

hp120048: 新薬開発を加速する「京」インシリコ創薬基盤の構築



NPO法人バイオグリッドセンター関西／課題代表: 奥野恭史(京都大学医学研究科)

●「京」による製薬業界のオープンイノベーション

KBDDコンソーシアム: “K” supercomputer-based drug discovery consortium



申請主体(事務局): NPO法人バイオグリッドセンター関西

研究代表 京都大学医学研究科 奥野恭史

製薬企業(11社→23社):

アスピオファーマ、エーザイ、小野薬品工業、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、科研製薬、杏林製薬、アステラス製薬、カネカ、協和発酵キリン、千寿製薬、大正製薬、帝人ファーマ、東レ、日産化学工業、日本たばこ産業、マルホ、MeijiSeikaファルマ、持田製薬

IT企業(2社): (株)京都コンステラ・テクノロジー、三井情報(株)

大学等: 京都大学医学研究科、(独)産業技術総合研究所、理研HPCI企画調整グループ、(公財)都市活力研究所

- ・コンピュータ創薬の根本課題に挑戦
- ・製薬会社による現場利用に耐える計算フロー(計算精度と計算時間)の構築
- ・我が国のコンピュータ創薬の中心拠点形成

●コンピュータ創薬への期待

化合物の種類: 10^{60} 以上

膨大な候補化合物から医薬品を探し当てるために多くの無駄な実験と失敗を伴う

①結合するかどうかを予測

タンパク質と化合物の膨大な組合せ

②結合の強さを予測

タンパク質の種類: 10万以上

解熱鎮痛剤 花粉症の薬 抗インフルエンザ薬 抗癌剤

実験の代わりに計算機上で化合物とタンパク質の結合をシミュレーションする
⇒ 開発費用の削減への期待

●「京」による医薬品開発効率の抜本的解決

実験の代わりにコンピュータ上で結合をシミュレーションする ⇒ 開発費用の削減への期待

①結合するかどうかの予測

現状 計算時間がかかるため、全ての化合物を計算するのは不可能

現状のコンピュータ創薬技術は医薬品開発効率の抜本的な解決になっていない

計算機パワーの問題

②結合の強さの予測

予測精度が悪すぎる - 正答率: 5%程度

「京」 化合物とタンパク質の結合予測の超高速化

「京」の圧倒的な計算機パワーで医薬品開発効率の抜本的な解決を目指す

精密な結合シミュレーションによる予測精度の劇的向上(目標正答率70%)

コンピュータ創薬のブレイクスルー

CGBVS法: Chemical Genomics Based Virtual Screening

膨大なタンパク質と化合物の組合せを高速計算するために、パターン認識技術を活用

大量のタンパク質と化合物の結合データを学習

論文等で結合することが分かっているタンパク質と化合物の結合ペア(12万ペア)の機械学習

病気の原因タンパク質に結合する化合物を「京」で認識



予測



「京」により超高速予測を実現

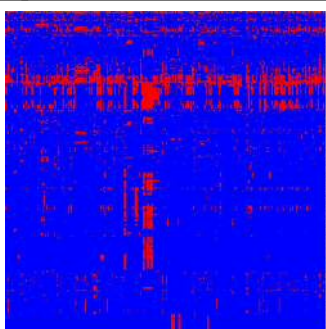
世界最大規模(189.3億ペア)の結合予測
631種の疾患原因タンパク質と3000万種の化合物の全組合せの計算を5時間45分で完了。(汎用機では約2年かかる。)

以後、予測結果を基に、各製薬会社が独自に医薬品開発を行う

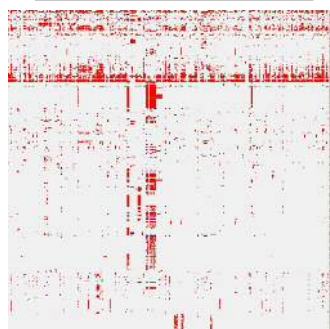
CGBVS法による予測と実験結果との比較

「京」が予測した結合パターン(予測結果)

