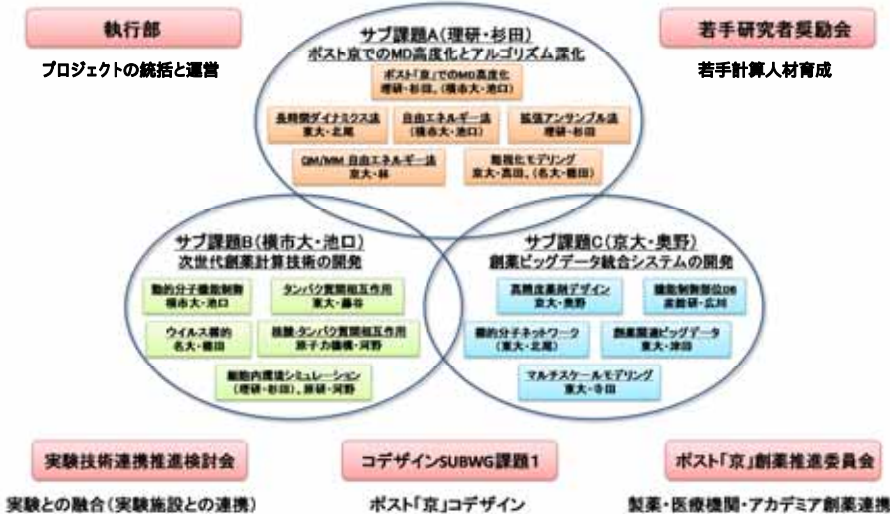


2020年始動 ポスト「京」 重点課題1(創薬応用)

生体分子システムの機能制御による革新的創薬基盤の構築
【代表機関】理化学研究所・生命システム研究センター
(課題責任者:奥野恭史)



ポスト「京」による次世代計算創薬の展望

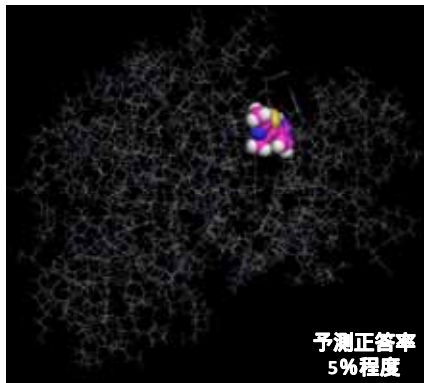
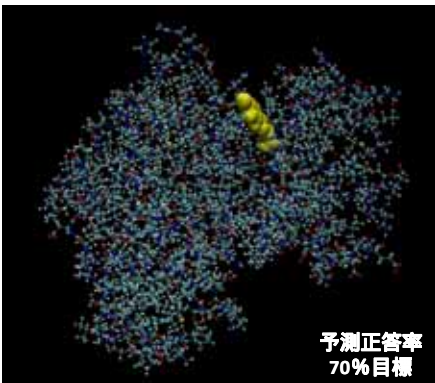
京都大学 医学研究科
理化学研究所 QBiC/AICS
先端医療振興財団 先端医療センター研究所
奥野 恭史

シミュレーション創薬: 結合親和性予測「MP-CAFE法」

アンサンブルシミュレーションによって、
正確かつ頑強にタンパク質と化合物の結合の強さ(結合自由エネルギー)を求める。

「京」による結合シミュレーション(MP-CAFE)

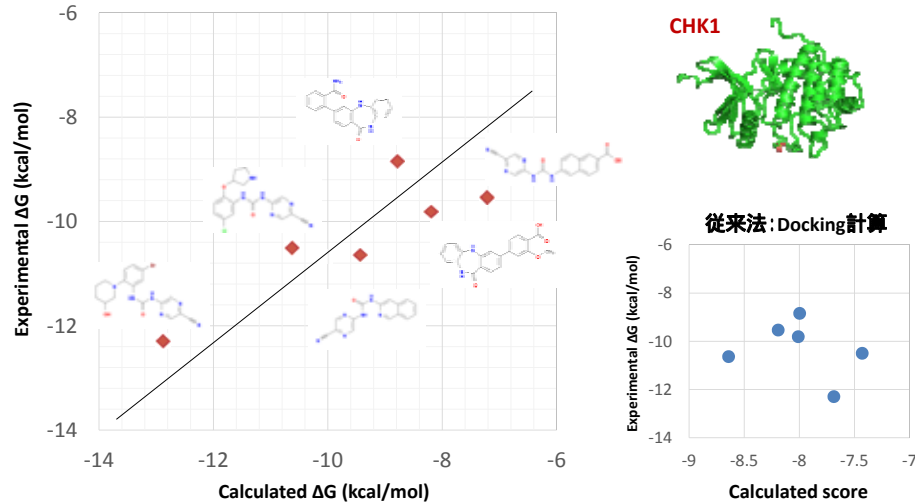
従来型の結合シミュレーション(Docking)



