

「京」を利用した新しい創薬プロセスの可能性

2013年9月9日

HPCI戦略プログラム 分野1 課題2

東京大学先端科学技術研究センター

山下雄史



要点

- 私たちの研究グループは、化合物(薬の候補)とタンパク質との結合強度の高精度計算を薬づくりのプロセスに導入する試みをおこなっている。
- がん治療のための標的タンパク質に対して、医薬品の候補化合物を選ぶ応用研究をスタートさせている。
- 昨年度下半期で、300化合物を計算することができた。これは、普通のパソコンをフル稼働させても600年以上かかる量の計算である。
- この経験は、「京」の強力な計算力がこの新しい薬づくりプロセスを実行可能にするものであることを示している。

目次

1. 自己紹介
2. 背景
3. 研究の目的
4. 研究の内容
5. 波及効果と将来へのビジョン
6. まとめ

自己紹介

■ 藤谷秀章(分野1課題2代表者)

■ 経歴

- 1985年5月 東京大学理学系研究科博士課程単位取得中退
- 1985年5月 富士通研究所入社
- 1995年4月 英国オックスフォード大学招聘研究員
- 2004年1月 米国スタンフォード大学客員研究員
- 2010年4月 東京大学先端科学技術研究センター特任教授

■ 山下雄史

■ 経歴

- 2004年3月 京都大学大学院理学研究科博士課程修了
- 2004年4月 東京大学大学院総合文化研究科博士研究員
- 2007年4月 米国ユタ大学博士研究員
- 2010年4月 米国シカゴ大学博士研究員
- 2011年1月 東京大学先端科学技術研究センター特任准教授

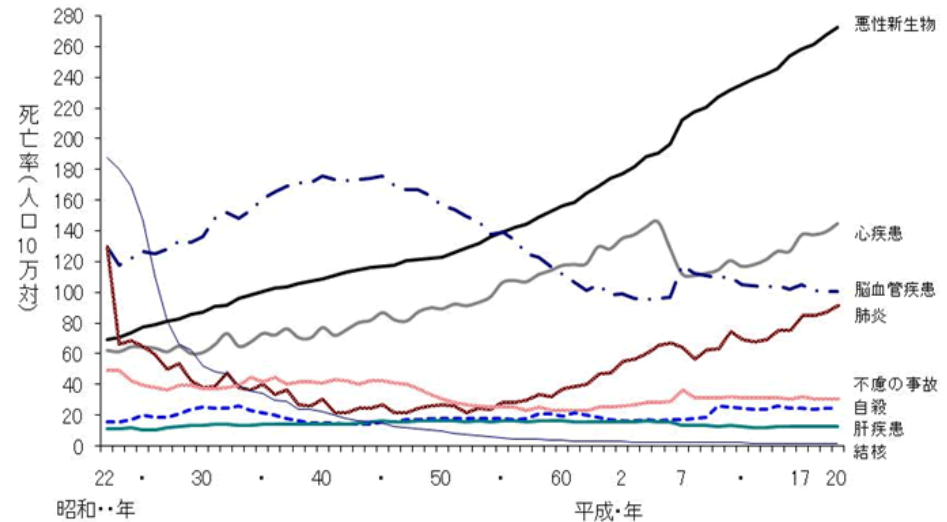
■ これまでの研究・興味;

- 物理学的な観点から化学現象や生物現象を考える。
- 化学現象や生物現象に含まれる物理の問題を考える。
- 分野の間の橋渡しに興味。最近は、基礎的な生命科学と応用的な創薬の橋渡しに重点を置いて研究を進めている。

