

ポスト「京」による創薬イノベーション

ーポスト「京」重点課題①ー

理化学研究所 生命システム研究センター
京都大学 医学研究科
奥野恭史

研究構想

- コンピュータで薬をつくる
- コンピュータ上で患者と医師を再現する
- コンピュータを用いて薬物治療を予測する

私の夢

- 日本の製薬会社がコンピュータを武器に世界に勝つこと
- 日本の製薬会社から、業界のトヨタを生むこと
- この薬は日本のスーパーコンピュータから作られたんだと、その薬を飲んで治った患者さんから言われること

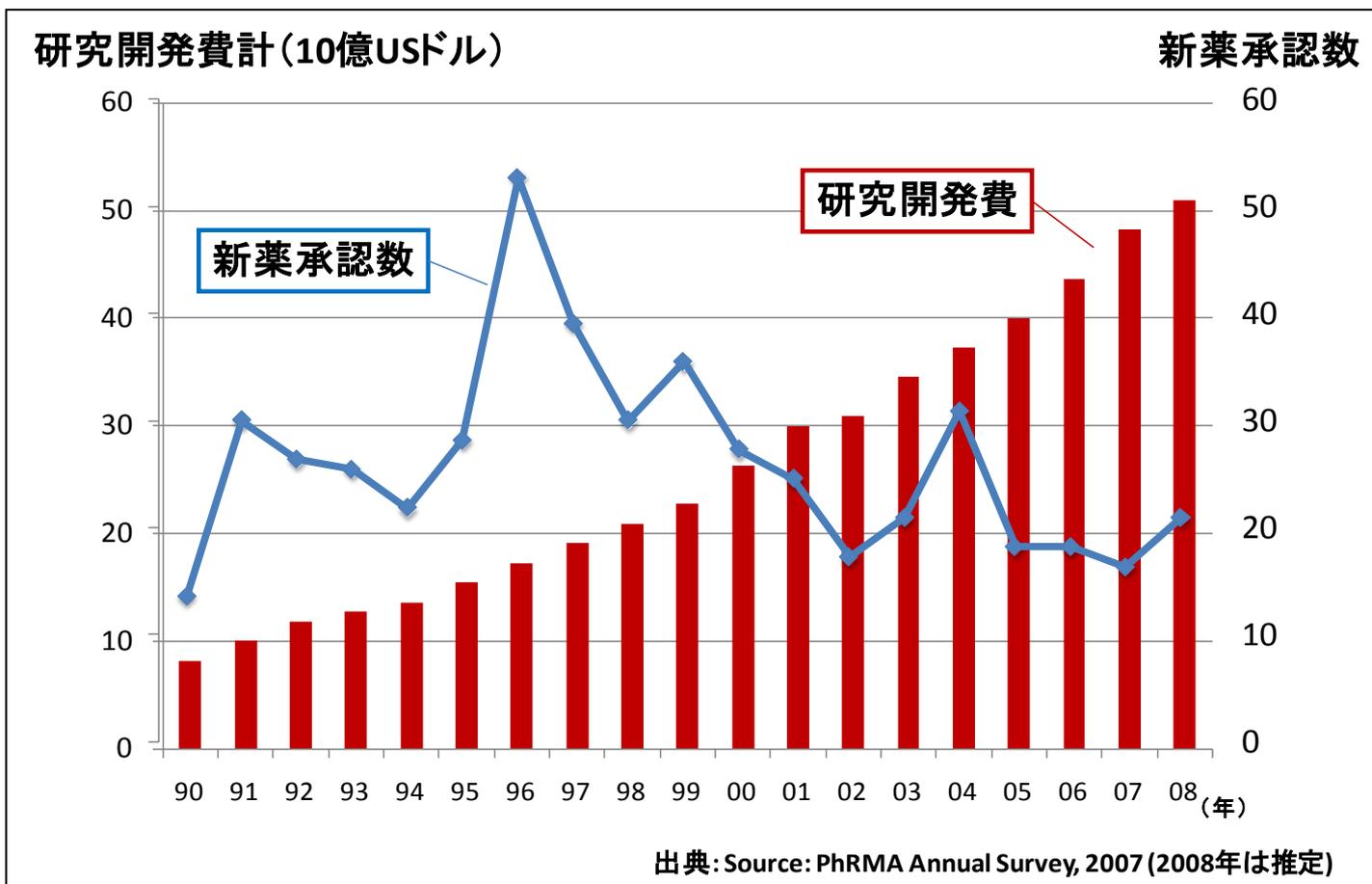
製薬業界に横たわる深刻な問題

開発費の高騰

- 低い成功確率(2万分の1程度)
- 長い開発期間(10年以上)
- 一品目当り1000億円程度

新薬創出の低迷

- 創薬ターゲット分子の枯渇
- Phase II attrition (薬効消失)問題
- 現状の分子標的創薬からの脱却



研究目標

開発費の高騰

- 低い成功確率(2万分の1程度)
- 長い開発期間(10年以上)
- 一品目当り1000億円程度



