

**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 25 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

新薬創出を加速するには、現存する化合物ライブラリーには含まれていない新規な化合物からなる化合物ライブラリーの創製が必須である(課題1)。また、仮に良質な化合物ライブラリーが得られたとしても、それは出発点に立ったに過ぎず、膨大な種類の化合物ライブラリーから医薬品候補化合物を効率的に探索できなければ(課題2)、真の新薬創製の実現にはつながらない。本研究では、これら2つの課題を克服するための新規計算手法を開発することを目的としている。とりわけ、課題2については、これまでも多くの計算手法(インシリコスクリーニング手法)が開発されてきたが、これらの計算手法はいずれも化合物探索を想定して開発されたもので、その予測対象が現存する化合物ライブラリーに限定されており、既存の市販化合物の活性を予測しているに過ぎない。

そこで本研究では、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、上記課題1に対応する「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。

前年度までの当該研究の実施により、すでに De novo ドラッグデザインシステムのプログラム開発は完了し、期待通りの高い予測性能を発揮することが示された。最終年度である 25 年度では、De novo ドラッグデザインシステムのパッケージ化、スーパーコンピュータ「京」への実装、さらに発展研究として、薬物副作用予測法の開発を行う。

2. 研究の実施状況

● De novo ドラッグデザインシステムのパッケージ開発と公開

これまでに開発してきた群知能最適化アルゴリズム(PSO)と相互作用マシンラーニング法の統合システムを内包するパッケージを開発し、Web (<http://cso.clinfo.med.kyoto-u.ac.jp>)を通じて公開を行った。システム仕様としては、フラグメント化合物データ選択機能、パラメータ調節機能、生成化合物表示機能などを有し、標的タンパク質名を指定しただけで、その標的タンパク質に対して活性化合物の化学構造を自動に生成することを実現している。

● スーパーコンピュータ「京」への De novo ドラッグデザインアルゴリズムの実装:

研究代表者は、これまで製薬会社 11 社、IT 会社 2 社と共同で、スーパーコンピュータ「京」を利用したイン

様式19 別紙1

シリコ創薬基盤の構築に着手している。この取り組みを通じ、De novo ドラッグデザインシステムの相互作用予測アルゴリズムである「相互作用マシナリーニング法」を、スパコン「京」に実装し超並列のスーパーコンピューティングを実現することに成功した。更に、具体的な計算事例として、世界最大規模の化合物(3000万種)とタンパク質(631種)の組合せ(189.3億ペア)の相互作用予測を実施し、予測結果を参画企業に提供した。また、「京」交換機を用いて、群知能最適化アルゴリズム(PSO)の実装にも着手しており、今後、スパコン「京」で稼働する De novo ドラッグデザインシステムにつなげる予定である。

● 臨床情報に基づく薬物副作用予測法の開発:

実際の創薬現場では、臨床治験において発生する危険がある副作用の危険性を加味して、ドラッグデザインすることが重要な課題となっている。これまでに米国の臨床情報から副作用データベース化を行い、さらに薬物投与による細胞の遺伝子発現プロファイルを用いて、副作用を予測する計算法を新たに開発してきた。今年度は、予測された医薬品の副作用について臨床現場でのエビデンスとの整合性の評価を医師との共同で行った。

