互作用オントロジー(DIO)のSemantic Web技術(OWL-DL)による統合概念図

酵素反応などはevent.owl, CPT11に関する情報はCPT11.owl, ケトコナゾールに関する情報はKCZ.owl, 細胞や臓器に関する情報はFMA.owlに格納されインターネット上に公開されている. これらをSemantic Web技術で統合し, POCで動的にパスウェイを生成し, DIDで薬物間相互作用を検出する. OWL定義の具体的なURLを以下に示す.

EVENT.owl:
http://www.bio.cs.titech.ac.jp/~dio/dio_event.owl
 CPT-11.owl:
http://www.bio.cs.titech.ac.jp/~dio/dio_cpt-11.owl
 KCZ.owl:
http://www.bio.cs.titech.ac.jp/~dio/dio_kcz.owl
 FMA.owl:
<http://mor.nlm.nih.gov/pubs/supp/2005-owled-cg/FMA-constitutionalPartForNS.owl>

21 機能を表す言葉による概念の定義 (例 薬物代謝反応).

22 構成要素を表す言葉による概念の定義 (例 酵素による薬物の薬物派生物への代謝).

23 事例の集合に基づく概念の定義 (例 CYP3A4によるCPT11のAPCへの代謝).

24 論理型言語Prologのプログラムの単位. 事実節P.と規則節P:-Q.R.S.がある.

25 分散型計算機のスケジューラー. <http://www.cs.wisc.edu/condor/>

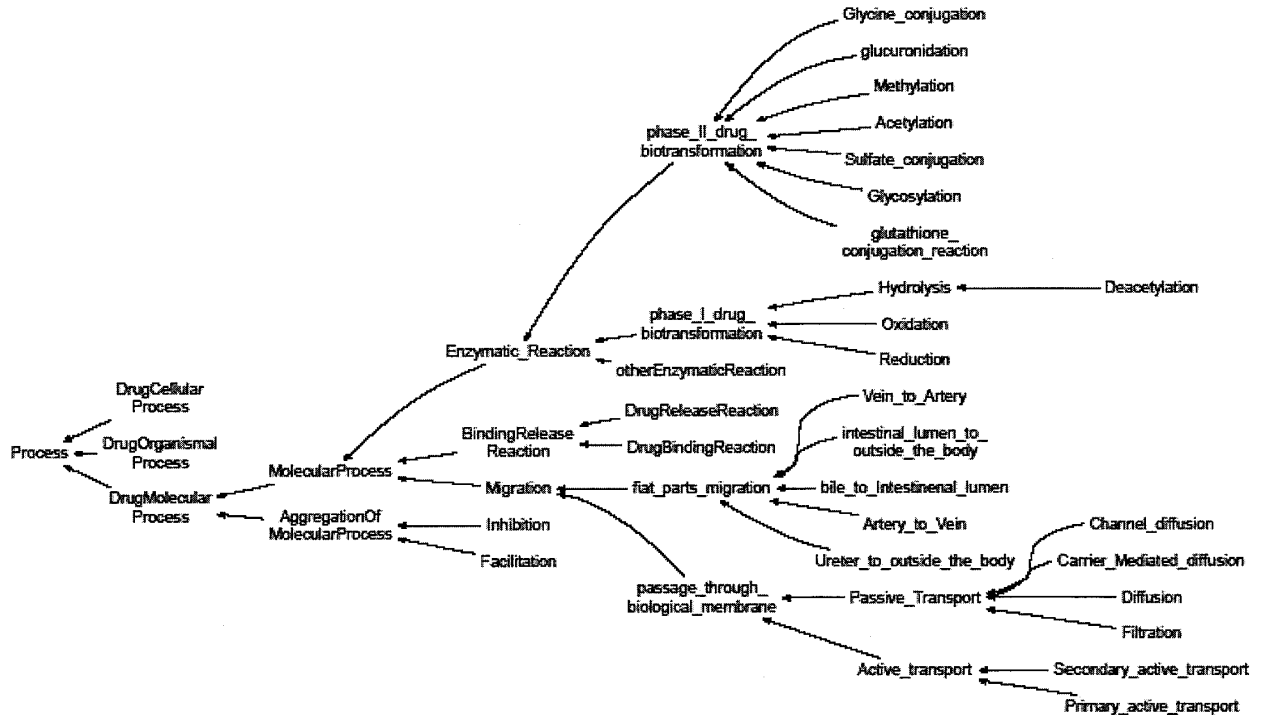


図4 薬応答の語彙に関するクラス階層例

薬物間相互作用の記述に必要な反応はprocess(変化するものの意味)として定義する。ここでは、薬物代謝の素反応(MolecularProcess)と阻害(inhibition)のような素反応の集合による反応(AggregationOfMolecularProcess)に区別して定義している。



