

パーシステントホモロジーと機械学習の融合による 抗がん剤探索手法の確立

清水 秀 幸*

The Development of an Anticancer Drug Discovery Pipeline Using Persistent Homology and Machine Learning

Hideyuki SHIMIZU*

Cancer-related deaths are the leading cause of death in Japan. The development of effective treatments for intractable cancers, especially glioblastoma (GBM), is a pressing issue. This research aims to develop an innovative anti-cancer drug discovery method that combines persistent homology theory and machine learning.

1. 3次元生体組織の点群解析技術の確立

オルガノイドや生体組織の全細胞を3次元点群として取り扱うシステムを開発した^{1,2)}。このシステムは、以下のワークフローで構成される。(a) 96ウェルプレートで培養したGBオルガノイドを透明化・染色 (b) Open-top型高速ライトシート顕微鏡による高解像度3D画像取得 (c) 全細胞核の検出と点群化処理 (d) 全パーシステントホモロジー理論による位相的特徴量の抽出。この手法により、従来の2次元解析では捉えられなかった微細な形態変化を定量的に評価できるようになった。

2. パーシステントホモロジーと深層学習の融合による薬効予測

化合物構造と標的タンパク質の物理化学的性質を同時に学習する「LIGHTHOUSE」システム³⁾を拡張し、GB細胞に対する薬効を予測するモデルを構築した。具体的には (a) 薬剤処理前後のGB点群特徴量変化を学習、(d) 化合物-タンパク質-細胞応答の三者関係をモデル化を行う。この予測モデルを用いて、ZINC-22など300億以上の購入可能な仮想化合物ライブラリから候補化合物を効率的に絞り込む手法を開発した。これを用いて抗がん活性のある化合物⁴⁾のスクリーニングを進めている他、ChatGPTに代表される大規模言語モデルの仕組みを応用して、所望の特性を持つ新規化合物を生成する手法についても検討を進めている。

REFERENCES

- 1) E. A. Susaki, T. T. Mitani, K. Matsumoto and H. R. Ueda, *Nat Methods*, **21** (2024) 1138-1142.
- 2) K. Otomo, *et al.*, **15** (2024) 4941-4941.
- 3) H. Shimizu, M. Kodama, M. Matsumoto, Y. Orba, Y. Sasaki, *et al.*, *iScience*, **25** (2022) 105314.
- 4) H. Shimizu and K. I. Nakayama, *Cancer Science*, **111** (2020) 1452-1460.