開発プロセスの効率化



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



ポスト「京」によるMDの高度化

新薬創出の低迷

- 創薬ターゲット分子の枯渇
- Phase II attrition (薬効消失)問題
- 現状の分子標的創薬からの脱却



薬のつくり方を革新する

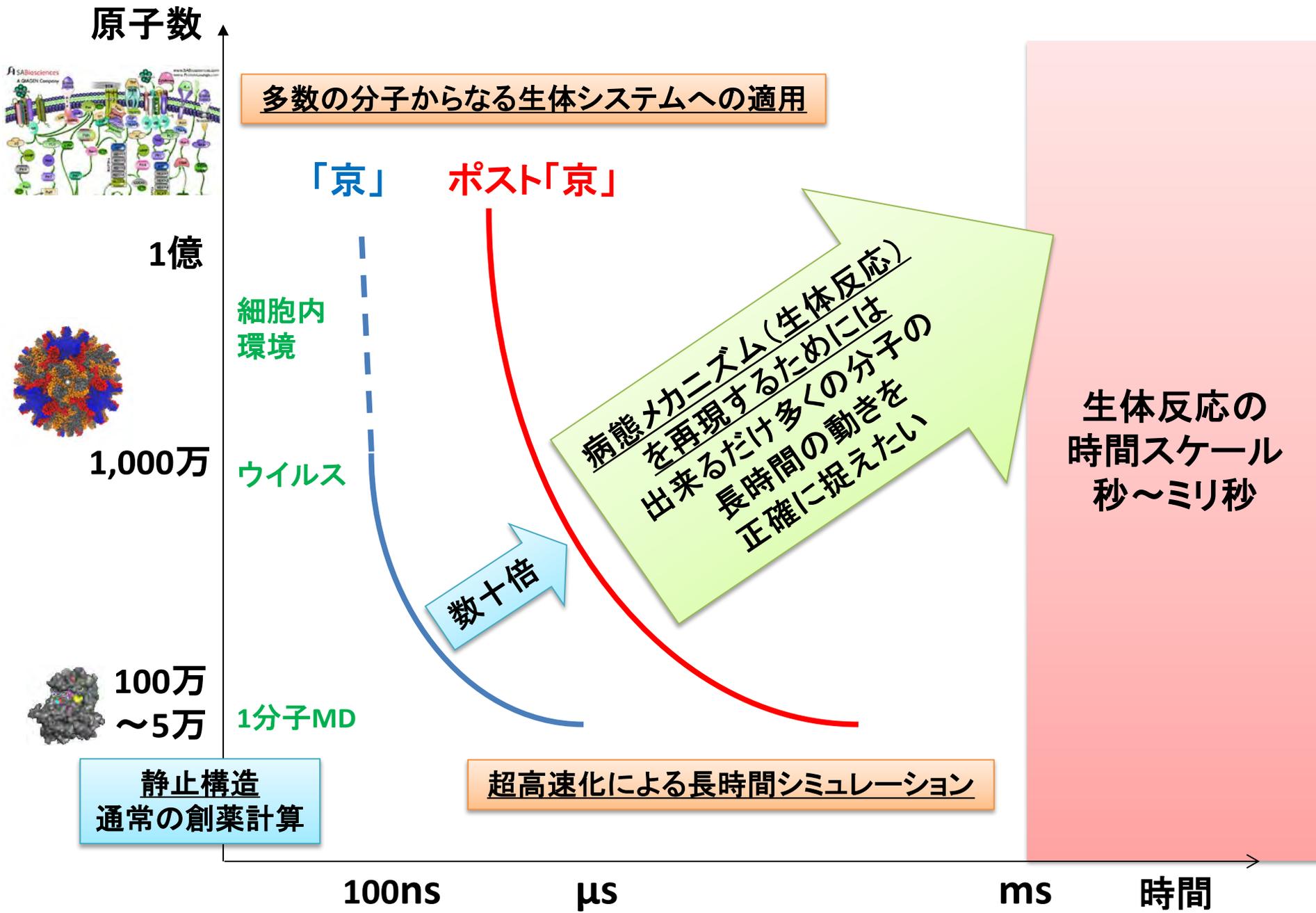


新規創薬ターゲットの創出

- 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



「京」からポスト「京」へ：重点課題1のミッション



ポスト「京」は、病気の原因分子と薬が作用する全ての様子を予測することが可能になります

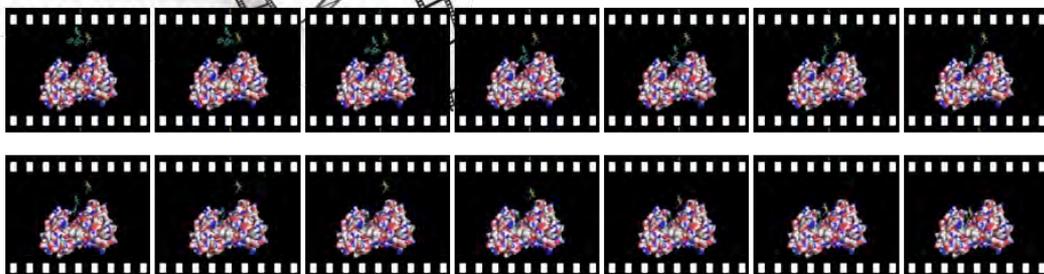
ポスト「京」によって、病気の原因分子と薬が作用するすべての様子が予測できるようになるため、**病気の原因分子と薬の候補物質との新しい働きやこれまで知られていない作用が解明される可能性があります。**

