

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7106646号  
(P7106646)

(45)発行日 令和4年7月26日(2022.7.26)

(24)登録日 令和4年7月15日(2022.7.15)

(51)国際特許分類	F I
G 1 6 H 20/10 (2018.01)	G 1 6 H 20/10
G 1 6 H 50/50 (2018.01)	G 1 6 H 50/50

請求項の数 20 (全22頁)

(21)出願番号	特願2020-535175(P2020-535175)	(73)特許権者	390009531 インターナショナル・ビジネス・マシ ンズ・コーポレーション INTERNATIONAL BUSI NESS MACHINES CORPO RATION アメリカ合衆国10504 ニューヨ ーク州 アーモンク ニュー オーチャード ロード New Orchard Road, A rmonk, New York 105 04, United States of America
(86)(22)出願日	平成30年12月6日(2018.12.6)	(74)代理人	100112690 弁理士 太佐 種一
(65)公表番号	特表2021-509198(P2021-509198 A)		
(43)公表日	令和3年3月18日(2021.3.18)		
(86)国際出願番号	PCT/IB2018/059697		
(87)国際公開番号	WO2019/130135		
(87)国際公開日	令和1年7月4日(2019.7.4)		
審査請求日	令和3年5月25日(2021.5.25)		
(31)優先権主張番号	15/856,582		
(32)優先日	平成29年12月28日(2017.12.28)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 個人化された薬剤処置のためのニューロン・モデルを生成するためのコンピュータ実施方法、コンピュータ・システム、およびコンピュータ・プログラム

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

プロセッサを備えるコンピュータにより実施され、患者のための個人化された薬剤処置選択のためのニューロン・モデルを生成するためのコンピュータ実施方法であって、前記プロセッサに、

前記患者のゲノムの少なくとも1つの神経生理学的コーディング領域のためのアレル情報を受信することと、

前記患者の表現型に関連付けられた疾患の生理学的モデルを受信することと、

イオン・チャンネル・データベースから、前記アレル情報に相関付けられたイオン・チャンネルのセットを決定することと、

生理学的測定範囲のセットを受信することであって、各生理学的測定範囲は、前記決定されたイオン・チャンネルのセットからの対応するイオン・チャンネルに関連付けられている、前記受信することと、

対応する生理学的測定範囲内のパラメータ値を用いて、前記イオン・チャンネルのセットを含む複数のニューロン・モデルを生成するためのシミュレーションを実行することと、前記生成されたニューロン・モデルを分析して、前記疾患の生理学的モデルに影響を与える成分を特定することと、

前記特定された成分に少なくとも部分的に基づいて、前記患者のための薬剤を選択することと、

を実施させる、コンピュータ実施方法。

## 【請求項 2】

前記生理学的測定範囲のセットは、正常なニューロン反応を生成するニューロン・モデルに対応する範囲を含む、請求項 1 に記載のコンピュータ実施方法。

## 【請求項 3】

前記生理学的測定範囲のセットは、疾患ニューロン反応を生成するニューロン・モデルに対応する範囲を更に含む、請求項 1 又は 2 に記載のコンピュータ実施方法。

## 【請求項 4】

前記生成されたニューロン・モデルを分析することは、前記生成されたニューロン・モデルおよび前記生理学的モデルの前記イオン・チャネル・パラメータ値を用いて部分最小二乗回帰を実行することを含む、請求項 1 乃至 3 のいずれかに記載のコンピュータ実施方法。

10

## 【請求項 5】

前記複数のニューロン・モデルを生成するためのシミュレーションは、誤差値のソフト閾値処理および混雑度のペナルティ項を少なくとも部分的に含む最適化を用いる、請求項 1 乃至 4 のいずれかに記載のコンピュータ実施方法。

## 【請求項 6】

前記疾患の生理学的モデルは、少なくとも 2 つの形質値を含む、請求項 1 乃至 5 のいずれかに記載のコンピュータ実施方法。

## 【請求項 7】

前記特定された成分に少なくとも部分的に基づいて前記患者のための前記薬剤を選択することは、薬剤データベースにアクセスして、前記特定された成分に関連付けられたイオン・チャネル変更を有する薬剤を特定することを含む、請求項 1 乃至 6 のいずれかに記載のコンピュータ実施方法。

20

## 【請求項 8】

患者のための個人化された薬剤処置選択のためのニューロン・モデルを生成するためのコンピュータ・システムであって、前記コンピュータ・システムは、メモリと、

前記メモリに通信可能に結合されたプロセッサと、

を備え、前記プロセッサは、

前記患者のゲノムの少なくとも 1 つの神経生理学的コーディング領域のためのアレル情報を受信することと、

30

前記患者の表現型に関連付けられた疾患の生理学的モデルを受信することと、

イオン・チャネル・データベースから、前記アレル情報に相関付けられたイオン・チャネルのセットを決定することと、

生理学的測定範囲のセットを受信することであって、各生理学的測定範囲は、前記決定されたイオン・チャネルのセットからの対応するイオン・チャネルに関連付けられている、前記受信することと、

対応する生理学的測定範囲内のパラメータ値を用いて、前記イオン・チャネルのセットを含む複数のニューロン・モデルを生成するためのシミュレーションを実行することと、前記生成されたニューロン・モデルを分析して、前記疾患の生理学的モデルに影響を与える成分を特定することと、

40

前記特定された成分に少なくとも部分的に基づいて、前記患者のための薬剤を選択することと、

を行うように構成される、コンピュータ・システム。

## 【請求項 9】

前記生理学的測定範囲のセットは、正常なニューロン反応を生成するニューロン・モデルに対応する第 1 の範囲のセットと、疾患ニューロン反応を生成するニューロン・モデルに対応する第 2 の範囲のセットとを含む、請求項 8 に記載のコンピュータ・システム。

## 【請求項 10】

前記生成されたニューロン・モデルを分析することは、前記生成されたニューロン・モデルおよび前記生理学的モデルの前記イオン・チャネル・パラメータ値を用いて部分最小二

50

乗回帰を実行することを含む、請求項 8 又は 9 に記載の コンピュータ・システム。

【請求項 1 1】

前記生成されたニューロン・モデルを分析することは、前記第 1 の範囲のセットに対応する第 1 のニューロン・モデルのセットと、前記第 2 の範囲のセットに対応する第 2 のニューロン・モデルのセットとの間の超平面を決定する 2 ゲート超平面法線アルゴリズムを用いることを含む、請求項 9 に記載の コンピュータ・システム。

【請求項 1 2】

前記複数のニューロン・モデルを生成するためのシミュレーションは、混雑度のペナルティ項と組み合わせられた誤差値のソフト閾値処理を少なくとも部分的に含む最適化を用いる、請求項 8 乃至 1 1 のいずれかに記載の コンピュータ・システム。

10

【請求項 1 3】

前記疾患の生理学的モデルは、少なくとも 2 つの形質値を含む、請求項 8 乃至 1 2 のいずれかに記載の コンピュータ・システム。

【請求項 1 4】

前記特定された成分に少なくとも部分的に基づいて前記患者のための前記薬剤を選択することは、薬剤データベースにアクセスして、前記特定された成分に関連付けられたイオン・チャンネル変更を有する薬剤を特定することを含む、請求項 8 乃至 1 3 のいずれかに記載の コンピュータ・システム。

【請求項 1 5】

プロセッサを備えるコンピュータにより実行されるコンピュータ・プログラムであり、患者のための個人化された薬剤処置選択のためのニューロン・モデルを生成するため、前記プロセッサに、

20

前記患者のゲノムの少なくとも 1 つの神経生理学的コーディング領域のためのアレル情報を受信することと、

前記患者の表現型に関連付けられた疾患の生理学的モデルを受信することと、

イオン・チャンネル・データベースから、前記アレル情報に相関付けられたイオン・チャンネルのセットを決定することと、

生理学的測定範囲のセットを受信することであって、各生理学的測定範囲は、前記決定されたイオン・チャンネルのセットからの対応するイオン・チャンネルに関連付けられている、前記受信することと、

30

前記対応する生理学的測定範囲内のパラメータ値を用いて、前記イオン・チャンネルのセットを含む複数のニューロン・モデルを生成するためのシミュレーションを実行することと、前記生成されたニューロン・モデルを分析して、前記疾患の生理学的モデルに影響を与える成分を特定することと、

前記特定された成分に少なくとも部分的に基づいて、前記患者のための薬剤を選択することと、

を実行させる、コンピュータ・プログラム。

【請求項 1 6】

前記生理学的測定範囲のセットは、正常なニューロン反応を生成するニューロン・モデルを表す第 1 の範囲のセットと、疾患ニューロン反応を生成するニューロン・モデルを表す第 2 の範囲のセットとを含む、請求項 1 5 に記載の コンピュータ・プログラム。

40

【請求項 1 7】

前記生成されたニューロン・モデルを分析することは、前記生成されたニューロン・モデルおよび前記疾患の生理学的モデルの前記イオン・チャンネル・パラメータ値を用いて部分最小二乗回帰を実行することを含む、請求項 1 5 又は 1 6 に記載の コンピュータ・プログラム。

【請求項 1 8】

前記生成されたニューロン・モデルを分析することは、前記第 1 の範囲のセットに対応する第 1 のニューロン・モデルのセットと、前記第 2 の範囲のセットに対応する第 2 のニューロン・モデルのセットとの間の超平面を決定する 2 ゲート超平面法線アルゴリズムを用

50

いることを含む、請求項 16 に記載の コンピュータ・プログラム。

【請求項 19】

前記複数のニューロン・モデルを生成するためのシミュレーションは、混雑度のペナルティ項と組み合わせられた誤差値のソフト閾値処理を少なくとも部分的に含む最適化を用いる、請求項 15 乃至 18 のいずれかに記載の コンピュータ・プログラム。

