

課題番号	LS059
------	-------

## 先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 実施状況報告書(平成 22 年度)

本様式の内容は一般に公表されます

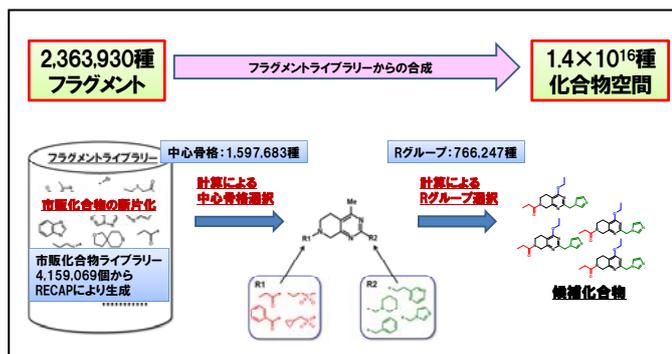
研究課題名	新薬創出を加速化するインシリコ創薬基盤の確立
研究機関・ 部局・職名	京都大学・薬学研究科・教授
氏名	奥野 恭史

### 1. 当該年度の研究目的

本研究は、研究代表者独自の化合物探索計算法「相互作用マシンラーニング法」を基幹予測エンジンとして拡張開発を図り、標的タンパク質に対する活性を示し新規な化学構造を有する医薬品候補化合物を自動デザインする高精度な計算手法を開発することにより、「良質な新規化合物ライブラリーを合理的に創出する技術基盤の構築」を目指すものである。具体的には、「相互作用マシンラーニング法」を基盤技術とし、これに最適化アルゴリズムを組み合わせることによって、活性化化合物を最適化しながら自動生成する「De novo ドラッグデザインシステム」の開発を行う。本研究でのドラッグデザインは、フラグメントベースの化学合成スキームを用いていることから、当該年度では、本研究のソースとなるフラグメントライブラリーの構築と解析を行うことを目標とする。

### 2. 研究の実施状況

本研究における化合物デザインは、化合物のフラグメント試薬をビルディングブロックとして結合していくフラグメントベースの反応スキームを基本としており、本研究を通してソースとして用いるフラグメントライブラリーの解析と構築を行った。フラグメントライブラリーの構築には、断片化されたフラグメントからコンビナトリアル合成に基づく再合成が可能になるように RECAP という断片化アルゴリズムを用いた。本研究では合成反応スキームとして下図に示す通り、1つの中心骨格フラグメントに2つの側鎖フラグメントを連結させるスキームを採用した。また、計算に用いるフラグメント構造は、実際の合成可能性を最優先にするために現存する市販化合物の化学構造を断片化することにより得た。具体的には、世界中の化合物を取扱うナミキ商事(株)の化合物ライブラリー4,159,069 種の化合物を断片化し、1,597,683 種の中心骨格フラグメントと766,247 種の側鎖フラグメントを得た。これらフラグメントを用いて、RECAP ルールに基づく再合成を行うと  $1.4 \times 10^{16}$  個の化合物候補(化合物空間)の生成が可能となる。また、本手法の性能評価用化合物として、がん治療薬の標的タンパク質として有名なキナーゼ(CDK2, EGFR, FGFR1)を標的とする既知キナーゼ阻害剤とその類似不活性化化合物からなる化合物群においても同様に断片化し、それぞれのキナーゼを標的にした評価用化合物ライブラリーの構築も完了した。更には、次年度に計画している最適化アルゴリズムの開発も前倒しで研究をスタートさせている。最適化アルゴリズムには、Cooperative Combinatorial Particle Swarm Optimization アルゴリズムを採用し、プログラム実装を行っている。



様式19 別紙1

3. 研究発表等

雑誌論文 計 2 件	<p>(掲載済み一査読有り) 計 1 件 Yabuuchi, H., Nijima, S., Takematsu, H., Ida, T., Hirokawa, T., Hara, T., Ogawa, T., Minowa, Y., Tsujimoto, G., Okuno, Y. “Analysis of multiple compound-protein interactions reveals novel bioactive molecules” <i>Mol. Syst. Biol.</i> 7, 472, 2011 (EISSN: 1744-4292)</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 1 件 栄田敏之, 角山香織, 奥野 恭史 「医薬品による有害事象の自発報告システム」 人工知能学会誌 26(2), 126-130, 2011 (ISSN 0912-8085)</p> <p>(未掲載) 計 0 件</p>
会議発表 計 2 件	<p>専門家向け 計 2 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 藪内弘昭, 五島誠, 多門啓子, 赤松香奈子, 馮春来, 角山香織, 栄田敏之, 村上 竜太, 奥野恭史, 「信頼性・操作性に優れた医薬品有害事象解析システムの開発」 日本薬学会第 131 年会, 29P-0645, 静岡, 2011.3</li> <li>2. 角山香織, 新島聡, 藪内弘昭, 奥野恭史, 栄田敏之, 「有害事象自発報告データベースを用いた白金系抗がん剤の過敏症反応の解析」 日本薬学会第 131 年会, 30D-am05, 静岡, 2011.3</li> </ol> <p>一般向け 計 0 件</p>
図書 計 1 件	
産業財産権 出願・取得状 況 計 0 件	<p>(取得済み) 計 0 件</p> <p>(出願中) 計 0 件</p>
Webページ (URL)	<a href="http://pharminfo.pharm.kyoto-u.ac.jp/">http://pharminfo.pharm.kyoto-u.ac.jp/</a>
国民との科 学・技術対話 の実施状況	本年度は開催せず
新聞・一般雑 誌等掲載 計 0 件	
その他	<p>奥野恭史 「機械学習に基づく革新的なドラッグデザイン計算技術の開発」 第 43 回市村学術賞 貢献賞 受賞</p> <p>バイオインフォマティクス学会関西地域部会・第 10 回バイオメディカル研究会(大阪, 2011.3)を代表として開催</p>

4. その他特記事項

## 実施状況報告書(平成22年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

## 1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額
直接経費	138,000,000	0	48,000,000	90,000,000
間接経費	41,400,000	0	14,400,000	27,000,000
合計	179,400,000	0	62,400,000	117,000,000

## 2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を 除く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度 執行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額
直接経費	0	48,000,000	0	48,000,000	183,180	47,816,820
間接経費	0	14,400,000	0	14,400,000	0	14,400,000
合計	0	62,400,000	0	62,400,000	183,180	62,216,820

## 3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	183,180	研究員用モニター、パソコン等
旅費	0	
謝金・人件費等	0	
その他	0	
直接経費計	183,180	
間接経費計	0	
合計	183,180	

## 4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
				0		
				0		
				0		