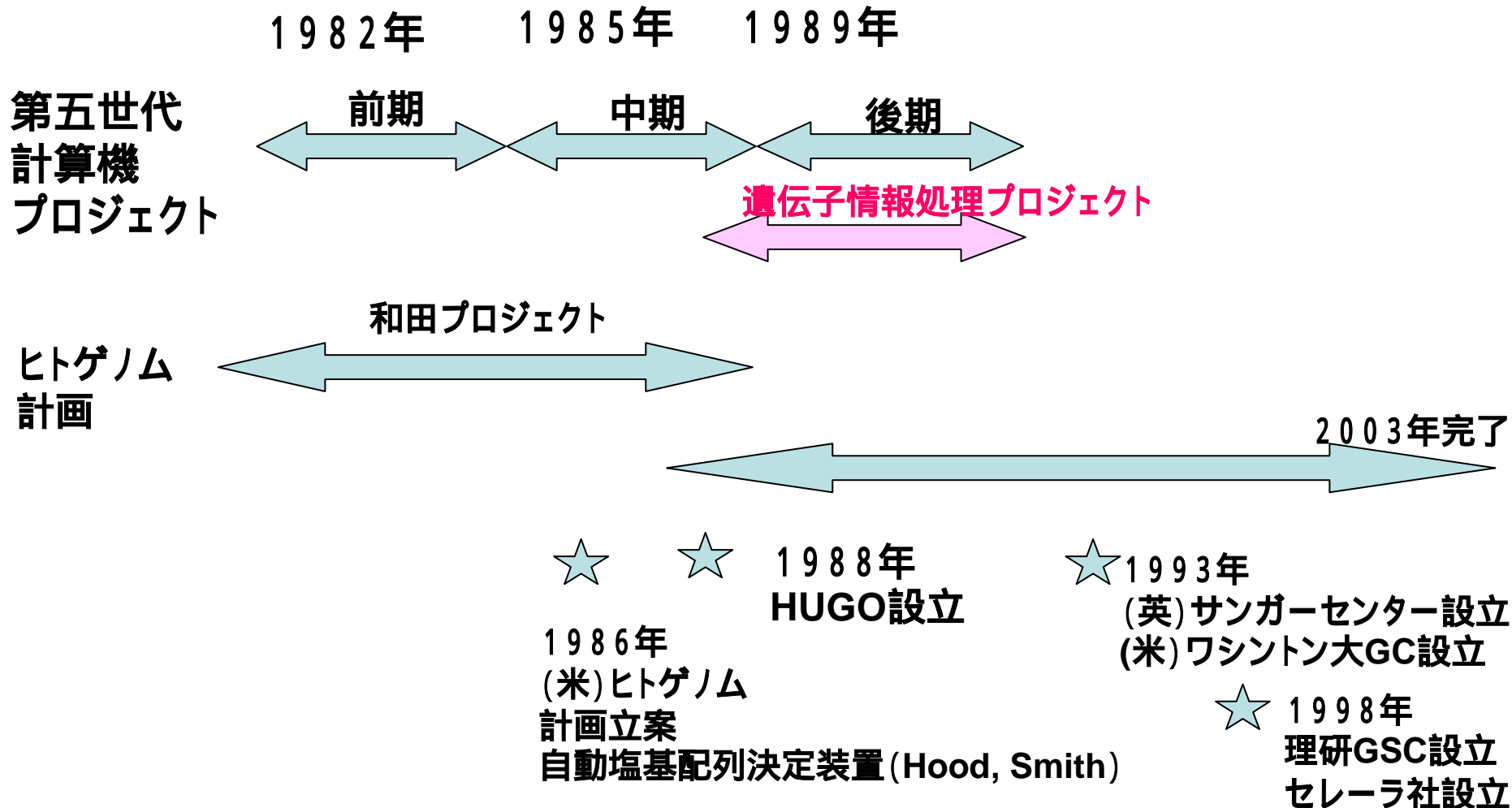


淵 一博記念コロキウム 2007年10月20日

ゲノムと論理：論理推論はバイオイン フォマティクスを超えられるか？

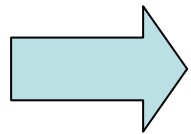
理化学研究所
ゲノム科学総合研究センター
プロジェクトディレクター
小長谷 明彦