【請求項 20】

前記生理学的モデルは、少なくとも 2 つの形質値を含み、前記特定された成分に少なくとも部分的に基づいて前記患者のための前記薬剤を選択することは、薬剤データベースにアクセスして、前記特定された成分に関連付けられたイオン・チャンネル変更を有する薬剤を特定することを含む、請求項 15 乃至 18 のいずれかに記載の コンピュータ・プログラム。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ニューロモデル・シミュレーションを用いた患者遺伝子型情報を所与として患者における神経生理学的形質 (neurophysiological trait) に対する薬剤の効果を予測し、その患者専用に、治療判定/戦略を決定することに関する。

【背景技術】

【0002】

神経生理学的形質は、健常人は特定の範囲を通常とるが、疾患状態では別の範囲をとり得る神経活動の特徴である。例えば、脳領域内の特定のニューロン・タイプの発火率は、健常人の場合、特定の率であり得るが、疾患の顕著な特徴は、その脳領域内でそのニューロン・タイプについて発火率が上昇することであり得る。最も信頼性の高い方式でその形質が正常範囲に戻ることを標的とする薬剤を選択することが望ましい。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

個人化された薬剤処置のためのニューロン・モデルを生成することが求められる。

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明の 1 つまたは複数の実施形態は、患者のための個人化された薬剤処置 (drug treatment) 選択のためのニューロン・モデルを生成するためのコンピュータ実施方法を含む。方法は、患者のゲノムの少なくとも 1 つの神経生理学的コーディング領域のためのアレル情報を受信することを含む。方法は、患者のゲノムに関連付けられた疾患の生理学的モデルを受信することを更に含む。方法は、イオン・チャンネル・データベースから、アレル情報に相関付けられたイオン・チャンネルのセットを決定することを更に含む。方法は、表現型測定範囲のセットを受信することを更に含み、各表現型測定範囲は、決定されたイオン・チャンネルのセットからの対応するイオン・チャンネルに関連付けられている。方法は、対応する表現型測定範囲内のパラメータ値を用いて、イオン・チャンネルのセットを含む複数のニューロン・モデルを生成するためのシミュレーションを実行することを更に含む。方法は、生成されたニューロン・モデルを分析して、生理学的モデルに影響を与える成分を特定することを更に含む。方法は、特定された成分に少なくとも部分的に基づいて、患者のための薬剤を選択することを更に含む。

30

40

【0005】

本発明の 1 つまたは複数の実施形態は、患者のための個人化された薬剤処置選択のためのシステムを含む。システムは、メモリと、メモリに通信可能に結合されたプロセッサとを備える。プロセッサは、患者のゲノムの少なくとも 1 つの神経生理学的コーディング領域のためのアレル情報を受信する。プロセッサは更に、患者のゲノムに関連付けられた疾患の生理学的モデルを受信する。プロセッサは更に、イオン・チャンネル・データベースから、アレル情報に相関付けられたイオン・チャンネルのセットを決定する。プロセッサは更に、表現型測定範囲のセットを受信し、各表現型測定範囲は、決定されたイオン・チャンネル

50

のセットからの対応するイオン・チャンネルに関連付けられている。プロセッサは更に、対応する表現型測定範囲内のパラメータ値を用いて、イオン・チャンネルのセットを含む複数のニューロン・モデルを生成するためのシミュレーションを実行する。プロセッサは更に、生成されたニューロン・モデルを分析して、生理学的モデルに影響を与える成分を特定する。プロセッサは更に、特定された成分に少なくとも部分的に基づいて、患者のための薬剤を選択する。

**【 0 0 0 6 】**

本発明の1つまたは複数の実施形態は、コンピュータ可読命令が記憶されたコンピュータ記憶デバイスを含むコンピュータ・プログラム製品を含む。ここで、コンピュータ可読命令は、患者のための個人化された薬剤処置選択のためのニューロン・モデルを生成するための処理ユニットによって実行可能である。選択は、患者のゲノムの少なくとも1つの神経生理学的コーディング領域のためのアレル情報を受信することを含む。選択は、患者のゲノムに関連付けられた疾患の生理学的モデルを受信することを更に含む。選択は、イオン・チャンネル・データベースから、アレル情報に相関付けられたイオン・チャンネルのセットを決定することを更に含む。選択は、表現型測定範囲のセットを受信することを更に含み、各表現型測定範囲は、決定されたイオン・チャンネルのセットからの対応するイオン・チャンネルに関連付けられている。選択は、対応する生理学的測定範囲内のパラメータ値を用いて、イオン・チャンネルのセットを含む複数のニューロン・モデルを生成するためのシミュレーションを実行することを更に含む。選択は、生成されたニューロン・モデルを分析して、生理学的モデルに影響を与える成分を特定することを更に含む。選択は、特定された成分に少なくとも部分的に基づいて、患者のための薬剤を選択することを更に含む。

**【 0 0 0 7 】**

追加の技術的特徴および利点が、本発明の技術によって実現される。本発明の実施形態および態様は、本明細書において詳細に説明され、請求される主題の一部と見なされる。更に良く理解するために、詳細な説明および図面を参照されたい。

**【 0 0 0 8 】**

本明細書全体を通じて説明される例は、以下の図および説明を参照してより良く理解される。図面における構成要素は必ずしも一定の縮尺ではない。更に、図面において、類似の参照符号は、異なる複数の図面全体にわたって対応する部分を指定する。

**【 図面の簡単な説明 】****【 0 0 0 9 】**

【 図 1 】 本発明の1つまたは複数の実施形態による例示的なニューロン・モデル・システムを示す図である。

【 図 2 】 本発明の1つまたは複数の実施形態による例示的なシステムを示す図である。

【 図 3 】 本発明の1つまたは複数の実施形態による、患者のための薬剤の組合せを選択する例示的な方法のフローチャートである。

【 図 4 】 本発明の1つまたは複数の実施形態による、パラメータ探索中に標的とされる形質のペアの例示的なプロットである。

【 図 5 】 本発明の1つまたは複数の実施形態による、図 4 に表されたニューロン・モデルに対し実行される部分最小二乗回帰 ( P L S R : partial least square regression ) の結果を示す例示的なプロットである。

**【 発明を実施するための形態 】****【 0 0 1 0 】**

本明細書に示される図は実例である。本発明の趣旨から逸脱することなく、本明細書に記載の図または動作に対する多くの変形が存在し得る。例えば、アクションは異なる順序で実行されることが可能であり、あるいはアクションは追加、削除、または変更されることが可能である。また、「結合される」という用語およびその変形は、2つの要素間に通信経路が存在することを表しており、それらの要素間に要素 / 接続が介在しない要素間の直接的接続を意味していない。これらの全ての変形は、本明細書の一部であると見なされる。

**【 0 0 1 1 】**

10

20

30

40

50

本明細書では、関連する図面を参照して、本発明の様々な実施形態が説明される。本発明の範囲を逸脱することなく、本発明の代替の実施形態を考案することができる。以下の説明および図面において、要素間の様々な接続および位置関係（例えば、上、下、隣接等）が示される。それらの接続または位置関係あるいはその両方は、特に規定されない限り、直接的または間接的であることができ、本発明はこの点において限定するよう意図されていない。したがって、実体の結合は、直接的結合または間接的結合を指すことができ、実体間の位置関係は、直接的位置関係または間接的位置関係であることができる。更に、本明細書に記載の様々な作業および工程ステップは、本明細書に詳細に記載されない追加のステップまたは機能を含んでいる更に包括的な手順または工程に組み込まれ得る。

#### 【0012】

以下の定義および略称が、特許請求の範囲および本明細書の解釈に使用される。本明細書において使用されているように、「備える」、「備えている」、「含む」、「含んでいる」、「有する」、「有している」、「含有する」、「含有している」という用語、またはこれらの任意の他の変形は、非排他的包含をカバーするよう意図されている。例えば、要素のリストを含む組成、混合、工程、方法、製品、または装置は、それらの要素のみに必ずしも限定されず、明示されていないか、またはそのような組成、混合、工程、方法、製品、または装置に固有の、他の要素を含むことができる。

#### 【0013】

更に、「例」という用語は、本明細書では「例、事例、または実例としての役割を果たす」ことを意味するために使用される。「例」として本明細書に記載された実施形態または設計はいずれも、必ずしも他の実施形態または設計よりも好ましいか、または有利であるとは解釈されない。「少なくとも1つ」または「1つまたは複数」という用語は、1以上の任意の整数、すなわち、1、2、3、4等を含むことが理解できる。「複数」という用語は、2以上の任意の整数、すなわち、2、3、4、5等を含むことが理解できる。「接続」という用語は、間接的「接続」および直接的「接続」の両方を含むことができる。

#### 【0014】

「約」、「実質的に」、「近似的に」、およびこれらの変形用語は、本願書の出願時に使用できる機器に基づいて、特定の量の測定に関連付けられた誤差の程度を含むよう意図されている。例えば、「約」は、所与の値の $\pm 8\%$ または $5\%$ 、あるいは $2\%$ の範囲を含むことができる。

#### 【0015】

簡潔さの目的で、本発明の態様の作成および使用に関連する従来手法は、本明細書に詳細に記載されることもあれば、記載されないこともある。特に、本明細書に記載された様々な技術的特徴を実装するためのコンピューティング・システムおよび特定のコンピュータ・プログラムの様々な態様は、よく知られている。したがって、簡潔さのために、多くの従来の実装に関する詳細は、本明細書では、既知のシステムまたは工程あるいはその両方の詳細を提供することなく、簡潔にのみ述べられるか、または全体的に省略される。