結合の強さを正確かつ頑強に計算をするには、分子の動きや溶媒(水分子)も含めた長時間シミュレーションを必要であるが、これまでは計算機パワーの問題で非現実だった。

CHK1: MP-CAFE法による予測と実験結果比較

150個の化合物についてタンパクとの結合の強さを計算するのに、
通常の汎用機では20年かかるところが、「京」をフルに利用したら1週間程度で計算が可能



今年度より参画6社が社内テーマに適用

パーソナルゲノム情報から分子シミュレーションへ

パーソナルゲノム情報



薬理ゲノミクス
京大病院がんセンター

個別化薬剤治療

個人個人の遺伝子タイプから
薬剤反応性や副作用危険性を
判定する。

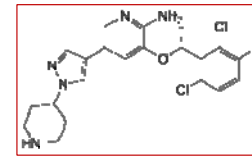
既報のガイドライン・研究実績
に基づいて、遺伝子タイプによ
る最適な薬剤を選択。

- がん患者の場合、がん細胞の変異により抗がん剤の薬剤耐性が生じる
- 遺伝子タイプと薬剤反応性の分子メカニズムは十分理解されていない

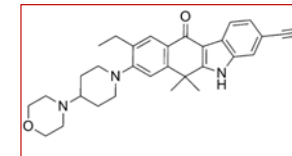


非小細胞肺癌治療薬の薬剤耐性

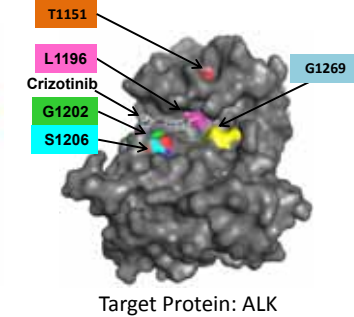
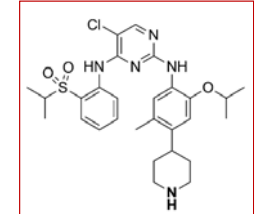
Crizotinib