実際の結合パターン(実験結果)



タンパク(388種)



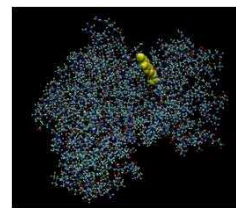
タンパク(388種)

MP-CAFE法: Massively Parallel Computation of Absolute binding Free Energy

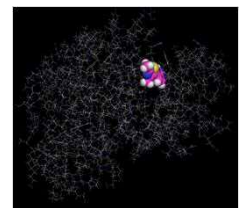
結合の強さを正確かつ頑強に予測するために、分子の動きや溶媒(水分子)も含めたアンサンブル型長時間MDシミュレーションを実現。

「京」による結合シミュレーション

従来型の結合シミュレーション



予測正答率 70%

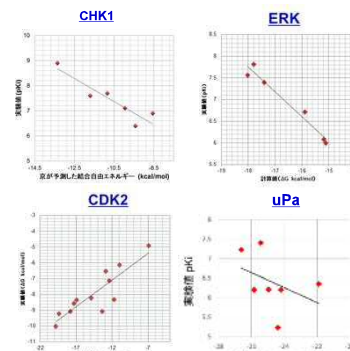


予測正答率 5%程度

15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

実験では新規な化合物を化学合成し生物活性評価するのに2ヶ月程度かかるため、計算でタンパク質と化合物の強さを求めることで期間・コスト削減を実現

MP-CAFE法による予測と実験結果との比較



謝辞

- ・KBDDコンソーシアムメンバー
- ・理研・計算科学研究機構
- ・高度情報科学技術研究機構
- ・最先端次世代研究開発支援プログラム
- ・NEDO若手研究助成

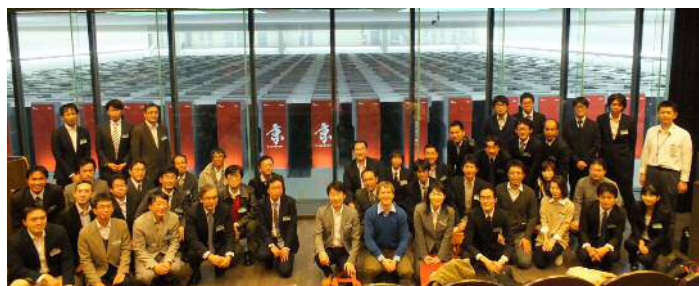
hp140042: 新薬開発を加速する「京」インシリコ創薬基盤の構築



NPO法人バイオグリッドセンター関西／課題代表: 奥野恭史 (京都大学医学研究科)

●「京」による製薬業界のオープンイノベーション

KBDDコンソーシアム: “K” supercomputer-based drug discovery consortium



申請主体(事務局): NPO法人バイオグリッドセンター関西
研究代表 京都大学医学研究科 奥野恭史

製薬企業(11社→23社):

アスビオファーマ、エーザイ、小野薬品工業、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、科研製薬、杏林製薬、アステラス製薬、カネカ、協和発酵キリン、千寿製薬、大正製薬、帝人ファーマ、東シ、日産化学工業、日本たばこ産業、マルホ、MeijiSeikaファルマ、持田製薬

IT企業(2社): (株)京都コンステラ・テクノロジー、三井情報(株)

大学等: 京都大学医学研究科、(独)産業技術総合研究所、(独)理研HPCI企画調整グループ、(公財)都市活力研究所、(公財)先端医療振興財団

- ・コンピュータ創薬の根本課題に挑戦
- ・製薬会社による現場利用に耐える計算フロー(計算精度と計算時間)の構築
- ・我が国のコンピュータ創薬の中心拠点形成

●「京」による医薬品開発効率の抜本的解決

実験の代わりにコンピュータ上で結合をシミュレーションする ⇒ 開発費用の削減への期待

①結合するかどうかの予測 (2012-2013年度で実施済み)