#### 【0016】

神経科学において、「ニューロン」とは、電気信号を生成し伝達することができる活性膜を介して情報を処理することが可能な細胞である。情報が交換されるニューロン間の接点はシナプスと呼ばれる。膜内のイオン・ポンプにより濃度勾配が確立される。この濃度勾配は、膜の両側間で電位差を確立し、維持するのに用いられるエネルギー・リザーバとしての役割を果たす。膜全体にわたってイオン・チャネルが散在し、イオン・チャネルは例えば、膜を越えたイオンの輸送を容易にする膜貫通型タンパク質によって形成された水性孔とすることができる。

#### 【0017】

多くの異なるタイプのイオン・チャネルが存在する。イオン・チャネルの基本的な機能は、ニューロンの膜を通じたイオンの拡散を容易にすることである。全てのイオン・チャネル間の共通点は、細胞膜を通じた高速の、最大で毎秒 $10^6$ 個のイオンの転送を可能にすることである。このイオン流により、チャネルあたり約 $10^{-12}$  ~  $10^{-10}$  アンペア

10

20

30

40

50

の電流が生成される。そのような電流は、膜電位の高速変化、および細胞の内部と外部との間の電位差を生じるのに十分大きい。カルシウム・イオンおよびナトリウム・イオンは、細胞内よりも細胞外の方が濃度が高いため、カルシウム・チャンネルおよびナトリウム・チャンネルの開口により、これらの陽イオンが細胞に入り、膜電位を脱分極させる。類似した理由により、開口チャンネルを通じてカリウムが細胞を出るかまたは塩素が細胞に入るとき、細胞内部はより陰性または過分極になる。しかしながら、全てのイオンが所与のイオン・チャンネルを通過することができるわけではない。この理由の1つは、ほとんどのイオン・チャンネルが異なるイオンに対し選択的透過性を有することである。イオン電流のモデル化における事実上業界標準であるホジキン-ハクスレー(Hodgkin-Huxley)モデルは、ゲートを、例えば電位感受性粒子(voltage-sensitive particle)によって制御することができることを表記している。

10

**【0018】**

ほとんどのイオン・チャンネルはゲート制御されており、すなわち、導通形態および非導通形態間の遷移を行うことが可能である。チャンネルのゲート制御は、細胞外リガンド、細胞内セカンド・メッセンジャおよび代謝物、タンパク質間相互作用、リン酸化、ならびに他の要因によって引き起こされ得る。加えて、多くのイオン・チャンネルは、別の調節シグナル、すなわち、膜電位自体によってゲート制御される。電位依存性イオン・チャンネルは、シナプスにおけるリガンド依存性イオン・チャンネルへの神経伝達物質の結合によって生じた膜電位の変化に反応し、これを変更する。

**【0019】**

主要チャンネル分子の突然変異により、ヒトの神経筋疾患が生じる可能性がある。突然変異がチャンネル活性において引き起こす特異的变化に基づいて、多くの場合に明確な臨床症候群または形質が観察される。例えば、神経繊維におけるカリウムチャンネルの活性を低減することにより、活動電位の再分極が遅延し、活動電位を生じるのに必要な励起量が低減される。これらの影響を伴うカリウムチャンネル突然変異が根底にあるのが、遺伝型ミオキミア、すなわち、末梢神経内の異常な自発活動電位の生成に基づく骨格筋の自発的な不随意の波動運動である。アセチルコリン受容体のサブユニットをコードする遺伝子における多数の異なる突然変異により、先天性筋無力症候群、筋力低下および筋疲労に関連する疾患が生じる。

20

**【0020】**

更に、てんかん発作は、脳のニューロンの大群の過度に同期された過活動の結果として生じる行動的発作である。異常な電気的活動に関与する脳の領域および範囲に依拠して症状は幅広く変動するが、意識状態の変化または喪失、持続的または律動的筋収縮、定型的ジェスチャー運動、および視覚的または体性感覚的幻覚を含み得る。

30

**【0021】**

上述したように、神経生理学的形質は、健常人は特定の範囲を通常とるが、疾患状態では別の範囲をとり得る神経活動の特徴である。例えば、脳領域内の特定のニューロン・タイプの発火率は、健常人の場合、特定の率であり得るが、疾患の顕著な特徴は、その脳領域内でそのニューロン・タイプについて発火率が上昇することであり得る。最も信頼性の高い方式でその形質が正常範囲に戻ることを標的とする薬剤を選択することが望ましい。

40

**【0022】**

そのような神経生理学的形質は、個人の脳内の全ての単一ユニット(例えば、個々のニューロン、または小さい微小回路、すなわち脳活動の構築ブロック)において同一ではない。例えば、特定の脳領域における特定の細胞タイプの全てのニューロンは、ニューロン独自の状況および環境に依拠して、その形質(例えば異なる発火率)について異なる値を有する。

**【0023】**

任意の形質について、ニューロンの特質を変更することによって形質を調節するいくつかの方式が存在する。イオン・チャンネル特質の様々な組合せに対する変更により、任意の単一のユニットについて、特定の方向に形質を調節することができる。しかしながら、形質

50

を調節する最も効果的な方法は、単一ユニットごとに異なる可能性がある。独自の単一ユニットの集団にわたって形質を調節する最も無駄を省いた方式を理解することで、正常範囲への調節を調整するために患者にとって効果的な薬剤を選択/テーラーメイドする (tailor) ことが容易になる。本発明の1つまたは複数の実施形態は、形質の調節を特定するためにニューロン・モデル・シミュレーションを行うことによって、そのような技術的課題に対処する。

**【0024】**

更に、単一ユニットの特性は、独自の単一ユニットの集団にわたって変動するが、初めは全て個人の遺伝子型に由来しているという点で共通の起源を有する。例えば、特定の型のニューロンは、イオン・チャンネルの特定の相補体が、そのクラスのニューロンの構成員として幅広く機能し、脳における適切な役割を埋めることを必要とする。例えば、ニューロンのタイプは、感覚ニューロン、運動ニューロン、および介在ニューロンを含むことができる。ニューロンの分類は、異なる実施形態において異なり得ることに留意すべきである。遺伝子発現は、これらのイオン・チャンネルがどのように構築され、細胞膜に挿入されるかを制御する。しかしながら、特定の遺伝子の厳密な発現は、イオン・チャンネルのこの相補体を個人間で異なる形で調節し、それによって特定の細胞型を異なる形で調節する。

10

**【0025】**

遺伝子型における差異は、単一ユニットモデルの成分が取ることができる可能なパラメータ値における差異として表すことができる。例えば、特定の細胞型の独自のニューロンは、その細胞型が多岐にわたるイオン・チャンネルの組合せを用いることにより多岐にわたる方式でその機能的役割を果たすのに必要な典型的挙動に合致することができる。所与の遺伝子型について機能的に実行可能な範囲内で単一ユニットを調整するのに用いられることになる特定のパラメータの組合せは、その遺伝子型の神経生理学的形質を変更することを目的とする摂動によって異なる形で影響を受け得る。このため、パラメータ範囲 (遺伝子型) の所与のセット内でアクセス可能なパラメータの組合せを確立することにより、正常形質値の決定を容易にすることができる。本発明の実施形態は、そのような技術的課題に対処し、正常形質値を特定するためにパラメータの組合せを確立することを容易にする。

20

**【0026】**

本発明の実施形態は、特定の遺伝子型を所与として、いずれのパラメータの組合せが、形質のための「正常」範囲を生成することが可能であることを確立するために、形質空間内の混雑度についてのペナルティ項と組み合わせられた誤差値のソフト閾値処理と組み合わせられた進化的アルゴリズム (evolutionary algorithm) を用いる。説明される実施形態は、効率を改善し、この結果、改善された速度で、患者に与えられる薬剤の決定またはテーラーメイドあるいはその両方が行われる。効率性は、通常用いられるグリッド探索よりも効率的なパラメータ探索である、ニューロン・モデルをシミュレートするための進化的アルゴリズム (更に説明される) から得られる。パラメータ探索は、形質範囲の最適な制御について分析するためにモデル・パラメータ・セットのデータベースを提供することによって、特定の患者のために薬剤をテーラーメイドする効率性を更に改善する。それによって、アルゴリズムは、特定の医薬品に対する反応、試行錯誤、または遺伝子情報から直接薬効を予測することを目的とした遺伝子/発現データにわたる機械学習に基づく他のテーラーメイド方法よりも効率性を改善する。また更に、本発明の説明される実施形態は、形質の「正常」範囲を生成するためのパラメータの組合せを決定する信頼性を改善する。信頼性は、最適制御軸に沿ったシミュレーションにおいて、複数のイオン・チャンネルを同時に調整可能であり、それによって形質に対し更なる制御を可能とすることから得られる。

30

40

**【0027】**

また更に、本発明の実施形態は、部分最小二乗回帰 (PLSR) 等の統計的モデル技法を用いて、そのパラメータ・セットを用いてモデルによって生成された、特定された形質値に対しパラメータ・セットを回帰する。したがって、本発明の実施形態は、摂動する場合、遺伝子型のほとんどの単一ユニットにわたって所望の形質値を節約法により (parsimoniously) 変更する特定のイオン・チャンネル・パラメータの組合せを指定する機能調節ユ

50

ニットの特定を容易にする。

【0028】

神経筋シナプスのチャンネル障害は、多種多様な疾病表現型が単一の解剖学的部位において共に機能するチャンネルにおける突然変異の結果としてどのように生じ得るかを示す。脳内では、はるかに多種多様なチャンネルが表現され、特定のチャンネルが果たす役割はその大部分があまり理解されていない。本発明の実施形態は、細胞および神経回路網レベルで多数のチャンネル遺伝子によって行われる寄与を分析することを容易にする。更に、本発明の実施形態は、個々のチャンネル型の活性を、より高い特異性で変更する化合物を特定することを容易にする。

