

樋口千洋<sup>1</sup>、長尾知生子<sup>2</sup>、川島和<sup>1</sup>、渡邊怜子<sup>1</sup>、江崎剛史<sup>1</sup>、深川明子<sup>1</sup>、櫛田達矢<sup>3</sup>、水口賢司<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 AI健康・医薬研究センター バイオインフォマティクスプロジェクト

<sup>2</sup> 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 創薬デザイン研究センター インシリコ創薬支援プロジェクト

<sup>3</sup> 国立研究開発法人 科学技術振興機構 バイオサイエンスデータベースセンター

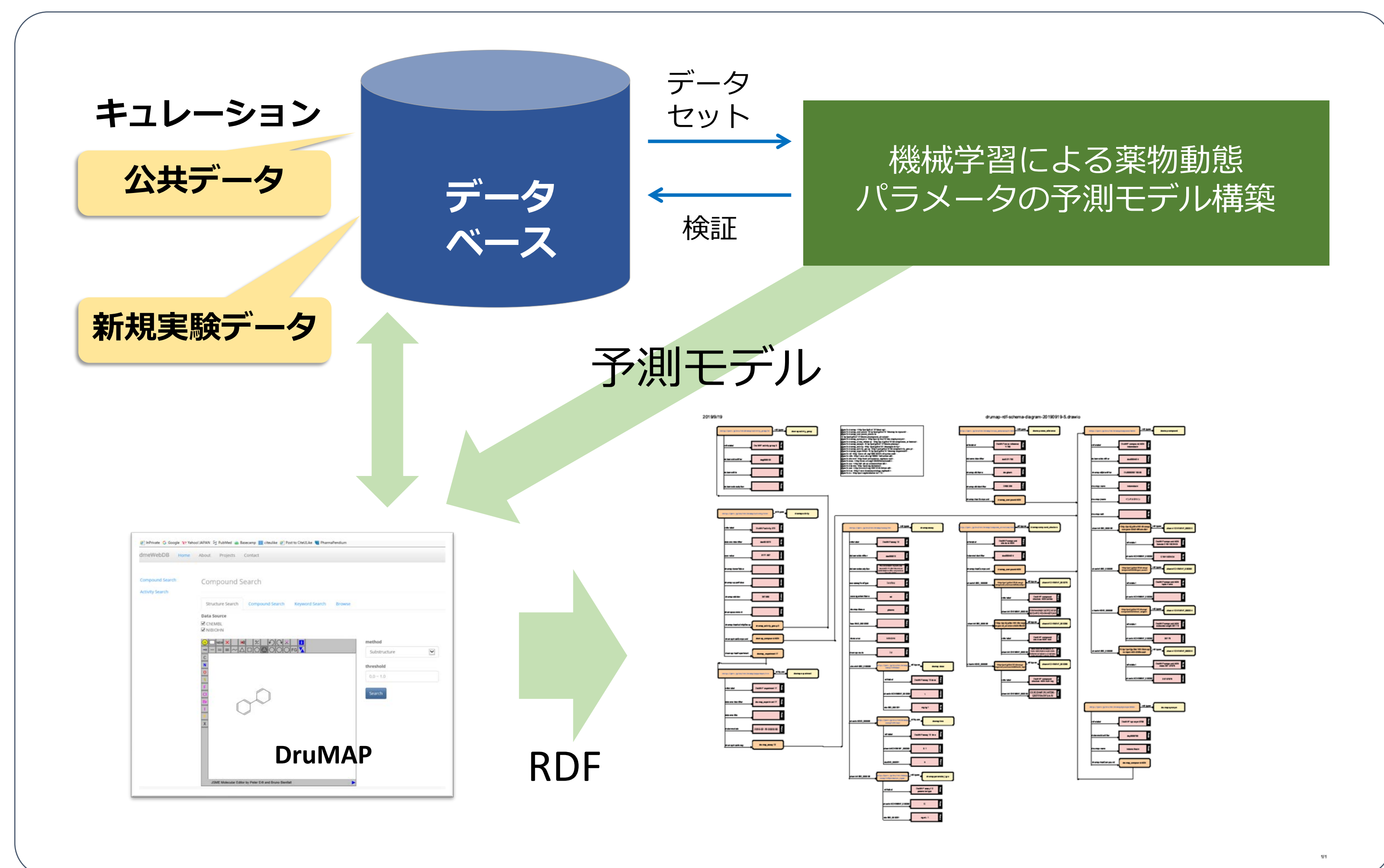
## 緒言

我々は、AMEDの創薬支援推進事業「創薬支援インフォマティクスシステム構築」の一環として「薬物動態基礎データベースと薬物動態予測モデルの構築」を行っている。本プロジェクトでは、創薬の成功確率を上げるため、より正確な薬物動態予測システムの構築を目指している。我々は、公共データベースから薬物動態に関する情報を抽出するとともに、いくつかの化合物については統一された条件の下で実験によって薬物動態のデータを取得し、これらのデータを用いて様々な薬物動態パラメータの予測モデルを構築している。

本年3月、これらのデータと予測モデルからなる薬物動態予測システムDruMAPを公開した (<https://drumap.nibiohn.go.jp/>)。DruMAPには、予測モデル構築に用いたデータ、予測モデルによって予測されたデータ、新規化合物に対する予測システムが含まれている。

我々はさらに、本データベースのRDFによるオープンデータ化の取り組みを開始した。本RDFが完成すれば、NBDC RDF portalで公開されている様々な生命情報データとの統合により、より高度な解析が可能になると期待される。