現状 計算時間がかかるため、全ての化合物を計算するのは不可能

現状のコンピュータ創薬技術は医薬品開発効率の抜本的な解決になっていない

②結合の強さの予測

予測精度が悪すぎる - 正答率: 5%程度

計算機パワーの問題

「京」化合物とタンパク質の結合予測の超高速化

「京」の圧倒的な計算機パワーで医薬品開発効率の抜本的な解決を目指す

精密な結合シミュレーションによる予測精度の劇的向上(目標正答率70%)

コンピュータ創薬のブレークスルー

CGBVS法: Chemical Genomics Based Virtual Screening

膨大なタンパク質と化合物の組合せを高速計算するために、パターン認識技術を活用

MP-CAFE法: Massively Parallel Computation of Absolute binding Free Energy

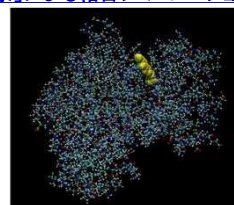
結合の強さを正確かつ頑強に予測するために、分子の動きや溶媒(水分子)も含めたアンサンブル型長時間MDシミュレーションを実現。

世界最大規模(189.3億ペア)の結合予測

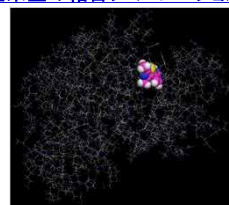
631種の疾患原因タンパク質と3000万種の化合物の全組合せの計算を5時間45分で完了。(汎用機では約2年かかる。)

「京」による結合シミュレーション

従来型の結合シミュレーション



予測正答率 70%



予測正答率 5%程度

15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

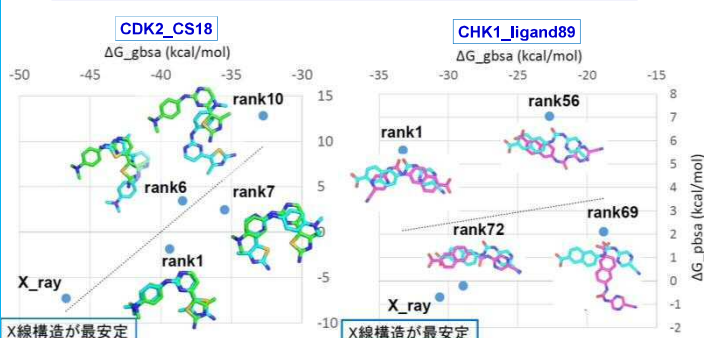
H26年度は、CHK1: 6化合物、CDK2: 15化合物、ERK2: 11化合物、uPa: 7化合物に加えて、GPCR (adenosine A2a receptor): 8化合物についても結合自由エネルギー値(ΔG)を算出したところ、結合定数の実験値(Kd)との間に良好な直線的相関を得た。

化合物の結合ポーズの違いによる ΔG の変動

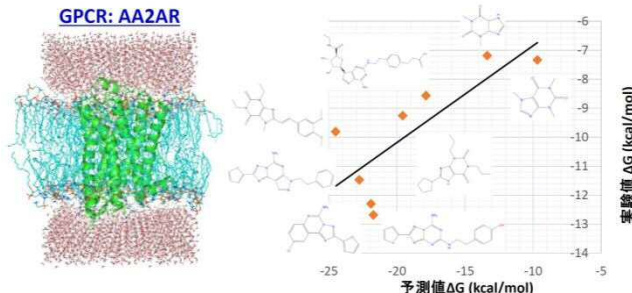


精度高く ΔG を予測するためには、あらかじめ、タンパク質-化合物複合体の初期構造モデルを正しく予測しておく必要性が示された。

ドッキングスコアとMM-GB(PB)SAスコアを使用した、化合物の結合ポーズ安定性の評価



GPCR: AA2AR



謝辞

- ・KBDDコンソーシアムメンバー
- ・理研・計算科学研究機構
- ・高度情報科学技術研究機構
- ・最先端次世代研究開発支援プログラム
- ・NEDO若手研究 Grant

hp150025: 新薬開発を加速する「京」インシリコ創薬基盤の構築

課題ID hp120048, hp140042 後継プロジェクト



NPO法人バイオグリッドセンター関西／課題代表: 奥野恭史 (京都大学医学研究科)