【0029】

例えば、本発明の実施形態は、特定の気分障害についての診断（双眼切り替えタスク）に用いることができる。次に、上記の双極性障害の理論モデルの基礎を成す仮定を用いて、タスク・パフォーマンスに関する情報を遺伝的要因と共に使用して、薬剤の効果を予測し、薬剤投与を決定することができる。このため、本発明の実施形態は、偏りのない手法と組み合わせて患者データ（遺伝子型）を用いて、治療目標を自動的に生成するシミュレーションをパラメータ化することを容易にする。本発明の実施形態は、疾患に關与するシステム、ならびに特定の目標範囲内にシステムを調節して戻すために必要なパラメータのモデル化およびシミュレーションによってこれを行う。遺伝子型情報を用いて、シミュレーション内の特定のパラメータの範囲が制限され、シミュレーションされた機能障害を通常状態に回復させる可能性が最も高いタンパク質または神経伝達物質等、神経生理学的特性の観点で標的を特定するシミュレーション結果に基づいて薬剤/投与量が選択される。したがって、本発明の実施形態は、遺伝子情報に直接依拠して薬剤を探索するのではなく、遺伝子情報を用いて患者のニューロン・モデルの計算モード/シミュレーションを生成および制約し、次にニューロン・モデルを分析して薬剤標的を決定する。

【0030】

図1は、本発明の1つまたは複数の実施形態による例示的なニューロン・モデル・システムを示す。システム100は、数ある構成要素の中でも、遺伝子型分析器110、イオン・チャンネル抽出器120、ニューロン・モデル・シミュレータ130、薬剤テーラー（drug tailor）140、およびデータ・リポジトリ180を含む。データ・リポジトリ180は、イオン・チャンネル・データベース、薬効データベース等の1つまたは複数のデータベースを含む。システム100の1つまたは複数の構成要素が、通信ネットワークを通じて有線方式または無線方式あるいはその両方でデータ・リポジトリと通信する。

【0031】

システム100は、入力として、個人、例えば、薬剤が選択/テーラーメイドされる患者の遺伝子型を受信する。遺伝子型分析器110は、入力を分析し、患者のための特定の単一ユニットモデルを定義する神経細胞膜タンパク質のセットに關係する遺伝子発現推定値を抽出する。遺伝子発現推定値は、患者のためのニューロン・モデルを生成するためのパラメータの範囲を提供する。

【0032】

「遺伝子型」という語は、患者からのゲノムDNAに存在するアレルを指す。ここで、アレルは、特定の部位における核酸配列において存在する特定のヌクレオチドによって定義することができる。「遺伝子型」とは、ヒト集団において変動することが知られている単一の多型部位に存在するヌクレオチドである。入力として受信される「遺伝子型情報」は、対象の遺伝子または遺伝子座の遺伝的構造における変形または変更に関する意図される情報である。遺伝子型情報は、所定のアレルの存否を示すことができる。更に、「対象の遺伝子座」とは、対象の遺伝子、アレルまたは多形であり得る。対象の遺伝子または遺伝子座は、a) 医薬品固有の代謝酵素、b) 医薬品固有のトランスポータ、c) 医薬品固有の受容体、d) 当該医薬品と相互作用する他の薬剤に影響を与える酵素、トランスポータもしくは受容体、またはe) 当該医薬品の活性に影響を与える身体機能、をエンコードする遺伝子を含む。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 3 3 】

更に、システム 1 0 0 は、入力として、患者の対象の治療標的を表す、疾患に関連した形質を受信する。患者の対象の治療目標を表す疾患に関連した形質の例は、線条体の投射ニューロンの基電流を含み、この形質は、正常な対照におけるよりも、ハンチントン病において低い。別の例は、パーキンソン病におけるドーパミン・ニューロン発火率レベルであり、この形質は、ドーパミン・ニューロン喪失を補償するために上昇を必要とする。別の例は、ドーパミン・ニューロンのバースト発火/単一スパイク発火モードであり、この形質は、統合失調症において調節を必要とする。上記は、システム 1 0 0 によって受信される場合がある様々な可能な疾病形質のいくつかの例であることに留意すべきである。個々の遺伝子型から決定される推定パラメータ範囲を用いて、イオン・チャンネル抽出器 1 2 0 は、対象の形質の「正常」範囲内にあるイオン・チャンネルについてイオン・チャンネル・データベースを探索する。1 つまたは複数の例において、イオン・チャンネル抽出器 1 2 0 は、誤差値のソフト閾値処理と、形質空間における混雑度ペナルティとの組合せを用いた進化的アルゴリズムを使用して探索を行う。ここで、「ソフト閾値処理」は、その形質のための形質値の「正常」範囲内の「受容可能な」形質値を生じるものとして特定された任意のイオン・チャンネル・パラメータが、等しく実行可能であると見なされ、このため全てゼロの誤差値を与えられるような誤差カットオフを指す。次に、混雑度ペナルティは、進化的探索を、より混雑度の低い形質空間領域に偏らせ、「正常な」形質値の一様なサンプリングを容易にする。

10

## 【 0 0 3 4 】

ニューロン・モデル・シミュレータ 1 3 0 は、「正常な」形質空間内にあると特定されたイオン・チャンネルを更に分析する。1 つまたは複数の例において、ニューロン・モデル・シミュレータ 1 3 0 は、部分最小二乗回帰 ( P L S R )、2 ゲート超平面法線アルゴリズム ( 2-gate hyperplane normal algorithm )、または特定されたイオン・チャンネルからのパラメータ組合せに対し形質値を回帰させるための任意の他のそのようなアルゴリズムを用いる。例えば、P L S R は、主成分分析 ( P C A ) および多重線形回帰 ( M L R ) からの特徴を組み合わせる主成分回帰に類似した統計的アルゴリズムである。P L S R は、独立変数 ( I V ) のセットから従属変数 ( D V ) のセットを予測する線形回帰モデルを得ることを容易にする。これは、I V および D V を、最適な予測力を有する新たな潜在変数空間に投影することによって達成される。潜在変数は、イオン・チャンネル・コンダクタンス等の観測可能な変数と異なり、観測されないが代わりに他の観測可能値から推測される変数である。

20

30

## 【 0 0 3 5 】

別の例において、2 ゲート超平面法線アルゴリズムが使用される。ここで、形質 ( すなわち、「ゲート」) の少なくとも 2 つの範囲が最適化によって探索され、ゲートのラベルを有するパラメータ・セットが特定される。例えば、1 つのゲートは、「ワイルド型」ラベルを有する可能性があるのに対し、他のゲートは「疾患型」ラベルを有する可能性がある。次に、超平面をパラメータ空間に挿入し、これにより、パラメータ・セットを或るラベルからのものであるかまたは他のラベルからのものとして分類することによる損失を最小限にすることによって、システム 1 0 0 は、ニューロン形質を「ワイルド型」から「疾患型」に変換するのに必要なパラメータ空間を通じた移動を、超平面に対し垂直なベクトルとして表す。超平面は、パラメータ・セットが最適化されたゲートに基づいて超平面がパラメータ・セットを分類し、超平面に対する法線がゲートのうちの 1 つ、例えば「ワイルド型」から導出されたパラメータ・セットの方向を指しているように決定される。1 つまたは複数の例において、超平面は、2 つ ( またはそれ以上 ) のゲートが線形に分離可能である場合、パーセプトロン・アルゴリズム等の技法を用いて決定される。代替的に、またはそれに加えて、2 つのゲートが線形に分離可能でない場合、複数のパーセプトロンを用いることができる。代替的に、またはそれに加えて、1 つまたは複数の例において、サポート・ベクター・マシン・アルゴリズムを用いて超平面を決定することができる。超平面決定アルゴリズムは、1 つまたは複数の例において、人工ニューラル・ネットワークを用いて

40

50

実施することができる。

【 0 0 3 6 】

したがって、ニューロン・モデル・シミュレータは、形質空間内の最大変動量を説明するシステム内のパラメータごとに1つの正規化された係数を用いて再帰係数または法線ベクトル係数のセットを特定する。ニューロン・モデル・シミュレータ 1 3 0 は、標的の単一ユニット内の形質値を変更することができるパラメータの特定の組合せを表す回帰係数のセットを出力する。

【 0 0 3 7 】

したがって、システム 1 0 0 は、係数の比によって示される特定の比において回帰係数によって表されるパラメータを厳密に標的とした治療介入が、患者において形質を所望の方向に変更する最大尤度を有し得るという予測を容易にする。予測は個別化されること、すなわち、予測は異なる患者について異なり得ることに留意すべきである。

10

【 0 0 3 8 】

薬剤テラー 1 4 0 は、患者の遺伝子型に基づいて、パラメータの操作を行う薬剤または薬剤の組合せを決定する。例えば、1つまたは複数の神経形態学的またはチャネル固有の形質に影響を与えるいくつかの薬剤および各薬効に関する情報を含む薬剤データベースが、薬剤テラー 1 4 0 によって、イオン・チャネルの特定されたパラメータに影響を与える、用いられることになる1つまたは複数の薬剤を特定するために探索される。

【 0 0 3 9 】

代替的にまたはそれに加えて、薬剤テラー 1 4 0 は、代替の形質に対する特定の治療薬剤 / 組合せの影響を予測し、治療設計プロセスの標的でなかった代替的な単一ユニット挙動を変更する処置の観点で処置の副作用を予測する。

20

【 0 0 4 0 】

図 2 は、本発明の1つまたは複数の実施形態による例示的なシステム 2 0 0 を示す。システム 2 0 0 は、コンピュータ等の通信装置とすることができる。例えば、システム 2 0 0 は、デスクトップ・コンピュータ、タブレット・コンピュータ、ラップトップ・コンピュータ、スマートフォン等の電話、サーバ・コンピュータ、またはネットワーク 2 6 5 を介して通信する任意の他のデバイスとすることができる。システム 2 0 0 は、電子回路部等のハードウェアを含む。1つまたは複数の例において、システム 1 0 0、またはシステム 1 0 0 の各コンポーネント、あるいはその両方は、システム 2 0 0 によって表すことができる。