第五世代計算機プロジェクトとゲノム



何故、第五世代計算機プロジェクトで 遺伝子解析の研究をしたのか？

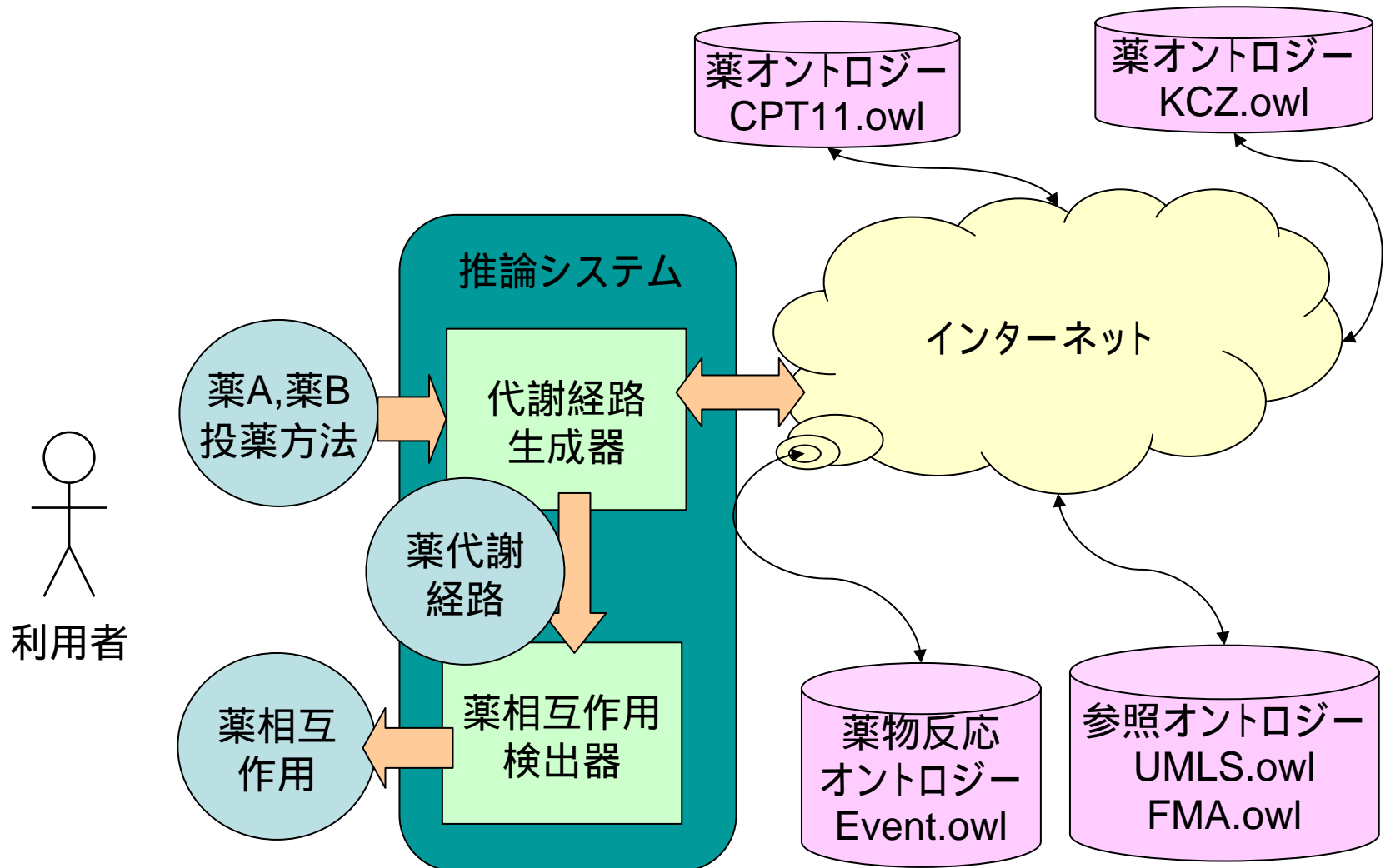
- 論理プログラミングは遺伝子解析に向いている！
 - データベース機能
 - マッチング機能
 - 推論機能