これにより、がん、認知症、精神疾患など今まで困難であった薬の開発に新たな道を拓きます。

さらに、薬の副作用を予測したり、個人ごとに効き目のよい薬を選択することが可能となります。



病気の原因分子と薬の働き
の動画を予測



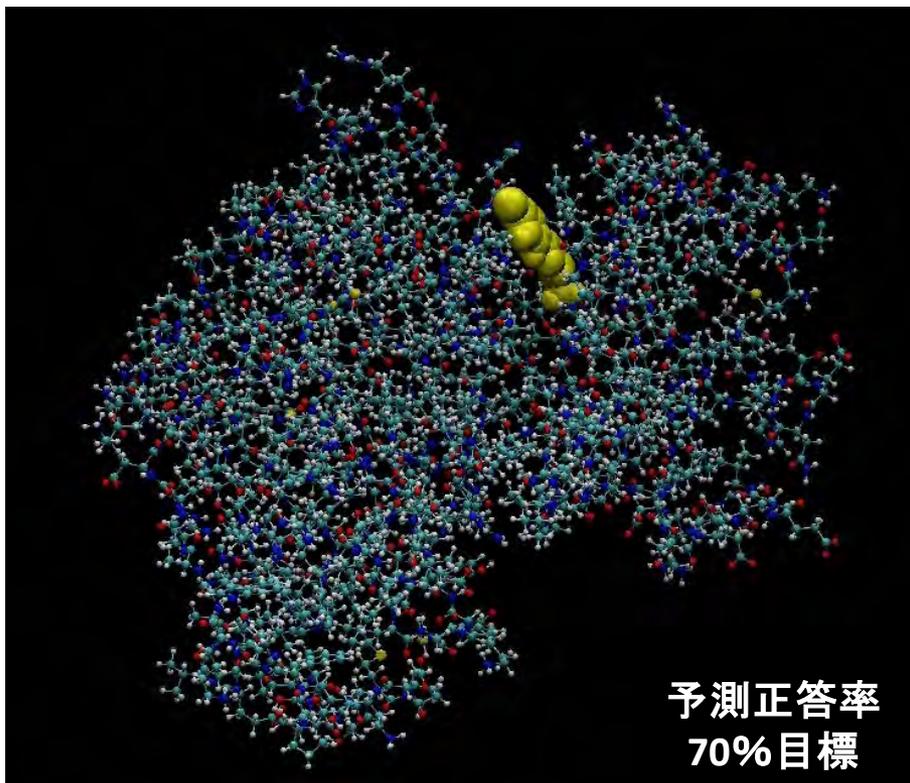
これまでは数十マイクロ秒間の体の中の分子の動きしか計算できなかったのが、**ポスト「京」では数十倍長いミリ秒間の分子の動きが計算できるようになります。**

一般に、病気の原因分子と薬が作用するにはミリ秒間の時間が必要であることから、これまでの計算時間の数十マイクロ秒間では短すぎて不十分であると考えられています。このことは、ちょうど、120分の映画のストーリーを理解するのに、1分間のワンシーンを観ただけでは不十分であることと同じです。

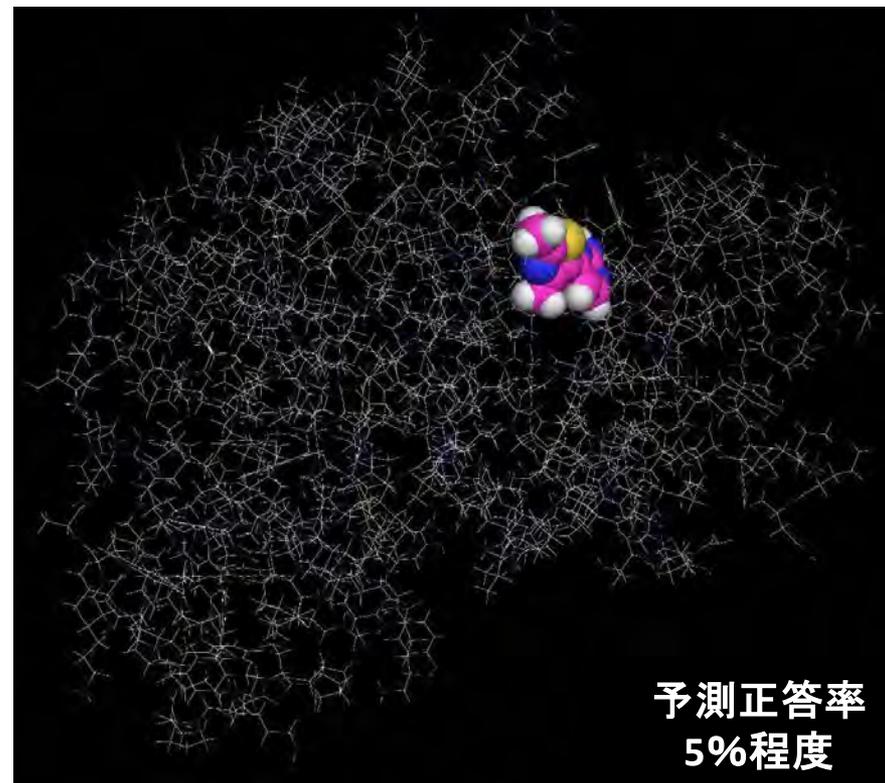
「京」での創薬シミュレーション成果：結合親和性予測「MP-CAFEE法」

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-CAFEE)