30

【 0 0 4 1 】

システム 2 0 0 は、数ある構成要素の中でも、プロセッサ 2 0 5 と、メモリ・コントローラ 2 1 5 に結合されたメモリ 2 1 0 と、ローカル I / O コントローラ 2 3 5 を介して通信可能に結合された周辺デバイスまたは制御デバイス等の1つまたは複数の入力デバイス 2 4 5 または出力デバイス 2 4 0 あるいはその両方とを含む。これらのデバイス 2 4 0 および 2 4 5 は、例えば、バッテリー・センサ、位置センサ（高度計、加速度計、GPS）、インジケータ / 識別灯等を含むことができる。従来のキーボード 2 5 0 およびマウス 2 5 5 等の入力デバイスは、I / O コントローラ 2 3 5 に結合することができる。I / O コントローラ 2 3 5 は、例えば、当該技術分野において既知の1つまたは複数のバスまたは他の有線もしくは無線接続とすることができる。I / O コントローラ 2 3 5 は、通信を可能にするための、コントローラ、バッファ（キャッシュ）、ドライバ、リピータおよび受信機等の、簡潔にするために省かれた追加の要素を有し得る。

40

【 0 0 4 2 】

I / O デバイス 2 4 0、2 4 5 は、入力および出力の双方を通信するデバイス、例えば、ディスクおよびテープ・ストレージ、ネットワーク・インタフェース・カード（NIC）、または（他のファイル、デバイス、システムまたはネットワークにアクセスするための）変調器 / 復調器、無線周波数（RF）または他の送受信機、電話インタフェース、ブリッジ、ルータ等を更に含むことができる。

【 0 0 4 3 】

50

プロセッサ 205 は、ハードウェア命令またはソフトウェア、特にメモリ 210 に記憶されたものを実行するためのハードウェアデバイスである。プロセッサ 205 は、システム 200 に関連付けられたいくつかのプロセッサの中でも、カスタムメイドのまたは市販のプロセッサ、中央処理ユニット (CPU)、補助プロセッサ、半導体ベースのマイクロプロセッサ (マイクロチップまたはチップ・セットの形態をとる)、マクロプロセッサ、または命令を実行するための他のデバイスとすることができる。プロセッサ 205 は、限定ではないが、実行可能命令フェッチを加速する命令キャッシュと、データのフェッチおよび記憶を加速するデータ・キャッシュと、実行可能命令およびデータの双方の仮想アドレス対物理アドレス変換を加速するのに用いられる変換索引バッファ (TLB) とを含むことができるキャッシュ 270 を含む。キャッシュ 270 は、更なるキャッシュレベルの階層 (L1、L2 等) として組織化することができる。

10

#### 【0044】

メモリ 210 は、揮発性メモリ要素 (例えば、DRAM、SRAM、SDRAM 等のランダム・アクセス・メモリ (RAM)) および不揮発性メモリ要素 (例えば、ROM、消去可能プログラマブル読出し専用メモリ (EPROM)、電子的消去可能プログラマブル読出し専用メモリ (EEPROM)、プログラマブル読出し専用メモリ (PROM)、テープ、コンパクト・ディスク読出し専用メモリ (CD-ROM)、ディスク、ディスクレット、カートリッジ、カセット等) のうちの 1 つまたはそれらの組合せを含むことができる。更に、メモリ 210 は、電子、磁気、光または他のタイプの記憶媒体を組み込むことができる。メモリ 210 は分散アーキテクチャを有することができ、ここで、様々な構成要素が互いに離して配置されるが、プロセッサ 205 によってアクセスされ得る。

20

#### 【0045】

メモリ 210 における命令は、1 つまたは複数の別個のプログラムを含むことができ、その各々が、論理機能を実施するための実行可能命令の順序付けされたリストを含む。図 2 の例において、メモリ 210 内の命令は、適切なオペレーティング・システム (OS) 211 を含む。オペレーティング・システム 211 は、本質的に、他のコンピュータ・プログラムの実行を制御することができ、スケジューリング、入出力制御、ファイルおよびデータ管理、メモリ管理、ならびに通信制御および関連サービスを提供する。

#### 【0046】

例えば、プロセッサ 205 に対する命令または他の取り出し可能な情報を含む追加のデータは、ハード・ディスク・ドライブまたはソリッド・ステート・ドライブ等の記憶デバイスとすることができるストレージ 220 に記憶することができる。メモリ 210 またはストレージ 220 に記憶された命令は、プロセッサが本明細書に記載のシステムおよび方法の 1 つまたは複数の態様を実行することを可能にする命令を含むことができる。

30

#### 【0047】

システム 200 は、ユーザ・インタフェースまたはディスプレイ 230 に結合されたディスプレイ・コントローラ 225 を更に含むことができる。いくつかの実施形態では、ディスプレイ 230 は LCD スクリーンとすることができる。他の実施形態では、ディスプレイ 230 は、複数の LED ステータス灯を含むことができる。いくつかの実施形態では、システム 200 は、ネットワーク 265 を結合するためのネットワーク・インタフェース 260 を更に含むことができる。ネットワーク 265 は、ブロードバンド接続を介した、システム 200 と、外部サーバ、クライアント等との間の通信のための IP ベースのネットワークとすることができる。実施形態において、ネットワーク 265 は衛星ネットワークであり得る。ネットワーク 265 は、システム 200 と外部システムとの間でデータを送信および受信する。いくつかの実施形態では、ネットワーク 265 は、サービス・プロバイダによって運営される管理された IP ネットワークとすることができる。ネットワーク 265 は、無線形式で、例えば無線プロトコル、および Wi-Fi、WiMax、衛星、または任意の他のもの等の技術を用いて実施することができる。ネットワーク 265 は、ローカル・エリア・ネットワーク、広域ネットワーク、メトロポリタン・エリア・ネットワーク、インターネット等のパケット交換ネットワーク、または他の類似のタイプのネッ

40

50

トワーク環境とすることもできる。ネットワーク 265 は、固定無線ネットワーク、無線ローカル・エリア・ネットワーク (LAN)、無線広域ネットワーク (WAN)、パーソナル・エリア・ネットワーク (PAN)、仮想プライベート・ネットワーク (VPN)、イントラネットまたは他の適切なネットワーク・システムとすることができ、信号を受信および送信するための機器を含むことができる。

【0048】

図3は、本発明の1つまたは複数の実施形態による、患者のための薬剤組合せを選択する例示的な方法のフローチャートを示す。本方法は、305において、患者ゲノムの少なくとも1つの神経生理学的に関連したコーディング領域の遺伝子型情報を受信すること/これにアクセスすることを含む。例は、イオン・チャンネル・サブユニット遺伝子アレル情報、受容体サブユニット遺伝子アレル情報等を含む。本方法は、310において、アレル情報と関連付けられたイオン・チャンネル・モデル・パラメータ範囲のデータベースにアクセスすることを更に含む。イオン・チャンネル・データベースは、データ・リポジトリ180の一部である。イオン・チャンネル・データベースにアクセスすることは、所定の測定範囲内のパラメータを有するイオン・チャンネルのセットを決定することを含む。1つまたは複数の例において、2つ以上のパラメータ測定値、例えば振動周波数および振幅を用いて、イオン・チャンネルのセットを選択することができる。

10

【0049】

動作は、患者のために選択される1つまたは複数の薬剤によって標的とされる表現型基準に関連したニューロン・モデルのための1つまたは複数の測定範囲を構成することを含む。例えば、表現型基準は、ニューロンのための振動周波数、振動振幅等とすることができ、分析されている形質を含む。1つまたは複数の例において、測定範囲の複数のセットを用いて「ゲート」を作成することができることに留意すべきである。1つまたは複数の例において、測定範囲はユーザによって入力することができる。

20

【0050】

本方法は、320において、ソフト・マックス混雑度ペナルティを用いた集団ベースの進化的探索を実行することを更に含み、探索は、患者遺伝子型の測定範囲によって制約される表現型測定空間において特定されたイオン・チャンネル集団内で行われる。330において、探索によって特定される、結果として得られるイオン・チャンネルを用いて、患者の現在所望される可能性が高いニューロン状態に対する表現型基準を生成するニューロン・モデルを得る。このため、本発明の1つまたは複数の実施形態は、ニューロン・モデルにおけるイオン・チャンネル・パラメータを得るための進化的アルゴリズム探索を用いて、形質を生成し、ソフト・マックス閾値処理を用いた集団ベースの探索を更に適用して、薬剤テラーメイドのためのニューロン・モデルを生成する。1つまたは複数の例において、ニューロン・モデルは、ニューラル組織モデルおよび脳回路モデルとして更に構成され、これらの複合モデルから更なる最適化および表現型基準が抽出される。

30

【0051】

図4は、本発明の1つまたは複数の実施形態による、そのようなパラメータ探索中に標的とされる形質のペアの例示的なプロットを示す。示される例示的なシナリオにおいて、探索される形質は、黒質緻密部ドーパミン・ニューロンの振動振幅および周波数である。散布図410において、2つの形質の異なる値を有するイオン・チャンネルが、イオン・チャンネル・データベースからプロットされる(ブロック310に対応する)。長方形415は、探索判断基準を満たすことができるイオン・チャンネルを示す。これは例えば、誤差値がゼロであり、選択が混雑度ペナルティによって駆動される「正常」範囲を表す振動振幅および周波数等のニューロン形質を生成するイオン・チャンネルである。更に、散布図420は、長方形415によって示されるイオン・チャンネル内から探索および選択されるイオン・チャンネルを示す。この例において、混雑度ペナルティは、ヒストグラム423および427によって示されるように、この形質空間において概ね一様に新たなモデルが生成されることにつながるモデルを現在の生成が含むように展開にバイアスをかけた。図4におけるプロットは例示的なものであり、他の例では、異なるプロットを生成することができ、