発想そのものは悪くないが
バイオ系研究者とのギャップ

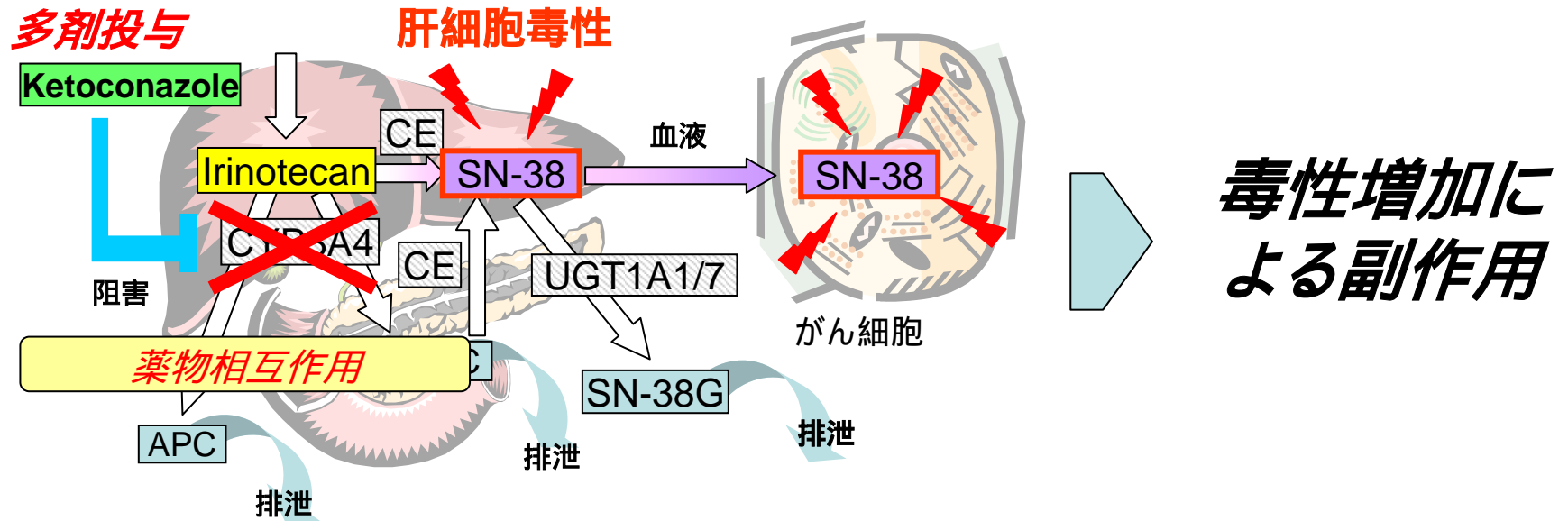
あれから20年後

OWLとPrologを用いた 薬相互作用の自動検出



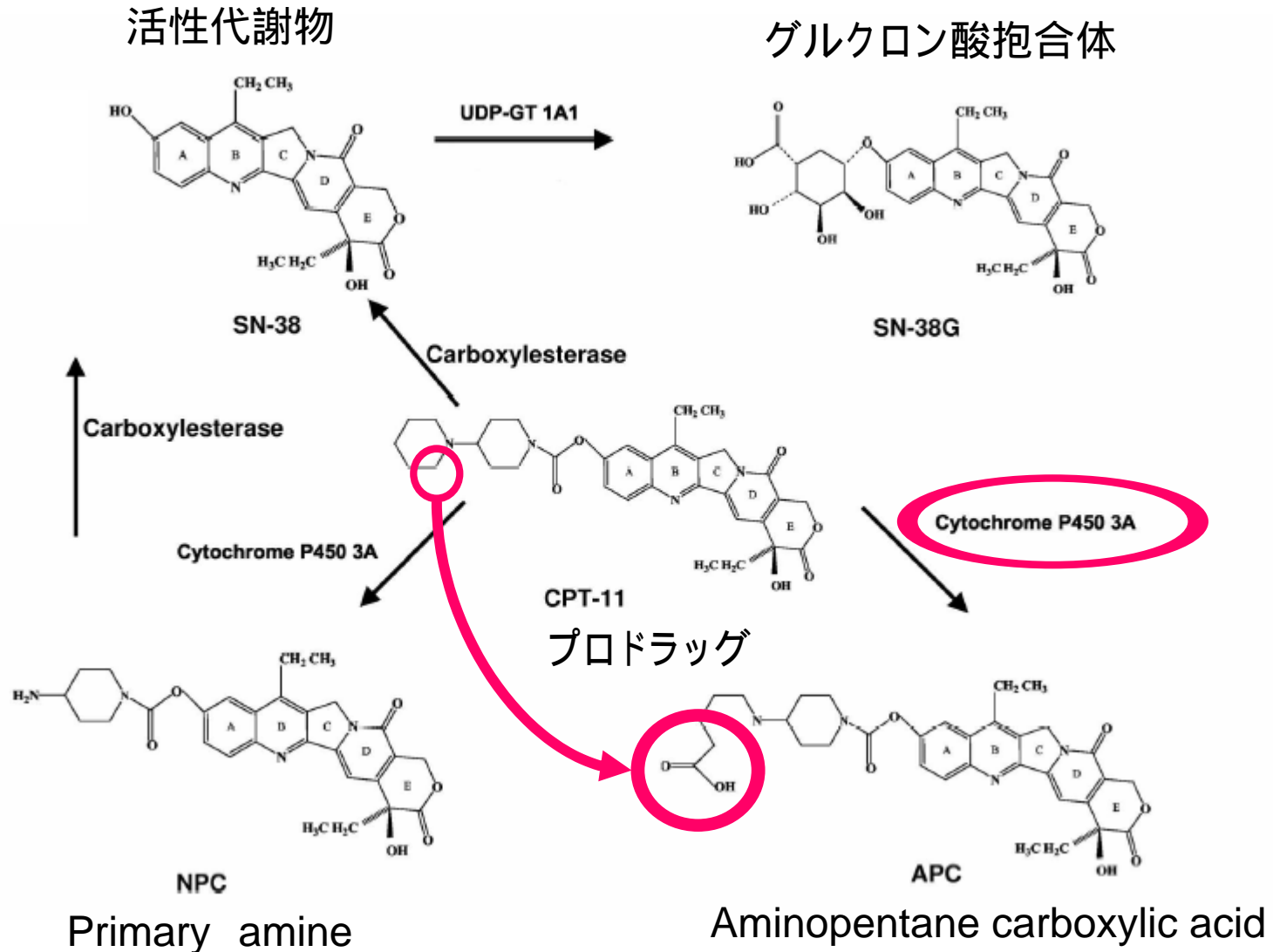
題材：薬物相互作用の解析

例 イリノテカン(抗がん剤)とケトコナゾール(抗真菌剤)によるCYP3A4(薬物代謝酵素)の解毒作用の低下とSN38(DNA複製阻害剤)による細胞毒性の増進



Irinotecan	: 抗がん剤	不活性代謝物	: 不活性代謝物	ketoconazole	: 抗真菌剤
SN-38	: 活性代謝物	酵素	: 酵素		

薬物代謝



薬物代謝のオントロジー表現

反応に関するオントロジー

酵素反応(Enzymatic Reaction)

└ フェーズ I 薬物代謝反応

└ 加水分解(Hydrolysis)

└ 酸化(Oxidation)

酵素に関するオントロジー

酸化還元酵素(Oxidoreductase)

└ シトクローム(Cytochromes)