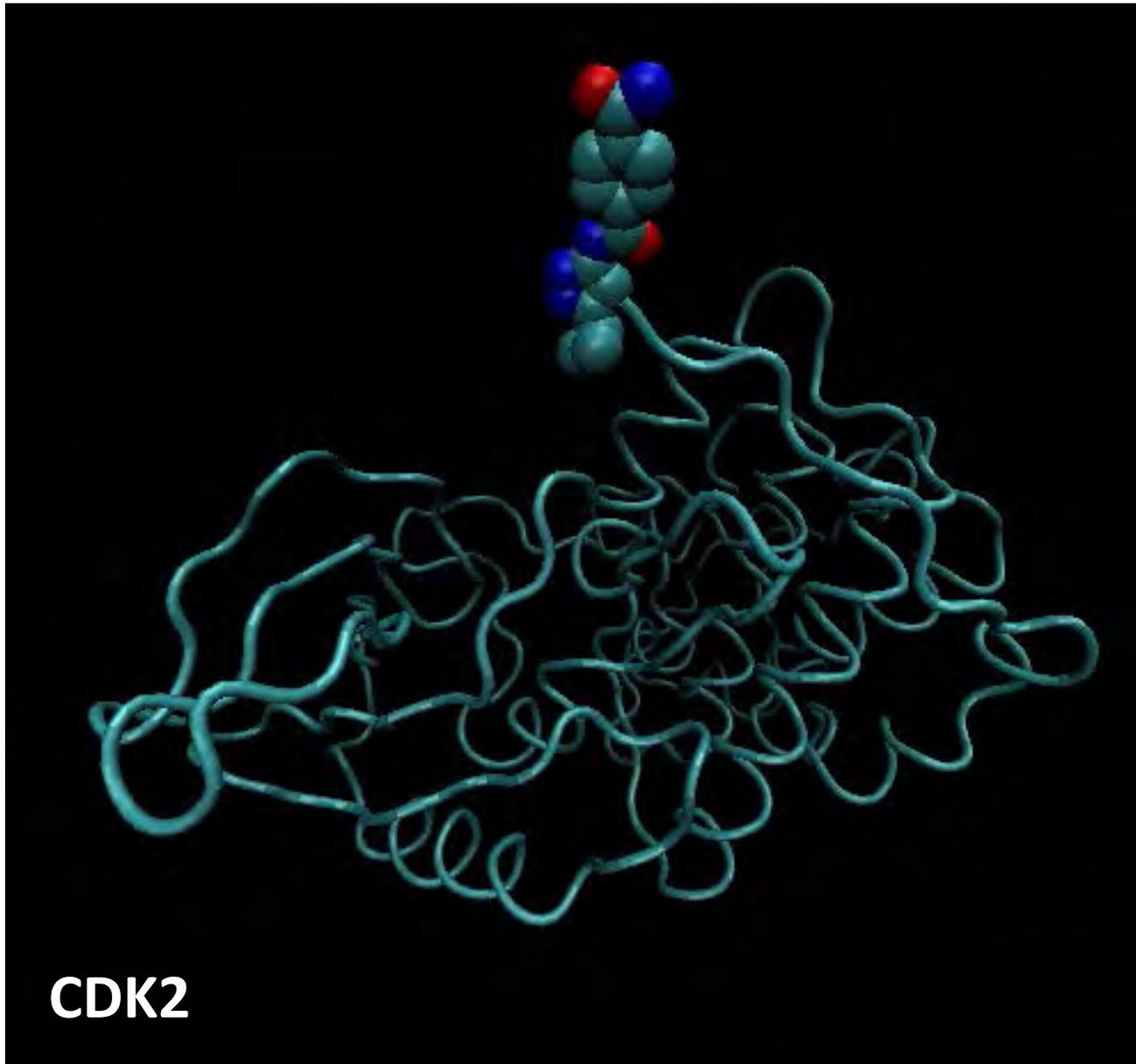


従来型の結合シミュレーション(Docking)



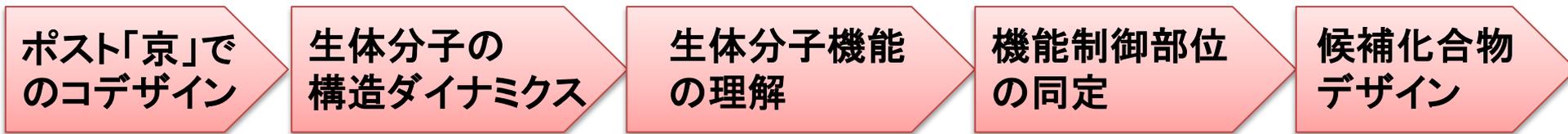
結合の強さを正確かつ頑強に計算をするには、分子の動きや溶媒(水分子)も含めた長時間シミュレーションを必要であるが、これまでは計算機パワーの問題で非現実だった。