## プロジェクト概要



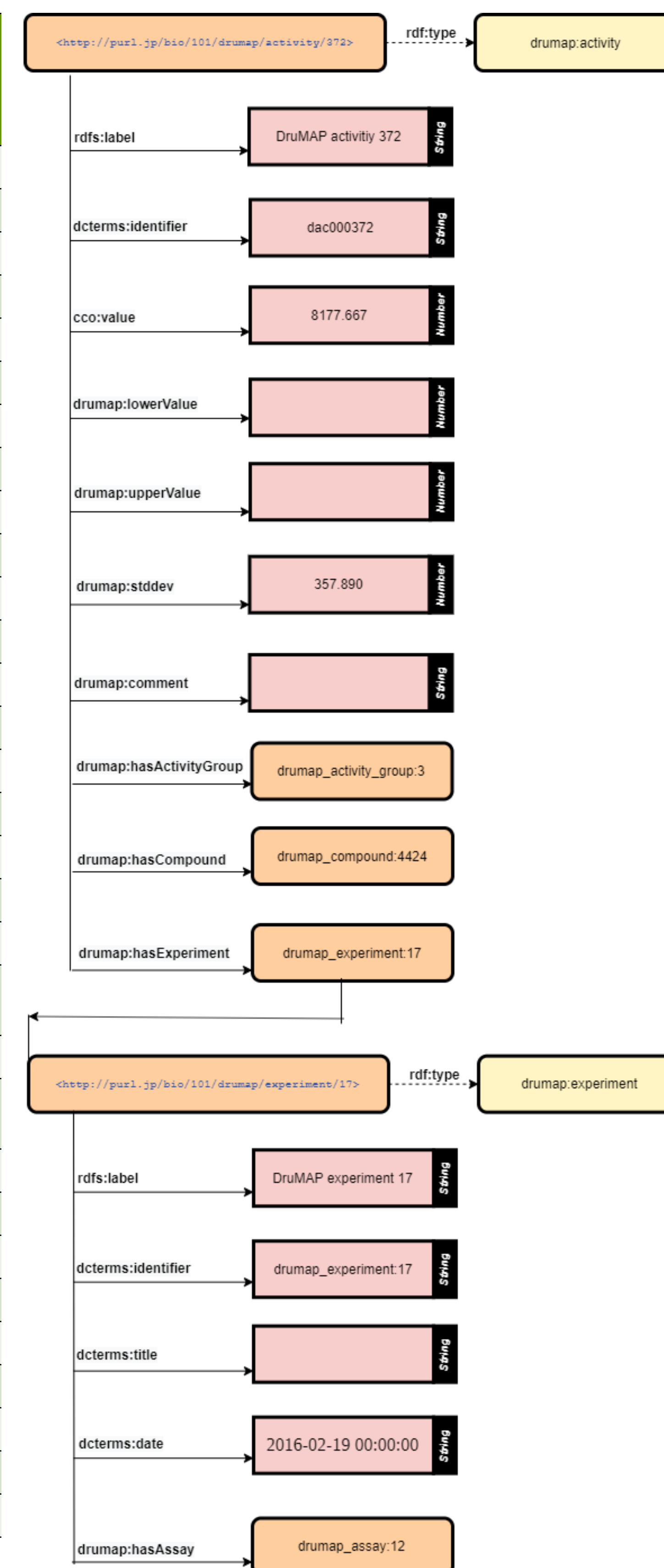
## キュレーション実施例

Name	Value	Standard Type	Standard Unit	Description
propranolol	2.75	LogP		Partition coefficient (logP)
propranolol	-4.68	LogP		Permeability coefficient through artificial membrane
propranolol	1.18	Log P		Partition coefficient (logD7.4)
thioridazine	114	CL	uL.min-1. (10^6cells)-1	Intrinsic clearance measured in rat hepatocytes
verapamil	1	CL	mL.min-1.g-1	Intrinsic clearance in mouse microsomes at 1 uM
verapamil	8	CL	mL.min-1.kg-1	Intrinsic clearance in mouse microsomes

## 薬物動態パラメーター一覧

	パラメータ		生物種
	Name	Type	
Physico-chemical	Solubility (pH 7.4)	$Sol_{7.4}$	
	Solubility (pH 1.2)	$Sol_{1.2}$	
	Distribution coefficient (pH7.4)	$logD_{7.4}$	
In vitro	Fraction unbound in plasma	$F_{u,p}$	human, rat
	Fraction unbound in brain homogenate	$F_{u,brain}$	rat, mammal
	Blood-to-plasma concentration ratio	$R_b$	rat
	Hepatic intrinsic clearance in liver microsome	$CL_{int}$	human, rat
	Permeability coefficient (LLC-PK1)	$P_{app}$	human
	Permeability coefficient (Caco-2)	$P_{app}$	human
	P-gp net efflux ratio	NER	human
	Drug concentration in plasma (po, iv)	C	rat
	Drug concentration in tissues	C	rat
	Drug concentration in tissue (P-gp KO)	C	rat
In vivo	Initial drug concentration in plasma	$C_0$	rat
	Maximum drug concentration	$C_{max}$	rat
	Elimination half-life of a drug	$T_{1/2}$	rat
