

スパコン「京」が拓く医薬品開発の未来
～速い安い旨い薬づくり～

京都大学大学院 薬学研究所
奥野 恭史

「京」産業利用枠：新薬開発を加速する「京」インシリコ創薬基盤の構築

コンピュータ創薬の中心拠点形成による我が国の創薬イノベーションを牽引



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 京都大学薬学研究科 奥野恭史

製薬企業(11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

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：

京都大学大学院薬学研究科, (独)産業技術総合研究所, 理研HPCI企画調整グループ

製薬業界に横たわる深刻な問題



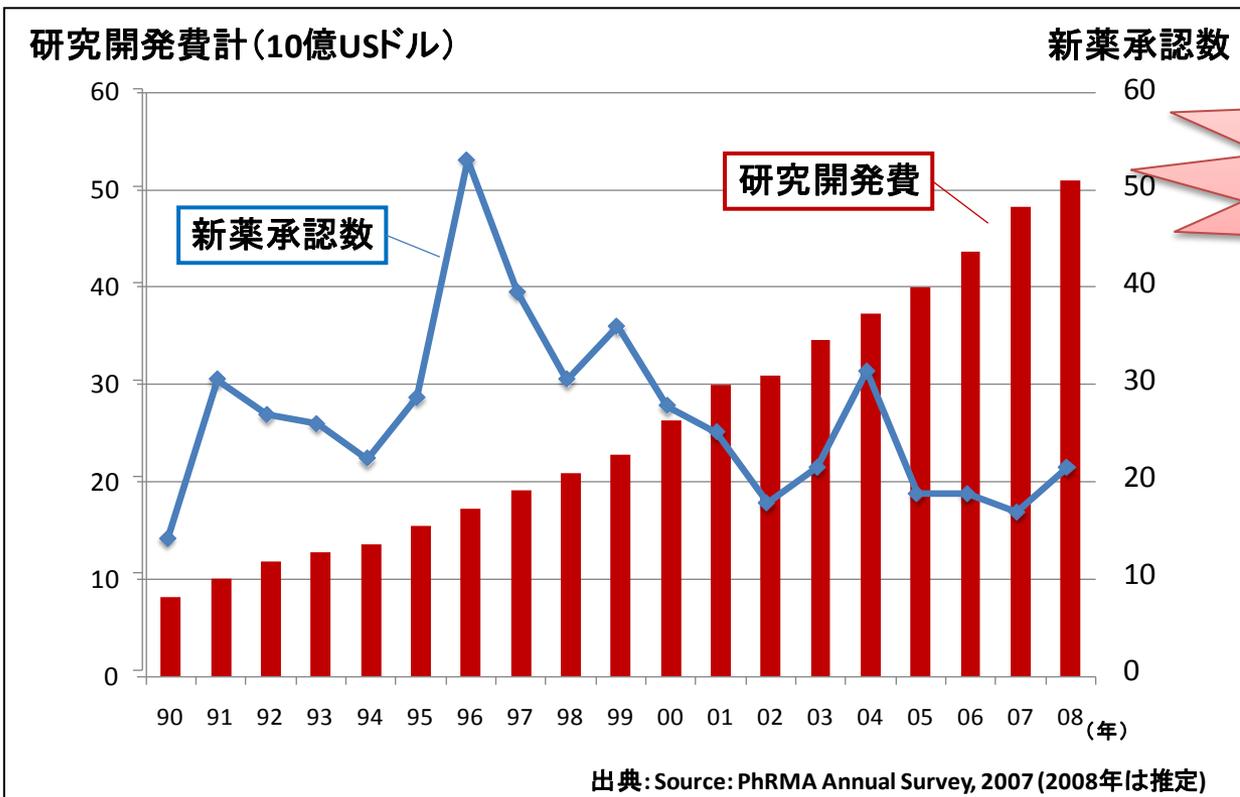
開発期間: 2年~3年
 成功確率: 2500分の1
 開発費用: 約200億円

+

9年~12年
 8分の1
 約300億円



11年~15年
 20,000分の1
 約500億円
 (開発中止品の費用含)