Alectinib

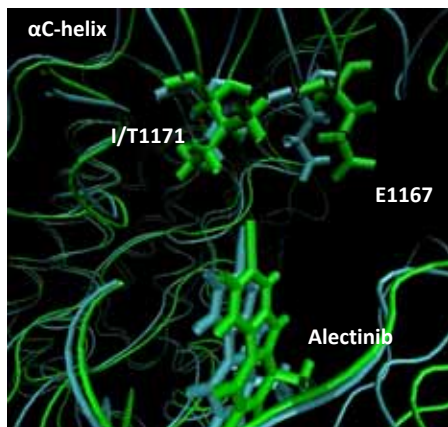


Ceritinib

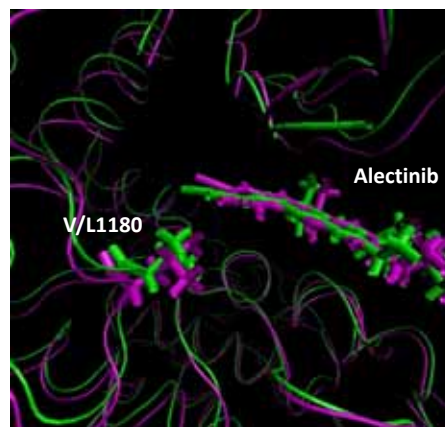


スパコン「京」によるAlectinibとALKタンパクとの分子シミュレーション

Wild type vs I1171T mutant

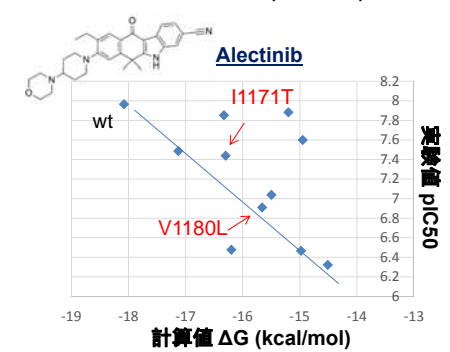
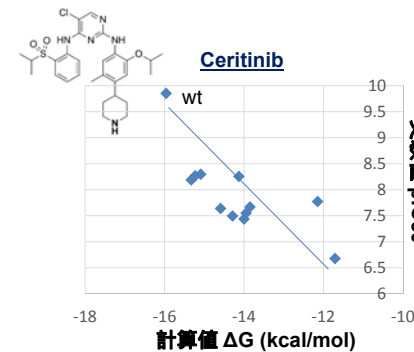
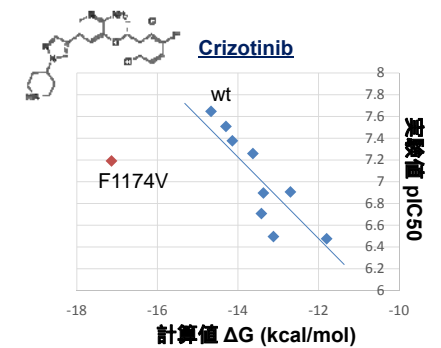
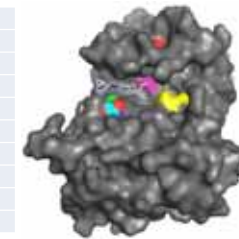


Wild type vs V1180L mutant

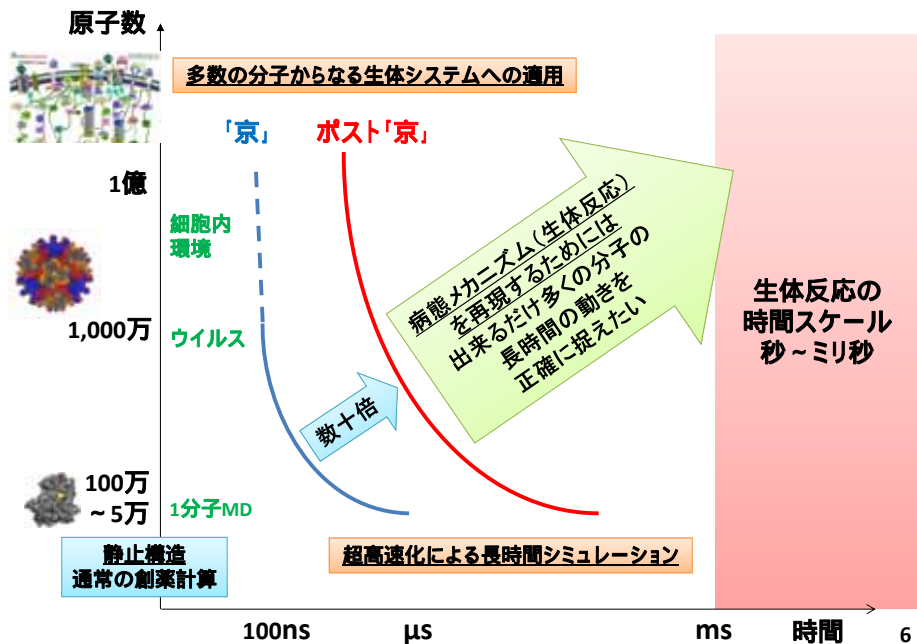


結合自由エネルギー値(計算値)と ALK活性阻害値(実験値)との比較

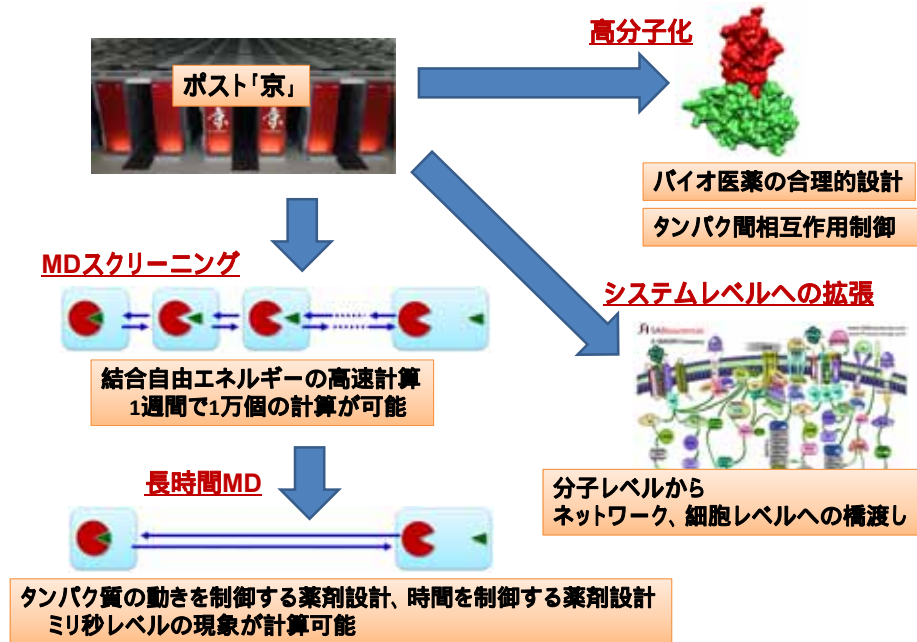
wild
I1171T
F1174I
F1174V
V1180L
V1185L
L1196M
L1198F
G1202R
G1269A