40

50

更に異なる形質値、異なる測定範囲を用いることができることに留意すべきである。

【0052】

フローチャートの参照に戻ると、方法は、340において、PLSRを用いること等によって、ニューロン・モデルを分析し、患者について分析されている形質に影響を与えるニューロン・モデルのパラメータである成分を特定することを更に含む。分析は、形質に対する各成分の寄与に従ってランク付けされたイオン・チャンネル・パラメータにわたって患者の表現型を所望の「正常」状態およびそれらの係数に変換することが可能な成分を特定する。例えば、細胞外 $K^+$ 、 $Na^+$ および $Ca^{2+}$ イオンは全て、ニューロンの残りの膜電位に影響を与える可能性があり、更に、NALCNは、UNC79およびUNC80と関連して、ニューロンにおける基本 $Na^+$ 漏れコンダクタンスに寄与する。このため、1つまたは複数のイオン・チャンネルの組合せは、特定の形質に寄与することができる。行われる分析は、イオン・チャンネルの部分集団によって特定される「正常」測定値に影響を与えるパラメータを特定する(長方形415)。

10

【0053】

図5は、本発明の1つまたは複数の実施形態による、図4に表されるニューロン・モデルに対し行われるPLSRの結果を示す例示的なプロットを示す。形質の「正常な」組合せを生成する全てのパラメータ・セットは、それらの形質値に対し回帰される。これは、パラメータ空間内の逸脱が形質に影響を与えることがどのように予測されるかを示す、形質ごとの係数のセットを与える。プロット510および515は、図4に示す振幅および周波数形質のための例示的な係数ベクトルを示す。これらの係数ベクトルは、周波数および振幅の形質を制御するために治療によって調節されるべき、現実のニューロンにおける細胞内パラメータの厳密な組合せに関する予測を表す。更に、プロット520および525は、図の上部に示される成分を予測するために各ニューロン・モデルの正規化されたパラメータ値を振幅または周波数のいずれかと乗算することによって計算される、予測形質値を示す。双方のプロットが、モデルの同じセットを示すが、予測形質値は直交し、これらの2つの形質の独立制御が可能であること、および薬剤が、1つの形質または他の形質を独立して制御する役割を果たすパラメータ係数の1つのセットまたは他のセットを標的とされ得ることを示す。

20

【0054】

フローチャートの参照に戻ると、方法は、350において、分析によって特定される係数の完全なセットを標的とすることが可能であることに基づいて、患者について選択されることになる1つまたは複数の薬剤をランク付けし、グループ化することを更に含む。方法は、360において、ランク付けされた薬剤のリストを出力することを更に含む。出力は、薬剤のグループ化も含むことができ、ここで、グループ化により、合わせてパラメータに、ひいては形質に影響を与える薬剤の組合せが提供される。

30

【0055】

1つまたは複数の例において、特定された係数に少なくとも部分的に基づいて患者のための薬剤を選択することは、薬剤データベースにアクセスして、特定された成分に関連付けられたイオン・チャンネルを変更する薬剤を特定することを含む。例えば、特定された係数が、疼痛シグナル伝達に必要な感覚神経活動電位の発生および伝搬において主要な役割を果たす、電位依存性ナトリウム( $Nav1$ )チャンネルのためのものである場合、特定される薬剤は、伝導ブロックを通じて完全な疼痛緩和もたらす、ノボカイン等の非サブタイプ選択的ナトリウム・チャンネル阻害剤の局所適用を含むことができる。

40

【0056】

したがって、本発明は、シミュレーションのパラメータ化のための遺伝子型情報の利用を容易にし、個人に対する異なる摂動の効果の予測を可能にする。本発明は更に、アレル情報から細胞内パラメータ制限のセットを確立することを容易にする。更に、本発明は、確立された表現型に直接頼るのではなく、薬剤の所望の効果を表す電気生理学的形質値を標的とするシミュレーションに頼る、薬剤/投与量選択プロセスを容易にする。本発明の1つまたは複数の実施形態において、患者を表すニューロン・システムの挙動の特徴を制御

50

するために薬剤によって変更されるべきそのシステムの要素を導出するために回帰が用いられる。

【0057】

換言すれば、本発明は、脳内等、特定の組織において形質を変更するための治療候補として事前に選択された特定の試験化合物をシミュレーションにかけることを容易にする。シミュレーションは、薬剤がその組織において影響を与え得る受容体の部分占有率を変えながら、薬剤の有効性を予測する。このため、本発明の実施形態は、ロバストな形質変更を生成するように調節することができるシミュレートされたシステムの要素の観点で、薬剤に適した標的の予測を容易にする。

【0058】

本発明は、遺伝子型によって制約された機械的シミュレーションを用いて個人の表現型を最初にモデル化し、次に、自動化パラメータ感度分析を行って、ニューロン・モデルを疾患状態から正常状態に遷移させるためのパラメータ空間内の回復ベクトルを確立することによって、ニューロン・モデルのコンピュータ生成を容易にする。これを用いて、既知の薬剤標的を回復ベクトルと比較する別の方法を通じて、薬剤または薬剤の組合せ「カクテル」を選択することができる。

【0059】

本発明は、いかなる特定の神経生理学モデルにも特異的なものではないことに留意すべきである。黒質緻密部ドーパミン・ニューロンのモデルが図(図4および図5)において例として用いられるが、本発明は、任意のドーパミン・ニューロン・モデル、および神経生理学機能不全において暗に意味された任意の脳領域からの任意のニューロン・タイプの以前に公開されたモデルに同様に適用することができる。用いられる特定の神経生理学モデルは、医薬品によって対処されることが意図された課題および問題に依拠する。更に、生成されるニューロン・モデルは、複数のイオン・チャンネル、例えば、10個のイオン・チャンネル、15個のイオン・チャンネルを含むことができ、数千および数百万のそのようなニューロン・モデルが分析され、患者のための薬剤投与の組合せが特定される。このため、本明細書に記載のシステムは、大量のデータを効率的に分析し、コンピュータ技術に対する改善、特に、個人化された薬剤特定システムを提供する。

【0060】

本発明の1つまたは複数の実施形態は、臨床的に有益な表現型変更の予測に基づいて、既知の生理学的標的を有する少なくとも1つの薬剤の少なくとも1つの投与を含む薬剤の組合せを選択するための方法を含む。方法は、薬剤標的の組合せを表すために生理学的成分モデルのパラメータの変更を列挙することを含む。更に、方法は、生理学的成分モデルからの入力を、ニューロン細胞モデルのシミュレーションに提供し、少なくとも1つの追加の生理学的成分モデル入力を受信することを含む。更に、方法は、生理学的成分モデルのパラメータを変動させる集団ベースの進化的探索アルゴリズムによって制御されるニューロン細胞モデルの複数のシミュレーションから、或る範囲の観測される表現型を生じるモデルを生成することを含む。方法は、臨床的に有益な表現型変更に対しモデル・パラメータ・セットの部分最小二乗回帰を用いてパラメータ・変更成分の係数を特定することによって、ニューロン細胞モデルにおける、少なくとも2つの生理学的成分モデルに対するパラメータ変更の組み合わせられた効果を分析することを更に含む。係数の特定のために、他のアルゴリズムも用いることができる。方法は、有利な表現型変更にも最も相関付けられたパラメータ変更の係数に対する、少なくとも2つの生理学的成分モデルのパラメータの予測薬剤標的変更のベクトル射影を最大にすることに基づいて、薬剤の組合せを選択することを更に含む。

【0061】

更に、本発明の1つまたは複数の実施形態は、臨床的に有益な表現型変更の予測に基づいて、既知の生理学的標的を有する少なくとも1つの薬剤の少なくとも1つの投与を含む薬剤組合せを選択するためのシステムを含む。システムは、薬剤標的組合せを表す生理学的成分モデルのパラメータにおける変更の探索可能なデータベースを含む。システムは、生

10

20

30

40

50

理学的成分モデルをシミュレーションし、モデルからの入力、および少なくとも1つの追加の生理学的成分モデルをニューロン細胞モデルに提供するためのシミュレーション・ソフトウェアも含む。更に、システムは、生理学的成分モデルのパラメータを変動させて集団ベースの進化的探索アルゴリズムによって制御されるニューロン細胞モデルの複数のシミュレーションから或る範囲の観測される表現型を生成するように、モデルを繰り返し計算するためのシミュレーションハードウェアを含む。更に、システムにおける分析ソフトウェアは、臨床的に有益な表現型の変更に対し、モデル・パラメータ・セットの部分最小二乗回帰を用いてパラメータ変更成分の係数を特定することによって、ニューロン細胞モデルにおける、少なくとも2つの生理学的成分モデルに対するパラメータ変更の組み合わせられた効果を特定する。更に、システムは、部分最小二乗回帰を計算し、有益な表現型の変更に最も相関付けられたパラメータ変更の係数に対する少なくとも2つの生理学的成分モデルのパラメータにおける予測薬剤標的変更のベクトル投射をスコアリングし、スコアに基づいて薬剤標的の組合せをランク付けするためのランク付けハードウェアを含む。

10

#### 【0062】

1つまたは複数の例において、ニューロン細胞モデルは、ニューロン組織シミュレーションへの入力に寄与し、ニューロン組織シミュレーションの基準は、或る範囲の観測される表現型および有益な臨床的変更に対応する。代替的に、またはそれに加えて、1つまたは複数の例において、ニューロン細胞モデルは、脳モデル・シミュレーションへの入力に寄与し、脳モデル・シミュレーションの基準は、或る範囲の観測される表現型および有益な臨床的変更に対応する。