●「京」による製薬業界のオープンイノベーション

KBDDコンソーシアム: “K” supercomputer-based drug discovery consortium



申請主体(事務局): NPO法人バイオグリッドセンター関西

研究代表 京都大学医学研究科 奥野恭史

製薬企業(23社):

旭化成ファーマ(株)、アステラス製薬(株)、アスビオファーマ(株)、エーザイ(株)、小野薬品工業(株)、科研製薬(株)、(株)カネカ、キッセイ薬品工業(株)、杏林製薬(株)、参天製薬(株)、塩野義製薬(株)、千寿製薬(株)、大正製薬(株)、大日本住友製薬(株)、田辺三菱製薬(株)、帝人ファーマ(株)、東レ(株)、日産化学工業(株)、日本新薬(株)、日本たばこ産業(株)、マルボ(株)、MeijiSeikaファルマ(株)、持田製薬(株)

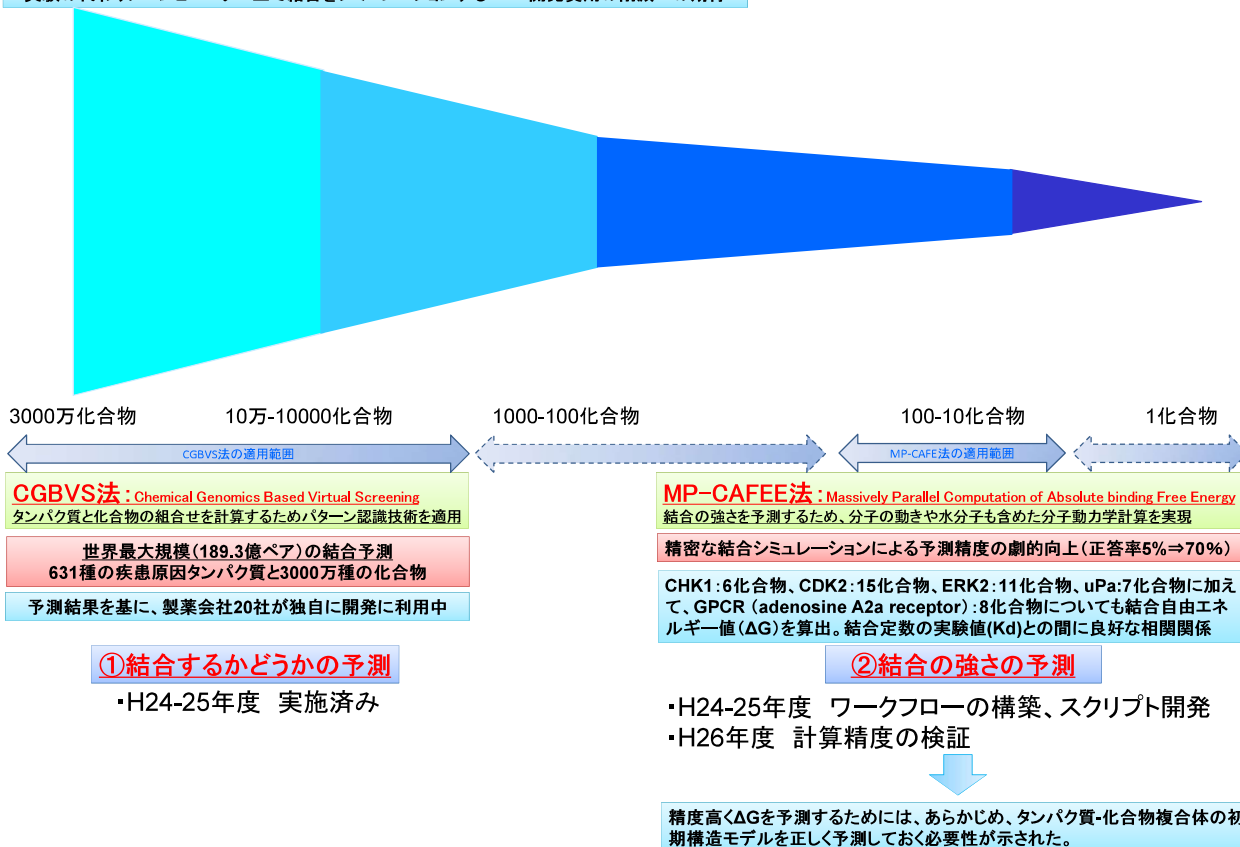
IT企業(2社): (株)京都コンステラ・テクノロジー、三井情報(株)