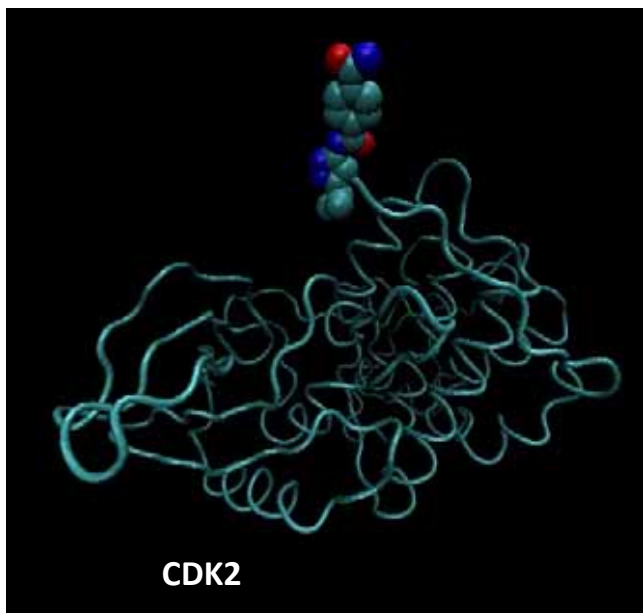
「京」からポスト「京」へ：重点課題1のミッション



「京」からポスト「京」へ：生命科学・創薬の質的变化

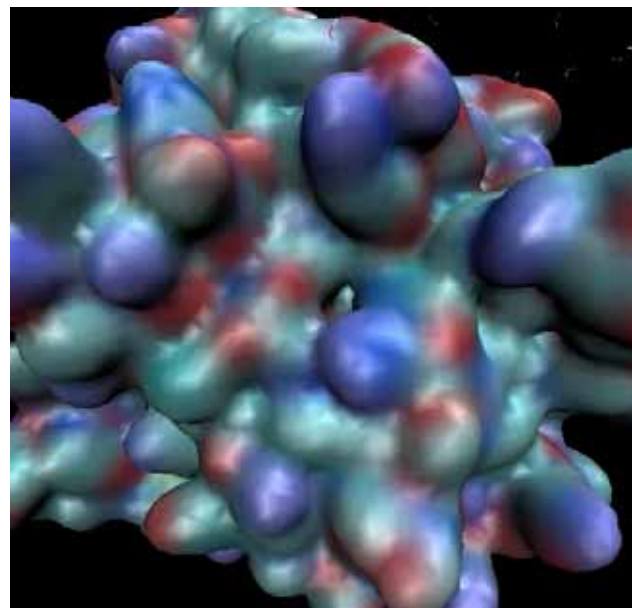


ポスト「京」で目指す創薬シミュレーションの例



× n化合物

ポスト「京」で目指す長時間MD(結合ポケットの出現)