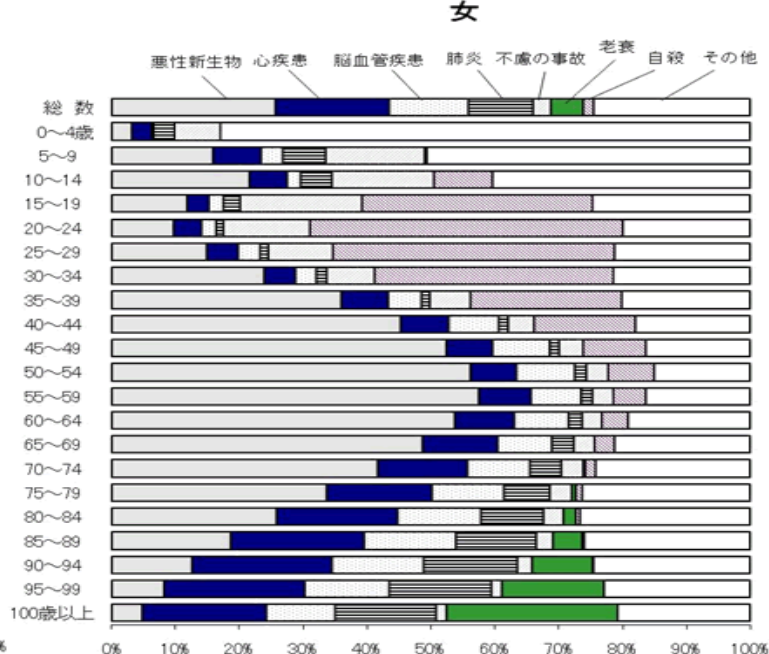
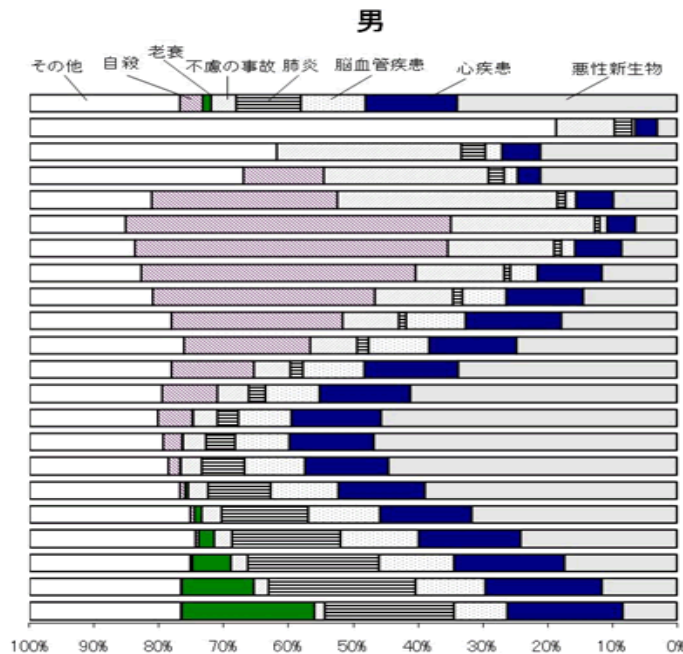


背景: 難病への対策

- 健康で長生きしたい。
 - 難病への対策。特に、癌を克服したい。
 - 患者さんの経済的・精神的負担、薬の副作用による苦痛=>少しでも軽減
 - 新しい病気への対応



注: 1) 平成6・7年の心疾患の低下は、死亡診断書(死体検案書)(平成7年1月施行)において「死亡の原因欄には、疾患の終末期の状態としての心不全、呼吸不全等は書かないでください」という注意書きの施行前からの周知の影響によるものと考えられる。
2) 平成7年の脳血管疾患の上昇の主要因は、ICD-10(平成7年1月適用)による原因選択ルールの明確化によるものと考えられる。

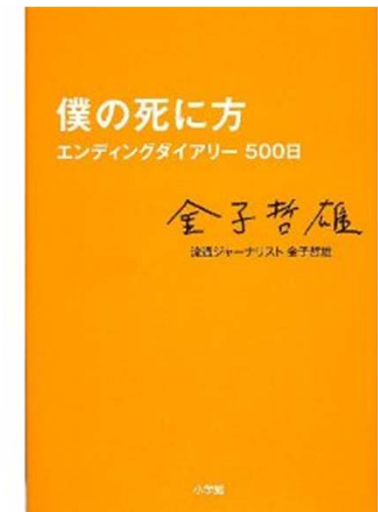


(厚生労働省:
平成20年度
人口動態統計)

背景：医薬品開発の成功率・費用・時間

■ 薬の値段は高いか？

- 金子哲雄：流通ジャーナリスト、2012年10月ハイカルチノイドのため死去。享年41。）
- 「4月に入ると、カルチノイドの治療薬であるザノザールという抗生剤の投与を週1回、野崎クリニックで開始した。この薬は、日本国内では未承認のため、保険適用されていない。そのため、1回の点滴治療で薬価が約4万円、毎月16万円の費用がかかった。（中略）だが、私の場合、薬を体内に投与すると、どうも吐き気をもよおしてしまう。指先もしびれ、便秘にもなった。（中略）固まった便を指でかき出すという医療行為、大変な割に安価だ。保険適用で1000円くらいにしかない。（中略）一方で、薬が4万円。」（「僕の死に方」(小学館)より)



- 医薬品の研究開発には、研究開始から承認取得まで**9年～17年**の年月を要し、その成功確率はわずか**2～3万分の1**と極めて低く、1成分あたりの開発費用は途中で断念した費用も含めて**1,000億円**近くとも言われている。（厚生労働省「医薬品産業ビジョン2013」）