ポスト「京」で目指す創薬シミュレーションの例



ポスト「京」のパワーを創薬に直結する研究体制

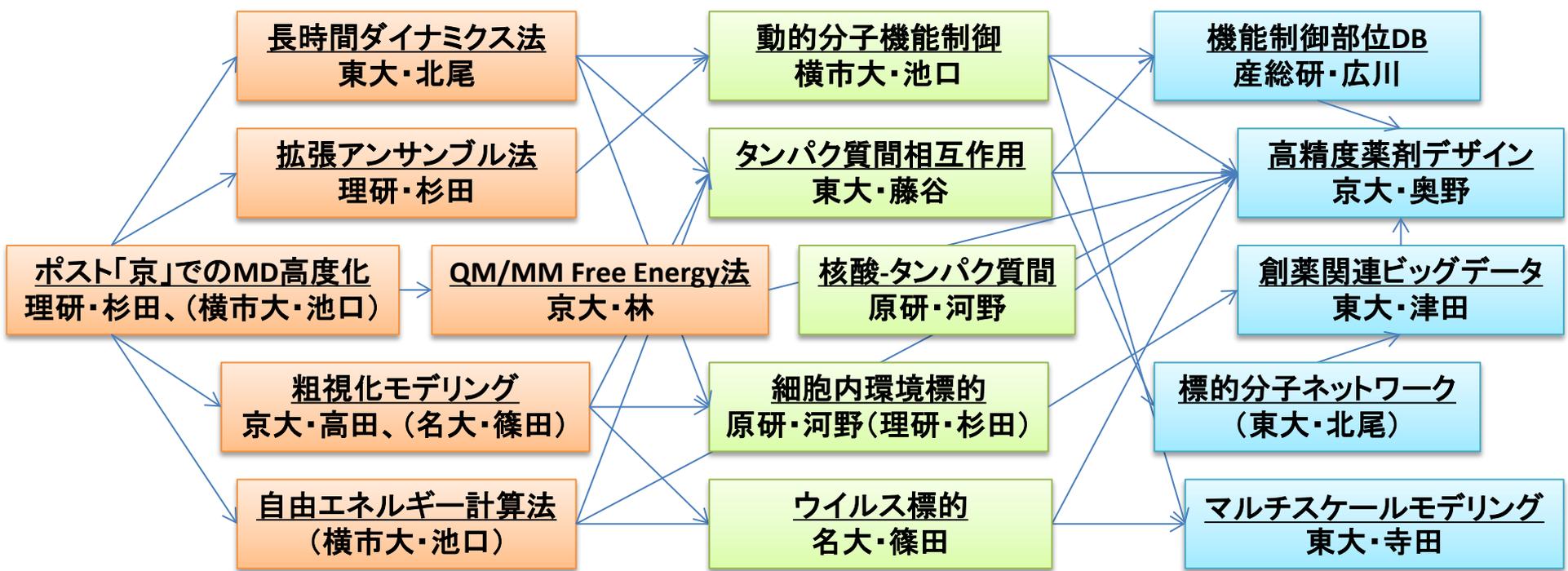
創薬は総合力が勝負。総合力で世界(Anton)に勝つ！



ポスト「京」を用いた超高速分子シミュレーション

生体分子システムの時間的空間的機能解析による次世代型創薬の開拓

ポスト「京」MDを機軸とした革新的創薬計算基盤の構築



サブ課題A(理研・杉田):
ポスト「京」でのMD高度化とアルゴリズム深化

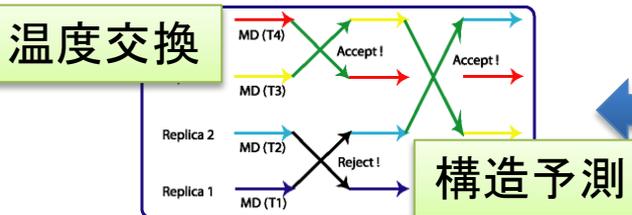
サブ課題B(横浜市大・池口):
次世代創薬計算技術の開発

サブ課題C(京大・奥野):
創薬ビッグデータ統合システムの開発

サブ課題A:ポスト「京」でのMD高度化とアルゴリズム深化

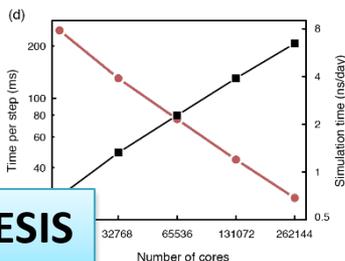
コデザインによって分子動力学計算(MD計算)を超高速化するとともに、高精度かつ超高速の創薬計算基盤を実現する新しい方法論開発を行う。

拡張アンサンブル法 理研・杉田



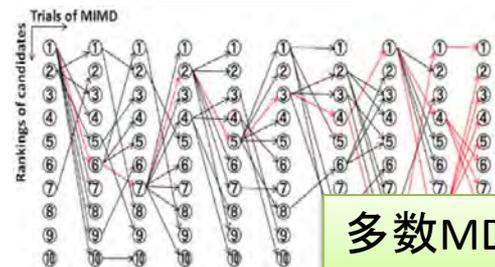
複数のMD計算の温度等を交換して障壁を乗り越え、リガンド結合構造を予測

ポスト「京」でのMD高速化 理研・杉田



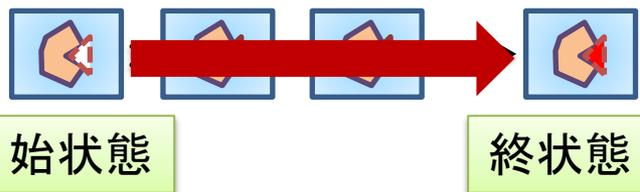
ポスト「京」に最適化されたMDアルゴリズムの開発

長時間ダイナミクス法 東大・北尾



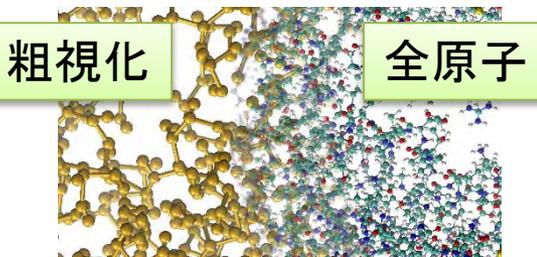
多数の個別のMD計算を統合した長時間ダイナミクス

自由エネルギー計算法 (横浜市大・池口)



中間状態を使わない高速な結合自由エネルギー計算

粗視化モデリング (名大・篠田)