大学等: 京都大学医学研究科、横浜市立大学、産業技術総合研究所、理研HPCI企画調整グループ、(公財)都市活力研究所、(公財)先端医療振興財団

- ・コンピュータ創薬の根本課題に挑戦
- ・製薬会社による現場利用に耐えうる計算フロー(計算精度と計算時間)の構築
- ・我が国のコンピュータ創薬の中心拠点形成

●「京」による医薬品開発効率の抜本的解決

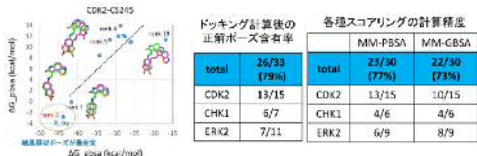
実験の代わりにコンピュータ上で結合をシミュレーションする ⇒ 開発費用の削減への期待



● H27年度の成果

1 計算精度向上のため初期構造予測手法の開発

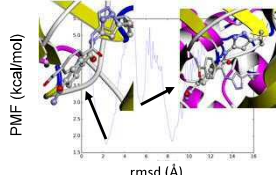
1-1 MD+MMPBSA法の検証



正答率 約7割
ドッキングのサンプリングに課題

1-2 マルチカニカル法の検証

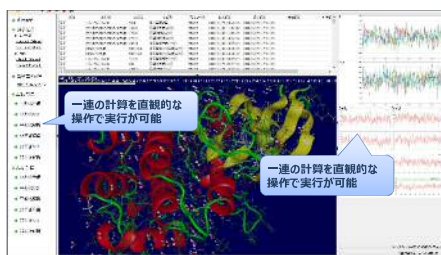
リガンドのx線構造とのrmsdの平均カポテンシャル



既知の蛋白CDK2と化合物CS3で検証
計算負荷が高いことが課題

2 創薬現場での利用促進のためGUIの開発

プロトタイプを開発、H28年度からの実用化



GUIの操作画面
(開発: 先端医療振興財団)

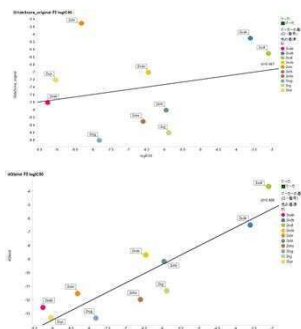
謝辞

- ・KBDDコンソーシアムメンバー、理研・計算科学研究機構
- ・本研究は、文部科学省ポスト「京」重点課題1「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」および公益財団法人計算科学振興財団 研究教育拠点(COE)形成推進事業の助成事業の協力を受けたものです。
- ・本研究の結果は、理化学研究所のスーパーコンピュータ「京」を利用するとともに、「京」以外のHPCIシステム利用研究課題を遂行して得られたものです。(課題番号: hp150272、hp120048、hp140042)