図5 生体分子の語彙に関するクラス階層例

薬物間相互作用の記述に必要な生体分子はcontinuant(継続するものの意味)として定義する。continuantは独立して定義可能な物質(independant_entities)と従属的に定義される内腔(cavity)のような語彙からなる。接頭語fma:は語が Foundational Model of Anatomy で定義されていることを示す。

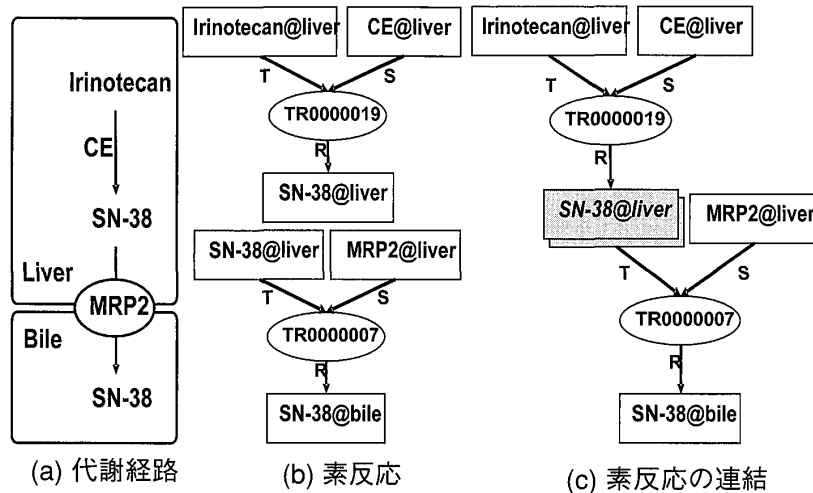


図6 薬物代謝経路の素反応への分解と連結

各素反応は、酵素反応では {基質, 酵素, 生成物}, 膜輸送では {膜外分子, トランスポーター, 膜内分子} のような分子の組として表される。代謝経路は分子の名前と存在している場所が一致する場合に連結される。

4. 適用事例

抗がん剤イリノテカン (irinotecan) および抗真菌剤ケトコナゾール (ketoconazole) を例に, 薬物相互作用オントロジーを構築し, 薬物相互作用部位の検出ならびに CYP3A4 の多型の影響について数値シミュレーションによる予測を行った。

4.1 薬物相互作用オントロジー DIO の構築

文献^{19~27)}から集めた薬物相互作用の情報を中心にオントロジーエディター Protégé²⁸⁾を用いて薬物相互作用オントロジー DIO を構築した。DIO は 178 個の OWL クラスと 143 個の OWL インスタンスからなり, そのうち, 106 個のクラスは Unified Medical Language System (UMLS)¹²⁾に, 32 個のクラスは Foundational Model of Anatomy (FMA)^{13, 14)}にマップされている。オブジェクト間の関係を記述する Property に関しては 26 種を the Open Biomedical Ontology Relation Ontology (OBO Relation)²⁹⁾から導入し, event オブジェクトの記述用に新たに 5 つの property を導入した。

4.2 薬物代謝経路の自動生成

薬物代謝経路生成器 (POC) を用いて, イリノテカン (CPT11)²⁶⁾とケトコナゾールをそれぞれ静脈注射および経口投与した際の薬物代謝経路を薬物相互作用オントロジー DIO より生成した。図 7 に示すように, CPT11 は動脈から肝臓に入り, カルボキシエステルアゼ

(CE)により薬効を持つ SN-38 に代謝される。CPT11 の一部は CYP3A4 により水溶性の APC および NPC に代謝され, 腎臓から尿として排泄される。薬物 SN-38 はガン細胞におくられ DNA 複製の阻害剤として働く。SN-38 は最終的に肝臓においてグルクロン酸との抱合反応²⁷⁾により SN-38G として解毒化され, 胆汁として小腸に排出される。ただし, 腸内においては腸内細菌によるグルクロン酸の脱抱合反応により代謝産物 SN-38G が再び薬物 SN-38 に戻され, 小腸から再吸収されて肝臓に戻るといった腸胆循環が起きる。一方, 経口投与されたケトコナゾールは小腸から門脈を通過して肝臓に送られ, CYP3A4 の阻害剤として働く。

