

スパコン・ビッグデータ時代の創薬

京都大学 大学院医学研究科・特定教授 奥野恭史

近年のコンピュータ技術、IT 技術の進展に伴い、創薬分野においてもコンピュータを用いた創薬に大きな期待が寄せられている。とりわけ、世界最速レベルのスーパーコンピュータの共用利用の実現により、ライフサイエンスにおける計算科学・情報科学が開花期を迎えようとしている。我々は製薬企業、IT 企業、アカデミアの連携で産学コンソーシアムを設立し、スーパーコンピュータ「京」を用いることで、創薬計算分野が抱える次の2つの根本的課題に挑戦してきた。

課題1：医薬品候補化合物の探索では、膨大な化合物候補（10 の 60 乗以上の化合物数）と多数の創薬標的タンパク質候補との莫大な組合せ数の相互作用評価を行うことが理論上必要であるが、これまでの創薬計算技術では特定の標的タンパク質に対して数百万の化合物のバーチャルスクリーニングしかなされていない。

課題2：医薬品候補化合物の探索と最適化での現状の創薬計算技術の予測精度は、平均5%程度といわれており、タンパク質と化合物との結合親和性を頑強かつ正確に予測できる計算技術の確立が急務である。

我々はこれらの課題を解決するために、「課題1」に対しては、独自に開発する高速かつ高精度な化合物探索計算法「Chemical Genomics-based Virtual Screening 法(CGBVS 法)」を「京」に実装し、化合物とタンパク質の大規模相互作用空間の超高速探索に挑戦してきた。CGBVS 法は大規模相互作用データを機械学習することでバーチャルスクリーニングを可能にしたものであり、「ビッグデータ創薬」の先駆的取り組みとして位置付けられる。

一方、「課題2」に対しては、化合物とタンパク質との結合自由エネルギーの高精度な推定が可能である「Massively Parallel Computation of Absolute binding Free Energy (MPCAFEE 法)」を「京」に実装・チューニングし、化合物とタンパク質との結合自由エネルギーの精密な予測に挑戦してきた。MPCAFEE 法はアンサンブル型の分子動力学 (MD) 計算を通じて、タンパク質と化合物の結合自由エネルギーを算出するものであり、いわゆるシミュレーション型の創薬計算手法に位置づけられる。

本講演では、これら2つの手法の「京」での創薬計算事例を紹介する。

さらに、2020年の本格運用を目指し、理化学研究所計算科学研究機構を中心に次期スーパーコンピュータであるポスト「京」の開発がスタートしている。演者は、9つの重点課題の一つである創薬分野「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」の代表研究者として、次世代の創薬計算技術の開発を担当している。ポスト「京」において我々が目指すところは、生体分子の動きをシミュレーションする計算（分子動力学計算）の速度を「京」の数十倍程度の速さにすることによって、生体内分子（タンパク質など）の長時間（ミリ秒レベル）の動きを捉え、さらに多くの生体内分子を対象にした創薬シミュレーションを実現することである。これにより、

疾患の原因タンパク質の動的制御や複数の創薬関連タンパク質を加味したドラッグデザインの新しい方法を開発する。具体的には、ポスト「京」の演算能力を最大限に活かす分子シミュレーション技術を開発することで、生体分子システムの時間的空間的機能解析を実現する新たな構造生命科学の開拓と次世代創薬計算技術の開発を目指す。さらには、これらの要素計算技術を創薬計算フローに沿って連結した統合システムを開発することで、高精度かつ超高速の革新的な創薬計算基盤の確立を目指す。