背景: 新しい病気への対策

- 健康で長生きしたい。
 - 難病への対策。特に、癌を克服したい。
 - 患者さんの経済的・精神的負担、薬の副作用による苦痛=>少しでも軽減
 - 新しい病気への対応

代表的な新型インフルエンザの流行

1918年	スペインかぜ スペインインフルエンザ (H1N1型/弱毒性)	世界での感染者は約6億人、死亡者は約4,000~5,000万人で、全人類の約3割が感染したことになる。 日本での感染者は約2300万人、死亡者約45万人といわれる。記録がある限りで、最初のインフルエンザの大流行(パンデミック)。
1957年	アジアかぜ アジアインフルエンザ (H2N2型/弱毒性)	世界での死亡者は約100~200万人、日本での感染者は約300万人、死亡者約5,700人。
1968年	香港かぜ 香港インフルエンザ (H3N2型/弱毒性)	世界での死亡者はおよそ50万人といわれる。
2009年	豚インフルエンザ (H1N1型/弱毒性)	WHOがまとめた2009年7月末日時点での累計は、症例数が約16万、死亡者が約1,100人。



内務省衛生局、1922より

- 歴史的に見て、10-40年くらいで新型インフルエンザが流行している。

研究の目的

- 効率良く、良い薬を作る！
 - 良い薬＝効く薬、副作用が少ない薬
 - 薬の標的を的確に見つける。
 - そのために、病気のメカニズムに関連する基礎研究を推進。
 - 効率良く＝開発期間が短い。開発費用が安い。試行錯誤が少ない。
 - 最高レベルのシミュレーション技術を創薬に応用
 - 「京」の莫大な計算資源
 - プログラムの改良(特に、「京」への最適化)でより高速な計算