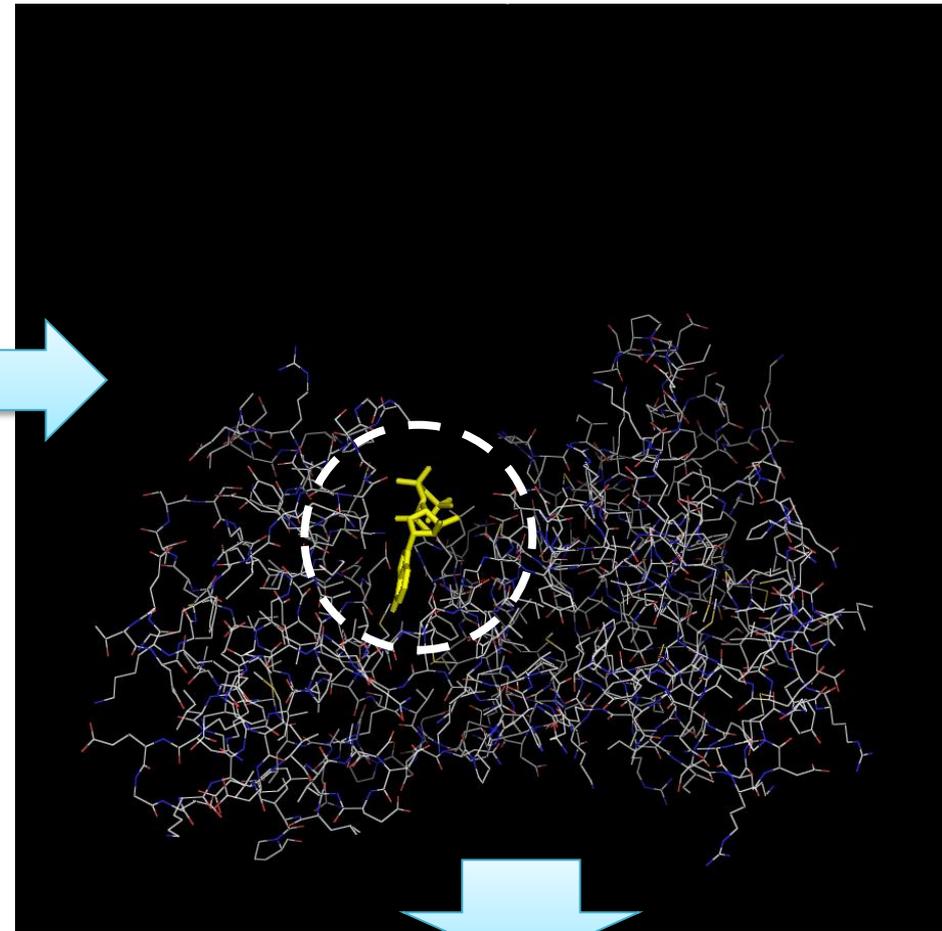
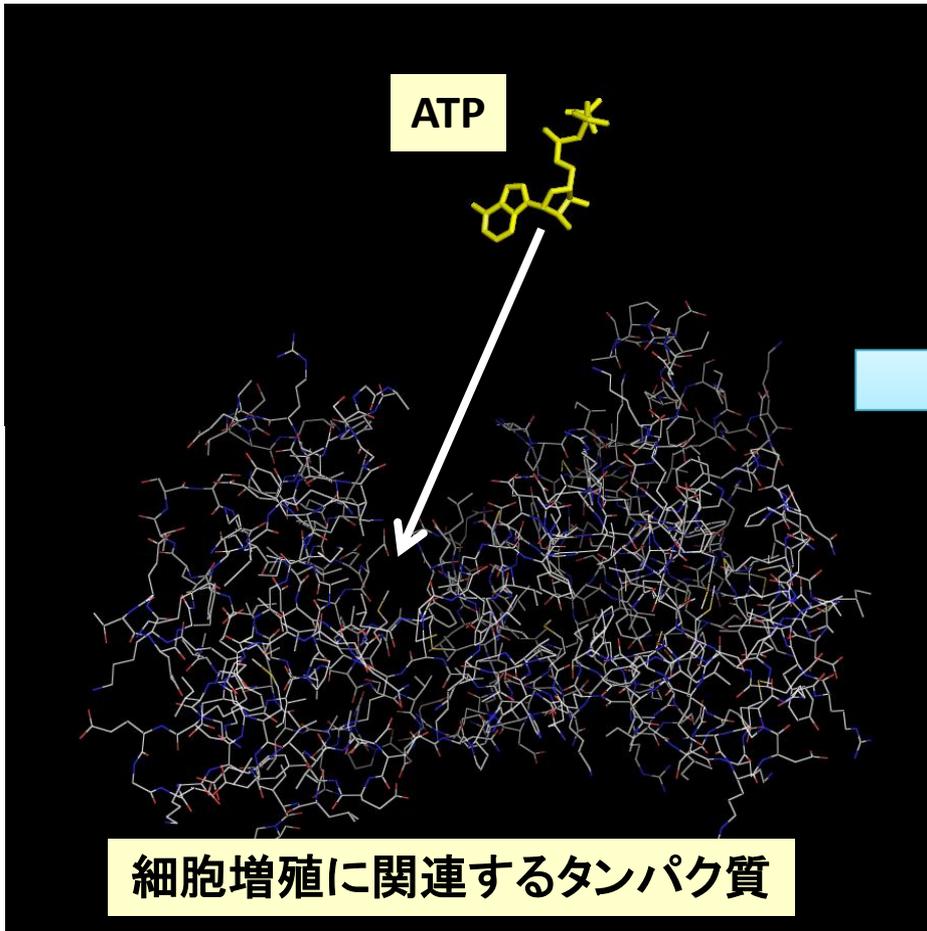


