



新薬開発を加速する 「京」インシリコ創薬基盤の構築 —蛋白質と化合物の相互作用テーブルの 共同利用について—

研究・開発機関 : NPO法人バイオグリッドセンター関西
 利用施設 : スーパーコンピュータ「京」
 計算規模 : 880,000 ノード時間積
 利用ソフトウェア : CGBVS

Before

- ある病気のターゲット蛋白質に対して薬効のある化合物を探索するため、両者の相互作用を求める計算をその都度行なっていました。
- 対象の化合物の数は600万種程度であり、膨大な計算が必要となり、網羅的に相互作用を把握することは困難でした。

After

- 計算済みの表を参照するだけでターゲット蛋白質に薬効のある化合物候補を探索できるシステムを開発しました。
- 新規化合物の場合も判定式に当てはめるだけで、相互作用の度合いを容易に予測できるようになりました。
- 計算速度の向上により、対象化合物数を3000万種まで拡大できました。

背景と目的

これまではある病気のターゲット蛋白質に対して薬効のある化合物を探索する際、両者の相互作用をその都度計算していました。創薬においてターゲットとなる蛋白質はGPCRやキナーゼといったものが中心で、今回はそのうちの約600種類で計算を行いました。これらと3000万種の化合物の相互作用を容易に求められる仕組みを構築できれば、膨大な計算から開放されます。

また、相互作用の計算結果を創薬のための基盤テーブルとして提供することで、3000万種の化合物の中から効率的に相互作用のある化合物候補を探索することが可能となります。

新規の化合物の場合は、事前に「京」で計算した相互作用の評価関数に基づき判定することで、その結合度合いが予測できるようになります。

今回は、機械学習法の一つであるサポートベクターマシンと呼ばれる手法を活用したCGBVS法 (Chemical Genomics Based Virtual Screening) を用いて計算を行い、創薬の基盤となるシステムを構築しました。

これにより事前に計算された相互作用テーブルを参照し、評価関数を用いることで大きな計算機パワーを使わずとも、ターゲット蛋白質に有効な化合物候補を予測できるようになりました。

※現在(2013年12月)、蛋白質と化合物の結合自由エネルギーを分子動力学を用いて精密に計算する手法を検証中である。利用アプリは、MP-CAFREE(Massively Parallel Computation of Absolute binding Free Energy)。

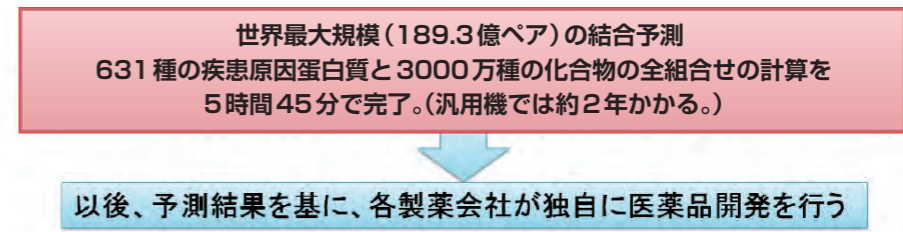
利用成果

631種類の蛋白質と3000万種の化合物の相互作用を計算し、創薬基盤として参画している製薬企業に提供しています。これにより各企業は、効率的にターゲット蛋白質に薬効のある化合物を探索することができ、新薬開発を加速することができます。なお、相互作用テーブルの容量は約60GBです。

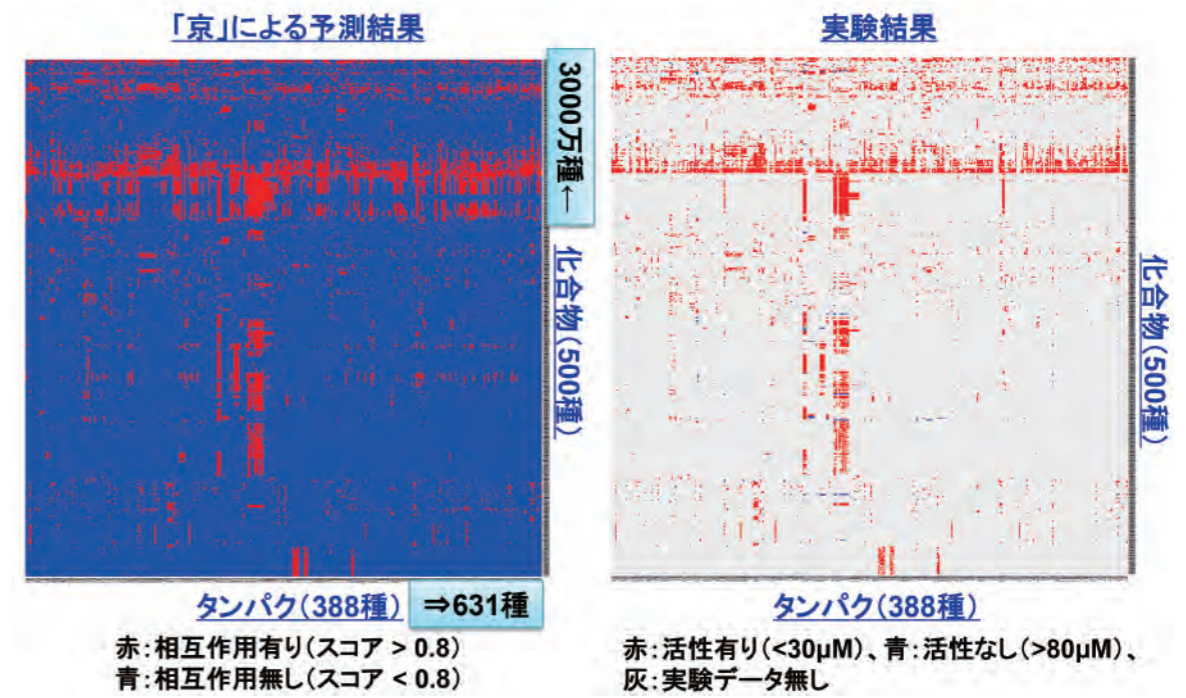
参画機関

製薬企業 : アスピオファーマ(株), エーザイ(株), 小野薬品工業(株), キッセイ薬品工業(株), 参天製薬(株), 塩野義製薬(株), 大日本住友製薬(株), 田辺三菱製薬(株), 日本新薬(株), 科研製薬(株), 杏林製薬(株)
 IT企業 : (株)京都コンステラ・テクノロジーズ, 三井情報(株)
 研究機関 : 京都大学薬学研究科, (株)産業技術総合研究所, (独)理化学研究所HPCI企画調整グループ, (公財)都市活力研究所

下図は横軸に蛋白質の種類、縦軸に化合物の種類を取り、赤点が結合の強い組み合わせを示しています。左が計算による予測結果値で右が実験結果です。結合の強い組み合わせが良く一致しているのがわかります。各製薬会社は左図の予測結果を活用して、独自に医薬品開発を進めてゆくこととなります。



CGBVS法による予測と実験結果との比較



■出典: 京コンピュータシンポジウム2013講演 京都大学大学院薬学研究科 教授 奥野恭史