└ Cytochrome_P450

└ CYP2D6

└ CYP3A4

薬物に関するオントロジー

薬物

└ 抗がん剤

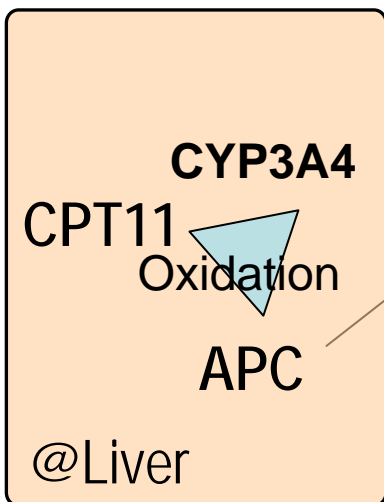
└ CPT11

└ SN-38

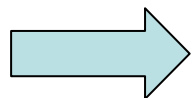
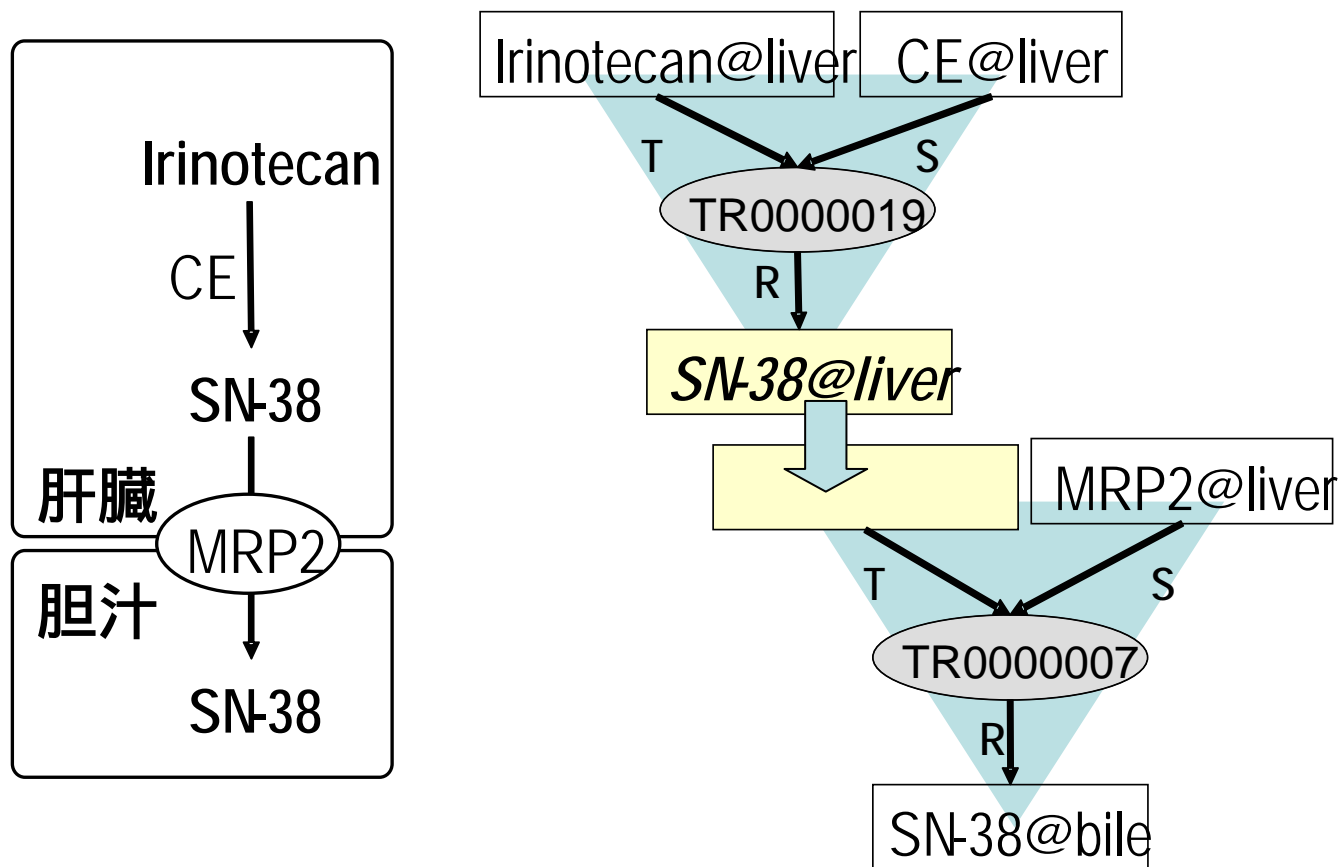
└ APC

薬物代謝遺伝子CYP3A4が
薬物投入時に
肝臓において
抗ガン剤CPT11を
水溶性の代謝派生物APCに酸化した

事象に関するアサーション



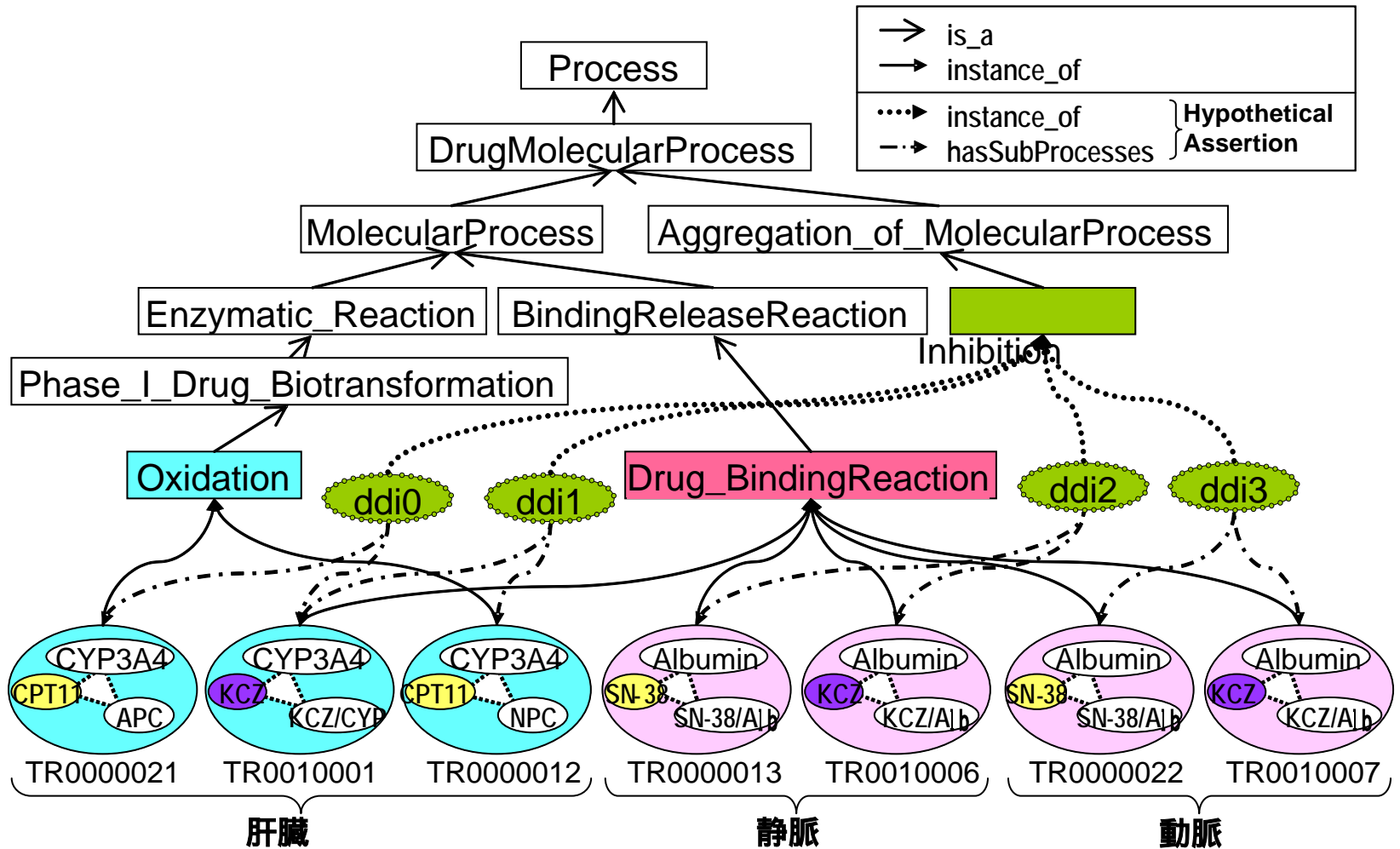
素反応から代謝パスウェイの合成



素反応(イベント)の接続が代謝パスウェイとなる
2つの代謝パスウェイがクロスするところが薬物相互作用となる

Arikuma T., Yoshikawa S., Watanabe K., Matsumura K., Konagaya A., :
“Ontology-Driven Hypothetic Assertion (OHA) for Drug Interaction Prediction”,
iIMSCS2007, USA, August(2007)