粗視化・全原子のハイブリッド計算

QM/MM自由エネルギー法 京大・林



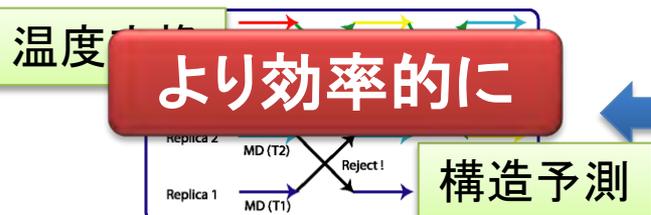
量子(QM/MM)と古典的MDのハイブリッド計算

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。

拡張アンサンブル法 理研・杉田

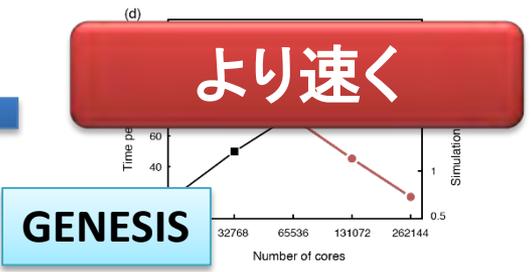
より効率的に



複数のMD計算の温度等を交換して障壁を乗り越え、リガンド結合構造を予測

ポスト「京」でのMD高速化 理研・杉田

より速く



ポスト「京」に最適化されたMDアルゴリズムの開発

長時間ダイナミクス法 東大・北尾

より長く



多数の個別のMD計算を統合した長時間ダイナミクス

自由エネルギー計算法 (横浜市大・池口)

より多く



中間状態を使わない高速な結合自由エネルギー計算

粗視化モデリング (名大・篠田)

より広範囲に



粗視化・全原子のハイブリッド計算

QM/MM自由エネルギー法 京大・林

より精密に



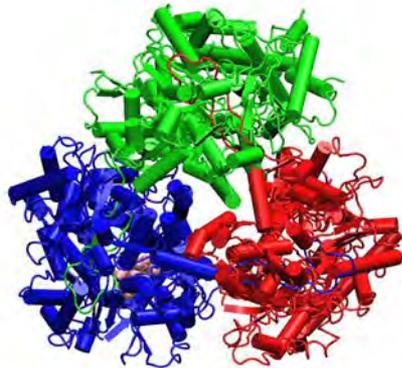
量子(QM/MM)と古典的MDのハイブリッド計算

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。

動的分子機能制御 横浜市大・池口

長時間ダイナミクス計算により、タンパク質の動的構造変化機構を解明し、その薬物制御方法を開発



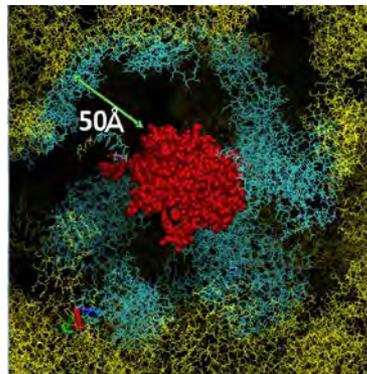
タンパク質間相互作用 東大・藤谷 核酸・タンパク質相互作用 原研・河野

複数の生体分子間相互作用を制御する創薬設計法の開発
タンパク質間相互作用(PPI)を制御する疾患治療薬の開発



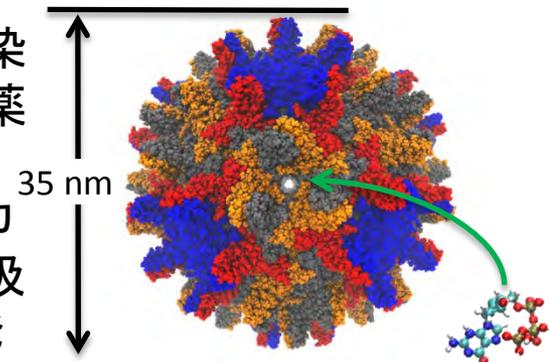
細胞内環境標的 原研・河野(理研・杉田)

細胞環境中でのタンパク質動態の違いや複数のタンパク質の基質結合の競合などによる影響を解析



ウイルス標的 名大・篠田

ウイルスによる感染症を対象とした創薬計算技術の開発
B型肝炎ウイルスカプシドを例に薬剤吸収評価技術を開発



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。

動的分子機能制御 横浜市大・池口

動的機能制御創薬

標的タンパクの動きを制御する創薬
(これまでは静止構造の創薬がほとんど)

長時間
ス計算
パク
造変
明し
御方

タンパク質間相互作用 東大・藤谷 核酸・タンパク質相互作用 原研・河野

システム創薬 エピジェネティック創薬

複数の生体分子間の結合を止める創薬
(これまでは単一分子に結合する創薬がほとんど)

複数
相互
創薬
タン
用(P
患治



細胞内環境標的 原研・河野(理研・杉田)

システム創薬

細胞内環境など巨大な生体分子システムの動きを制御する創薬
(これまでは単一分子に結合する創薬がほとんど)