分子標的薬

従来の抗がん剤
はマシンガン型



正常細胞

がん細胞

がん細胞以外の正常
な細胞にも影響が出る
＝副作用の原因

分子標的薬は
ライフル型



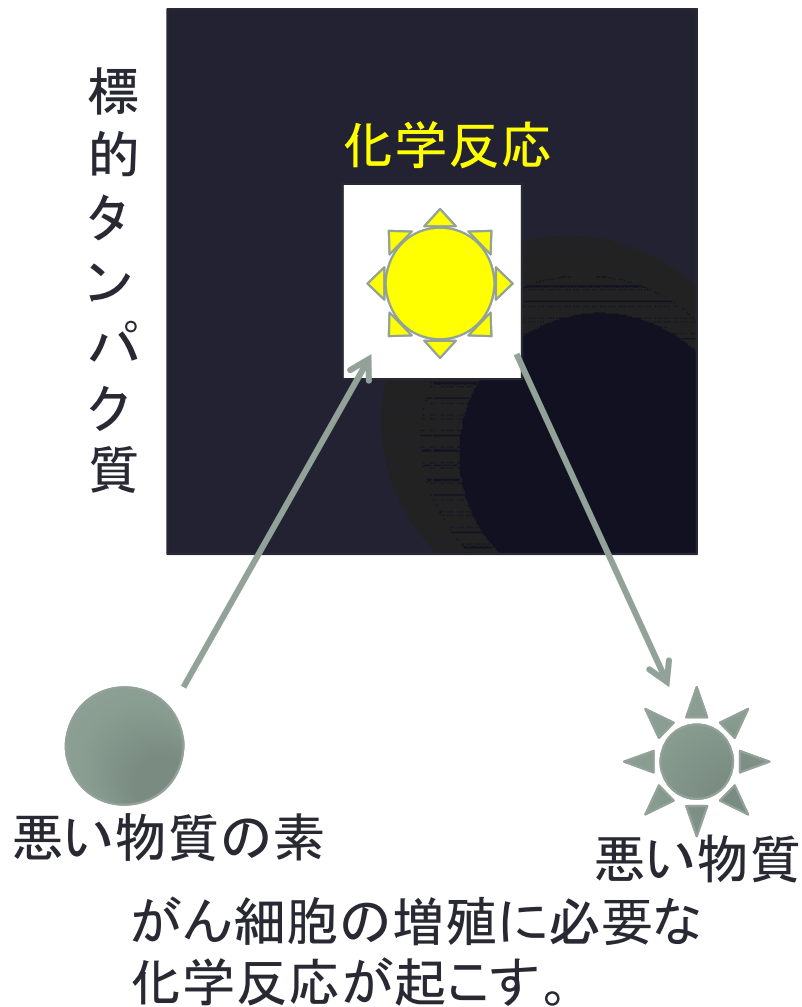
正常細胞

がん細胞

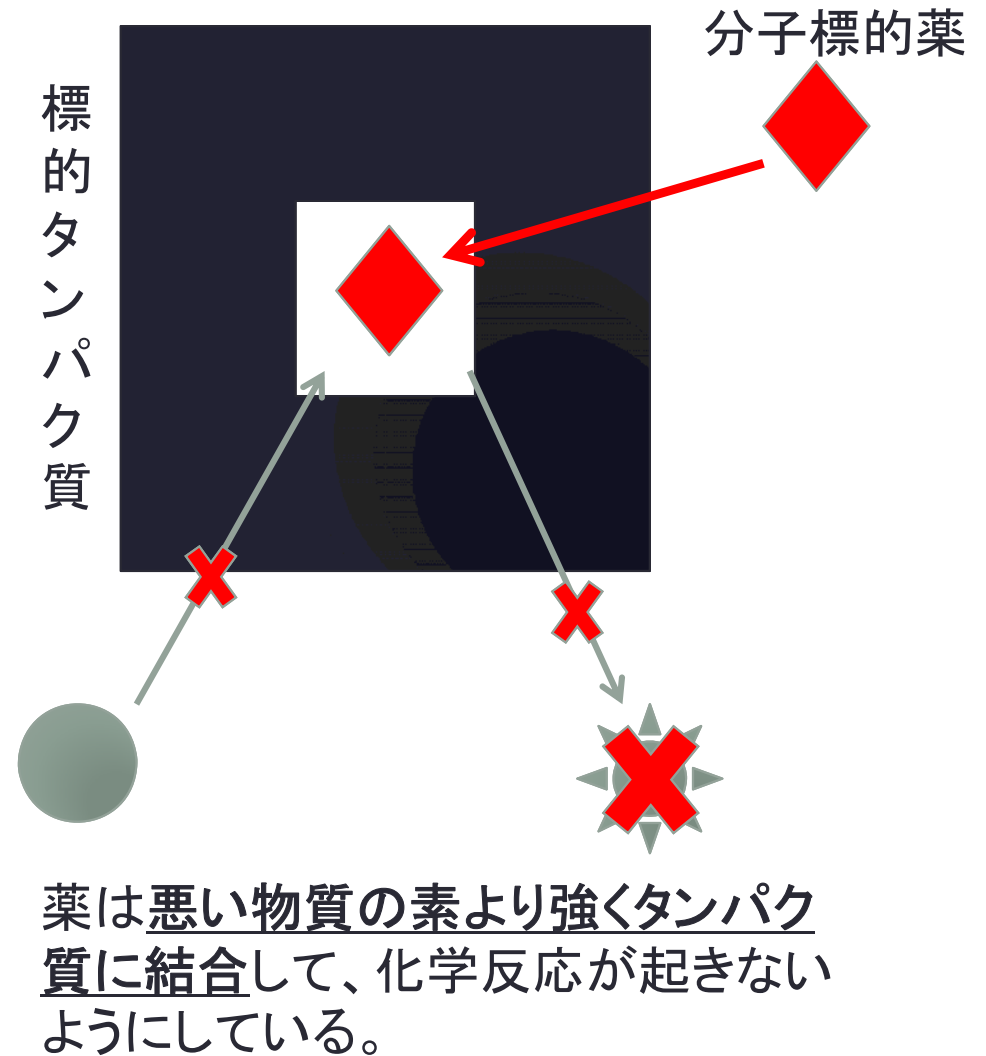
がん細胞以外には
ほとんど影響がない
＝副作用が小さい

分子標的薬のメカニズム

薬がない状態



薬がある状態

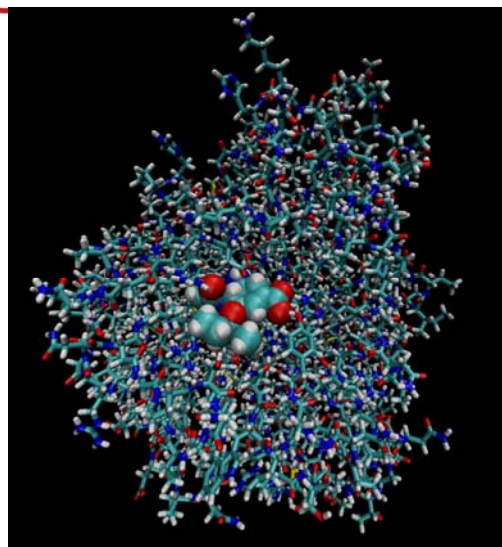


薬になる化合物とは、「標的タンパク質に強く結合する」性質を持っていることが重要。本発表では、この性質を「結合強度」と表現している。学問的には、「親和性」「結合自由エネルギー」と言う。