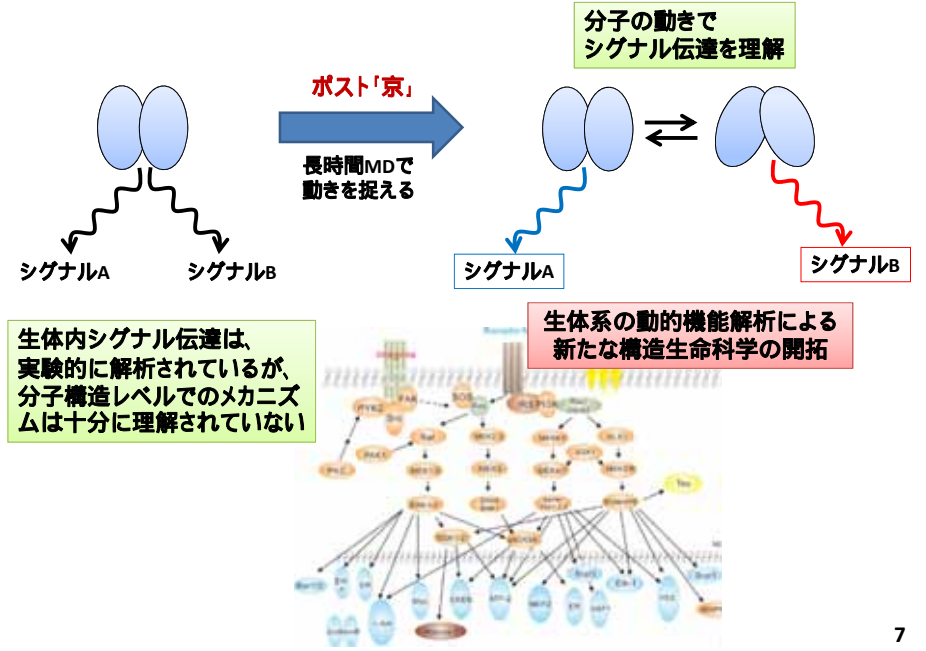


ポスト「京」で目指す 大規模生体分子系シミュレーションの例

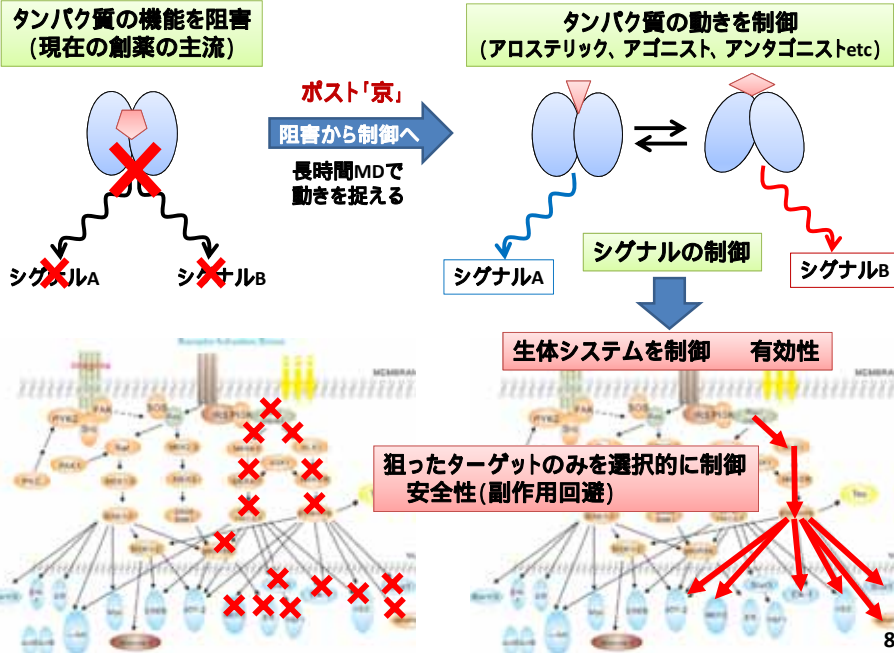


HPCI 戦略プログラム分野1より

薬のつくり方を革新する：ポスト「京」で目指す有効かつ安全な薬

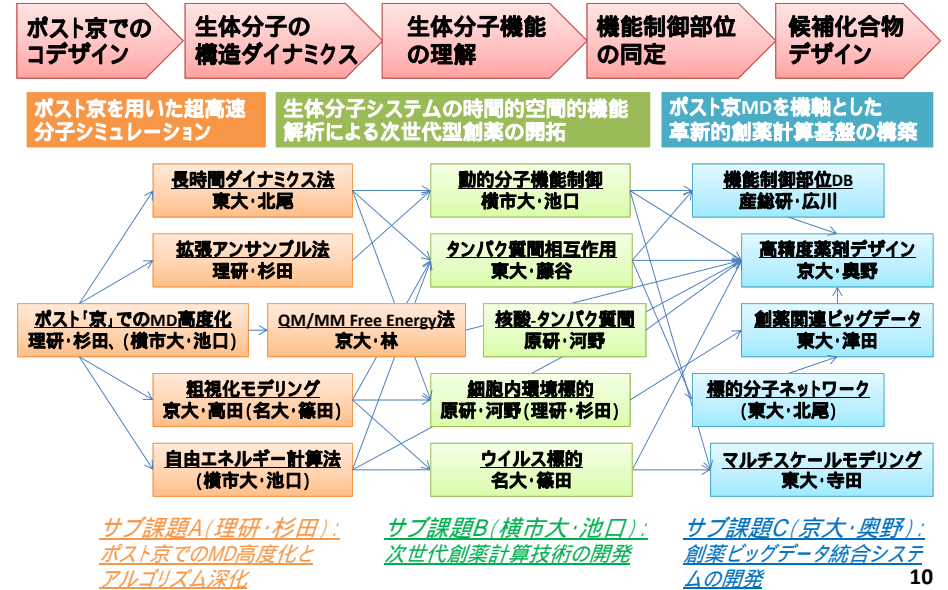


薬のつくり方を革新する：ポスト「京」で目指す有効かつ安全な薬



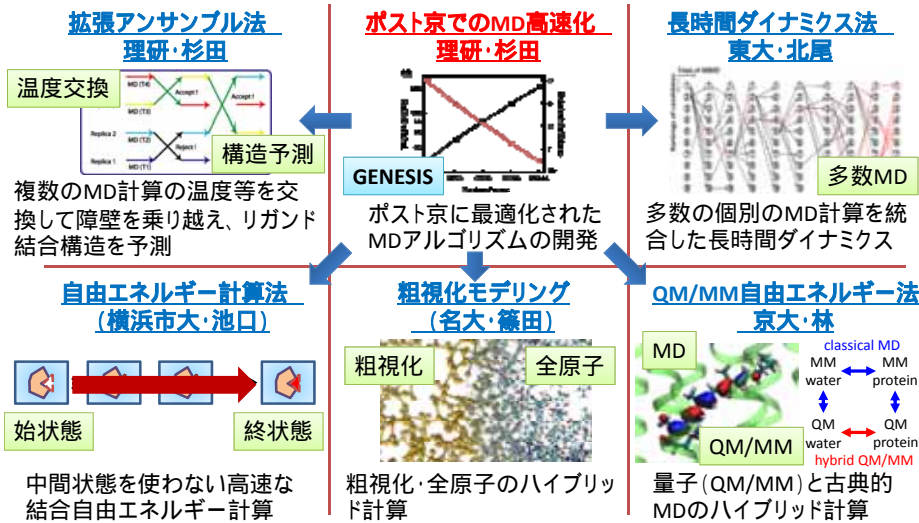
ポスト「京」のパワーを創薬に直結する研究体制

創薬は総合力が勝負。総合力で世界(Anton)に勝つ！



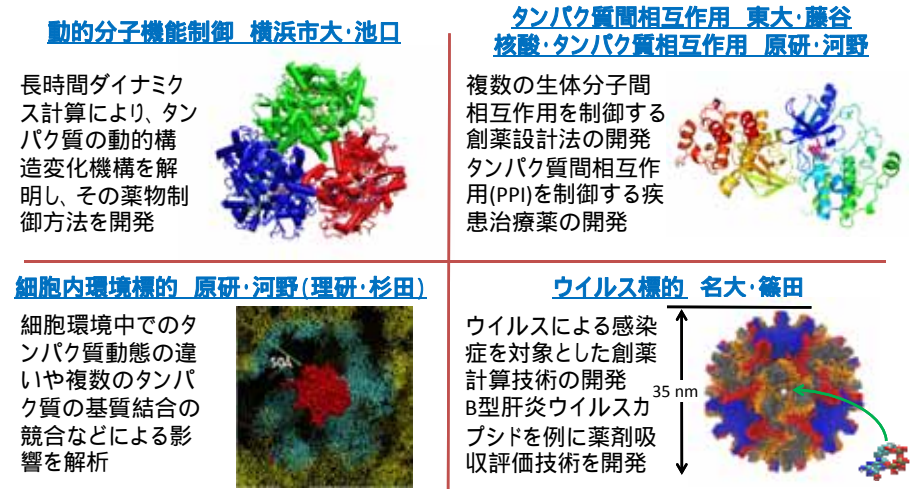
サブ課題A: ポスト京でのMD高度化とアルゴリズム深化

コデザインによって分子動力学計算 (MD計算) を超高速化するとともに、高精度かつ超高速の創薬計算基盤を実現する新しい方法論開発を行う。



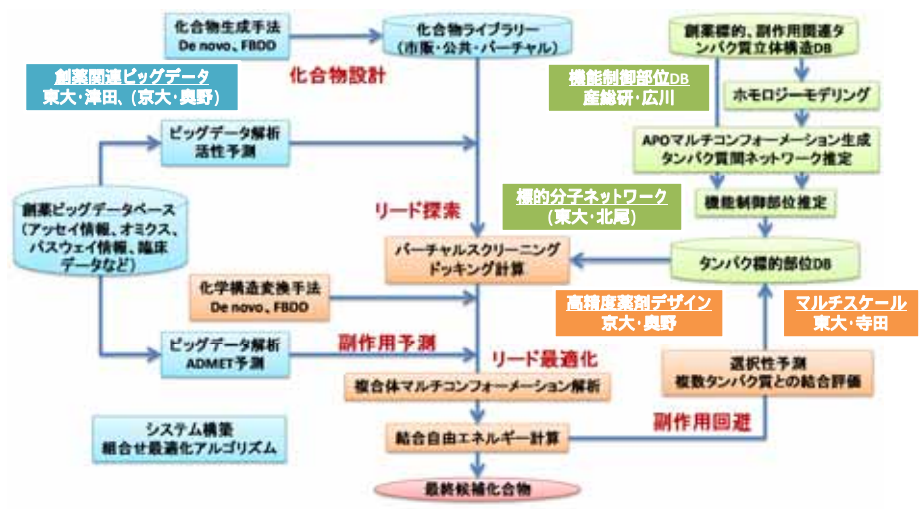