高騰し続ける開発費

- 製薬企業の経営圧迫
- 希少疾患薬の枯渇
- 医療費の高騰

医薬品開発の効率化が急務

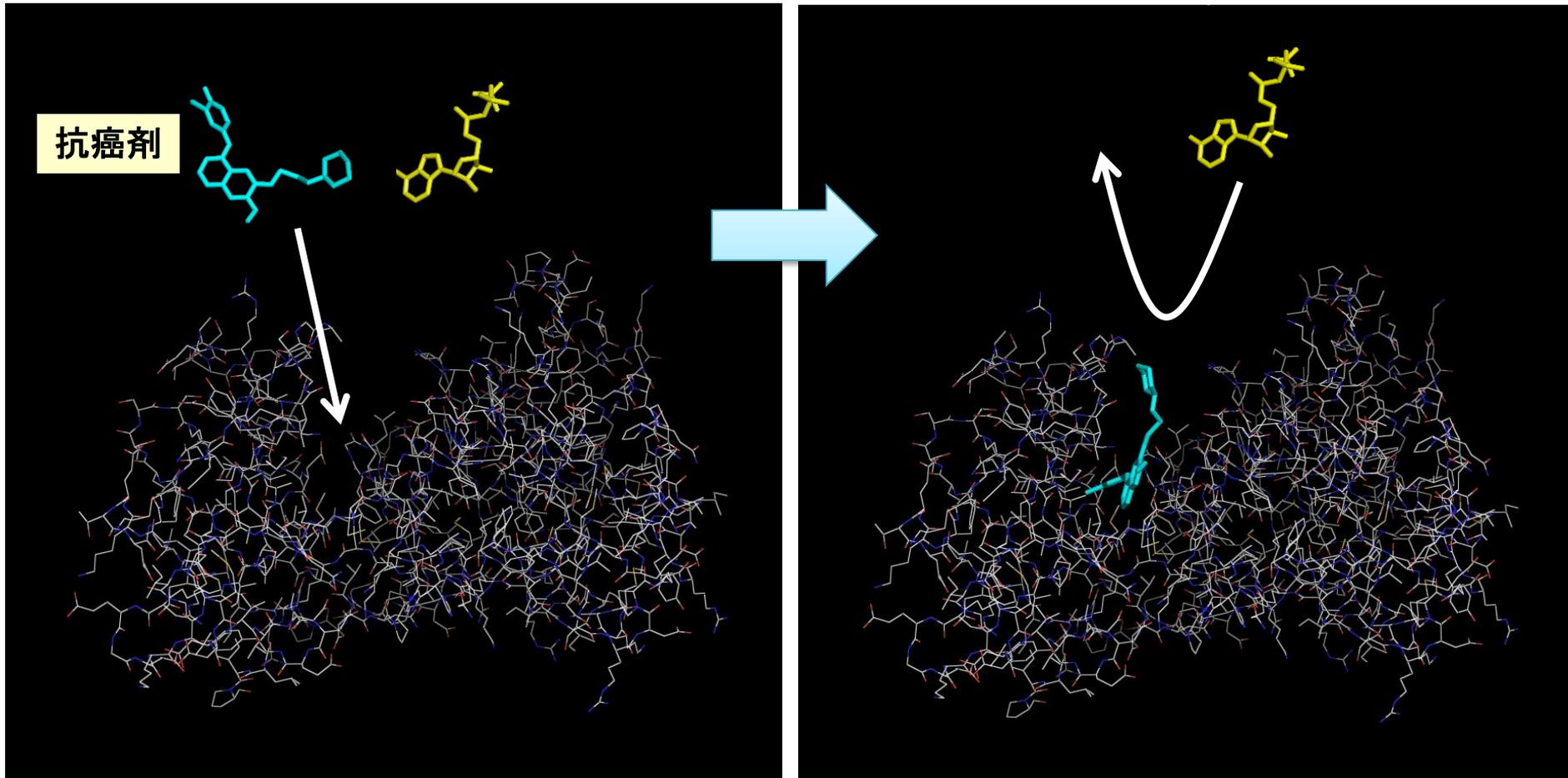
現代の創薬の考え方



細胞増殖関連タンパク質に生体物質ATPが結合することにより、細胞が増殖する

癌は細胞が異常増殖する病気

現代の創薬の考え方

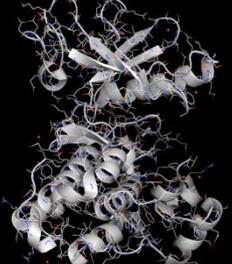
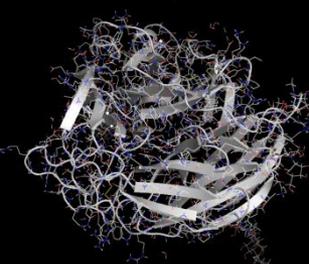
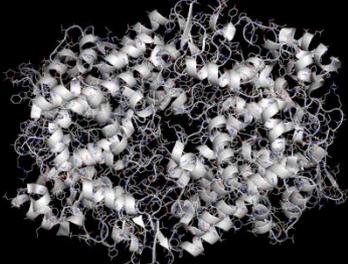
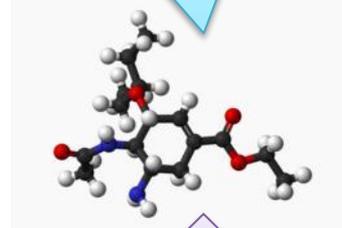
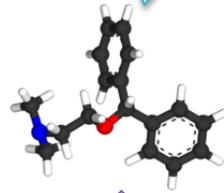
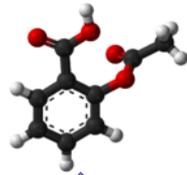
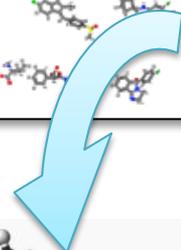
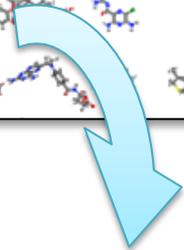
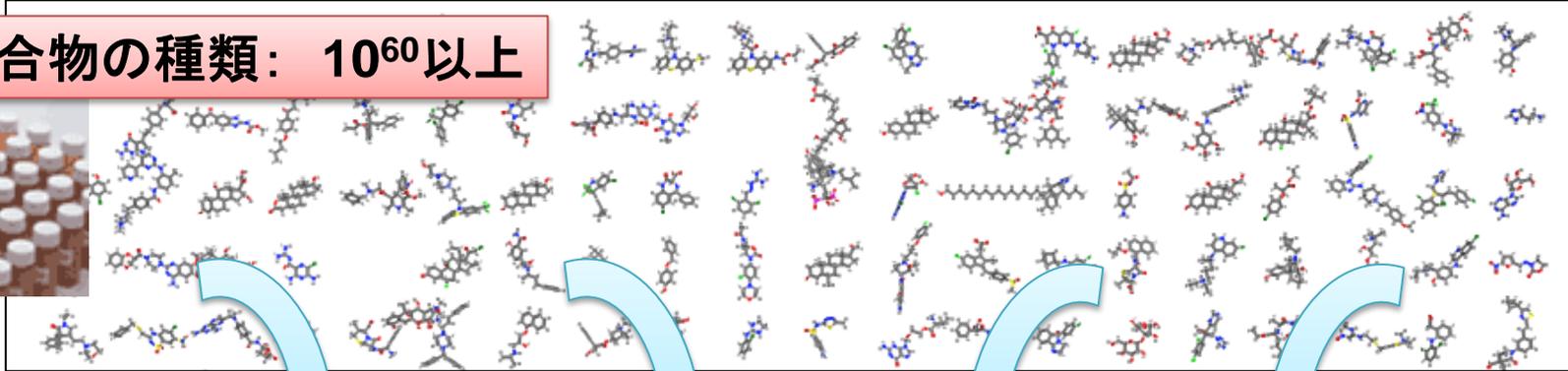


