

**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 23 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・<br>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。当該年度では、活性予測計算法と最適化アルゴリズムとの融合による De novo ドラッグデザインシステムの開発とそれによるライブラリー構築を目標とする。

### 2. 研究の実施状況

医薬品候補化合物の化学構造を自動でデザインする計算プログラムである最適化アルゴリズムの完成に至った。最適化アルゴリズムとしては、化学構造の部分構造単位での生成に対応できる Cooperative Combinatorial Particle Swarm Optimization アルゴリズムを独自に開発した。また、この最適化アルゴリズムと我々独自の活性化合物予測計算法である「相互作用マシンラーニング法」との連結を図り、De novo ドラッグデザインシステムの完成に至っている。具体的には、創薬の代表的な標的タンパク質であるキナーゼファミリーと GPCR ファミリーに対して、医薬品候補化合物を自動に計算できるシステムである。開発した De novo ドラッグデザインシステムの性能評価のために、キナーゼタンパク質の一種である CDK2 を標的として活性化合物の予測計算を行ったところ、我々のシステムを用いずに無作為に化学構造を発生する場合に比べて、33.9 倍の効率的生成に成功した。また、我々独自の活性化合物予測計算法である「相互作用マシンラーニング法」と、従来型のドッキング計算法との計算速度の比較を行ったところ、我々の開発した「相互作用マシンラーニング法」を内包する De novo ドラッグデザインシステムは、従来法のドッキング計算法に比べて、実に 444 倍の計算速度の向上に成功していた。更に、2 種類の GPCR タンパク質に対して、当該システムでデザインした活性候補化合物を実際に合成し、その活性を実験評価したところ、実に 69% のヒット率を示した。通常、計算による予測化合物のヒット率は 5% 程度であると言われていることから、本システムが特筆すべき予測性能を示していることがわかる。また、医薬品開発の大きな課題の一つである副作用の予測を目指した技術開発として、米国の副作用情報のデータベース化とその検出計算法の開発に成功した。

3. 研究発表等

|                        |  |
|------------------------|--|
| <p>雑誌論文<br/>計 9 件</p>  | <p>(掲載済み一査読有り) 計 8 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Brown, J.B., <u>Okuno, Y.*</u> “Systems biology and systems chemistry: new directions for drug discovery” <i>Chemistry &amp; Biology</i>, <b>19</b>(1), 23-8, 2012 (ISSN: 1074-5521)</li> <li>2. Sakaeda, T., Kadoyama, K., <u>Okuno, Y.*</u> “Statin-associated Muscular and Renal Adverse Events: Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system” <i>PLoS ONE</i>, <b>6</b>(12): e28124, 2012 (ISSN:1932-6203)</li> <li>3. Kadoyama, K., Miki, I., Tamura, T., Brown, J.B., Sakaeda, T., <u>Okuno, Y.*</u> “Adverse event profiles of 5-fluorouracil and capecitabine: Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system, AERS, and reproducibility of clinical observations” <i>Int. J. Med. Sci.</i>, <b>9</b>, 33-39, 2012 (ISSN: 1449-1907)</li> <li>4. Nijjima, S., Yabuuchi, H., <u>Okuno, Y.</u> “Cross-target view to feature selection: identification of molecular interaction features in ligand-target space” <i>J. Chem. Inf. Model.</i>, <b>51</b>, 15-24, 2011 (ISSN: 1549-9596)</li> <li>5. Sakaeda, T., Kadoyama, K., Tamon, A., <u>Okuno, Y.*</u> “Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system, AERS: Colistin-associated adverse events” <i>Jpn. J. Chemother.</i>, <b>59</b>, 610-613, 2011 (ISSN:1340-7007)</li> <li>6. Sakaeda, T., Kadoyama, K., <u>Okuno, Y.*</u> “Adverse event profiles of platinum agents: Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system, AERS, and reproducibility of clinical observations” <i>Int. J. Med. Sci.</i>, <b>8</b>, 487-491, 2011 (ISSN: 1449-1907)</li> <li>7. Kadoyama, K., Kuwahara, A., Yamamori, M., Brown, J.B., Sakaeda, T., <u>Okuno, Y.*</u> “Hypersensitivity reactions to anticancer agents: Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system, AERS” <i>J. Exp. Clin. Cancer Res.</i>, <b>30</b>, 93, 2011 (ISSN: 1756-9966)</li> <li>8. Sakaeda, T., Kadoyama, K., <u>Okuno, Y.*</u> “Adverse event profiles of platinum agents: data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system, AERS, and reproducibility of clinical observations” <i>Int. J. Med. Sci.</i> <b>8</b>, 487-491, 2011 (ISSN: 1449-1907)</li> </ol> <p>(掲載済み一査読無し) 計 1 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Brown, J.B., <u>Okuno, Y.</u> “Unifying Bioinformatics and Chemoinformatics for Drug Design” <i>Systems and Computational Biology – Bioinformatics and Computational Modeling</i>, InTech, 99-120, 2011</li> </ol> <p>(未掲載) 計 0 件</p> |
| <p>会議発表<br/>計 14 件</p> | <p>専門家向け 計 14 件<br/>【招待講演】発表者は全て、奥野恭史</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 日本学術会議薬学委員会 生物系薬学・医療系薬学 分科会 合同シンポジウム(日本学術会議薬学委員会 生物系薬学分科会・医療系薬学分科会 主催)「創薬・臨床研究における薬学インフォマティクスの展望」(日本学術会議講堂・東京)(2012.1.26)</li> <li>2. Autumn School of Chemoinformatics in Tokyo (Funatsu Lab. of The University of Tokyo) "Integration of</li> </ol>  |