サブ課題B: 次世代創薬計算技術の開発

生体分子システムの動的な機能発現や、巨大な生体分子システムの機能解析に資する新たな計算生命科学を開拓することで、次世代の創薬アプローチを切り拓く計算技術の開発を目指す。

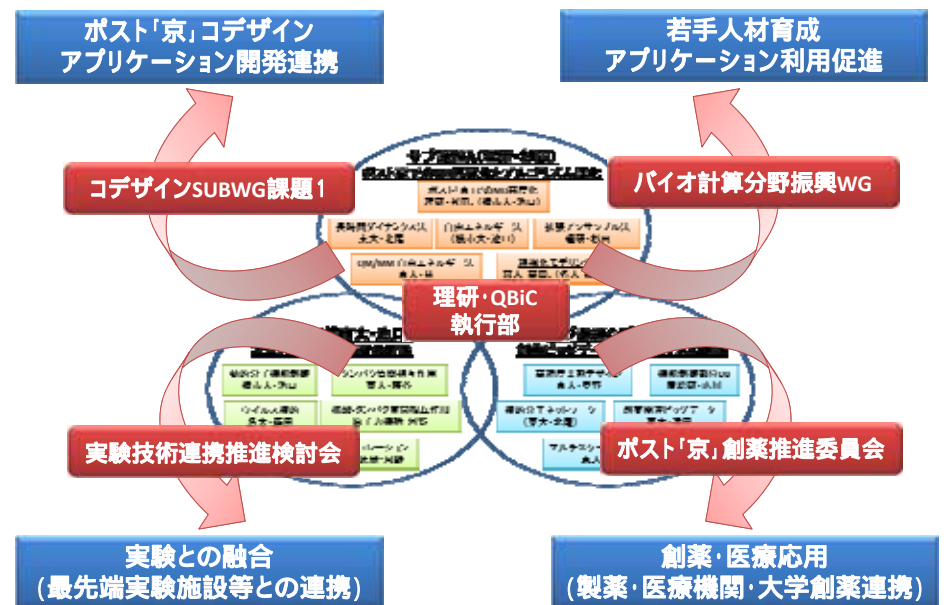


サブ課題C: 創薬ビッグデータ統合システムの開発

サブ課題AとBで開発されたMD計算ソフトおよび創薬計算手法を、創薬計算フローにそって連結した統合システムを開発し、製薬会社が現場利用できる創薬計算基盤を構築する。



外部機関、研究者との協力体制



実験との融合: 実験施設等との連携

ポスト「京」による大規模、超高速分子シミュレーションと先端実験技術との融合による新たな生命科学の開拓

理研・放射光科学総合センター
SPring 8, SACLA

理研・CLST(白水部門長、仁田先生)
電子顕微鏡等

東工大・生命理工(村上教授)他
X線構造解析

横市大(佐藤教授)
X線溶液散乱

横市大(高橋教授)、他
NMR

東大・工(津本教授)
熱力学量測定

学習院大(西坂教授)
一分子測定