細胞増殖関連タンパク質とATPとの結合をブロックする化合物があると、細胞増殖が止まる ⇒ 抗癌剤

創薬とは、病気の原因タンパク質を見つけ出し、そのタンパク質に結合する(機能制御する)新規化合物を創ることと言える

何故、医薬品開発費は高騰するのか？

化合物の種類： 10^{60} 以上



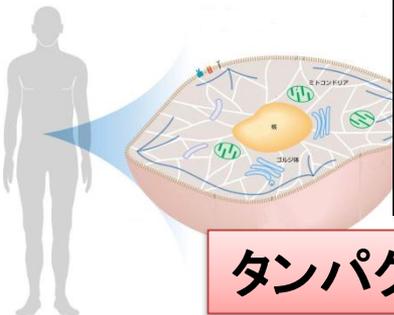
解熱鎮痛剤

花粉症の薬

抗インフルエンザ薬

抗癌剤

タンパク質の種類： 10万以上



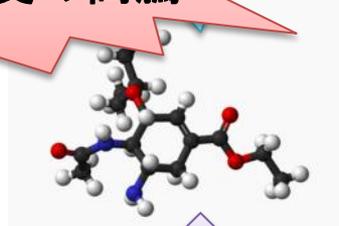
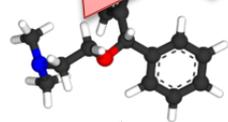
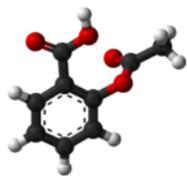
何故、医薬品開発費は高騰するのか？

化合物の種類： 10^{60} 以上

全ての化合物の薬効を実験で確かめるのは不可能

膨大な候補化合物から医薬品を探し当てることは、勘・経験・運任せ
⇒多くの無駄な実験と失敗を伴う

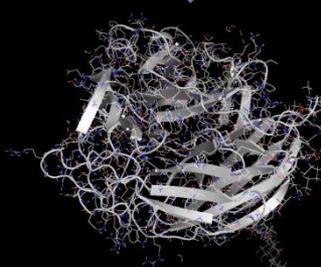
研究開発費の高騰



解熱鎮痛剤



花粉症の薬

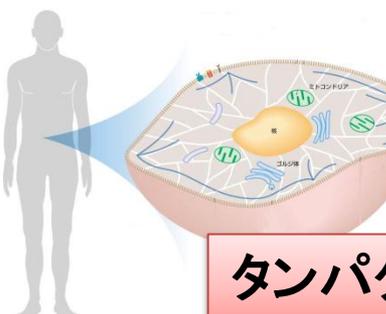


抗インフルエンザ薬



抗癌剤

タンパク質の種類： 10万以上



コンピュータ創薬への期待

化合物の種類: 10^{60} 以上

全ての化合物の薬効を実験で確かめるのは不可能

膨大な候補化合物から医薬品を探し当てることは、勘・経験・運任せ
⇒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