20

#### 【0063】

本発明は、任意の可能な技術的詳細レベルの統合における、システム、方法、またはコンピュータ・プログラム製品、あるいはその組合せであってよい。コンピュータ・プログラム製品は、プロセッサに本発明の態様を実行させるためのコンピュータ可読プログラム命令を有するコンピュータ可読記憶媒体を含むことができる。

#### 【0064】

コンピュータ可読記憶媒体は、命令実行デバイスによる使用のために命令を保持し記憶することができる有形のデバイスとすることができる。コンピュータ可読記憶媒体は、例えば、限定ではないが、電子記憶デバイス、磁気記憶デバイス、光記憶デバイス、電磁記憶デバイス、半導体記憶デバイス、またはこれらの任意の適切な組合せであり得る。コンピュータ可読記憶媒体のより具体的な例の非網羅的なリストは、ポータブル・コンピュータ・ディスク、ハード・ディスク、ランダム・アクセス・メモリ(RAM)、読出専用メモリ(ROM)、消去可能プログラマブル読出専用メモリ(EPROMまたはフラッシュ・メモリ)、スタティック・ランダム・アクセス・メモリ(SRAM)、ポータブル・コンパクト・ディスク読出専用メモリ(CD-ROM)、デジタル多用途ディスク(DVD)、メモリ・スティック、フロッピー・ディスク、パンチ・カード等の機械的に符号化されたデバイス、または命令が記録された溝の隆起構造、および上記の任意の適切な組合せを含む。本明細書で使用されるコンピュータ可読記憶媒体は、電波もしくは他の自由に伝播する電磁波、導波管もしくは他の伝送媒体を伝播する電磁波(例えば、光ファイバ・ケーブルを通過する光パルス)、または、ワイヤを介して送信される電気信号等の一時的な信号自体であると解釈されるべきではない。

30

40

#### 【0065】

本明細書に記載のコンピュータ可読プログラム命令は、コンピュータ可読記憶媒体から、それぞれのコンピューティング/処理デバイスへ、または、例えばインターネット、ローカル・エリア・ネットワーク、広域ネットワーク、もしくはワイヤレスネットワーク、あるいはその組合せのようなネットワークを介して、外部コンピュータまたは外部記憶デバイスへダウンロードされ得る。ネットワークは、銅伝送ケーブル、光伝送ファイバ、ワイヤレス伝送、ルータ、ファイアウォール、スイッチ、ゲートウェイ・コンピュータ、またはエッジ・サーバ、あるいはその組合せを備え得る。各コンピューティング/処理デバイス内のネットワーク・アダプタ・カードまたはネットワーク・インタフェースは、ネット

50

ワークからコンピュータ可読プログラム命令を受信し、コンピュータ可読プログラム命令を、それぞれのコンピューティング/処理デバイス内のコンピュータ可読記憶媒体に記憶するために転送する。

【0066】

本発明の動作を実行するためのコンピュータ可読プログラム命令は、アセンブラ命令、命令セット・アーキテクチャ（ISA）命令、機械命令、機械依存命令、マイクロコード、ファームウェア命令、状態設定データ、集積回路用の構成データ、または、Smalltalk（R）、C++等のようなオブジェクト指向プログラミング言語、および「C」プログラミング言語もしくは類似のプログラミング言語等の手続型プログラミング言語を含む、1つまたは複数のプログラミング言語の任意の組合せで記述されたソース・コードまたはオブジェクト・コードのいずれかであり得る。コンピュータ可読プログラム命令は、完全にユーザのコンピュータ上、部分的にユーザのコンピュータ上、独立型ソフトウェア・パッケージとして、部分的にユーザのコンピュータ上および部分的にリモート・コンピュータ上で、または全体的にリモート・コンピュータもしくはサーバ上で実行することができる。後者のシナリオでは、リモート・コンピュータは、ローカル・エリア・ネットワーク（LAN）もしくは広域ネットワーク（WAN）を含む任意のタイプのネットワークを介してユーザのコンピュータに接続することができるか、または（例えば、インターネット・サービス・プロバイダを使用してインターネットを通じて）外部コンピュータに接続することができる。いくつかの実施形態では、例えばプログラマブル・ロジック回路、フィールド・プログラマブル・ゲート・アレイ（FPGA）、またはプログラマブル・ロジック・アレイ（PLA）を含む電子回路は、本発明の態様を実行するために、電子回路を個人化するためにコンピュータ可読プログラム命令の状態情報を利用することによってコンピュータ可読プログラム命令を実行し得る。

10

20

【0067】

本発明の態様は、本明細書において、本発明の実施形態に従って、方法、装置（システム）、およびコンピュータ・プログラム製品のフローチャート図またはブロック図あるいはその両方を参照して説明される。フローチャート図またはブロック図あるいはその両方の各ブロック、ならびにフローチャート図またはブロック図あるいはその両方におけるブロックの組合せが、コンピュータ可読プログラム命令によって実装され得ることが理解されるであろう。

30

【0068】

これらのコンピュータ可読プログラム命令は、コンピュータまたはその他のプログラマブル・データ処理装置のプロセッサを介して実行される命令が、フローチャートまたはブロック図あるいはその両方の1つまたは複数のブロックに指定される機能/動作を実施する手段を作り出すように、汎用コンピュータ、専用コンピュータ、または他のプログラマブル・データ処理装置のプロセッサに提供してマシンを製造することができる。これらのコンピュータ可読プログラム命令は、命令が記憶されたコンピュータ可読記憶媒体がフローチャートまたはブロック図あるいはその両方の1つまたは複数のブロックに指定される機能/動作の態様を実施する命令を含んでいる製造品を備えるように、コンピュータ、プログラマブル・データ処理装置、または他のデバイス、あるいはその組合せに特定の方式で機能するように指示することができるコンピュータ可読記憶媒体に記憶することもできる。

40

【0069】

これらのコンピュータ可読プログラム命令は、コンピュータまたは他のプログラマブル・データ処理装置のプロセッサを介して実行される命令が、フローチャートまたはブロック図あるいはその両方の1つまたは複数のブロックに指定される機能/動作を実施する手段を作り出すように、汎用コンピュータ、専用コンピュータ、または他のプログラマブル・データ処理装置のプロセッサに提供されてマシンを作り出すものであってよい。これらのコンピュータ可読プログラム命令は、命令が記憶されたコンピュータ可読記憶媒体がフローチャートまたはブロック図あるいはその両方の1つまたは複数のブロックに指定される機能/動作の態様を実施する命令を含んでいる製造品を備えるように、コンピュータ可読

50

記憶媒体に記憶され、コンピュータ、プログラマブル・データ処理装置、または他のデバイス、あるいはその組合せに特定の方式で機能するように指示することができるものであってもよい。

【0070】

コンピュータ可読プログラム命令は、コンピュータ上、他のプログラマブル装置上、または他のデバイス上で実行される命令が、フローチャートまたはブロック図あるいはその両方の1つまたは複数のブロックに指定される機能/動作を実施するように、コンピュータ実装プロセスを生成するために、コンピュータ、他のプログラマブル・データ処理装置、または他のデバイス上にロードされ、コンピュータ、他のプログラマブル装置、または他のデバイス上で一連の動作可能なステップを実行させるものであってもよい。

10

【0071】

図中のフローチャートおよびブロック図は、本発明の様々な実施形態によるシステム、方法、およびコンピュータ・プログラム製品の可能な実施のアーキテクチャ、機能、および動作を例示している。これに関して、フローチャートまたはブロック図における各ブロックは、指定された論理機能を実施するための1つまたは複数の実行可能命令を含むモジュール、セグメント、または命令の一部を表し得る。いくつかの代替的な実装形態では、ブロックに示されている機能は、図に示されている順序とは異なる順序で生じ得る。例えば、連続して図示されている2つのブロックは、実際には、実質的に同時に実行されてもよく、または関連する機能に応じて、場合によっては逆の順序で実行されてもよい。ブロック図、またはフローチャート図、あるいはその両方の各ブロック、およびブロック図、またはフローチャート図、あるいはその両方におけるブロックの組合せは、指定された機能または動作を実行する専用ハードウェア・ベースのシステムによって実施され得るか、または、専用ハードウェアとコンピュータ命令との組合せを実行し得ることに留意されたい。

20

【0072】

第2のアクションは、第2のアクションが第1のアクションの結果として直接生じるか、または間接的に生じるかに関わらず、第1のアクションに「応じて」生じると言われる場合がある。第2のアクションは、第1のアクションよりも実質的に遅い時間に生じる場合があるが、依然として第1のアクションに応じたものであり得る。同様に、第2のアクションは、第1のアクションと第2のアクションとの間に介在するアクションが行われる場合であっても、また、介在するアクションのうちの1つまたは複数が直接第2のアクションの実行を引き起こす場合であっても、第1のアクションに応じて生じると言われ得る。例えば、第1のアクションがフラグをセットし、第3のアクションが、フラグがセットされているときはいつでも第2のアクションを後に始動させる場合、第2のアクションは第1のアクションに応じたものであり得る。

30

【0073】

表記の使用を明確にし、これを公衆に提供するために、「< A >、< B >、...および< N >のうち少なくとも1つ」、または「< A >、< B >、...< N >のうち少なくとも1つまたはそれらの組合せ」、または「< A >、< B >、...または< N >、あるいはその組合せ」は、最も広い意味で解釈されるものとし、別段の明確な主張がない限り、上記または下記の任意の他の暗に意味される定義に置き換わり、A、B、...およびNを含む群から選択された1つまたは複数の要素を意味する。換言すれば、このフレーズは、任意の1つの要素を単独で含むか、1つの要素を他の要素のうちの1つまたは複数と組み合わせて含む、要素A、B、...またはNのうちの1つまたは複数の任意の組合せを意味し、これには、列挙されていない追加の要素を組み合わせて含むこともできる。