|                   |   |
|-------------------|---|
|                   | <p>Chemoinformatics and Bioinformatics for Drug Discovery" (東京大学 山上会館・東京) (2011.11.15-16)</p> <p>3. 第84回日本生化学会大会 シンポジウム(日本生化学会 主催)「オミックス創薬への新展開」(国立京都国際会館・京都) (2011.9.24)</p> <p>4. 京都大学化学研究所 生体反応設計セミナー(京都大学化学研究所 主催)「情報科学から生命科学へ:目に観えるものだけが真実では無い」(京都大学化学研究所・京都) (2011.9.10)</p> <p>5. プロテイン・モールド関西・情報交流セミナー／蛋白質科学会・共催セミナー(プロテイン・モールド関西、関西バイオメディカルクラスター(グローバル産学官連携拠点 主催)「立体構造情報に依存しないインシリコ創薬の現状と可能性」(ホテル阪急エキスポパーク・大阪) (2011.6.9)</p> <p>6. 平成23年度 第1回 産学情報交流会(京都大学「医学領域」産学連携推進機構/(社)芝蘭会 主催)「創薬インフォマティクスの現状とその可能性」(京都大学 芝蘭会館・京都) (2011.6.7)</p> <p>7. 鹿児島大学医学部講演会(鹿児島大学医学部 主催)「システムズバイオロジーから創薬応用へ」(鹿児島大学・鹿児島) (2011.6.2)</p> <p><b>【自らの企画と発表】</b></p> <p>1. 第85回日本薬理学会年会(日本薬理学会)シンポジウム「X線結晶構造解析とシステムズバイオロジーの融合によるG蛋白質共役受容体(GPCR)の新たな創薬展開」(国立京都国際会館・京都) (2012.3.15) 発表者:奥野恭史</p> <p><b>【一般発表】</b></p> <p>1. 馮春来, 荒木通啓, 種石慶, 奥野恭史, システム創薬のためのケミカル・バイオ・クリニカル統合データベース, 日本薬学会第132年会, 30P2-am113, 札幌, 2012.3 発表者:馮春来</p> <p>2. Brown, J.B. and Okuno, Y., High-performance virtual screening of GPCR inhibitors via kernel methods incorporating charge, chirality, and rigidity, 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS 2011), Tokyo, 2011.11 (2011.11.30) 発表者:Brown, J.B</p> <p>3. 新島聡, 白石慧, 奥野恭史, キナーゼの大規模ケミカルゲノミクス情報を利用した活性特異的モチーフの抽出と阻害剤活性予測, 第39回構造活性相関シンポジウム, 千葉, 2011.11 (2011.11.28) 発表者:新島聡</p> <p>4. 白石慧, 新島聡, 奥野恭史, Chemical genomics analysis of polypharmacological networks between endogenous ligands and GPCRs, CBI/JSBi 2011 合同大会, 神戸, 2011.11 (2011.11.8) 発表者:白石慧</p> <p>5. 角山香織, 栄田敏之, 多門啓子, 奥野恭史, コリスチン投与に伴う有害事象～FDA 有害事象自発報告システムのデータ解析, 第59回日本化学療法学会総会, 札幌, 2011.6(2011.6.23) 発表者:角山香織</p> <p>6. Brown, J.B. and Okuno, Y., Experimental polypharmacology discovery based on chemical genomics-based virtual screening, JCUP-2, Tokyo, Japan, 2011.5(2011.5.20) 発表者:Brown, J.B</p> <p>一般向け 計0件</p> |
| <p>図書<br/>計3件</p> | <p>1. 「シミュレーション辞典」奥野恭史 共著 (株)コロナ社 (2012.2.27) 452 ページ (ISBN:978-4-339-02458-6)</p> <p>2. 「最新 創薬インフォマティクス活用マニュアル」奥野恭史 編集 (株)メディカルドゥ (2011.10.31) 168</p>   |