本講演の後半では2020年に始動するポスト「京」で目指す計算創薬の未来について紹介したい。

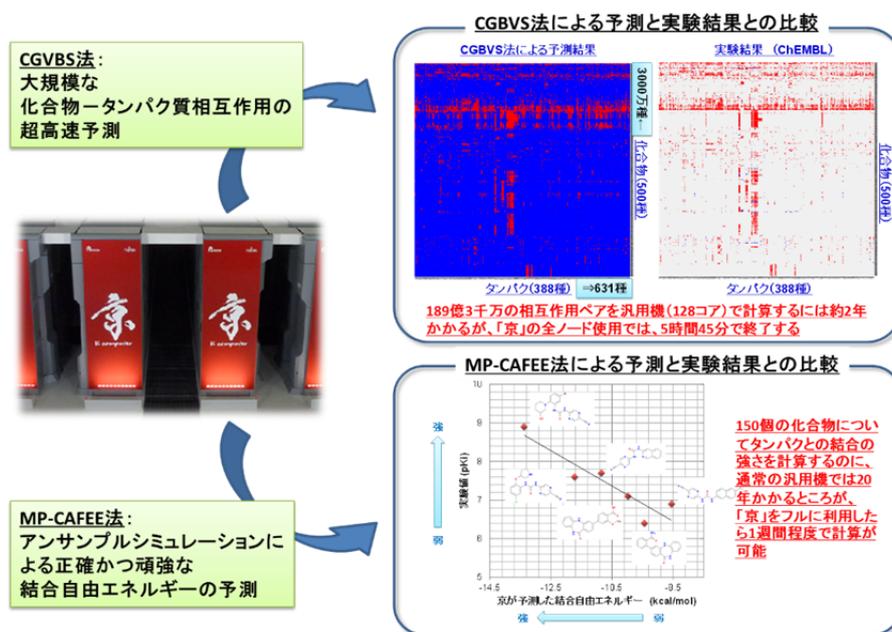


図1. スパコン「京」による創薬計算事例

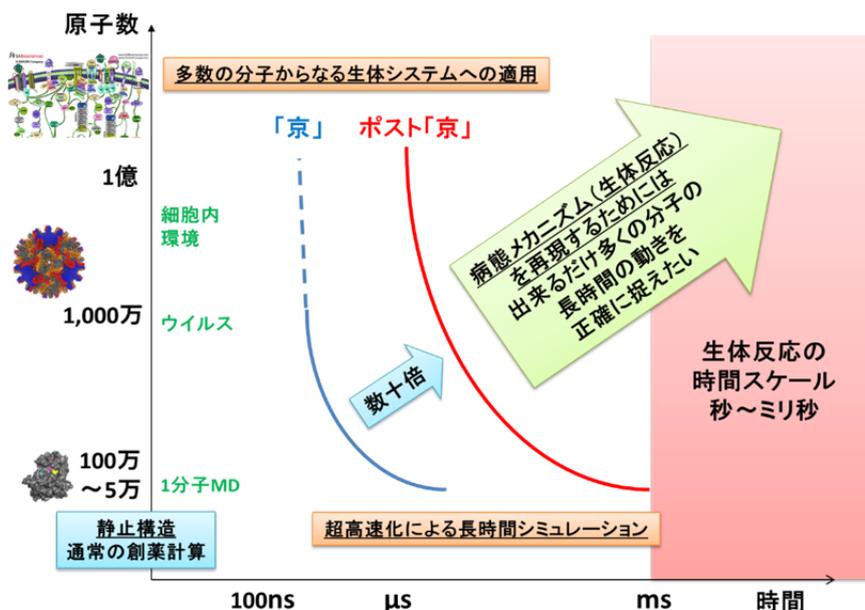


図2. 「京」からポスト「京」へ：創薬シミュレーションの進化

【略歴】

- 平成 5 年 京都大学薬学部卒業
- 平成 12 年 京都大学 博士（薬学）学位取得
- 平成 13 年 京都大学化学研究所バイオインフォマティクスセンター 博士研究員、助手
- 平成 15 年 京都大学大学院薬学研究科 助手、准教授
- 平成 20 年 京都大学大学院薬学研究科 教授
- 平成 25 年 先端医療振興財団 先端医療センター研究所 シミュレーション創薬グループ 客員グループリーダー（併任）
- 平成 25 年 理化学研究所 計算科学研究機構 客員主管研究員（併任）
- 平成 26 年 京都大学大学院医学研究科 教授（現職）
- 平成 26 年 理化学研究所 生命システム研究センター 客員主管研究員（併任）
- 平成 27 年 先端医療振興財団 クラスタ推進センター インシリコ創薬拠点形成推進グループ 部長（併任）
- 平成 28 年 理化学研究所 健康生き活き羅針盤リサーチコンプレックス推進プログラム 融合研究推進グループ 副グループディレクター（併任）

【受賞】

- 平成 23 年度 第 43 回市村学術賞
- 平成 21 年度 文部科学大臣表彰 科学技術賞（科学技術振興部門）
- 平成 20 年度 日本薬学会 奨励賞
- 平成 20 年度 第 8 回バイオビジネスコンペ J A P A N 優秀賞
- 平成 18 年度 日本薬学会 薬学ビジョン部会 部会賞