3 参画企業による個別検証の実施

参画企業4社が個別に検証

評価の例: ドッキングソフトとの比較
Glide Scoreでは、活性との相関は殆ど無い($R^2=0.067$)のに対して、MP-CAFE法では、非常に高い相関($R^2=0.808$)とMP-CAFE法の比較



hp160010: 新薬開発を加速する「京」インシリコ創薬基盤の構築

課題ID hp120048, hp140042, hp150025 後継プロジェクト



NPO法人バイオグリッドセンター関西／課題代表: 理事 志水隆一



● 「京」による製薬業界のオープンイノベーション

KBDDコンソーシアム: “K” supercomputer-based drug discovery consortium



申請主体(事務局): NPO法人バイオグリッドセンター関西

研究代表 京都大学医学研究科 奥野恭史

製薬企業(22社):

旭化成ファーマ(株)、アステラス製薬(株)、アスビオファーマ(株)、エーザイ(株)、小野薬品工業(株)、科研製薬(株)、(株)カネカ、キッセイ薬品工業(株)、杏林製薬(株)、参天製薬(株)、塩野義製薬(株)、千寿製薬(株)、大正製薬(株)、田辺三菱製薬(株)、帝人ファーマ(株)、東レ(株)、日産化学工業(株)、日本新薬(株)、富士フイルム(株)、マルホ(株)、MeijiSeikaファルマ(株)、特田製薬(株)

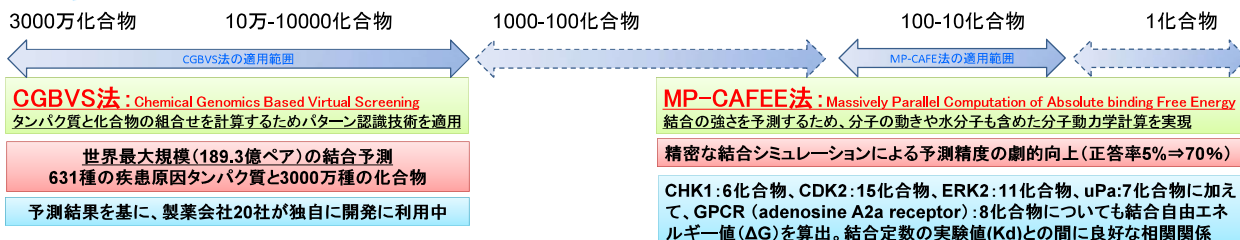
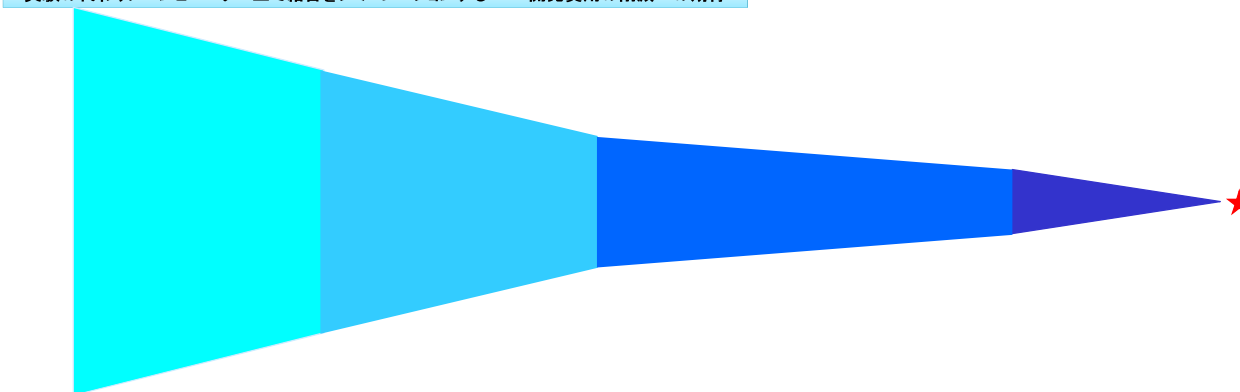
IT企業(2社): (株)京都コンステラ・テクノロジーズ、三井情報(株)