京大(白川教授)、首都大東京(伊藤教授)、理研(木川先生)
In cell NMR

京大・薬(石濱教授)
質量分析・プロテオミクス

岐阜大(桑田教授)
標的分子ネットワーク



24

協力体制: 産業界全体を盛り上げるオープンイノベーション

バイオグリッドセンター関西(製薬コンソ: 製薬関連会社22社、IT会社2社)
上記以外の製薬会社(個別対応)
創業統合システムの共同開発、各社創業テーマへの計算手法の適用

先端医療振興財団・クラスター推進センター
統合システムの現場実装と利用体制の構築

日本医療研究開発機構(AMED)・創業支援戦略部
創業支援ネットワークでの連携

スーパーコンピューティング技術産業応用協議会
他分野(製薬業界以外)とのソフトウェア開発連携



製薬企業(22社): アスピオファーマ、杏林製薬、エーザイ、小野薬品工業、科研製薬、キッセイ薬品工業、参天製薬、塩野義製薬、大日本住友製薬、田辺三菱製薬、日本新薬、千寿製薬、大正製薬、帝人ファーマ、東レ、日産化学工業、マルホ、持田製薬、アステラス製薬、日本たばこ産業、MeijiSeikaファルマ、カネカ
IT企業(2社): 京都コンステラ・テクノロジーズ、三井情報