3. 研究発表等

雑誌論文	(掲載済み一査読有り) 計 12 件
計 13 件	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zannas A.S., <u>Okuno Y.</u>, Doraiswamy, P.M., “Cholinesterase inhibitors and Pisa Syndrome: A pharmacovigilance study” <i>Pharmacotherapy</i>, 34(3), 272–278, 2014. (ISSN 0277-0008) 2. Nakazawa, S., Sakanaka, M., Furuta, K., Natsuhara, M., Takano, H., Tsuchiya, S., <u>Okuno, Y.</u>, Ohtsu, H., Nishibori, M., Thurmond, R.L., Hirasawa, N., Nakayama, K., Ichikawa, A., Sugimoto, Y., Tanaka, S., “Histamine synthesis is required for granule maturation in murine mast cells” <i>Eur. J. Immunol.</i>, 44(1), 204–214, 2014 (ISSN 1521-4141) 3. Brown, J.B., Nijima, S., <u>Okuno, Y.</u> “Compound–protein interaction prediction within chemogenomics: theoretical concepts, practical usage, and future directions” <i>Molecular Informatics</i>, 32, 906–921, 2013.(ISSN 1868–1743) 4. Yamaguchi, Y., Suzuki, T., Mizoro, Y., Kori, H., Okada, K., Chen, Y., Fustin, J.M., Yamazaki, F., Mizuguchi, N., Zhang, J., Dong, X., Tsujimoto, G., <u>Okuno, Y.</u>, Doi, M., Okamura, H., “Mice genetically deficient in vasopressin V1a and V1b receptors are resistant to jet lag” <i>Science</i>, 342(6154), 85–90, 2013.(ISSN 0036–8075) 5. Sakaida, M., Sukeno, M., Imoto, Y., Tsuchiya, S., Sugimoto, Y., <u>Okuno, Y.</u>, Segi-Nishida, E., “Electroconvulsive seizure-induced changes in gene expression in the mouse hypothalamic paraventricular nucleus” <i>J Psychopharmacology</i>, 27(11), 1058–1069, 2013.(ISSN 1461–7285) 6. Kobayashi, D., Hosaka, S., Inoue, E., Ohshima, K., Kutsuma, N., Oshima, S., <u>Okuno, Y.</u>, “Quantitative Evaluation of Initial Symptoms as Predictors to Detect Adverse Drug Reactions Using Bayes’ Theory: Expansion and Evaluation of Drug–Adverse Drug Reaction–Initial Symptom Combinations Using Adverse Event Reporting System Database” <i>Biol. Pharm. Bull.</i>, 36(12), 1891 –1901, 2013. (ISSN1347–5215) 7. Shiraishi, A., Nijima, S., Brown, J.B., Nakatsui, M., <u>Okuno, Y.*</u> “Chemical genomics approach for

	<p>GPCR-ligand interaction prediction and extraction of ligand binding determinants” <i>J. Chem. Inf. Model.</i>, 53(6), 1253-1262, 2013.(ISSN1520-5142)</p> <p>8. Murakami, H., Sakaeda, T., Kadoyama, K., <u>Okuno, Y.</u> “Gender Effects on Statin-Associated Muscular Adverse Events: An Analysis of the FDA AERS Database” <i>Pharmacology & Pharmacy</i>, 4, 340-346, 2013.(ISSN2157-9423)</p> <p>9. Seki, S., <u>Okuno, Y.</u> “On the behavior of tile assembly model at high temperatures” <i>Computability</i>, 2(2), 107-124, 2013.</p> <p>10. Fazekas, S.Z., Ito, H., <u>Okuno, Y.</u>, Seki, S., Taneishi, K. “On computational complexity of graph inference from counting” <i>Natural Computing</i>, 12(4), 589-603, 2013.(ISSN1567-7818)</p> <p>11. Yoshimura, K., Kadoyama, K., Sakaeda, T., Sugino, Y., Ogawa, O., <u>Okuno, Y.</u> “A Survey of the FAERS Database Concerning the Adverse Event Profiles of α1-Adrenoreceptor Blockers for Lower Urinary Tract Symptoms” <i>Int. J. Med. Sci.</i>, 10(7), 864-869, 2013. (ISSN1449-1907)</p> <p>12. Segi-Nishida, E., Sukeno, M., Imoto, Y., Kira, T., Sakaida, M., Tsuchiya, S., Sugimoto, Y., <u>Okuno, Y.</u> “Electroconvulsive seizures activate anorexigenic signals in the ventromedial nuclei of the hypothalamus” <i>Neuropharmacology</i>, 71C, 164-173, 2013.(ISSN1873-7064)</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 1 件</p> <p>1. Sakaeda, T., Tamon, A., Kadoyama, K., <u>Okuno, Y.</u> “Data Mining of the Public Version of the FDA Adverse Event Reporting System” <i>Int.J.Med.Sci.</i>, 10(7), 796-803, 2013. (ISSN1449-1907)</p> <p>(未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表 計 15 件</p>	<p>専門家向け 計 13 件 【招待講演】発表者は全て、奥野恭史</p> <p>1. 第6回「神戸ポートアイランド創薬フォーラム」 「スーパーコンピュータ「京」を中核とした計算創薬拠点の形成に向けて」、神戸国際ビジネスセンター・兵庫県開催、2014.3.19、神戸ポートアイランド創薬フォーラム主催</p> <p>2. 日本オペレーションズ・リサーチ学会 2014 年春季研究発表会—新時代のビジネスと OR— 「スパコン京と医療ビッグデータによる創薬イノベーション」、大阪大学会館・大阪府開催、2014.3.7、日本オペレーションズ・リサーチ学会主催</p> <p>3. 学振第 169 委員会第 44 回研究会 「スーパーコンピュータ「京」が拓くコンピュータ創薬の未来」、品川ホテル ゆうぼうと・東京都開催、2014.2.28、日本学術振興会・産学協力研究委員会・回折構造生物第 169 委員会主催</p> <p>4. 第 37 回関東腎研究会 「コンピュータ創薬の現状とスパコン「京」が拓く未来」、クラブ関東・東京都開催、2014.1.18、第一三共株式会社主催</p> <p>5. 生命医薬情報学連合大会 JSBi2013 オーガナイズドセッション「京速スーパーコンピューティングと創薬」「製薬コンソーシアムで挑むスパコン創薬」、タワーホール船越・東京都開催、2013.10.31、日本バイオインフォマティクス学会 (JSBi)、オミックス医療学会、情報計算法学生物学会(OBI 学会) 主催</p> <p>6. シンポジウム「スパコンが拓く未来の産業と生活 —神戸ポートアイランドからの発信—」</p>