4.3 薬物相互作用の検出

薬物相互作用検出器 (DID) により静脈から注射されたイリノテカンと経口投与されたケトコナゾールの間で相互作用を起こした素反応を検出した。酵素阻害の検出は, それぞれの薬物に対応する代謝経路を生成し, 同一の酵素に対する素反応を有するかどうかを比較することで検出した。イリノテカンとケトコナゾールの場合, 図 8 に示す 4 つの阻害, すなわち, 静脈および動脈におけるアルブミン²⁸⁾との結合阻害 (drug binding reaction), 肝臓における CYP3A4 の酸化 (oxidation) における酵素阻害が検出された。薬物相互作用オントロジーを用いることの利点の一つは, 単に, 相互作用を起こすタンパク質を検出できるだけでなく, そのタン

26 抗がん剤イリノテカンの略記号。

27 主として排泄を目的として生体内に浸した異物に生体分子を結合すること。

28 「卵白」を語源とする血漿タンパク質の総称。多くの薬剤はアルブミンと結合して臓器に運ばれる。

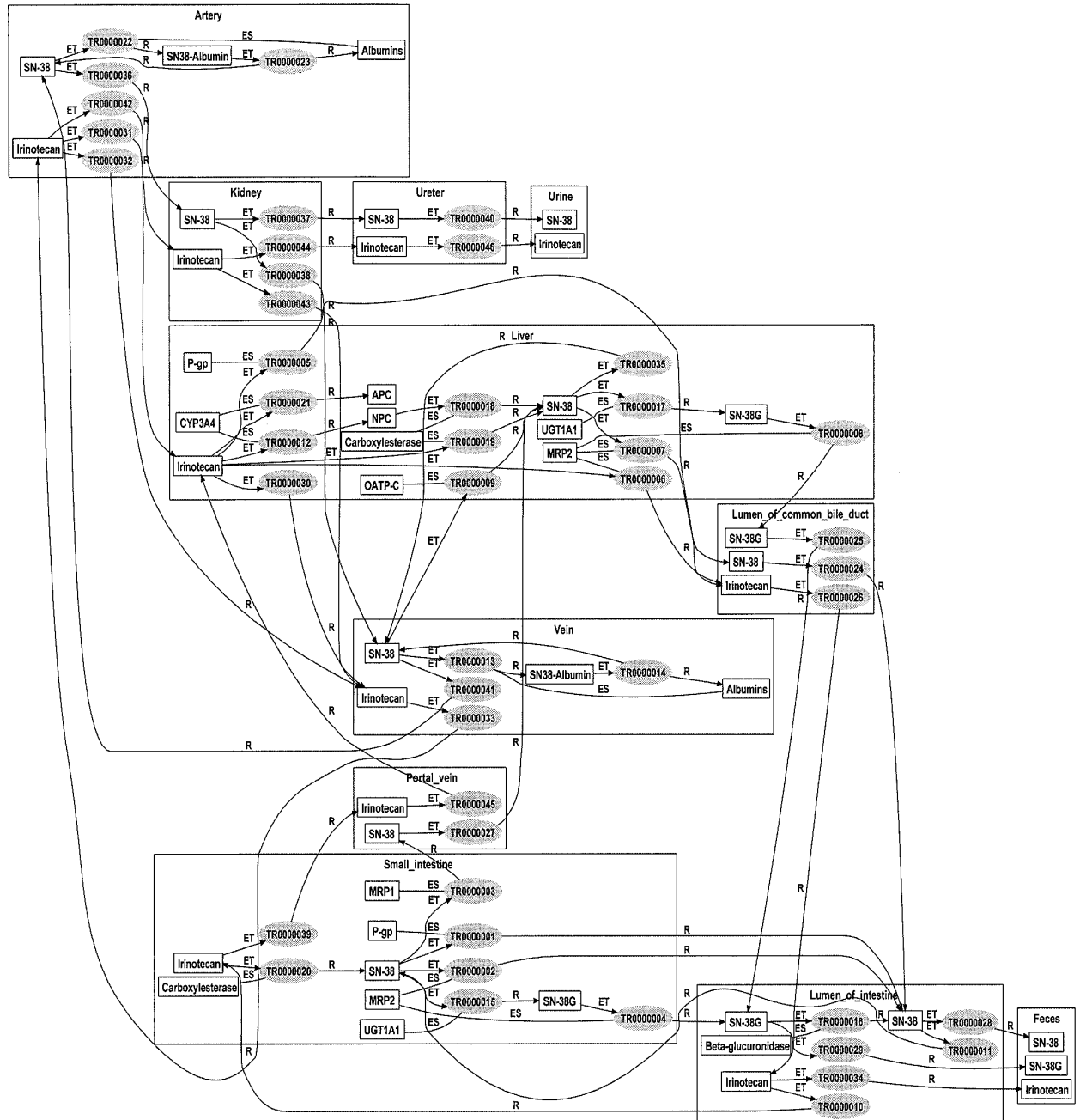


図7 薬物相互作用オントロジーから動的に生成されたイリノテカン(CPT11)の代謝経路

図中で四角は生体分子、楕円は素反応の識別子を表す。線上の記号は素反応と生体分子との関係を表す。ET：素反応を引き起こす要因，ES：素反応の主体，R：素反応の結果。