40

【0074】

本明細書において例示した命令を実行する任意のモジュール、ユニット、構成要素、サーバ、コンピュータ、端末またはデバイスは、コンピュータ可読媒体、例えば記憶媒体、コンピュータ記憶媒体、またはデータ記憶装置（取り外し可能または取り外し不可能、あるいはその両方）、例えば磁気ディスク、光ディスクまたはテープを含むことができ、また

50

そうでない場合は、それらにアクセスすることができることも理解されよう。コンピュータ記憶媒体は、コンピュータ可読命令、データ構造、プログラム・モジュールまたは他のデータ等の情報の記憶のための任意の方法または技術において実現される揮発性および不揮発性、取り外し可能および取り外し不可能な媒体を含み得る。そのようなコンピュータ記憶媒体は、デバイスの一部であり得るか、またはデバイスにアクセス可能もしくは接続可能であり得る。本明細書に記載の任意のアプリケーションまたはモジュールは、このようなコンピュータ可読媒体に記憶可能であるか、またそうでない場合には保持可能であるコンピュータ可読 / 実行可能命令を用いて実現することができる。

【 0 0 7 5 】

本発明の様々な実施形態の説明は、例示の目的で提示されているが、網羅的であることも、開示された実施形態に限定されることも意図されていない。記載された実施形態の範囲を逸脱することなく、多くの変更および変形が当業者にとって明らかとなる。本明細書で使用された用語は、実施形態の原理、実際の適用、または市場で見られる技術を超える技術的改良を最も適切に説明するため、または他の当業者が本明細書に記載された実施形態を理解できるようにするために選択されている。

10

20

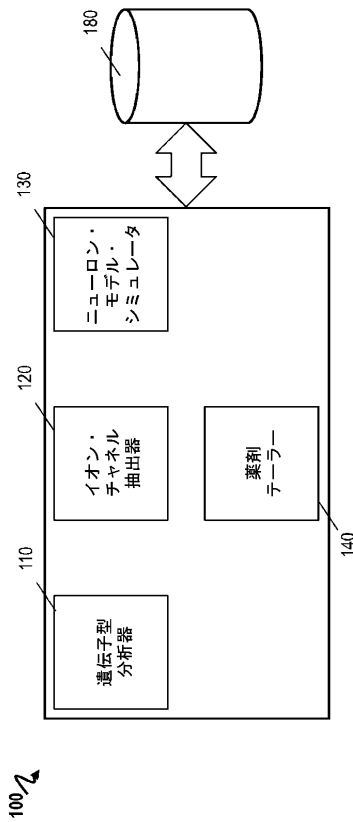
30

40

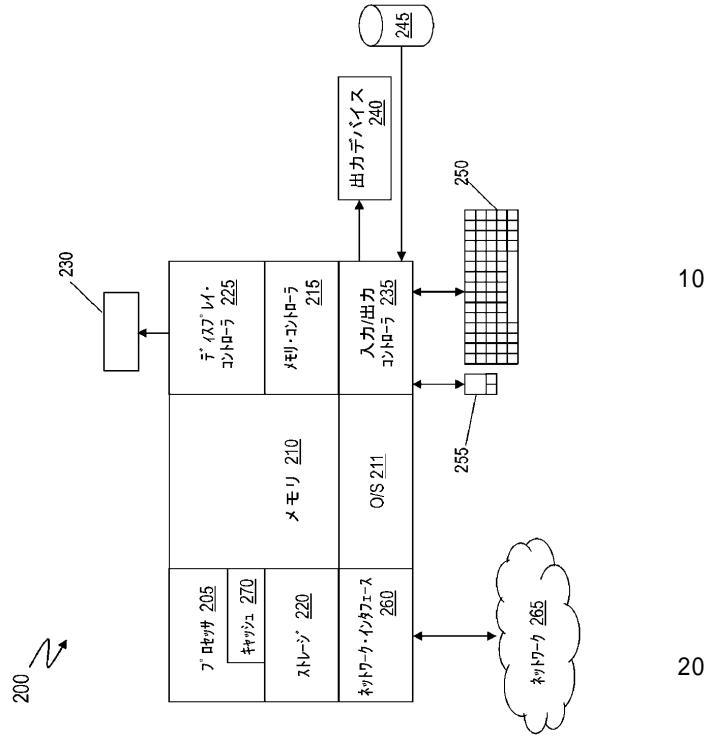
50

【図面】

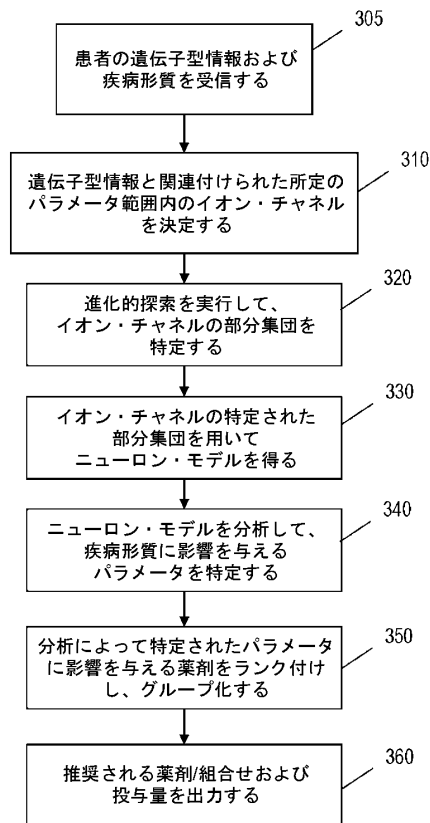
【図 1】



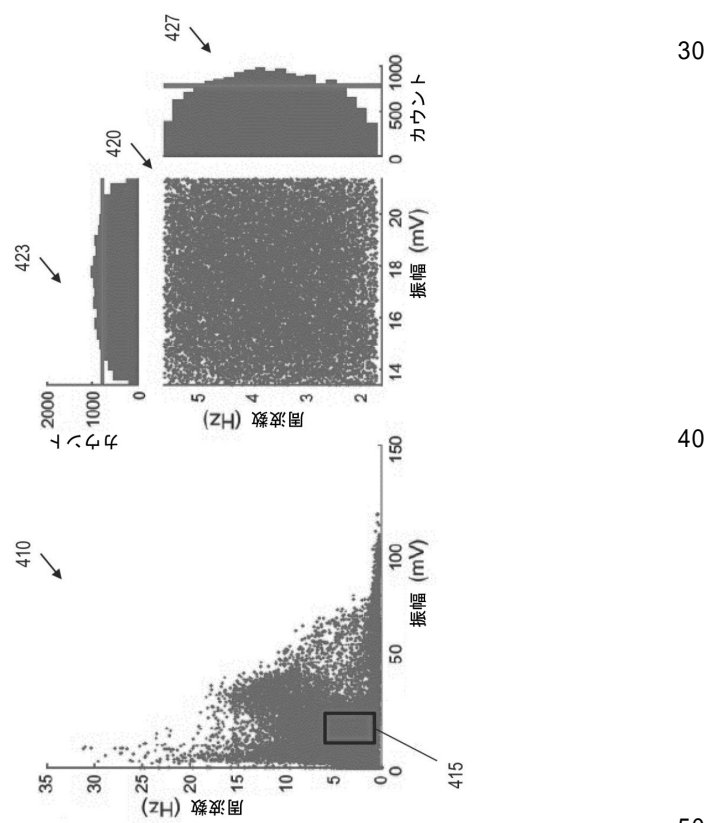
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

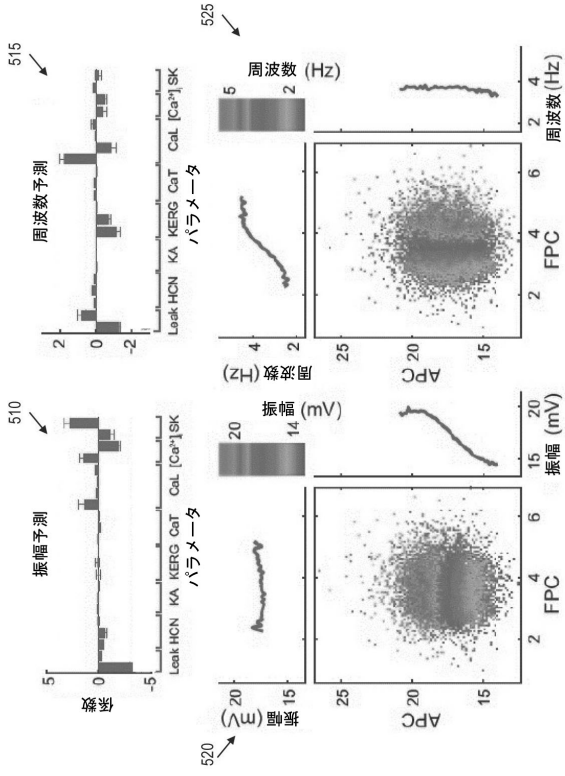
20

30

40

50

【図 5】



10

20

30

40

50

---

フロントページの続き

- (72)発明者 ルンベル、ティム  
アメリカ合衆国10598 ニューヨーク州ヨークタウン・ハイツ キッチャワン・ロード1101
- (72)発明者 コズロスキ、ジェイムス  
アメリカ合衆国10598 ニューヨーク州ヨークタウン・ハイツ キッチャワン・ロード1101
- 審査官 吉田 誠
- (56)参考文献 特表2016-517556(JP,A)  
特開2000-37370(JP,A)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)  
G16H 10/00 - 80/00  
G16B 5/00 - 5/30