自動検出された薬物相互作用



線形論理によるアプローチ

Mitsuhiro Okada, Yutaro Sugimoto, Sumi Yoshikawa, Akihiko Konagaya:
Drug Interaction Ontology (DIO) and the Resource-Sensitive Logical Inference,
LNCS 4060, Springer (2006)

$(a, !b) \multimap c$ **薬物 a が 酵素 b と相互作用し、薬物代謝物 c を産出する。**
!X はXが多数存在ことを示す。
 $X \multimap Y$ は Xが消費されて Yが生成されることを表す。
 (X, Y) は XとYが相互作用することを表す。

$(a, b) \multimap a \otimes b$ **生体分子a と bが相互作用して、複合体 $a \otimes b$ を形成する。**
 $X \otimes Y$ はXとYが同時に存在することを表す。

$A \multimap !B$ **A の作用により、 Bの濃度が減少する。**
X はXが「減る」ことを表す。

例

$(\text{ketoconazole}, \text{cyp3a4}) \multimap \text{ketokonazole} \otimes \text{cyp3a4}$

ケトコナゾールはCYP3A4と複合体を形成する

線形論理の必要性

「量」の取り扱いと 2つの and (\otimes , $\&$)の解釈

100円 持っている キャンディーが買える 100円 持っている チョコレート買える

100円 持っている キャンディー と($\&$) チョコレートがどちらか買える

100円 持っている キャンディーが買える 100円 持っている チョコレート買える

(100円, 100円) 持っている キャンディー と(\otimes) チョコレートが同時に買える

Lemma 1

$$(a_4, a_2) \rightarrow (a_4 \otimes a_2), \quad ! a_2 \vdash a_4 \rightarrow \quad ! a_2$$

薬 a_4 (ケトコナゾール) が 酵素 a_2 (CYP3A4) と相互作用し、
複合体 $a_4 \otimes a_2$ を形成するならば、
 a_4 は a_2 の濃度を減らす (機能を阻害する可能性がある)

Lemma2

$\text{bind}(a4, a2), !a2, \text{facilitate}(a1, a2, a3) \vdash \text{inhibit}((a1, a4), a3)$

$\text{bind}(a4, a2) \text{ means } (a4, a2) \text{ -o } a4 \otimes a2$

$\text{facilitated}(a1, a2, a3) \text{ means } (a1, !a2) \text{ -o } a3$

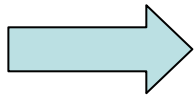
薬 a4 (ケトコナゾール) が 酵素 a2 (CYP3A4) と相互作用し、
酵素 a2 が 他の生体分子 a1 (CPT11) を生体分子 a3 (APC)
に代謝しているならば、
a4 は a3 の濃度を減らす (薬の代謝を阻害する)

線形論理による形式化について

オペレーターの導入により、

分子間相互作用の時間順序性
薬物や酵素の濃度

に関する記述と推論が可能



ただし、これで、薬物相互作用の問題が解けたわけではない

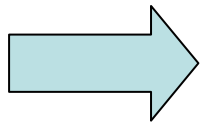
何が問題か？

ケトコナゾールがCYP3A4を阻害する (常に真)

CYP3A4はCPT11をAPCに代謝する (常に真)

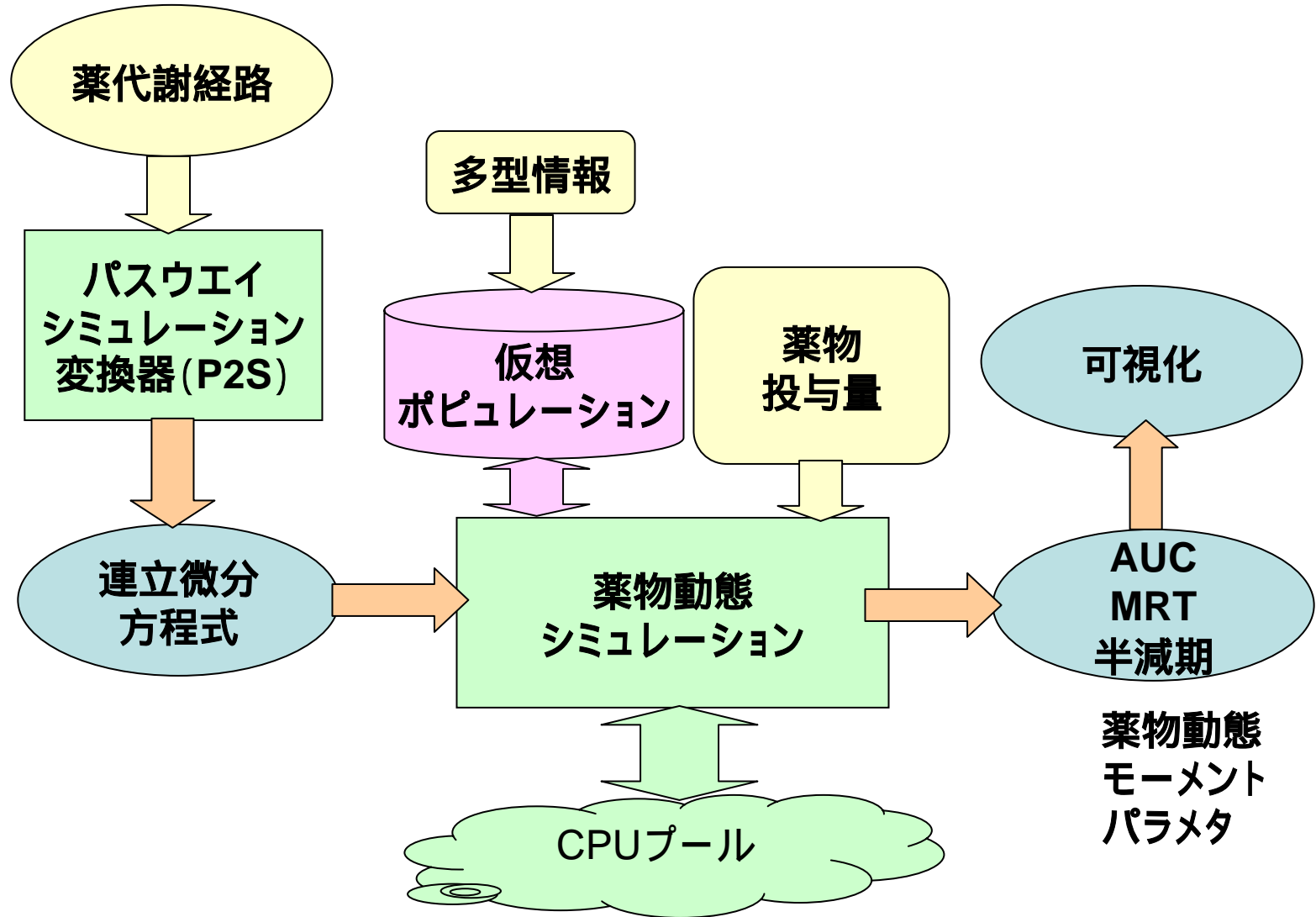
CPT11とケトコナゾールを同時投与した際に
CYP3A4の代謝に関して薬物相互作用が起きる (常に真)