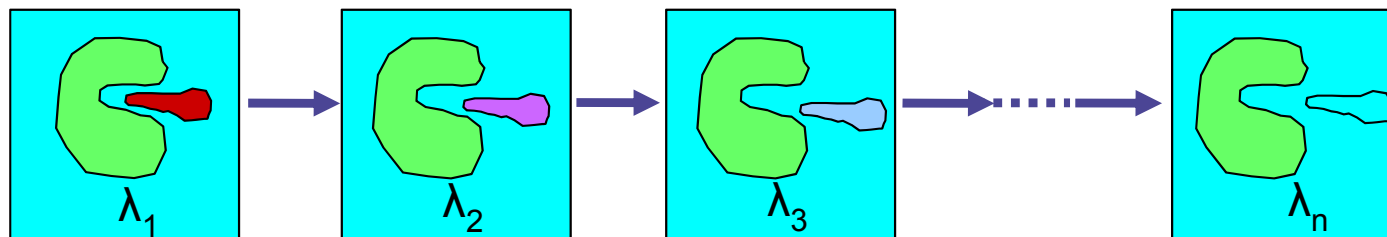
分子動力学シミュレーションの発展

- 超高倍率の顕微鏡として

インフルエンザの原因タンパク質
に結合するタミフル



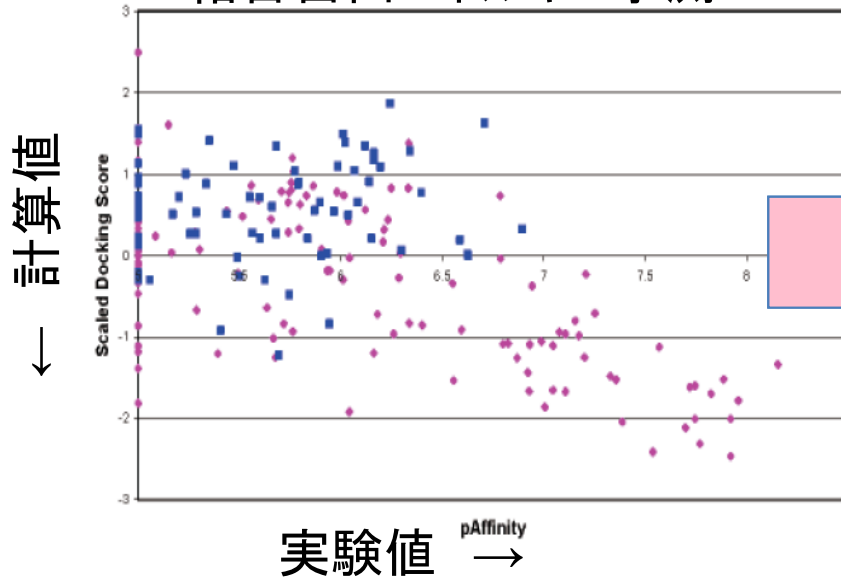
- 実際には存在しないバーチャルな状況を創り出す。
=>より効率の良い計算をおこなう工夫になる。



化合物とタンパク質の相互作用が少しずつ消えてしまう
シミュレーションから結合強度を求める。

従来の剛体モデル

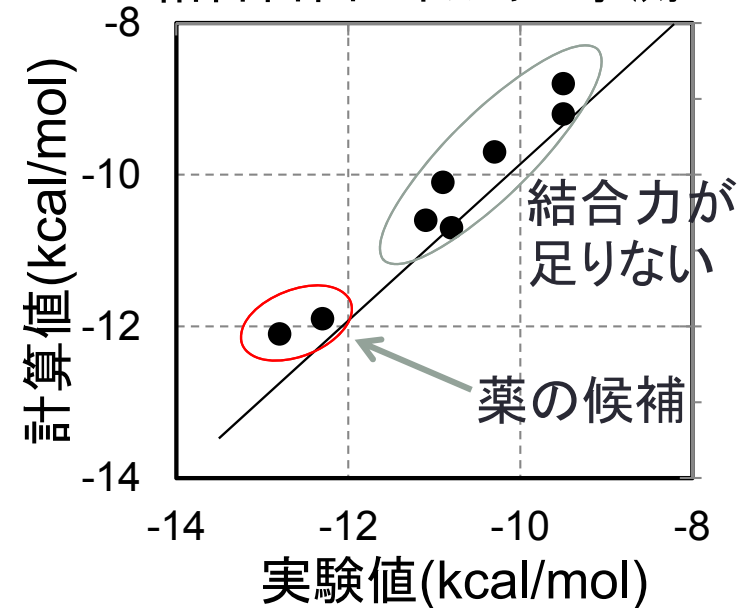
従来のDocking法で使われる
結合自由エネルギー予測



Warren et al. J. Med. Chem. (2006)