パク質が利用されている臓器、素反応の種類についても同時に検出し、薬物相互作用の有無を、背景知識を用いて総合的に判断することが可能な点にある。本例では、肝臓においてCYP3A4によるイリノテカンの酸化反応とケトコナゾールのCYP3A4への結合反応が相互作用し、典型的な酵素阻害が起きていることがわかる。一方、静脈および動脈中ではアルブミンに対する結合に関してイリノテカンとケトコナゾールが相互作

用していることがわかる。アルブミンは多くの薬物と結合することが知られているが、血漿中に大量に存在するため、結合競合が生じたとしても通常はその影響は小さい。

4.4 数値シミュレーション

検出した薬物相互作用が薬物代謝経路に与える影響は定性的な推論だけでは不十分であり、数値シミュレーションを用いた定量的な比較が不可欠である。例

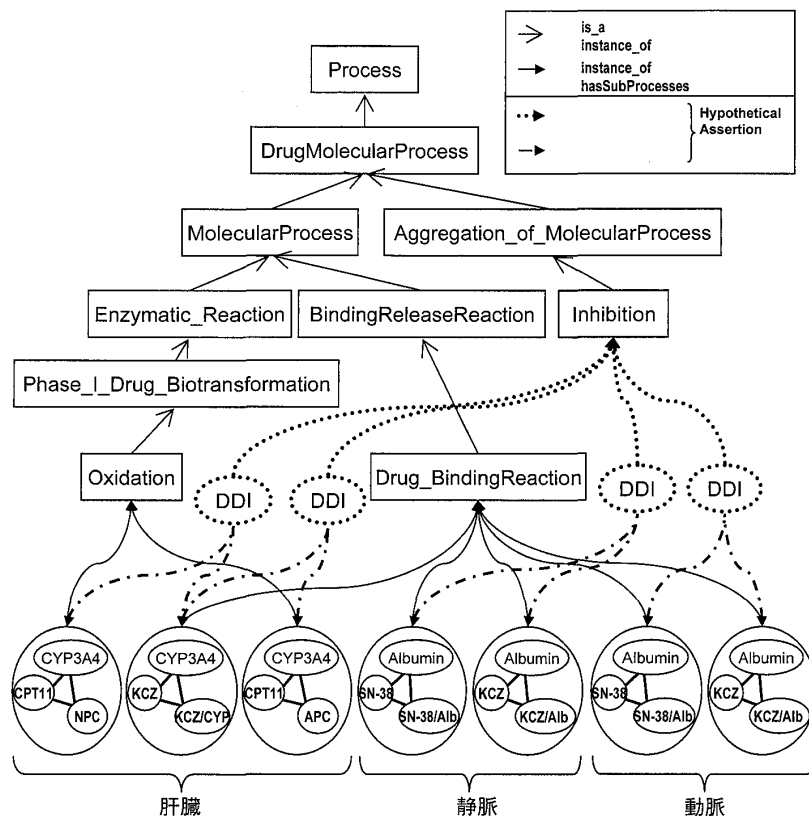


図8 Irinotecan(CPT11)と Ketoconazole(KCZ)に関して検出された相互作用

肝臓においてCYP3A4に対する2つの薬物間相互作用が、静脈および動脈においてAlbuminに対する薬物間相互作用が検出され、仮説として阻害(inhibition)のインスタンスが薬物間相互作用オントロジーに登録されたことを示す。図において、→はクラス間の関係(is_a)を、→はクラスとインスタンスの関係(instance_of)を表す。点線の矢印および丸は仮説として挿入された部分を表す。