22

創薬・医療応用: アカデミア創薬・医療機関との連携

現時点で共同研究が確定しているターゲット疾患(治療薬が不十分な疾患は赤字)
随時、アカデミア、製薬会社と個別共同研究を実施する予定

京大・医(足立教授、上久保准教授)
造血管悪性腫瘍・固形がん **エピジェネティック抗がん剤**

東大・先端研(児玉教授、浜窪教授)
大腸がん、甲状腺がん、**肺がん** 抗がん剤

京大病院・腎臓内科(柳田教授)
腎疾患治療薬

先端医療振興財団(鍋島センター長・星先生)
腎疾患治療薬、アルツハイマー治療薬

阪大・薬(土井教授)
高脂血症治療薬

名大・医(石川教授)
B型肝炎 抗ウイルス薬

名市大・医(田中教授)
B型肝炎 抗ウイルス薬

京大病院・がんセンター(武藤教授)
ゲノム個別化薬物治療

神大・工(近藤教授、荒木准教授)
抗体医薬デザイン

がん研究会(片山先生)
がん薬剤耐性

国立がんセンター(河野先生)
がん薬剤耐性

東京医歯大・難病疾患研(石川教授)
疾患治療標的探索

23

アプリケーション開発連携

国内外のトップ計算科学研究者との連携によるポスト「京」創業技術開発の加速化

理研・計算科学研究機構
ポスト「京」コデザイン

UT-Heart研究所(重点課題2 久田先生、杉浦先生)
UT-Heartとの連携



JST・CREST(ビッグデータ応用)
創業ビッグデータ解析手法の開発連携

理研・AICS(今村先生)
数値解析法

名古屋大・理(岡本教授)
拡張アンサンブル法

阪大・基礎工(松林教授)
自由エネルギー計算法

日本医科大(藤崎准教授)
構造変化過程の計算法

阪大・蛋白研(神谷准教授)
タンパク質間相互作用予測

阪大・蛋白研(中川教授)
ウイルスカプシド構造モデリング

ミシガン州立大(Michael Feig教授)
細胞内環境モデリング

香港科技大(Xuhui Huang教授)
マルコフ状態モデル

25

ポスト「京」創薬による健康長寿社会の発展

医薬産業の活性化による日本経済の牽引

- 開発コストの大幅な削減(1つの薬剤当り200億円の削減)
- バイオ医薬から低分子創薬への移行により医療費軽減

治療が不十分な疾病の画期的新薬の創出

- がん、認知症、精神疾患、ウイルス感染症、希少疾患等に有効な薬剤開発
- 個人の遺伝子型を考慮したオーダーメイド治療薬

開発プロセスの効率化による開発費の低減

薬のつくり方の革新による新規創薬ターゲットの創出

Wet実験の代替

- 高精度な分子間相互作用予測
- 大規模な化合物とタンパク質の組合せへの適用

新規創薬ターゲットの創出

- タンパク質の動的機能制御
- タンパク質間相互作用の制御
- 遺伝子タイプを考慮した分子設計
- 巨大な生体分子システムへの適用

ポスト「京」によるMDの高度化

Acknowledgements

- Post-K, Priority issues program
- CREST “Big Data Applications”
- Mitsui Knowledge Industry Co. Ltd.
- Chugai Pharmaceutical Co. Ltd.
- COE program from Kobe and Hyogo
- The KBDD Consortium
- RIKEN Adv. Inst. Comput. Sci.
- Res. Org. for Info. Sci. Tech (RIST)
- Foundation Biomed. Res. Innov.
- Osaka Univ. Cybermedia Center
- Biogrid Center Kansai

Special thanks

Kyoto University Grad. Sch. Medicine

- Prof. Manabu Muto,
- Assoc. Prof. Shigemi Matsumoto
- Assoc. Prof. Masashi Kanai
- All the members of Okuno Labo.

Japn. Foudation for Cancer Res.

- Dr. Ryohei Katayama

RIKEN / AICS

- Dr. Makoto Taiji
- Dr. Mitsugu Araki
- Kei Taneishi

All the members of Priority Issue 1

Foundation Biomed. Res. Innov.

- Dr. Tasuku Honjyo
- Dr. Yoichi Nabeshima
- Dr. Hiroaki Iwata
- Dr. Atsuto Fujita

All the members of KBDD Consortium