現実的なモデル

分子動力学シミュレーションに基づく
結合自由エネルギー予測



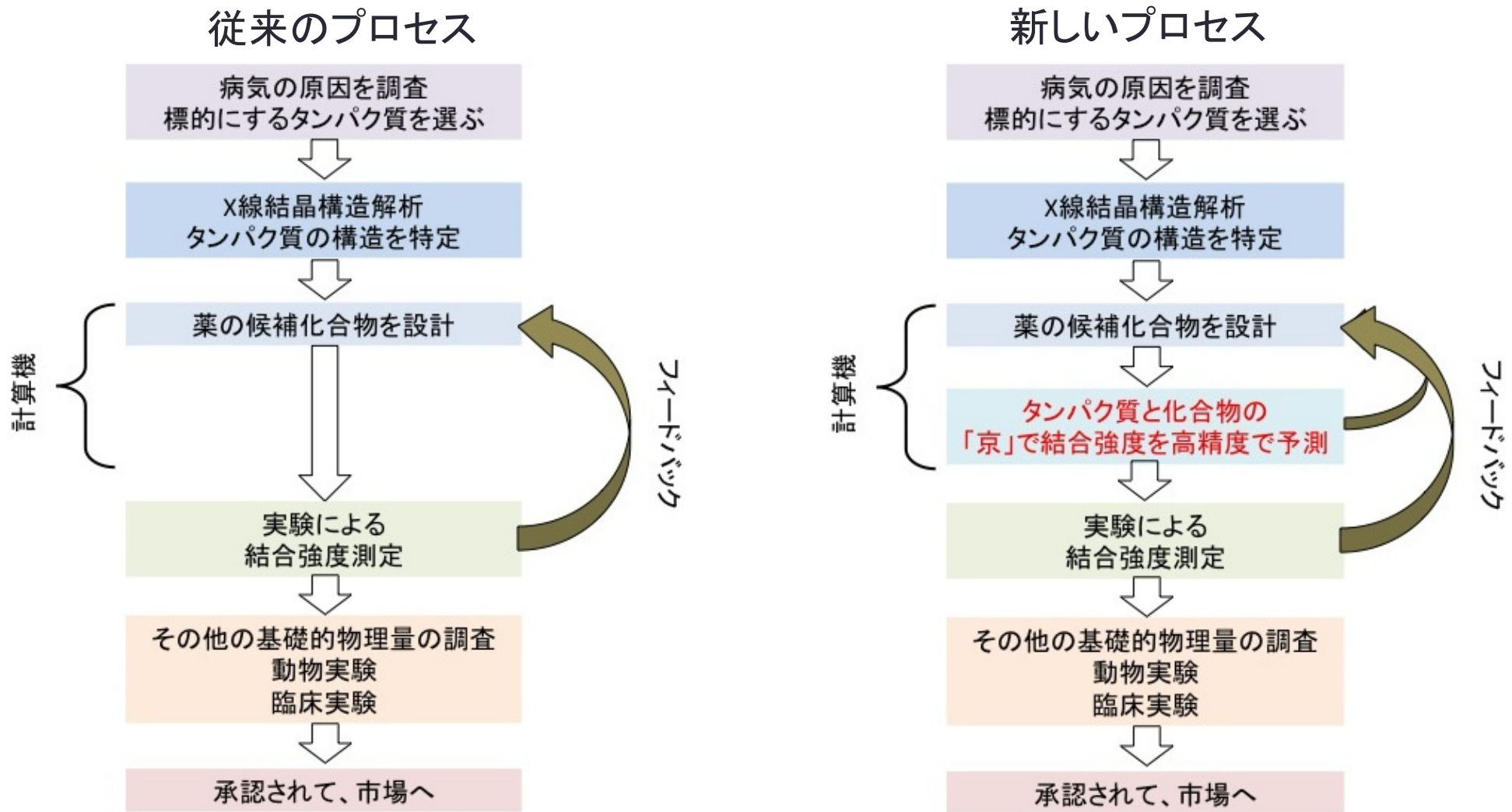
- ✓ 計算量は少ない。
- ✓ タンパク質は動かない。
- ✓ 水の効果は考慮しない。
- 予測精度が低い。

- ✓ 計算量は莫大→「京」で解決
- ✓ タンパク質は自然に揺らぐ。
- ✓ 水の効果を正確に考慮。
- 予測精度が高い。

研究内容

- 高精度で結合強度を計算し予測する技術を薬開発プロセスに導入して、実際に有効性を実証することに挑戦する。
- 我々の手法を実行できるプログラムを「京」に移植。
- 実際に、がんの標的タンパク質に対しての設計をスタートさせ、提案したプロセスを実施。
- まだ、医薬品設計は完了していないが、新しい設計プロセスは「京」を用いることで十分実行可能であることは示させた。