えば、アルブミンへの結合競合は多くの場合無視できるが、ワルファリン²⁹のように99パーセントの薬物がアルブミンに結合している場合、他の薬物との結合競合により結合率が1パーセント小さくなっただけでも活性を持つ薬物分子の血中濃度は倍になり、人体に影響がでることが予想される。

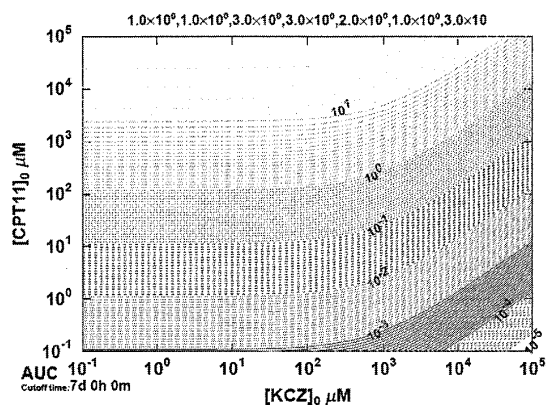
パラメタ依存性可視化システム(PPDViewer)を用いると、複数の薬物を投与したときの薬物相互作用に加えて、代謝酵素の活性を変化させたときの影響を視覚的に理解することができる。イリノテカンとケトコナゾールの多剤投与時のCPT11, APC, NPCおよびSN-38の血中濃度の時間的変化を可視化した(図9)。本シミュレーションによるとケトコナゾールの投与によりAPC, NPCの血中濃度は急速に減少するが、SN-38の血中濃度に対する影響は限定的である。一方、CPT11をSN38に直接代謝するカルボキシルエステラーゼ(CE)の活性を通常の10分の1, 100分の1にした場合

はSN-38の血中濃度が大きく変化することが示唆されている。このシミュレーション結果は、文献⁶⁾のケトコナゾールの投与によりCPT11の全身クリアランスは変わらず、SN-38の血中濃度変化の上昇も高々9パーセント程度であるという記述と合致する。

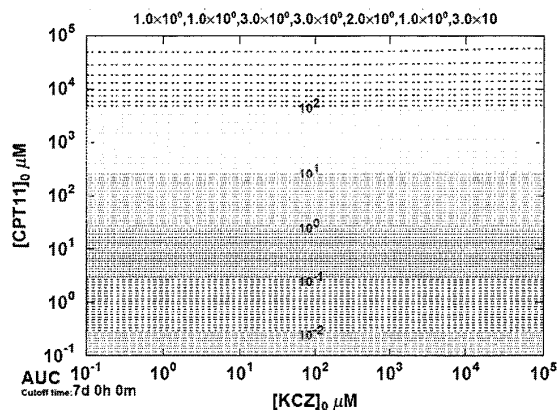
5. まとめ

オントロジーとシミュレーションを併用することにより、薬物の多剤投与時における薬物相互作用を予測するハイブリッド型薬物相互作用予測システムの概略について述べた。薬物相互作用の予測法としては、これまでに、構造活性相関(QSAR)、薬物動態モデルなどが研究されているが、本論文で示したようにオントロジーから動的に薬物相互作用および薬物動態シミュレーションモデルを生成するアプローチは著者の知る限り知られていない。QSARを用いると薬物の分子構造、原子間の結合パターン、分子の電気的・立体的性

29 血栓塞栓症の治療及び予防に使用する抗凝固剤。ビタミンKと拮抗して血液凝固を防ぐ。



(a) APC の血中濃度曲線下面積 (AUC)



(b) SN38 の血中濃度曲線下面積 (AUC)