大学等: 京都大学医学研究科、横浜市立大学、産業技術総合研究所、兵庫県立大学、千葉大学医学部、(公財)都市活力研究所、(公財)先端医療振興財団

- ・コンピュータ創薬の根本課題に挑戦
- ・製薬会社による現場利用に耐えうる計算フロー(計算精度と計算時間)の構築
- ・我が国のコンピュータ創薬の中心拠点形成

● 「京」による医薬品開発効率の抜本的解決

実験の代わりにコンピューター上で結合をシミュレーションする ⇒ 開発費用の削減への期待



① 結合するかどうかの予測

・H24-25年度 実施済み

② 結合の強さの予測

- ・H24-25年度 ワークフローの構築、スクリプト開発
- ・H26年度 計算精度の検証
- ・H27年度 初期構造の予測手法およびGUIの開発

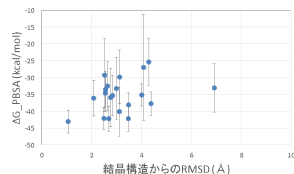
● H28年度の成果

1 計算精度向上のため初期構造予測手法の開発

- ① MD+MMPBSA法の検証
- ② マルチカノニカル法の検証

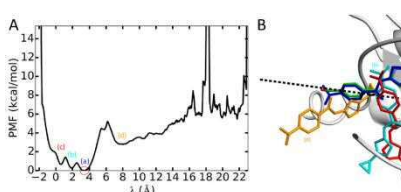
タンパク質-化合物複合体構造を正確に推定するための方法論を確立するため、タンパク質-化合物125ペアを使用して2種類の方法を検証

- ①ドッキング計算、MD/MM-PBSA法を組み合わせた方法
- ②: マルチカノニカル分子動力学法



方法①の予測正答率は、当初28%(35/125ペア)と低い値であったが、予測計算フローにMD中のリガンド運動性解析を組み込む事で、予測正答率が48%(60/125ペア)まで上昇した。

方法②については、1ペアの検証にとどまらず、網羅的にリガンド結合ポケット及びその近傍の溶液中を探索した結果、複合体結晶構造に近い構造が自由エネルギー的に最安定な状態として位置づけられた。また、方法②によって得られた結合経路に沿った構造を入力としてThermodynamic Integration法によって結合自由エネルギーを計算したところ、実験値を非常に良く再現する結果が得られた(実験 -8.31 kcal/mol, This work -8.85 kcal/mol) [Bekker et al. J. Chem. Theory Comput. 13, 2389-2399 (2017).]。

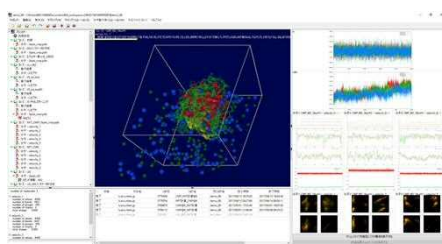


マルチカノニカル分子動力学法によるCDK2-阻害剤結合構造予測シミュレーション中にサンプリングした複数の結合構造(青、黄、シアン、赤)の中で、自由エネルギー的に再安定な結合構造(青)は実験的に得られた結合構造(緑)によく一致した。



2 創薬現場での利用促進のためGUIの改良

プロトタイプを改良



GUIの操作画面
(開発: 先端医療振興財団)

謝辞

- ・KBDDコンソーシアムメンバー、理研・計算科学研究機構
- ・本研究は、文部科学省ポスト「京」重点課題1「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」および公益財団法人計算科学振興財団 研究教育拠点(COE)形成推進事業の助成事業の協力を受けたものです。
- ・本研究の結果は、理化学研究所のスーパーコンピュータ「京」を利用するとともに、「京」以外のHPCIシステム利用研究課題を遂行して得られたものです。(課題番号: hp150272, hp120048, hp140042, hp150025, hp160010)