

복합처방 약물 부작용 예측 기술 개발

- 약물 간 상호작용으로 인한 부작용 예측 인공지능 모델



▲ 왼쪽부터 김은영 학생(제1저자), 남호정 교수

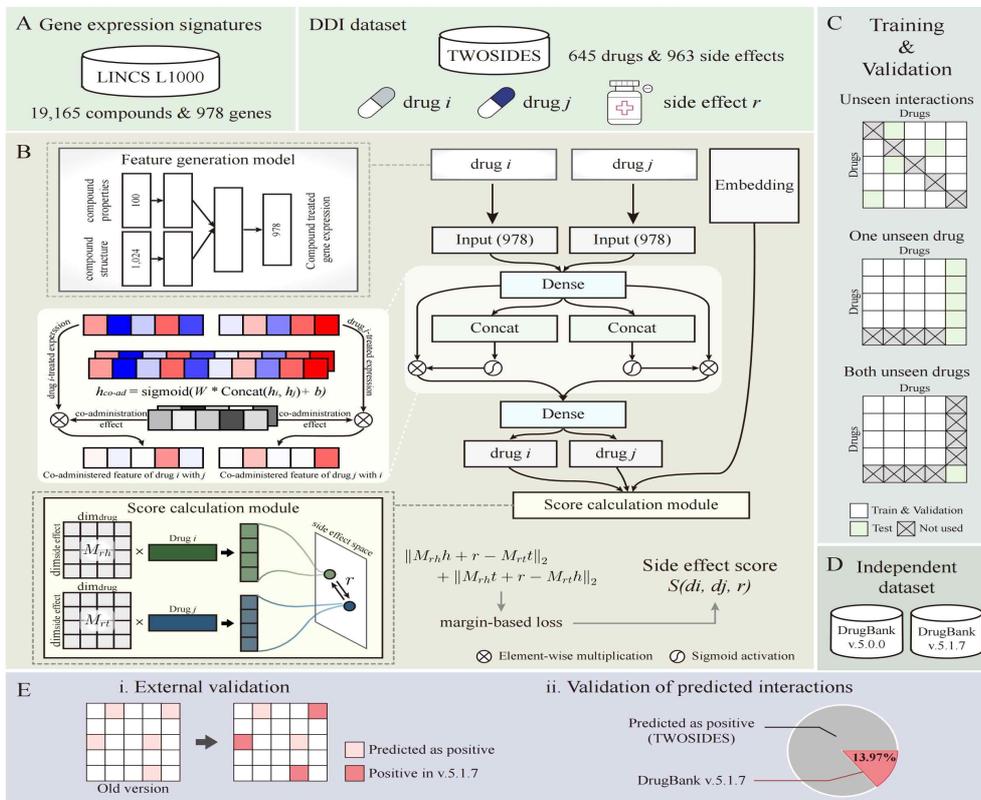
빠른 치료효과를 위해 여러 약물을 함께 처방받아 복용하는 경우는 매우 흔하다. 약물들의 상호작용에 따른 약물 간 간섭이 서로 많은 영향을 준다면 부작용이 발생할 가능성이 높아지기 때문에 신중할 필요가 있다.

지스트(광주과학기술원, 총장 김기선) 전기전자컴퓨터공학부 남호정 교수 연구팀은 유전자 발현 데이터 기반 약물 간 상호작용으로 인한 부작용을 예측(DeSIDE-DDI: Interpretable prediction of drug-drug interactions using drug-induced gene expressions)하는 인공지능 기술을 개발했다고 밝혔다.

복합처방의 주요 대상이 환자와 고령층임을 고려할 때 약물-약물 상호작용에 따른 부작용을 사전에 예측하는 것은 매우 중요하나 신약 개발 단계에서 관찰되는 빈도가 낮아 부작용을 사전에 알아내기 어렵다는 문제가 있다.

이러한 문제를 해결하기 위해 컴퓨터를 활용한 다양한 부작용 예측 모델들이 개발되어 왔으나 신약 개발 단계의 새로운 약물과 시판중인 약물 사이의 부작용 예측에는 적용할 수 없으며, 또한 부작용이 발생하는 원인 기작을 해석해주기 어렵다는 한계가 있다.

연구팀은 약물 처리 유전자 발현데이터를 기반으로 약물-약물 상호작용을 예측하는 DeSIDE-DDI 인공지능 모델을 개발했다. 기존 관련 연구들과 비교하여 높은 예측 정확도를 보이며, 약물 간 상호작용과 관련된 유전자를 제시해 줄 수 있어 부작용 발생 원리를 해석 가능하게 해준다는 강점이 있다.