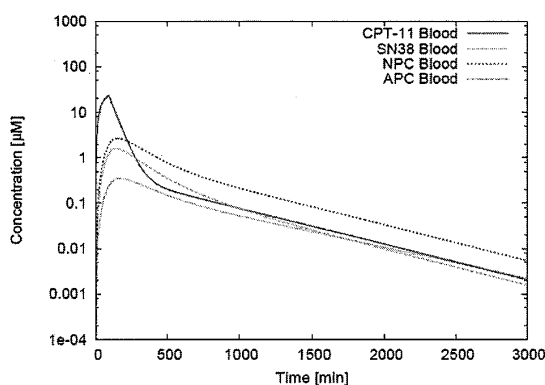
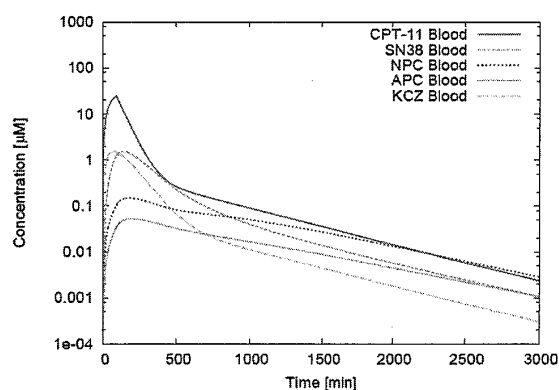
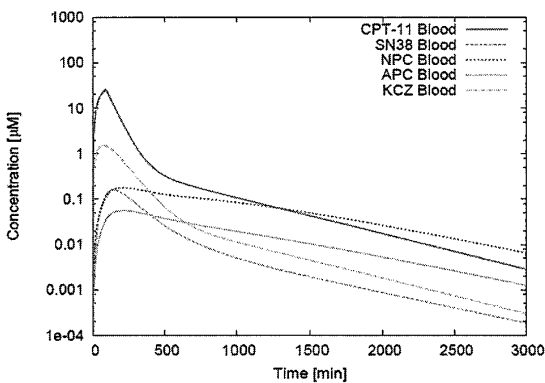
(c) 血中濃度の時系列変化
(CPT11 単独投与時)(d) 血中濃度の時系列変化
(CPT11- ケトコナゾール同時投与時)(e) 血中濃度の時系列変化
(カルボキシルエステラーゼ活性が10分の1)

図9 イリノテカン(CPT11)とケトコナゾールの多剤投与時における代謝産物の血中濃度変化予測図

血中濃度曲線下面積(AUC)をケトコナゾール(X軸)とCPT11(Y軸)の投与量の両対数グラフで表示. 等高線は同一のAUCの値を持つパラメタの組合せの位置を示す. 血中濃度は時間(X軸, 分)と濃度(μM)の片対数グラフで表示. シミュレーションによればケトコナゾールの投与により, APCおよびNPCのAUCは急速に減少するが, SN-38のAUCに対する影響は限定的である(a)(b)(c)(d). CPT11をSN-38に直接代謝するカルボキシルエステラーゼ(CE)の活性能力を生理学的条件(d)に比べ, 10分の1(e)にした場合はSN-38の血中濃度に大きく影響することが示唆されている.

質や脂溶性などの実験情報を多変量解析することで, 薬物代謝酵素, 例えばCYP3A4に対する阻害効果を予測することができる³⁰⁾. しかしながら, QSARでは個々の分子間反応は予測できても, 個体全体に対する影響までは予測することはできない. 一方, 個体全体を扱っている既存の薬物動態モデルのほとんどは, 特定

の薬物を対象としてパラメタを固定した個別モデルであり, 任意の薬物の組合せに対応するような仕組みは備えていない. その限界に対処するために, Willmann⁵⁾からはキネティックパラメタをある範囲で広げた仮想人間(virtual individual)の概念を導入することによりサンプル集団を拡大する方法を提案している. しかしなが

ら、モデルの設定はひとつひとつ手作業で行われており、本論文のようにオントロジーをもとに、薬物動態パスウェイモデルを自動生成する機能はない。一方、Hunt³¹⁾らはオブジェクト指向モデルにより薬物動態モデルを合成する手法を提案しているが、対象は肝臓であり、全身の薬物動態モデルとはなっていない。

