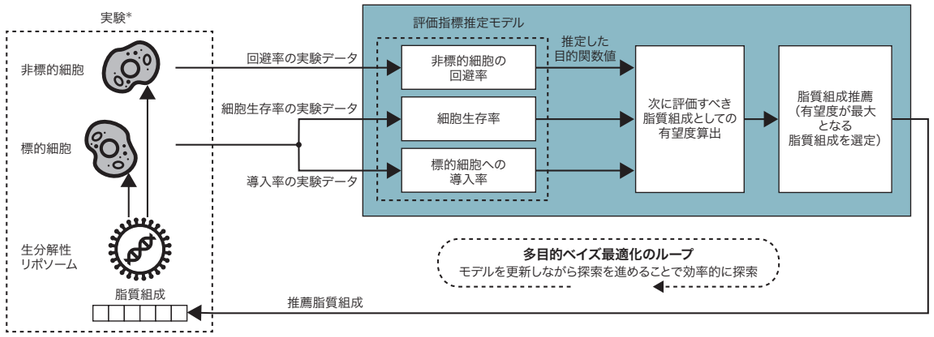
生分解性リポソームのAIを用いた脂質組成設計技術

Artificial Intelligence (AI)-Based Technology for Efficient Design of Lipid Compositions for Biodegradable Liposomes

薬剤や治療遺伝子を標的細胞へ選択的に届ける生分解性リポソームを多目的ベイズ最適化で効率的に設計

生分解性リポソームは，薬剤や治療遺伝子を内包し，目的の細胞へ届ける脂質ナノ粒子です。実用化に向けては，標的細胞への導入性を高めるとともに，非標的細胞への導入を抑える脂質組成を効率的に設計する必要があります。従来は，複数の評価指標を一つの目的関数に変換して探索していたため，各指標の情報を十分に活用できませんでした。そこで東芝は，複数の評価指標を個別に推定し，多目的ベイズ最適化により有望な脂質組成を探索する手法を開発しました。評価の結果，良好な脂質組成の発見に必要な試行回数を，従来手法に比べて29～50 %削減できることを確認しました。



＊最初は既に得られている実験データを使用し，以降，推薦された脂質組成の生分解性リポソームで実験したデータを追加

図1. 多目的ベイズ最適化を用いた生分解性リポソームの脂質組成設計技術
標的細胞への導入率，細胞生存率，非標的細胞の回避率を推定し，これらを同時に満たす脂質組成を効率的に探索します。

はじめに

遺伝子治療などでは，薬剤や治療遺伝子などを，標的細胞へ効率良く届ける技術が重要です。生分解性リポソームは，脂質でできた直径約100 nmのナノ粒子で，内部に薬剤や治療遺伝子を包み込み，細胞へ届けます。実用化に向けては，標的細胞への導入性を高める一方で，非標的細胞への導入を抑える脂質組成を効率的に設計する必要があります。

東芝は，生分解性リポソームの事業化に向けて，目的の細胞へ治療遺伝子を選択的に届ける脂質組成のAIによる設計技術を開発しています。ここでは，標的細胞への導入性向上と非標的細胞への導入抑制を両立する生分解性リポソームの脂質組成を，多目的ベイズ最適化により効率的に探索する手法と，その評価結果について述べます。

これまでの脂質組成設計と課題

従来の脂質組成設計では，組成が異なる多数の候補を作製し，それぞれについて細胞への導入性などを実測した上で，有望な組成を絞り込む必要がありました。このため，設計には多くの実験と試行錯誤を要していました。

これに対し当社は，ベイズ最適化を用いた脂質組成設計技術を開発してきました。ベイズ最適化は，既に得られている実験データを基に，未評価の組成の性能を推定し，次に実験するべき有望な組成を推薦するAI技術です。推薦された組成を実験し，その結果をデータセットに追加することで，モデルを更新しながら探索を進めます。これにより，全ての候補を網羅的に評価しなくても，目的に合う脂質組成を効率的に探索できます。