新しい薬開発プロセスの提案



新しい化合物を作る実験は、大変な苦勞がある。
「京」で予測する ⇒ 実験と設計の繰り返し回数を減らす。
実験を補完する役割。

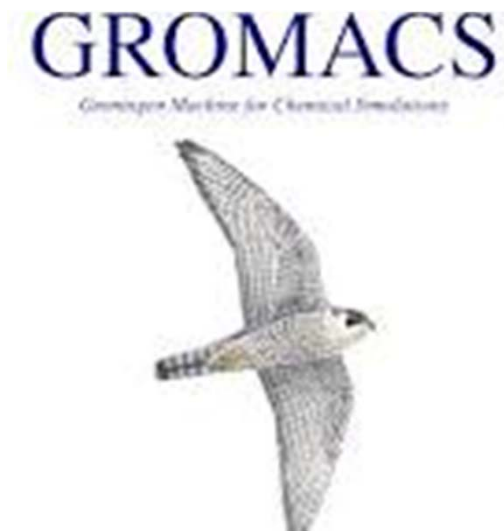
計算量

約60化合物の計算

- 地球シミュレータと同等のスーパーコンピュータ(MDADD、東大先端研)を用いて2ヶ月近くかかる計算である。
- 普通のパソコンだと、100年以上かかる。
- 「京」を活用すれば、3日程度で出来るようになっている。(実際は、2週間程度。)
- このスピード感は、「京」を利用して初めて得られるものである。実験チームへフィードバックするの時間が非常に短縮される。