細胞理
ンパ
いや
ク質
競合
響を



ウイルス標的 名大・篠田

システム創薬

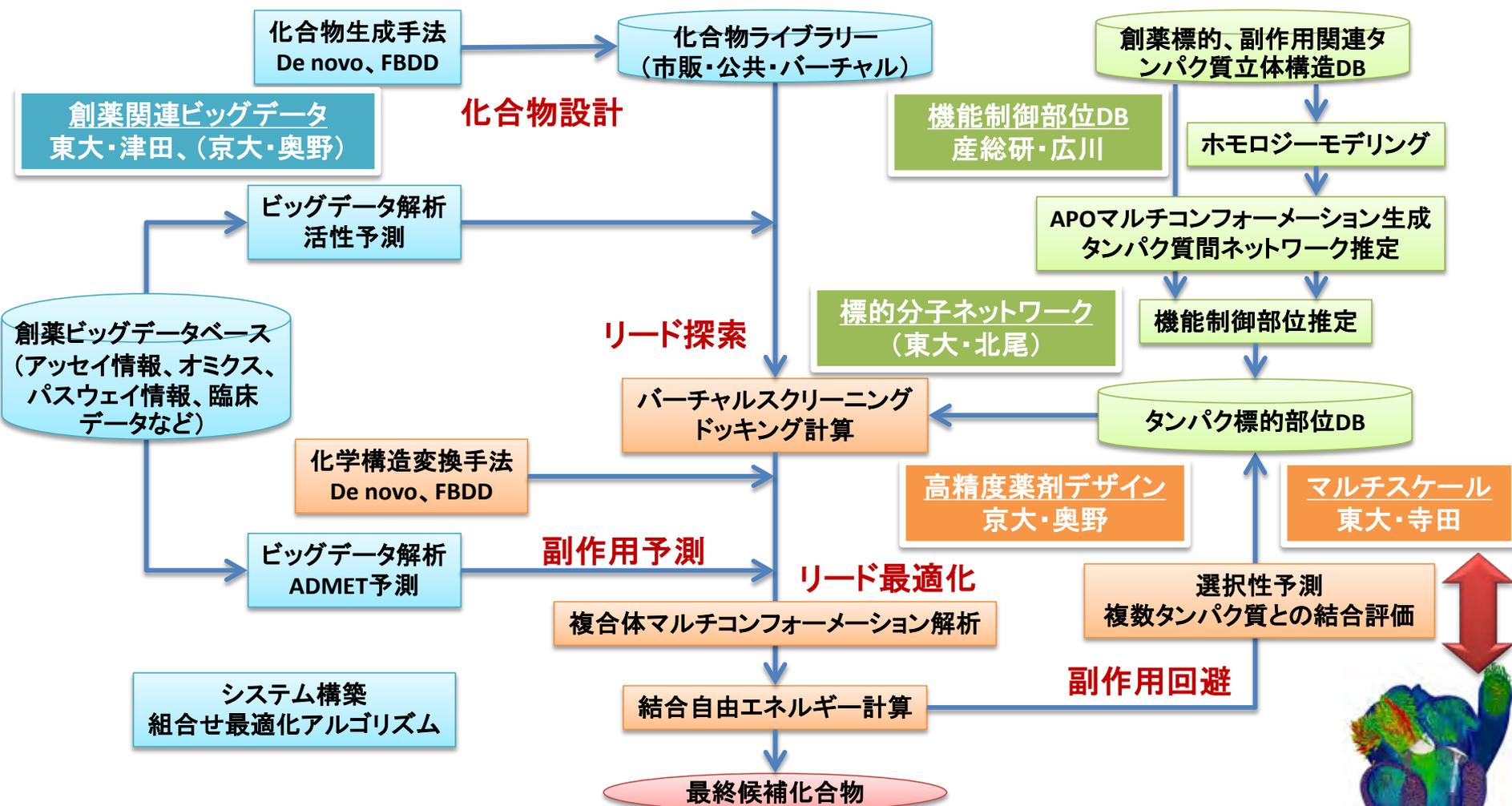
ウイルスなど巨大な外的感染分子システムの動きを制御する創薬
(これまでは単一分子に結合する創薬がほとんど)