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

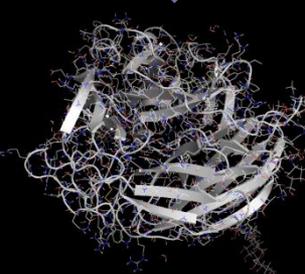
②結合の強さを予測



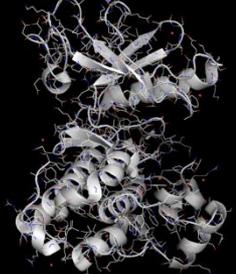
解熱鎮痛剤



花粉症の薬

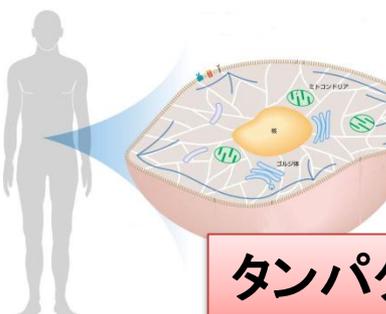


抗インフルエンザ薬



抗癌剤

タンパク質の種類: 10万以上



コンピュータ創薬の現状と課題

化合物の種類: 10^{60} 以上

全ての化合物の薬効を実験で確かめるのは不可能

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結合するかどうかを予測

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

②結合の強さを予測

予測精度が悪すぎる: 正答率: 5%程度

計算機パワーの問題

現状のコンピュータ創薬技術では、
医薬品開発効率の抜本的な解決になっていない

「京」による医薬品開発効率の抜本的解決

化合物の種類： 10^{60} 以上

全ての化合物の薬効を実験で確かめるのは不可能

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結合するかどうかを予測

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

化合物とタンパク質の結合予測の超高速化

②結合の強さを予測

予測精度が悪すぎる：正答率：5%程度

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%）

「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

結合するかどうかを予測:「京」によるタンパク質と化合物の結合予測

大量の人の顔画像を学習

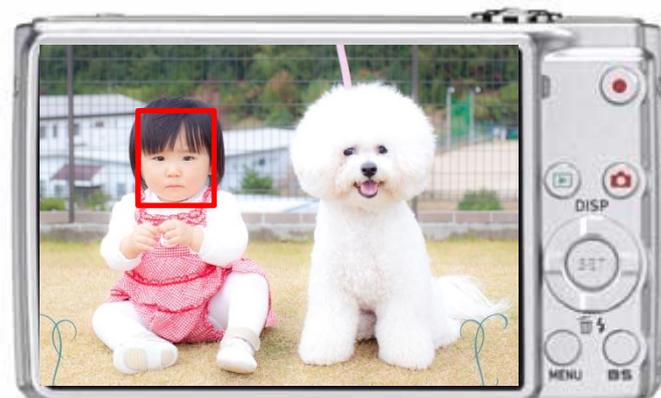


顔パターンの
統計ルール化

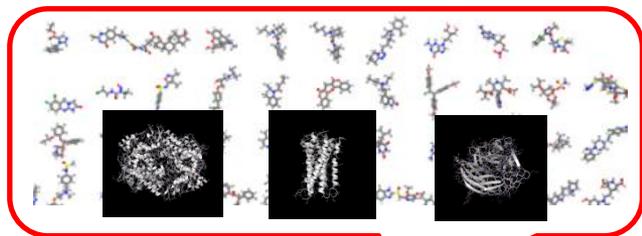
予測



人の顔を自動認識



大量のタンパク質と化合物の結合データを学習

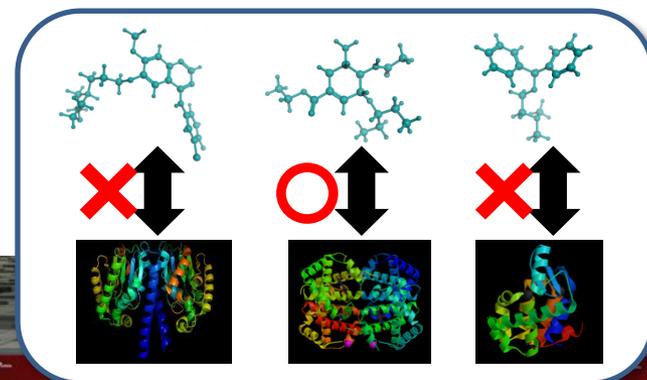


結合パターンの
統計ルール化

予測



病気の原因タンパク質に
結合する化合物を「京」で認識



「京」により
超高速予測を実現

結合するかどうかを予測:「京」によるタンパク質と化合物の結合予測

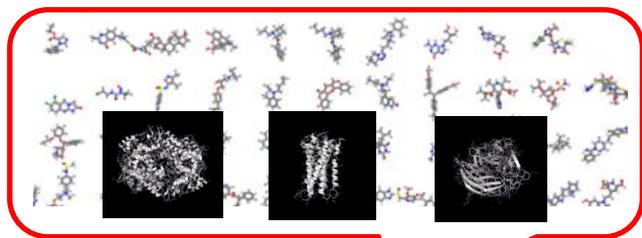
以後、予測結果を基に、各製薬会社が独自に医薬品開発を行う

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

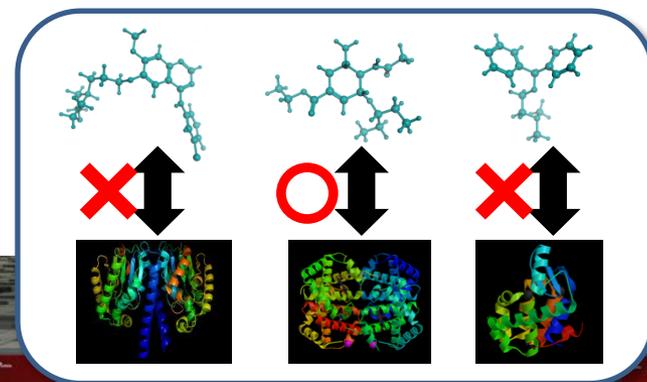
世界最大規模(189.3億ペア)の結合予測
631種の疾患原因タンパク質と
3000万種の化合物の全組合せ