昨年下半期で、この規模の計算を5回実行。
「京」の計算資源の一部で、約300化合物の計算を実施できた。

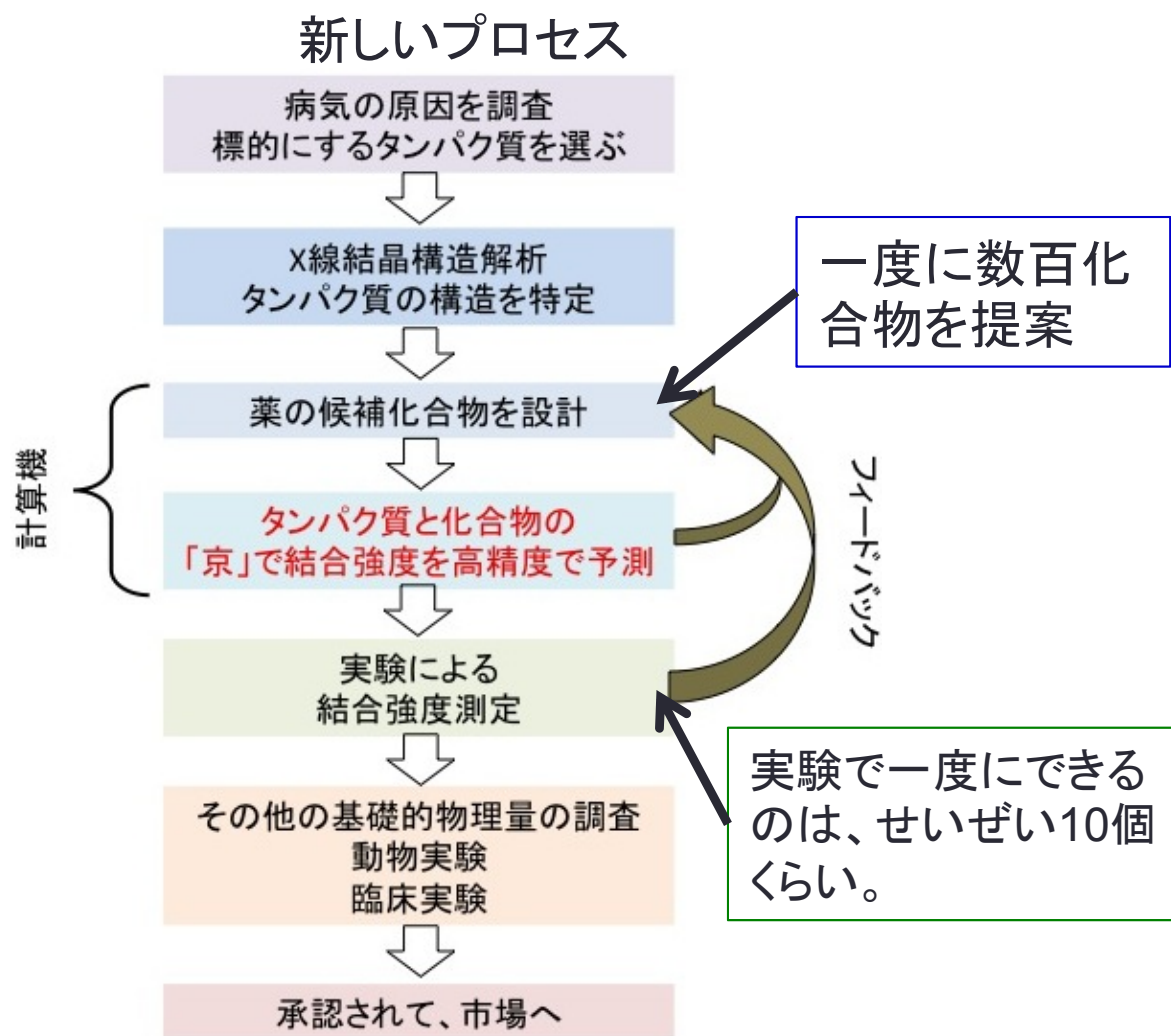
「京」での計算の効率化



- オープンソースソフトウェアGROMACS
- Lindahl教授(ストックホルム大、スウェーデン)のグループと共同で「京」への最適化を実施。
 - (2013年5月30日に公開。<http://www.lsbm.org/news/2013/0603.html>)
- GROMACSを「京」に最適化=>2倍くらい速く計算できる。
 - 2倍速い=2倍の計算ができる=いわば、「京」が2つになる。

今回の計算の意義

- 「京」の計算力＝一部を使うだけでも、300個の化合物を2-3ヶ月で調査できる。
- “一度に”設計される数百個の化合物を数ヶ月で全部調べることができる。
- 実験を待たずに、その結果を設計にフィードバックできる。
- 多数の結果から傾向がでるので、設計思想にフィードバックをかけることができる。



今後の展開・展望

- なんとかして、がんの新薬につながる化合物を発見する。
 - そのために、今回の計算の精査
 - さらなる詳細な解析
 - 今回の結果をフィードバックして新たな化合物を設計
 - さらに、これら新しい化合物の結合強度予測計算を「京」で実施
 - 実験との密なコラボレーション
- 技術のブラッシュアップ
 - 経験が蓄積され、より完成度の高い技術へ。
 - 実際に見て、使ってみて、技術の価値感は浸透・普及していく。



分子動力学計算ができた



結合強度の予測ができた。



(b) 「使ってみてもいいか」と思える。



「使うのが当たり前」と思える。



個別医療への展開

研究の波及効果

- 生命現象の正確な理解に基づく、合理的な薬づくり
 - 健康に延命できる。(これまで治らなかった病気を治せるように。)
 - 薬が安くなる。(患者さんの経済的負担)
 - 新型の病気に素早く対応できるようになる。
 - 希少な病気に対する治療薬開発が活発になる。
- 経済効果
- 他の最新技術との組み合わせで、より良い医薬品を。(QOL)
 - iPS細胞を用いた再生医療における癌化の問題
 - より良いターゲットを選出(実験・情報学的アプローチ)=>副作用の少ない薬

まとめ： 要点

- 私たちの研究グループは、化合物(薬の候補)とタンパク質との結合強度の高精度計算を薬づくりのプロセスに導入する試みをおこなっている。
- がん治療のための標的タンパク質に対して、医薬品の候補化合物を選ぶ応用研究をスタートさせている。
- 昨年度下半期で、300化合物を計算することができた。これは、普通のパソコンをフル稼働させても600年以上かかる量の計算である。
- この経験は、「京」の強力な計算力がこの新しい薬づくりプロセスを実行可能にするものであることを示している。

資料： 経済的な効果

世界売上上位5品目(2011年)

	製品名	一般名	薬効	メーカー	売り上げ (単位:百万ドル)
1	リピトール	アトルバスタチン	高脂血症 /スタチン	ファイザー /アステラス他	10,860
2	プラビックス	クロピドグレル	抗血小板薬	サノフィ/BMS	9,729
3	レミケード	インフリキシマブ	リウマチ/クローン病 他	J&J/メルク /田辺三菱	9,016
4	ヒュミラ	アダリムマブ	関節リウマチ	アボット/エーザイ	8,242
5	クレストール	ロスバスタチン	高脂血症 /スタチン	塩野義 /アストラゼネカ	7,919

参考資料

- 別角度での解説:
 - スーパーコンピュータ「京」を知る集い in長崎での講演の動画
http://www.youtube.com/watch?v=TpbLf_hIfws
- 資料
 - “High-performance Computing for Drug Development on K computer”
Fujitani *et al.*, *J. Phys.: Conf. Ser.* **454** 012018 (2013)