	<p>「バイオグリッド HPCI プロジェクト:「京」から生まれる IT 創薬コンソーシアム」、神戸大学統合拠点ホール・兵庫県開催、2013.9.22、独立行政法人理化学研究所計算科学研究機構、一般財団法人高度情報科学技術研究機構、公益財団法人計算科学振興財団、国立大学法人神戸大学、スーパーコンピューティング技術産業応用協議会、次世代スーパーコンピュータ利用推進協議会、特定非営利活動法人バイオグリッドセンター関西 主催</p> <p>7. 創剤フォーラム第 19 回シンポジウム 「創薬インフォマティクスの現状と可能性」、メルパルク京都・京都府開催、2013.9.20、創剤フォーラム 主催</p> <p>8. シンポジウム「新生命科学分野開拓とスーパーコンピュータ『京』」 「スパコン「京」が拓くコンピュータ創薬の未来」、九州大学馬出キャンパス百年講堂・福岡県開催、2013.9.19、九州大学、理化学研究所 主催</p> <p>9. 平成 25 年度第 2 回スーパーコンピューティング・セミナー 「バイオグリッド HPCI プロジェクトについて」、機械振興会館・東京都開催、2013.9.12、スーパーコンピューティング技術産業応用協議会(産応協)/ICSCP、特定非営利活動法人バイオグリッドセンター関西主催</p> <p>10. 小野薬品工業株式会社 学術講演会 「システム創薬科学の実現を目指して:コンピュータ創薬からのアプローチ」、小野薬品水無瀬研究所・大阪府開催、2013.9.9、小野薬品工業株式会社 主催</p> <p>11. 京都大学「医学領域」産学連携推進機構／一般社団法人芝蘭会 平成 25 年度第 1 回産学情報交流会 「スパコン「京」が拓く次世代インシリコ創薬の可能性」、芝蘭会館・京都府開催、2013.6.24、京都大学「医学領域」産学連携推進機構／一般社団法人芝蘭会主催</p> <p>12. バイオグリッド研究会 2013～スパコン「京」と次世代創薬インフラの構築に向けて～ 「バイオグリッド HPCI プロジェクト『新薬開発を加速する「京」インシリコ創薬基盤の構築』について」、グランフロント大阪・大阪府開催、2013.5.25、NPO 法人バイオグリッドセンター関西 主催</p> <p>13. 第 337 回 CBI 学会研究講演会「関西の強みを生かした産官学連携の事例: 創薬支援ネットワーク」 「スパコン『京』が開く計算創薬の未来 ～『京』インシリコ創薬コンソーシアムの構築～」、神戸大学統合研究拠点コンベンションホール・兵庫県開催、2013.4.19、情報計算化学生物学会(CBI 学会)関西部会、神戸大学大学院システム情報学研究科 主催</p> <p>一般向け 計 2 件</p> <p>14. スーパーコンピュータ「京」を知る集い in 新潟 「「京」コンピュータで薬をつくる」、新潟ユニゾンプラザ・新潟県開催、2013.7.20、独立行政法人理化学研究所 主催</p> <p>15. 京コンピュータ・シンポジウム 2013 「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～」、イイノカンファレンスセンター・東京都開催、2013.5.13、独立行政法人理化学研究所 計算科学研究機構 主催</p>
<p>図書 計 3 件</p>	<p>1. 奥野恭史、生命のビッグデータ利用の最前線「ビッグデータ創薬の展望」、(株)シーエムシー出版、2014、232 頁、ISBN978-4-7813-0537-0</p> <p>2. 奥野恭史他(共著)、化学便覧 応用化学編 第7版、日本化学会編集 丸善出版(株)、2014、1788 頁、</p>