ウイル
症を
計算
B型
プシ
収評



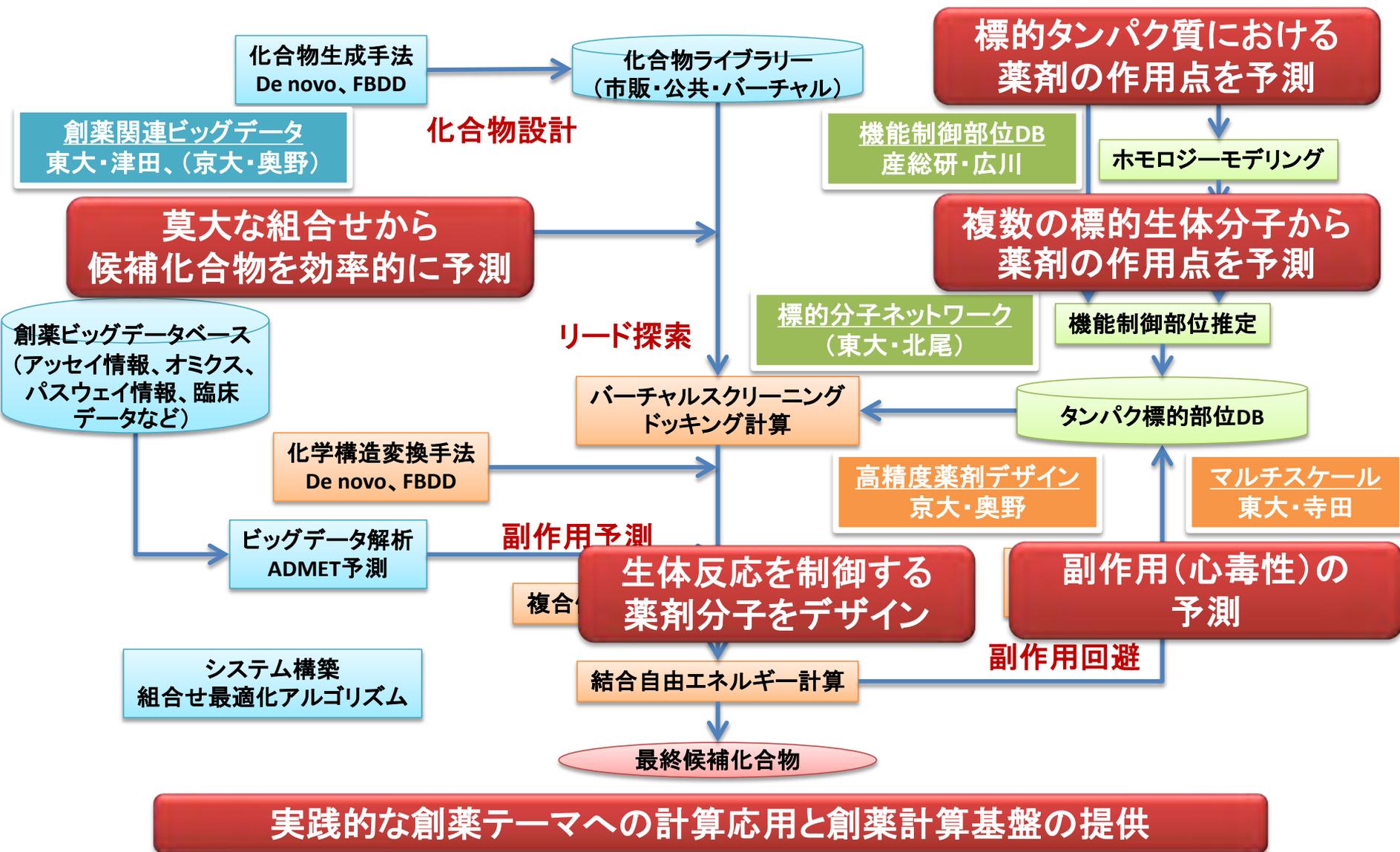
サブ課題C:創薬ビッグデータ統合システムの開発

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。



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

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)



【協力機関】

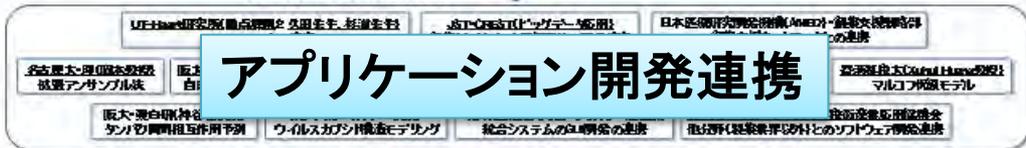
実験との融合(実験施設との連携) ポスト「京」CODEデザイン 創薬・医療応用(製薬・医療機関・アカデミア創薬連携)

ポスト「京」CODEデザイン

実験との融合
(実験施設との連携)

創薬・医療応用
(製薬・医療機関・大学創薬連携)

アプリケーション開発連携



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）

創薬統合システムの共同開発、各社創薬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）・創薬支援戦略部
創薬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、イーザイ、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

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）
造血器悪性腫瘍・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

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・放射光科学総合研究センター
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)、阪大・工(井上教授)、他
X線構造解析

横浜市大(佐藤教授)
X線溶液散乱

横浜市大(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

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」創薬技術開発の加速化

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)
創薬ビッグデータ解析手法の開発連携

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



理研・AICS(今村先生)
数値解析法

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

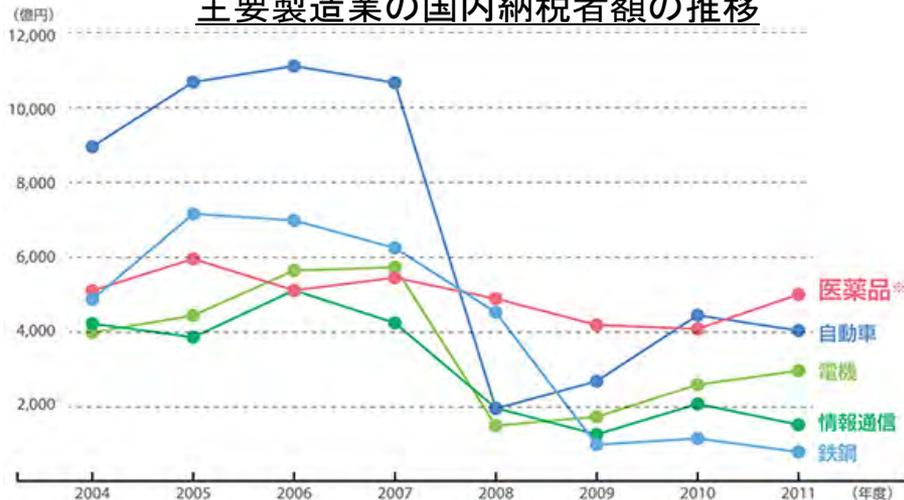
- がん、認知症、精神疾患、ウイルス感染症、希少疾患等に有効な薬剤開発
- 個人の遺伝子型を考慮したオーダーメイド治療薬

開発プロセスの効率化
(Wet実験の代替)

薬のつくり方の革新
(新規創薬ターゲットの創出)

ポスト「京」による分子シミュレーションの革新

主要製造業の国内納税者額の推移



治療満足度別に見た新薬の承認状況