これまでのベイズ最適化による手法では，細胞に対する導入率などの複数の評価指標を，しきい値や重み付けに基づいて一つの目的関数に変換していました。この方法は評価条件や重視する指標が明確な場合には有効です。一方で，標的細胞への導入率，細胞生存率，非標的細胞の回避率などの複数の評価指標を同時に扱う場合には，各指標を一つの目的関数にまとめることが難しくなります。また，一つの目的関数だけを推定するため，各評価指標が持つ情報を十分に活用しにくく，探索性能を更に高めることが困難でした。

多目的ベイズ最適化を用いた脂質組成設計

そこで，多目的ベイズ最適化による生分解性リポソームの脂質組成設計技術を開発しました(**図1**)。この技術では，脂質組成に対する標的細胞への導入率，細胞生存率，非標的細胞の回避率などの複数の評価指標を，それぞれガウス過程回帰により推定する複数の評価指標推定モデルを構築します。次に，評価指標推定モデルに基づいて，複数の目的関数の推定値を算出し，推定した目的関数値に基づき，次に評価すべき脂質組成としての有望度を算出します。そして，有望度が最大となる脂質組成を推薦します。評価指標をそれぞれ推定することにより，複雑な一つの目的関数を直接推定する場合に比べ，各評価指標の情報を活用しやすくなり，推定精度や探索効率が向上します。また，多目的ベイズ最適化により，しきい値や重み付けを細かく調整しなくても，標的細胞への導入率と，非標的細胞の回避率を同時に高めるといった，相反する条件を同時に考慮しやすくなります。この方法により，限られた実験回数で，目的に合う脂質組成を効率的に探索できます。

評価結果と適用例

多目的ベイズ最適化を用いた手法により，これまでのベイズ最適化による手法より少ない試行回数で，条件を満たす脂質組成を見付けられることを確認しました。多数の推薦組成の作製・実験を繰り返す統計的評価は，現実的ではありません。そこでこの評価では，全候補の測定済みデータを用い，測定済み組成の一部を未評価候補とみなして順次選択することで，探索過程を模擬しました。

一例として，ヒトの血液由来細胞には導入されやすく，肝細胞には導入されにくい脂質組成の設計を対象としました。用意した45組成のうち15組成を初期データとし，残りの30組成を未評価候補とみなしました。このデータには四つの良好な組成が含まれており，それらを全て選択するまでの試行回数を比較しました。その結果，これまでのベイズ最適化による手法の平均20.3±0.6回に対して，多目的ベイズ最適化を用いた手法は平均14.5±0.9回となり，試行回数を約29 %削減できました。また，この例を含む，目的や細胞種が異なる5種類の測定済みデータでも，試行回数を29～50 %削減できました。

模擬評価で有効性を確認したことを踏まえ，実際の脂質組成設計にも，この技術の適用を開始しました。評価では測定済みデータの組成を選択しましたが，実設計では新たな組成を推薦します。例えば，ヒトの腫瘍細胞には導入される一方で，肝細胞や血管内皮細胞には導入されにくい脂質組成を設計しました。更に，この技術は，腎近位尿細管上皮細胞を材料としたmRNA(メッセンジャーリボ核酸)内包リポソームによるiPS細胞(人工多能性幹細胞)樹立法の開発にも活用しました。

今後の展望

多目的ベイズ最適化を用いた生分解性リポソームの脂質組成設計技術により，これまでのベイズ最適化による手法よりも少ない試行回数で，標的細胞への導入性と非標的細胞への導入抑制を両立する脂質組成を発見できることを確認しました。この技術により，生分解性リポソームの脂質組成の探索を効率化し，薬剤や治療遺伝子を目的の細胞へ選択的に届ける生分解性リポソームの設計を加速できます。

今後は，脂質組成設計の更なる効率化を図るとともに，薬剤や治療遺伝子を目的の細胞へ選択的に届ける技術として，医薬品開発や遺伝子治療分野への応用を進めていきます。

桐淵　大貴
総合研究所 AIデジタルR&Dセンター システムAI研究部
電気学会会員