様式19 別紙1

	ISBN978-4-621-08759-6 3. 奥野恭史、医学のあゆみ 247 (12・13)「ノーベル化学賞 2013 コンピュータ創薬の基盤となる計算化学分野の受賞」、医歯薬出版株式会社、2013、70 頁
産業財産権 出願・取得状 況 計 0 件	(取得済み) 計 0 件 (出願中) 計 0 件
Webページ (URL)	寄附講座システム創薬科学ホームページ http://pharminfo.pharm.kyoto-u.ac.jp/
国民との科 学・技術対話 の実施状況	1. 2013年8月3日福岡県立小倉高等学校スーパーサイエンスハイスクール事業に係る「体験学習」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 30 名程度で京都大学において最先端・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。 2. 2013年8月7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 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。
新聞・一般雑 誌等掲載 計 8 件	1. 2014年3月31日 神戸新聞(16面)「スパコンで創薬スピードアップ 成功確率 5 倍費用大幅削減」 2. 2014年1月23日 読売新聞(夕刊科学面)「創薬 スパコンを駆使」 3. 2014年1月20日 日刊工業日報「ビッグデータ活用プロ始動 医薬研究・製造を効率化」 4. 2013年9月26日 読売新聞(1面)「京」で創薬欧米と勝負」 5. 2013年9月10日 理化学研究所・計算科学研究機構 HP「京」の成果ピックアップ「コンピュータによる解析と予測に基づく効率的な医薬品開発～汎用コンピュータで約2年かかる計算を「京」により5時間45分に短縮～」 6. 2013年7月4日 Wired ウェブサイト「IT 創薬の希望の星:スパコン「京」で挑む世界最大の創薬データベース構築」 7. 2013年4月24日 日経 BP(記事)「BigData EXPO Osaka 2013 レビュー」 8. 2013年4月1日 月刊薬事 4月号(記事)「この人に聞く:奥野恭史・京都大学教授『FDAの有害事象情報が日本語で検索可能に』」
その他	

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成25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せん

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	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	138,000,000	93,000,000	45,000,000	0	0
間接経費	41,400,000	27,900,000	13,500,000	0	0
合計	179,400,000	120,900,000	58,500,000	0	0

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	当該年度返還 額
直接経費	3,545,200	45,000,000	0	48,545,200	48,545,200	0	0
間接経費	7,200,000	13,500,000	0	20,700,000	20,700,000	0	0
合計	10,745,200	58,500,000	0	69,245,200	69,245,200	0	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	19,013,674	実験機器、実験試薬、実験動物 等
旅費	535,580	研究成果発表、研究打ち合わせ 等
謝金・人件費等	12,985,969	特定有期雇用および非常勤教職員人件費 等
その他	16,009,977	計算サーバ管理業務 等
直接経費計	48,545,200	
間接経費計	20,700,000	
合計	69,245,200	

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
HPCシステムズ株 式会社製 筐体	HPC-SL6500 (4U)-sa	1	4,987,500	4,987,500	2013/10/11	京都大学
HPCシステムズ株 式会社製 計算機 サーバーラック	HPC-642(120 0mm)-sa	1	745,290	745,290	2013/10/24	京都大学
統合計算化学ス テム	MOE	1	982,800	982,800	2013/12/12	京都大学
株式会社ファナ ティック製 Solutio nServer	3028P6U-A12 WRTB(1U Twi n)	5	732,900	3,664,500	2014/2/5	京都大学