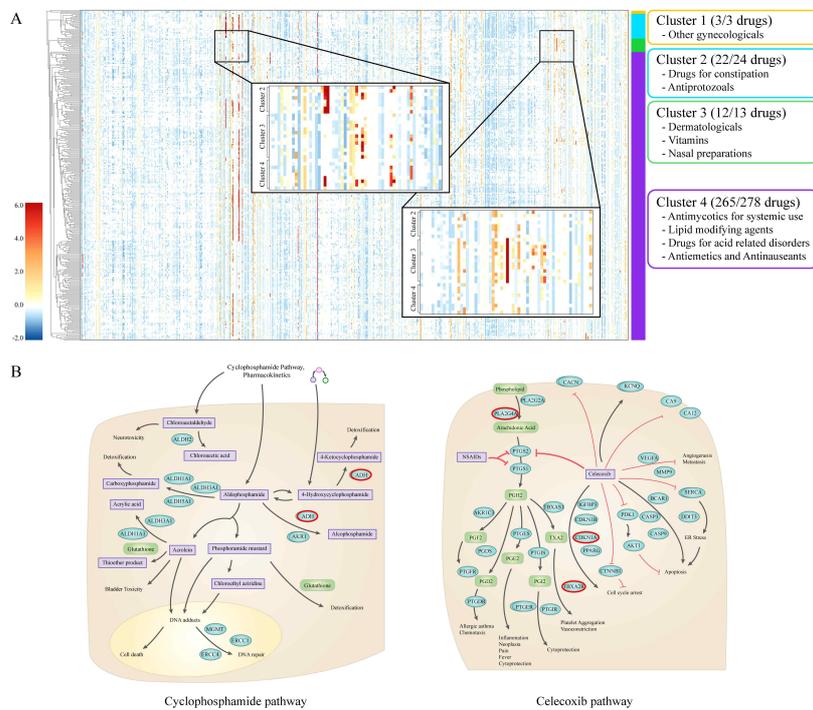
▲ DeSIDE-DDI 모델 개요. 모델에 사용된 데이터, 모델의 상세 구조, 평가 및 분석 방법을 종합적으로 보여주고 있다.

이번 연구는 약물 개발 단계 중에 있는 다양한 화합물들에 대한 부작용을 예측하기 위한 약물 처리 유전자 발현데이터를 생성하는 모델과 이를 사용하여 약물-약물 상호작용을 예측하는 모델로 구성되어 있다.

유전자 발현데이터 생성 모델은 약물의 구조 및 속성 정보로부터 세포가 약물에 노출되었을 때 유전자 발현데이터를 예측하는 모델로 이를 통해 실제 실험정보가 없는 약물도 부작용 예측을 가능하게 해준다.

이렇게 생성된 데이터를 사용하여 약물 간 상호작용 예측을 진행하며, 인공지능 모델 내에서는 동시 복용 현상을 모방하기 위한 GLU(Gated Linear Unit) 신경망 유닛을 사용하고 결과적으로 주요 유전자 추출도 가능케 한다. 최종적으로 구성 요소(entity; 약물)와 관계(relationship; 부작용)들을 저차원 벡터 공간으로 전환하여 해당 약물 쌍의 부작용 여부를 예측한다.

학습된 DeSIDE-DDI 모델은 높은 예측 성능을 보였으며, 신규 약물에 대한 상호작용 예측에도 활용 가능하며 사용한 유전자 발현데이터의 가중치 분석으로 관련성이 높은 유전자를 확인할 수 있다는 특징을 갖고 있다.



▲ A. 다른 약물과의 조합으로 인한 유전자발현의 차이 B. 해당 약물의 pathway 상에서 확인된 DeSIDE-DDI가 예측한 주요 유전자 (red). 모델의 GLU가 동시 복용 정보 반영 및 주요 유전자에 가중치를 부여하는 것을 확인할 수 있다.

남호정 교수는 "본 연구성과는 복합약물 처방에 따른 부작용을 사전 예측함으로써 약물 안정성 모니터링 시스템으로 활용 가능한 중요한 연구"라고 밝혔으며, 제1저자로 참여한 김은영 학생은 "상호작용으로 인한 부작용 발생 시 해당 메커니즘을 설명해주어 신약개발 단계에서의 안정성 검증에 기여할 수 있다"고 말했다.

지스트 남호정 교수팀이 수행한 이번 연구는 '설명가능 인공지능 기반 약물 후보의 독성 및 부작용 예측 시스템 개발'(한국연구재단 중견연구자지원사업), '사업단 실험 데이터 통합 및 적용을 통한 가상인체 약물반응 분석시스템 개발'(과학기술정보통신부 유전자동의보감사업) 사업의 지원을 받아 수행되었으며, 'Journal of Cheminformatics'에 2022년 3월 4일 온라인 게재되었다.

논문의 주요 내용

1. 논문명, 저자정보

- 저널명 : Journal of Cheminformatics IF 5.514 (20년 기준)
- 논문명 : DeSIDE-DDI: Interpretable prediction of drug-drug interactions using drug-induced gene expressions.
- 저자 정보 : 김은영 (제1저자, 전기전자컴퓨터공학부), 남호정 (교신저자, 전기전자컴퓨터공학부, AI대학원)

용어 설명

1. 약물-약물 상호작용

- 두 개 이상의 약물을 동시 복용할 때 상호작용으로 인해 서로의 약효에 영향을 미칠 수 있으며, 포괄적으로는 시너지 효과부터 길항작용까지 의미하나 주로 부정적 효과를 의미한다.

2. Gated Linear Unit (GLU)

- sigmoid activation을 거쳐 element-wise 곱을 하는 방법으로 정보의 흐름 제어를 할 수 있다. 0과 1 사이의 값으로 나오고 이전 layer에 곱해짐으로써 가중치의 기능과 함께 다음 layer로 넘어갈 정보를 조절한다.

3. Translating embedding

- entity와 relation으로 구성된 지식 그래프에서 구성 요소를 관계 정보의 공간으로 embedding 방법으로 다양한 기법이 있다. 방향성이 있는 그래프에서 관계 정보를 (head, relation, tail)로 표현하며 head와 relation을 표현하는 벡터의 합이 tail에 근사하도록 scoring 함수를 정의한다.