本当に知りたいのは、生じた薬物相互作用が人体にとって
有害かどうか



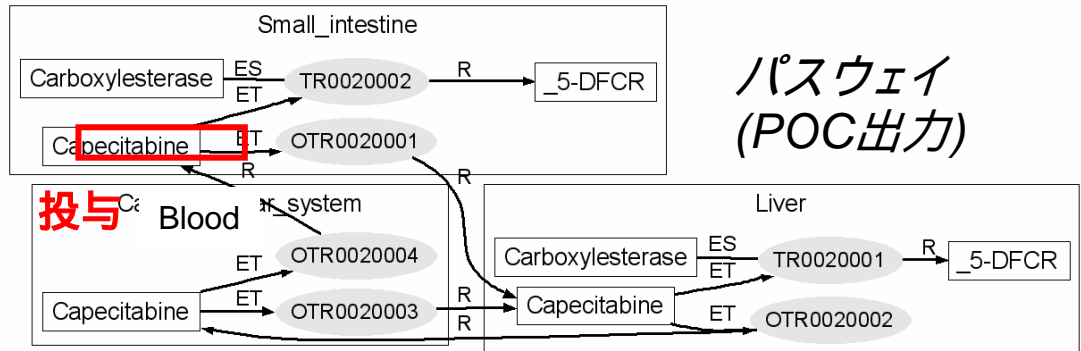
これは生理学的条件や酵素の速度論パラメタ
を決めてシミュレーションをしてみないと
わからない (人によって異なる、常に真とは限らない)

薬物動態モデルの自動生成, 実行および可視化



論理からシミュレーションへ

- パスウェイからSBML形式への変換
- SBML形式から連立微分方程式への変換



パスウェイ
(POC出力)

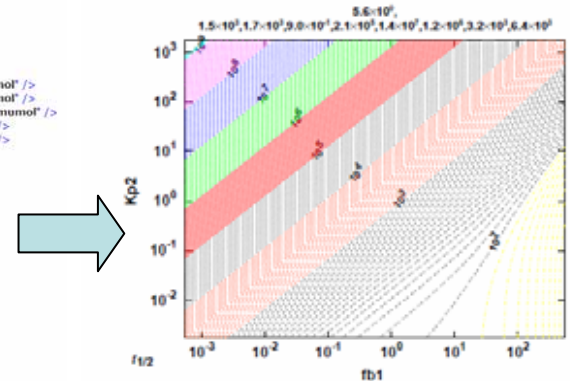
pathway2sbml

```

<sbml xmlns="http://www.sbml.org/sbml/level2" level="2" version="1">
  <model>
    <listOfCompartments>
      <compartment id="V1" name="Liver" size="1490" units="ml" />
      <compartment id="V2" name="Cardiovascular_system" size="5992" units="ml" />
      <compartment id="V3" name="Small_intestine" size="1652" units="ml" />
    </listOfCompartments>
    <listOfSpecies>
      <species id="Amount7" name="Capecitabine" compartment="V3" initialAmount="0" substanceUnits="mmol" />
      <species id="Amount1" name="Capecitabine" compartment="V1" initialAmount="0" substanceUnits="mmol" />
      <species id="Amount2" name="Capecitabine" compartment="V2" initialAmount="5565" substanceUnits="mmol" />
      <species id="Amount3" name="_5-DFCR" compartment="V2" initialAmount="0" substanceUnits="mmol" />
    </listOfSpecies>
    <listOfParameters>
      <parameter id="Kp1" name="Kp_CapeGI" value="0.9" />
      <parameter id="Kp2" name="Kp_CapeLiver" value="1.73" />
      <parameter id="Vmax1" name="Vmax_CopeGI" value="208191.64" units="nmol_per_min" />
      <parameter id="Vmax2" name="Vmax_CapeLiver" value="13560196" units="nmol_per_min" />
      <parameter id="fb1" name="fb_Cape" value="0.55" />
      <parameter id="Q1" name="Q_GI_mucosal" value="322" units="ml_per_min" />
      <parameter id="Q2" name="Q_Liver_from_vein" value="378" units="ml_per_min" />
      <parameter id="Q3" name="Q_GI_nonMucosal" value="1099" units="ml_per_min" />
      <parameter id="Km1" name="Km_CapeGI" value="3160" units="mmol" />
      <parameter id="Km2" name="Km_CapeLiver" value="6430" units="mmol" />
    </listOfParameters>
    <listOfReactions>
      <reaction id="tr0" name="OTR0020003" reversible="false">
        <listOfReactants>
          <speciesReference species="Amount7" />
        </listOfReactants>
        <listOfProducts>
          <speciesReference species="Amount1" />
        </listOfProducts>
        <kineticLaw>
          <math xmlns="http://www.w3.org/1998/Math/MathML">