大量のタンパク質と化合物の結合データを学習

病気の原因タンパク質に
結合する化合物を「京」で認識

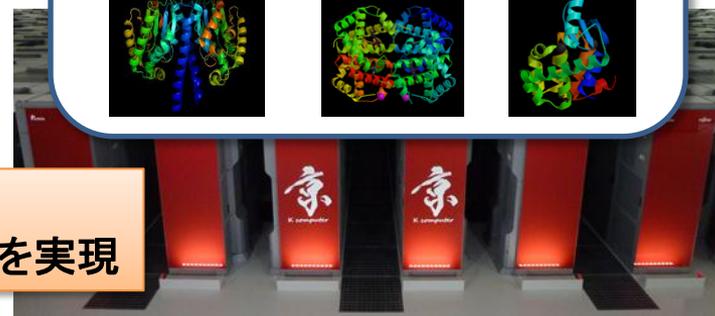


予測



結合パターンの
統計ルール化

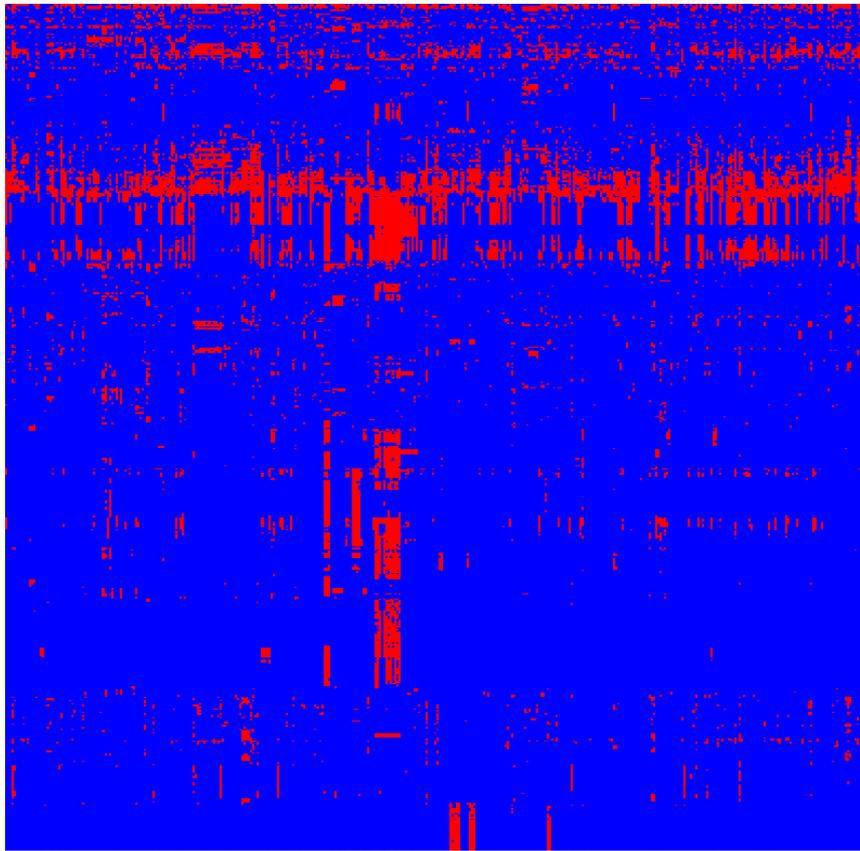
「京」により
超高速予測を実現



予測の実例: 「京」によるタンパク質と化合物の結合予測

タンパク質-化合物の全組合せ(189.3億ペア)を計算するのに、「京」のフルに使用したら、5時間45分で計算が終了する。*汎用計算機(16ノード使用)では約2年かかる。

「京」による予測結果



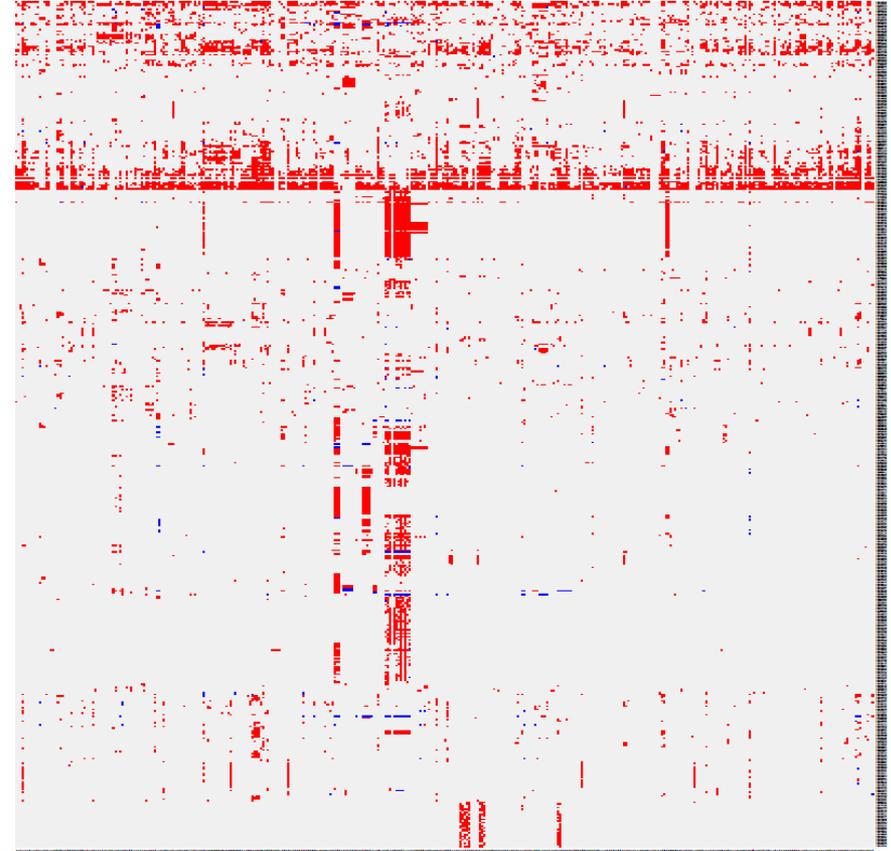
3000万種↑

化合物(500種)