今後、薬物動態に関する様々なデータがインターネット上に公開されることを想定すると、薬物と酵素反応に関する情報をOWL-DLを用いてオントロジーとして記述することは十分可能である。これにより、オントロジーを用いて薬物代謝経路を動的に導出し、薬物相互作用を引き起こす素反応を同定することが可能となる。さらに、薬物代謝経路から連立微分方程式を導出することができるようになれば薬物動態シミュレーションによる定量的な比較が可能となり、現実の患者データとの比較検討に役立つであろう。本システムはプロトタイプシステムを構築した段階であるが、イリノテカンとケトコナゾールの多剤投与の例で実験データとの対応がとれた。実用化にあたってはさらなる改良拡充が必要である。今後の課題としては、薬物相互作用オントロジーのさらなる拡充、非競合阻害および非競合阻害検出のための推論機構の強化、実験によるシミュレーション結果の検証などがあげられる。

謝辞

本研究を推進するにあたって貢献を頂いた、理化学研究所の大木真吾氏、松村和美氏(現第一化学薬品株式会社)、東京工業大学の渡邊健太郎(現日立製作所株式会社)に感謝いたします。

参考文献

- 1) Michiharu Kageyama, Hitomi Namiki, Hiroto Fukushima, Yukako Ito, Nobuhito Shibata and Kanji Takada: In Vivo Effects of Cyclosporin A and Ketoconazole on the Pharmacokinetics of Representative Substrates for P-Glycoprotein and Cytochrome P450 (CYP) 3A in Rats, *Biol. Pharm. Bull.*, **28**, 316/322 (2005)
- 2) H. Okuda, K. Ogura, A. Kato, H. Takubo, and T. Watanabe: A possible mechanism of eighteen patient deaths caused by interactions of sorivudine, a new antiviral drug, with oral 5-fluorouracil prodrugs, *J Pharmacol Exp Ther*, **284**, 791/799 (1998)
- 3) Sumi Yoshikawa, K. Satou, and A. Konagaya: DIO for inferences of possible drug-drug interactions, *Medinfo.*, **11-1**, 454/458 (2004)
- 4) Y. Tsukamoto, Y. Kato, M. Ura, I. Horii, H. Ishitsuka, H. Kusuha, Y. Sugiyama: A physiologically based pharmacokinetic analysis of capecitabine, a triple prodrug of 5-FU, in humans: the mechanism for tumor-selective accumulation of 5-FU, *Pharm Res.*, **18-8**, 1190/202 (2001)
- 5) Michaela Vossen, Michael Sevestre, Christoph Niederaalt, In-Jin Jang, Stefan Willmann, and Andrea N. Edginton: Dynamically simulating the interaction of midazolam and the CYP3A4 inhibitor itraconazole using individual coupled whole-body physiologically-based pharmacokinetic (WB-PBPK) models, *Theor Biol Med Model*, **4-13** (2007)
- 6) Diedrik F.S. Kehler, Ron H.J. Mathijssen, Jaap Verweij, Peter de Bruijn, and Alex Sparreboom: Modulation of irinotecan metabolism by ketoconazole, *Journal of Clinical Oncology*, **20-14**, 3122/3129 (2002)
- 7) M. Kanehisa and S. Goto: Kegg: Kyoto encyclopedia of genes and genomes, *Nucleic Acids Res.*, **28**, 27/30 (2000)
- 8) Pierre Grenon and Barry Smith: Snap and span: Towards dynamic spatial ontology, *Spatial Cognition and Computation*, **1**, 69/103 (2004)
- 9) Pierre Grenon, Barry Smith, and Louis Goldberg: Biodynamic ontology: applying bfo in the biomedical domain, In *Ontologies in Medicine*, Amsterdam: IOS Press, 20/38 (2004)
- 10) Berners-Lee, T., J. Hendler, and O. Lassila: The Semantic Web, *Scientific American*, **284-5**, 34/43 (2001)
- 11) Baker, Christopher J.O.; Cheung, Kei-Hoi (Eds.): *Semantic Web: Revolutionizing Knowledge Discovery in the Life Sciences*, Springer (2007)
- 12) Olivier Bodenreider: The unified medical language system (umls): integrating biomedical terminology, *Nucleic Acids Research*, **32-1**, D267/D270 (2004)
- 13) Cornelius Rosse and Jose L. V. Mejino: A reference ontology for biomedical informatics: the foundational model of anatomy, *Journal of Biomedical Informatics*, **36**, 478/500 (2003)
- 14) Christine Golbreich, Songmao Zhang, and Oliver Bodenreider: The foundational model of anatomy in owl: Experience and perspectives, *Journal of Web Semantics*, **4**, 181/195 (2006)
- 15) A. Konagaya, Azuma R, Umetsu R, Ohki S, Konishi F, Matsumura K, and Yoshikawa S: Parameter mining: Discovery of dynamical characteristics using geometrical patterns of parameter-parameter dependencies on differential equations, In *Proceedings of the LSGRID2006: Yokohama*, 137/152 (2006)
- 16) Wielemaker, J.: SWI-Prolog 5.6 eference Manual, Updated for version 5.6.32, Amsterdam (2007)
- 17) Emden R. Gansner and Stephen C. North: An open graph visualization system and its applications to software engineering, *Software- Practice and Experience*, **30-11**, 1203/1233 (2000)
- 18) Konagaya, A.: OBIGrid: Towards the "Ba" for sharing resources, Services and knowledge for bioinformatics, 4th International Workshop on Biomedical Computations on the Grid (BioGrid'06), Singapore (2006)
- 19) Lisa Bomgaars, Stacey L. Berg, and Susan M. Blaney: The development of camptothecin analogs in childhood cancers, *The Oncologist*, **6**, 506/516 (2001)
- 20) Tawfique K. Daneshmend and David W. Warnock: Clinical pharmacokinetics of ketoconazole, *Clinical Pharmacokinetics*, **14**, 13/34 (1988)
- 21) Ron H. J. Mathijssen, Robbert J. van Alphen, Jaap Verweij, Walter J. Loos, Kees Nooter, Gerrit Stoter, and Alex