様式19 別紙1

|  |   |
|--|---|
|  | <p>ページ (ISBN978-4-944157-75-4)</p> <p>3. 「Handbook of Systems Toxicology」 奥野恭史 共著 Wiley-Blackwell (2011.3.15) 1022 ページ<br/>(ISBN-10: 0470684011 ISBN-13: 978-0470684016)</p>  |
| <p>産業財産権<br/>出願・取得状<br/>況</p> <p>計 0 件</p> | <p>(取得済み) 計 0 件</p> <p>(出願中) 計 0 件</p>  |
| <p>Webページ<br/>(URL)</p>                    | <p>寄附講座システム創薬科学ホームページ</p> <p><a href="http://pharminfo.pharm.kyoto-u.ac.jp/">http://pharminfo.pharm.kyoto-u.ac.jp/</a></p>  |
| <p>国民との科<br/>学・技術対話<br/>の実施状況</p>          | <p>1. 2011 年 12 月 28 日「科学・技術フェスタ」において一般対象の科学・技術対話を実施。参加者は主に小中高校生の 50 名程度で「コンピュータで薬をつくる」というタイトルで、コンピュータを用いた創薬について対話を行った。</p> <p>2. 2011 年 8 月 11 日「京都大学オープンキャンパス」において高校生に向けた研究紹介を実施。参加者は高校生の 20 名程度で最先端・次世代研究開発支援プログラム「新薬創出を加速化するインシリコ創薬基盤の確立」の紹介を行った。</p> |
| <p>新聞・一般雑<br/>誌等掲載<br/>計 3 件</p>           | <p>1. 2012 年 1 月 7 日 朝日新聞(5 面)「薬の副作用情報 日本語で検索、米当局収集の 400 万件、京大教授ら DB 開発」</p> <p>2. 2011 年 8 月 3 日 日本経済新聞(24 面)「米当局の医薬副作用情報 京大発VB、日本語で検索システム」</p> <p>3. 2011 年 8 月 1 日 京都新聞(9 面)「薬候補化合物 割り出す」</p>  |
| <p>その他</p>                                 |   |

4. その他特記事項

## 実施状況報告書(平成23年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されず

## 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<br>(前年度迄の<br>累計) | ③当該年度受<br>領額 | ④(=①-②-<br>③)未受領額 | 既返還額(前<br>年度迄の累<br>計) |
|------|-------------|------------------------|--------------|-------------------|-----------------------|
| 直接経費 | 138,000,000 | 48,000,000             | 0            | 90,000,000        | 0                     |
| 間接経費 | 41,400,000  | 14,400,000             | 0            | 27,000,000        | 0                     |
| 合計   | 179,400,000 | 62,400,000             | 0            | 117,000,000       | 0                     |

## 2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

|      | ①前年度未執<br>行額 | ②当該年度受<br>領額 | ③当該年度受<br>取利息等額<br>(未収利息を除<br>く) | ④(=①+②+<br>③)当該年度<br>合計収入 | ⑤当該年度執<br>行額 | ⑥(=④-⑤)<br>当該年度未執<br>行額 | 当該年度返還<br>額 |
|------|--------------|--------------|----------------------------------|---------------------------|--------------|-------------------------|-------------|
| 直接経費 | 47,816,820   | 0            | 0                                | 47,816,820                | 47,816,820   | 0                       | 0           |
| 間接経費 | 14,400,000   | 0            | 0                                | 14,400,000                | 7,200,000    | 7,200,000               | 0           |
| 合計   | 62,216,820   | 0            | 0                                | 62,216,820                | 55,016,820   | 7,200,000               | 0           |

## 3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

|         | 金額         | 備考                              |
|---------|------------|---------------------------------|
| 物品費     | 17,681,861 | 実験試薬、実験機器 等                     |
| 旅費      | 1,364,388  | 研究成果発表旅費(鹿児島大学・米国NIH/NCI・東京大学)等 |
| 謝金・人件費等 | 21,950,035 | 博士研究員人件費 等                      |
| その他     | 6,820,536  | 学会誌投稿料、学会参加費、実験機器修理費 等          |
| 直接経費計   | 47,816,820 |                                 |
| 間接経費計   | 7,200,000  |                                 |
| 合計      | 55,016,820 |                                 |

## 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<br>等               | 数量 | 単価<br>(単位:円) | 金額<br>(単位:円) | 納入<br>年月日 | 設置研究機関<br>名 |
|---|----------------------------|----|--------------|--------------|-----------|-------------|
| マイクロプレート<br>ディスペンサー ア<br>クアイストMulti         | DSファーマバイ<br>オメディカル(株)<br>製 | 1  | 1,937,250    | 1,937,250    | 2011/6/30 | 京都大学        |
| SolutionServer3<br>024T3W-A12<br>WT 1U/2ノード | (株)ファナティッ<br>ク製            | 1  | 4,069,590    | 4,069,590    | 2011/8/4  | 京都大学        |