```

- 臓器レベル(血流による分布)
OTR0020001 ~ OTR0020004
- 分子レベル(代謝反応)
TR0020001, TR0020002

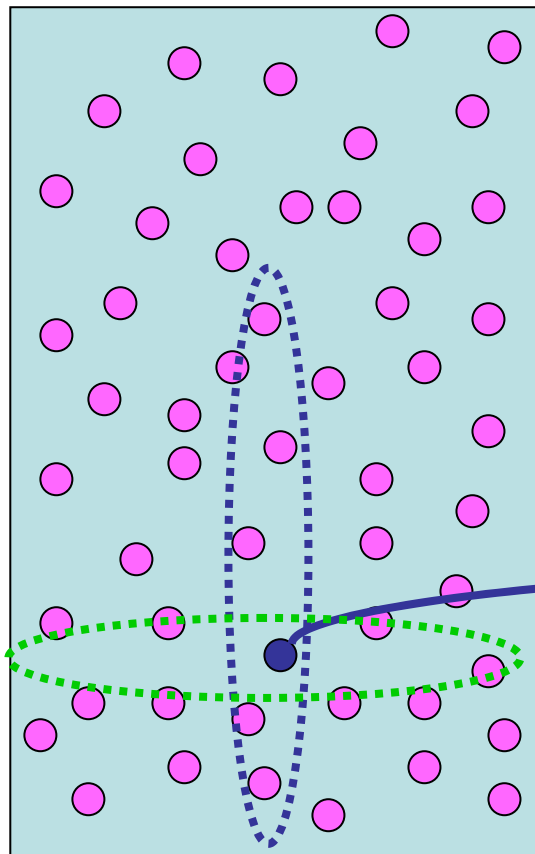


SBML形式
(XMLファイル)

シミュレーション

バーチャルポピュレーション

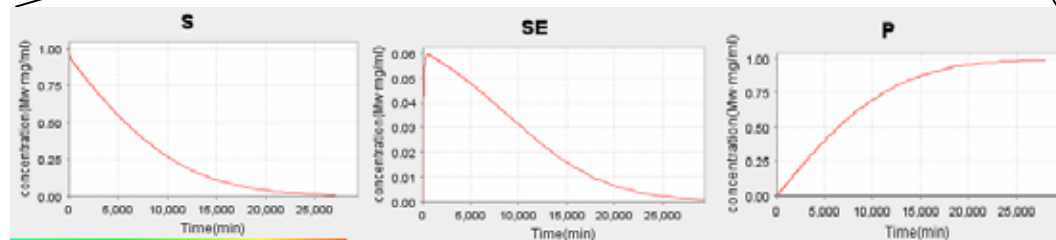
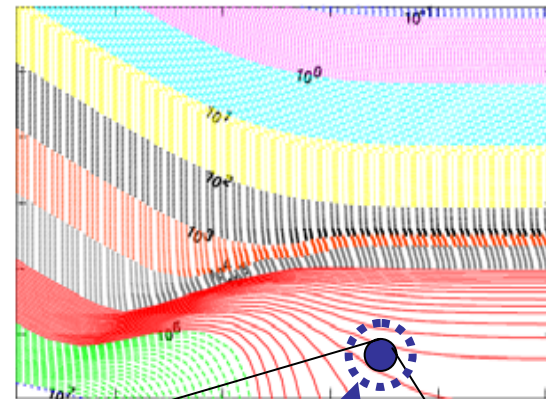
バーチャルポピュレーション