- Sparreboom: Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (cpt-11), *Clinical Cancer Research*, **7-8**, 2182/2194 (2001)
- 22) Rosita J. Rodriguez, Philip J. Proteau, Brian L. Marquez, Craig L. Hetherington, Cheryl J. Buckholz, and Kerry L. O'connell: Flavin-containing monooxygenase-mediated metabolism of n-deacetyl ketoconazole by rat hepatic microsomes, *Drug Metabolism and Disposition*, **27-8**, 880/886 (1999)
- 23) Rosita J. Rodriguez and Daniel Jr Acosta: N-deacetyl ketoconazole-induced hepatotoxicity in a primary culture system of rat hepatocytes, *Toxicology*, **117**, 123/131 (1997)
- 24) Robert H. Tukey, Christian P. Strassburg, and Peter I. Mackenzie: Pharmacogenomics of human udp-glucuronosyltransferases and irinotecan toxicity, *Molecular Pharmacology*, **62-3**, 446/450 (2002)
- 25) Rocio Garcia-Carbonero and Jeffrey G. Supko: Current perspectives on the clinical experience, pharmacology, and continued development of the camptothecins, *Clinical Cancer Research*, **8**, 641/661 (2002)
- 26) Nozawa T, Minami H, Sugiura S, Tsuji A, and Tamai I.: Role of organic anion transporter oatp1b1 (oatp-c) in hepatic uptake of irinotecan and its active metabolite, 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin: in vitro evidence and effect of single nucleotide polymorphisms, *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals.*, **33-3**, 434/439 (2004)
- 27) R.C. Heel, R.N. Brogden, P.A. Morley A. Carmine, T.M. Speight, and G.S. Avery: Ketoconazole: A review of its therapeutic efficacy in superficial and systemic fungal infections, *Drugs*, **23**, 1/36 (1982)
- 28) N. Noy, R. Ferguson, and M. Musen: The knowledge model of Protégé-2000: Combining interoperability and flexibility, In R. Dieng and O. Corby, editors, *Proc. of the 12th EKAW, LNAI, Juan-les-Pins, France, Springer*, 17/32 (2000)
- 29) Barry Smith, Werner Ceusters, Bert Klagges, Jacob Kohler, Anand Kumar, Jane Lomax, Chris Mungall, Fabian Neuhaus, Alan L Rector, and Cornelius Rosse: Relations in biomedical ontologies, *Genome Biology*, **6-R46** (2005)
- 30) 橋田 充: 薬物動態特性の In Silico 予測に関する研究, *Yakugaku Zasshi*, **25-11**, 853/861 (2005)
- 31) C. A. Hunt, G. E. P. Ropella, L. Yan, D. Y. Hung, M. S. Roberts: Physiologically Based Synthetic Models of Hepatic Disposition, *J. of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, **33-6**, 737/772 (2006)