タンパク(388種) ⇒631種

赤:相互作用有り(スコア > 0.8)
青:相互作用無し(スコア < 0.8)

実験結果



化合物(500種)

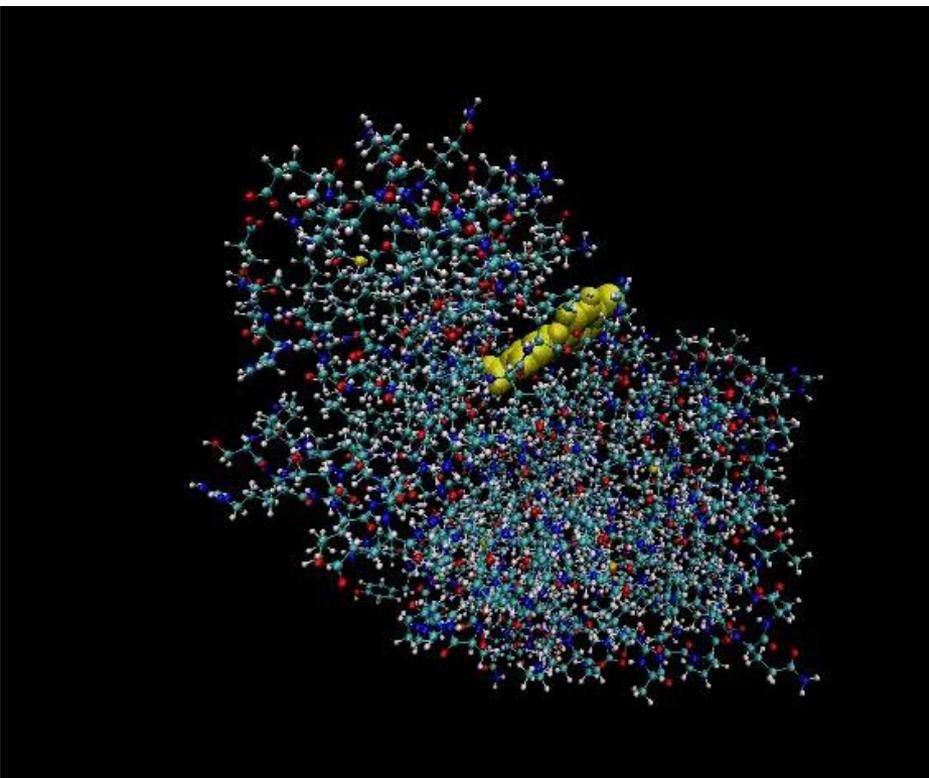
タンパク(388種)