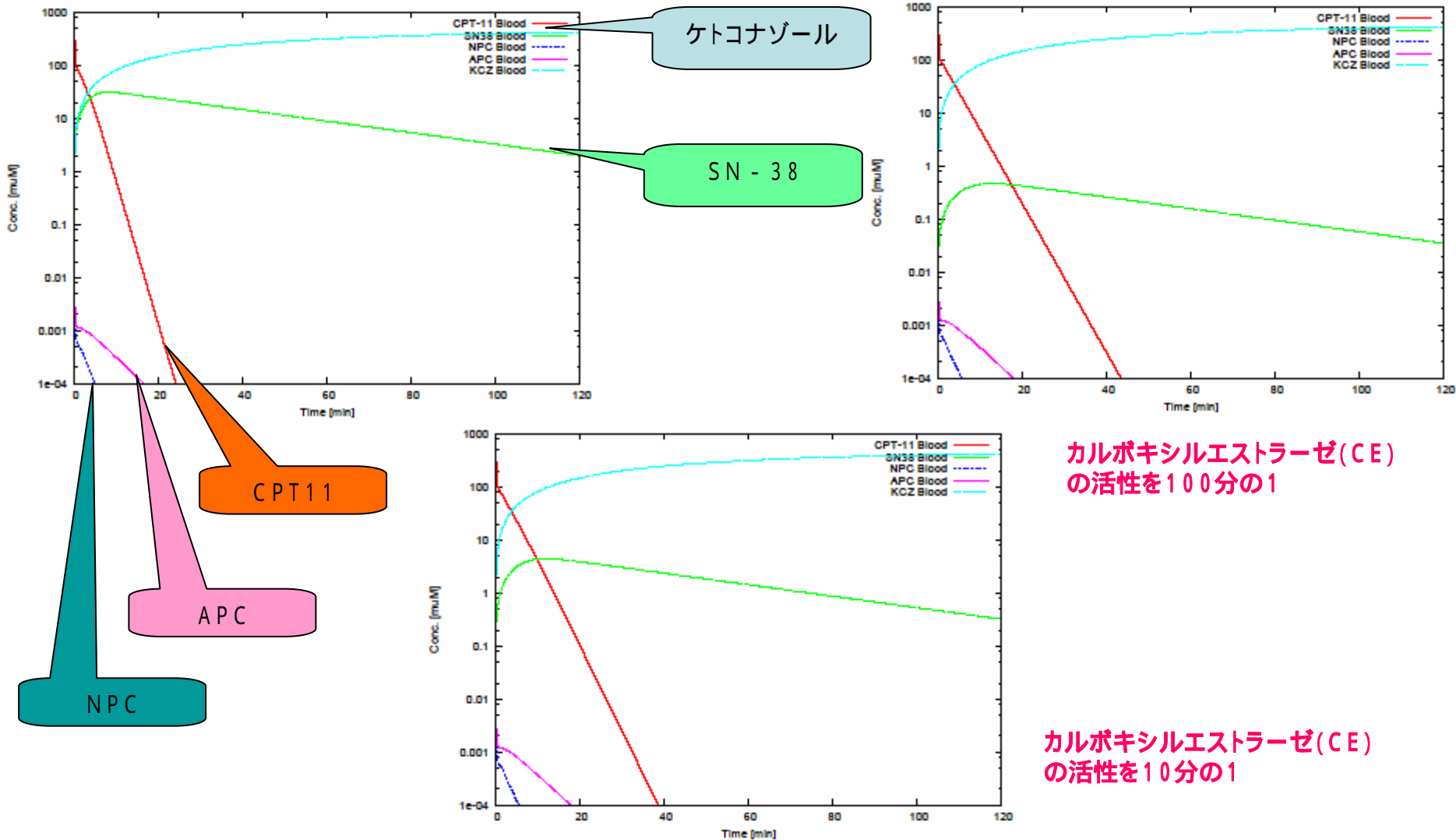
● バーチャル個人

薬物動態
シミュレーション

可視化情報
(AUC, VRM, T1/2)



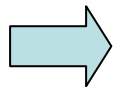
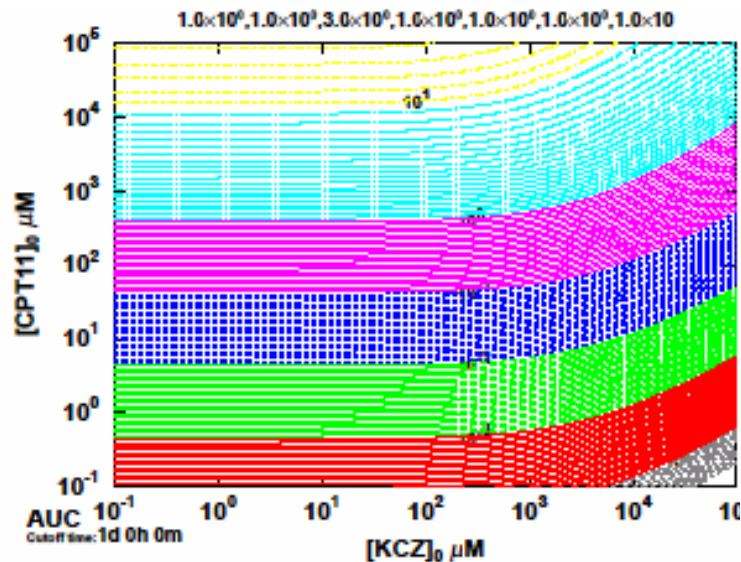
CPT11とケトコナゾールを同時投与した際の血中濃度変化



シミュレーションから論理へ

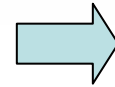
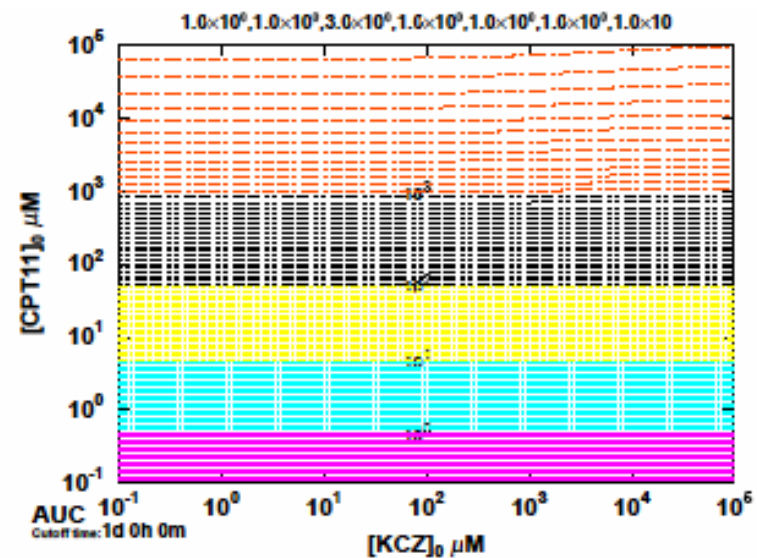
シミュレーション結果の解釈から論理アサーションを導く

(a) APCの血中濃度曲線下面積(AUC)



ケトコナゾールの濃度がCYP3A4の初期濃度を越すと
APCの血中濃度が急速に減少する

(b) SN38の血中濃度曲線下面積(AUC)



ケトコナゾールとCPT11を
同時投与しても
SN-38の血中濃度上昇は軽微である

まとめ

- バイオインフォマティクスはデータから「知識」を扱う時代突入
- 「知識の形式化」、「推論」に「論理」は有効
ただし
- 生体内の相互作用を定量的に扱うには数値シミュレーションが不可欠
- 「論理」と「シミュレーション」の融合が課題

謝辞



共同研究員

丸山 勉 (筑波大学)
山口 佳樹 (筑波大学)
佐藤 賢二 (JAIST)
小西 智一 (秋田県立大学)
小林 弘 (千葉大学)
柴田 良一 (岐阜工専)

理化学研究所
ゲノム情報先端技術研究グループ
鈴木淳子
河原畑照子
高崎茂
吉川澄美
小西史一
我妻竜三
長谷川亜樹
梅津亮
大木真吾 (6月まで)
井出卓宏

共同研究プロジェクト
Open Bioinformatics Grid
Life Science Grid Research Group
East Asia Bioinformation Network
Gelato Consortium

謝辞



東京工業大学
計算工学専攻
小長谷研究室

有熊 威 (M2)
渡辺 崇 (M1)
堤 孝広 (B4)
里城 春紀 (B4)
田中 彰 (B4)

特別研究員

吉川 澄美 (理研GSC)
我妻 竜三 (理研GSC)

ご清聴ありがとうございました