	Time to reach maximum drug concentration	$T_{max}$	rat
	Apparent volume of distribution	$V_d$	rat
	Apparent volume of distribution at oral administration	$V_d/F$	rat
	Clearance	CL	rat
	Oral clearance	$CL/F$	rat
	Hepatic clearance	$CL_h$	human
	Renal clearance	$CL_r$	human
	Bioavailability	F	rat
	Fraction absorbed	$F_a$	human
	Fraction excreted in urine	$f_e$	human
	Tissue distribution in brain	$K_{p,brain}$	human, rat

## スキーマの一部



## DruMAP (<https://drumap.nibiohn.go.jp/>)

The image shows four screenshots of the DruMAP web application. The top-left screenshot shows the homepage with 'DruMAP ver.0.3' and a search bar. The top-right screenshot shows the 'Compound search' interface with a chemical structure input field. The bottom-left screenshot shows a 'Compound report' for Propranolol, including chemical structure, formula, and various pharmacokinetic parameters. The bottom-right screenshot shows a 'Chemical Spaces' plot with 'freebase\_mol\_weight' on the x-axis and 'acid\_logd' on the y-axis, showing a scatter plot of compounds.

## RDF化の作業手順

- ◆ DruMAPデータベースからRDF化すべきテーブルを選抜
- ◆ 永続的Drumap URIを定義 <http://purl.jp/bio/101/drumap/>
- ◆ PubChem RDF他を参考に適切なURIを決定
- ◆ DruMAPデータからRDFを作成しApache Fusekiに格納
  - ◆ 現在1,035,982トリプル
- ◆ Apache Fusekiサーバ上でのSPARQLクエリ実行確認
- ◆ スキーマ図の作成

## 今後の予定

- ◆ NBDC RDF portal への収録(来年4月以降)
- ◆ 他生命情報データとの統合によるナレッジグラフ研究