赤:活性有り(<30μM)、青:活性なし(>80μM)、
灰:実験データ無し

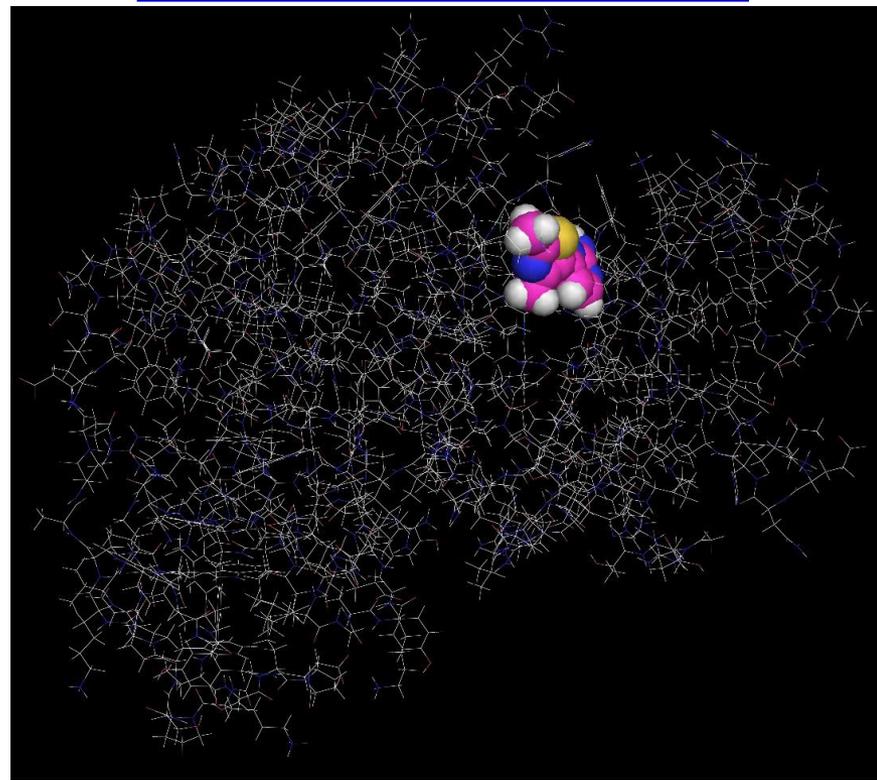
「京」によるタンパク質と化合物の結合の強さの予測

病気の原因タンパク質にだけ強く結合する化合物が、医薬品として適していると考えられるため、タンパク質と化合物の強さを求めることは重要。

「京」による結合シミュレーション



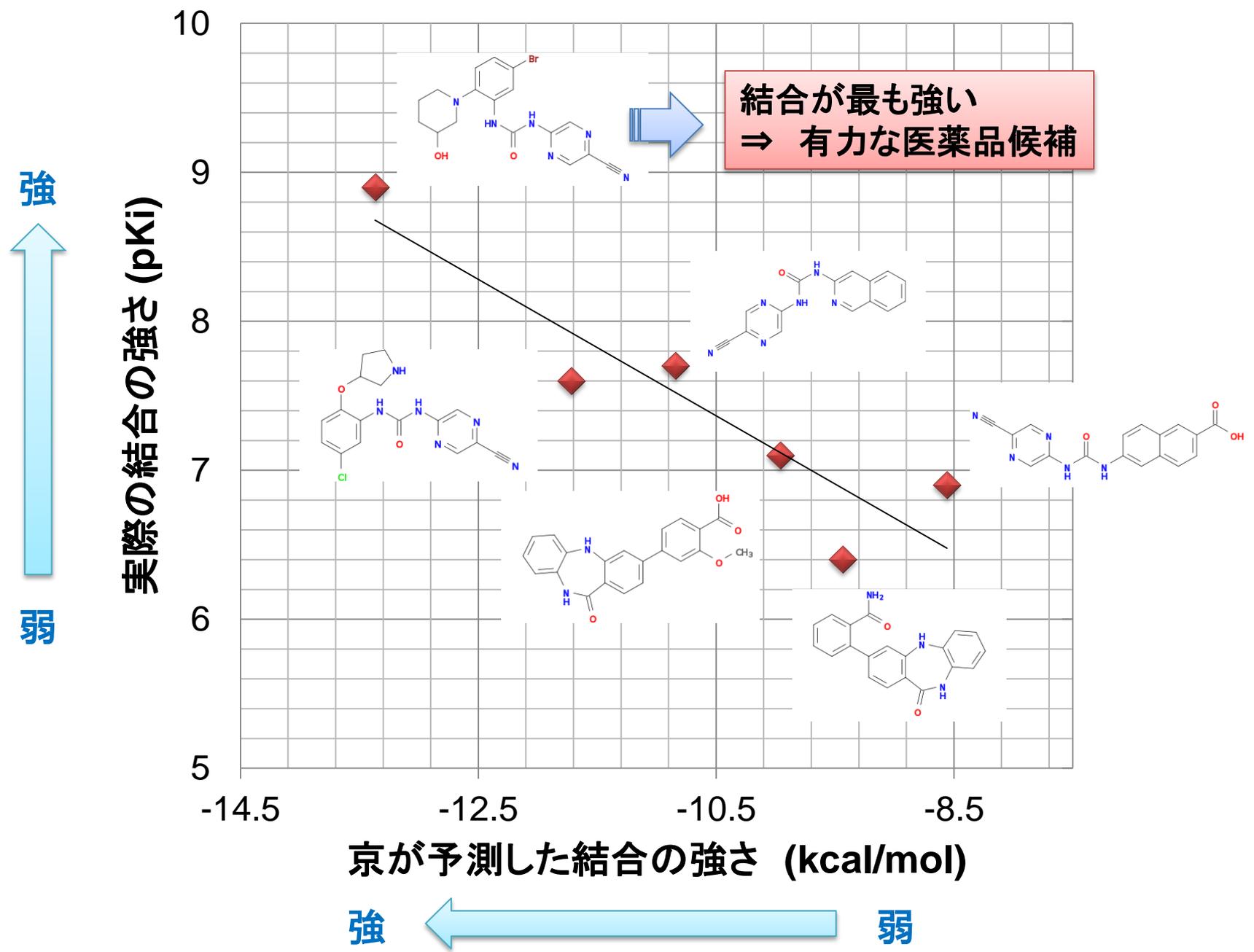
従来型の結合シミュレーション



結合の強さを精密に計算するには、分子の動きや溶媒(水分子)も含めたシミュレーションが必要。これまでは計算機パワーの問題で非現実だった。

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

予測の実例:「京」によるCHK1タンパク質と化合物の結合の強さの予測



「京」がもたらす製薬業界の意識改革: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

現場ニーズに即した計算プロセスの評価
研究成果の実用化・医薬製品化

【製薬企業】

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



【IT企業】

三井情報
京都コンステラテクノロジーズ

【学・官】

京都大学
理化学研究所AICS・RIST
産業技術総合研究所
NPOバイオグリッドセンター関西

現場利用可能な計算基盤の構築

技術的ノウハウの指導・提供
勉強会・講習会の実施



「脱」秘密主義:オープンイノベーション
今の汎用計算機は15年前のスパコン性能であること
から、「京」を利用できる我々は15年先の創薬計算
技術を、今、手にしていることなる。

ポスト「京」へのさらなる期待！

「京」による創薬イノベーション



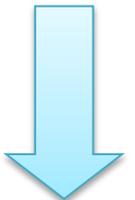
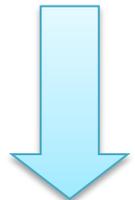
開発期間: 2年~3年
成功確率: 2500分の1
開発費用: 約200億円

+

9年~12年
8分の1
約300億円

→

11年~15年
20,000分の1
約500億円
(開発中止品の費用含)



スパコンが最終的にもたらす効果

開発期間: 1年~1.5年
成功確率: 10分の1~100分の1
開発費用: 数億円~数十億円

+

9年~12年
2.5分の1~5分の1
100億円~200億円

→

10年~13.5年
20分の1~300分の1
約100億円~250億円



「京」を利用することで、より速く、より正確に、医薬品を予測することが可能になり、医薬品開発の成功確率が大幅にアップし、数百億円の開発費削減が実現される



開発費の削減は、製薬産業の景気アップをもたらすだけでなく、医療費の根本削減や、難病などの患者数が少ない希少疾患の医薬品開発を可能にする