

計算と光を融合活用した理論分子設計 の実現についての調査研究とその他



神戸大学連携創造本部
応用構造科学産学連携推進センター

准教授/センター長 鶴田 宏樹

応用構造科学产学連携推進センターの機能

「知」と「先端研究インフラ」を組み合わせて社会に還元するための基盤づくり



創薬研究技術の将来像の顕在化
～先進技術・インフラ活用の実証化と共同研究デザイン～調査研究

大規模研究インフラを核とした創薬技術についての産学官研究プロジェクト・コンソーシアムの立ち上げと運営支援

アカデミア・創薬ベンチャーのターゲットに対する構造ベース創薬研究

人材育成
(放射光と計算科学を理解する研究者の育成)

メンバー



□ Structural Biology Unit

- 鶴田宏樹:連携創造本部 准教授:プロジェクトマネージメント(デザイン)・構造生物化学
- 山本雅貴:理化学研究所播磨研究所 基盤研究部長・連携創造本部 客員教授:放射光システム開発・構造生物学
- 浜田大三:工学研究科 特命准教授:NMR、溶液X散乱、結晶構造解析
- 祇園景子:連携創造本部 研究員:構造生物化学、デザイン思考ワークショップ
- 小林 薫:連携創造本部 客員教授:タンパク質発現
- 井上知子:産学連携特別研究員(カルナバイオサイエンス):構造生物学研究
- 横山和司:兵庫県立大学 放射光ナノテクセンター 副センター長:放射光科学・放射光産業利用



青字は理化学研究所SPring-8 客員研究員

□ Computational Biology Unit

- 田中成典:システム情報学研究科 教授:計算科学・FMO計算
- 江口至洋:理化学研究所 HPCI計算生命科学推進プログラム
グループディレクター・連携創造本部 客員教授:計算科学
- 福澤 薫:みずほ情報総研・連携創造本部 客員准教授:計算科学
- 中島史雄:産学連携特別研究員(カルナバイオサイエンス):計算科学研究
- 高岡 裕:神戸大学医学研究科 准教授:シミュレーション研究



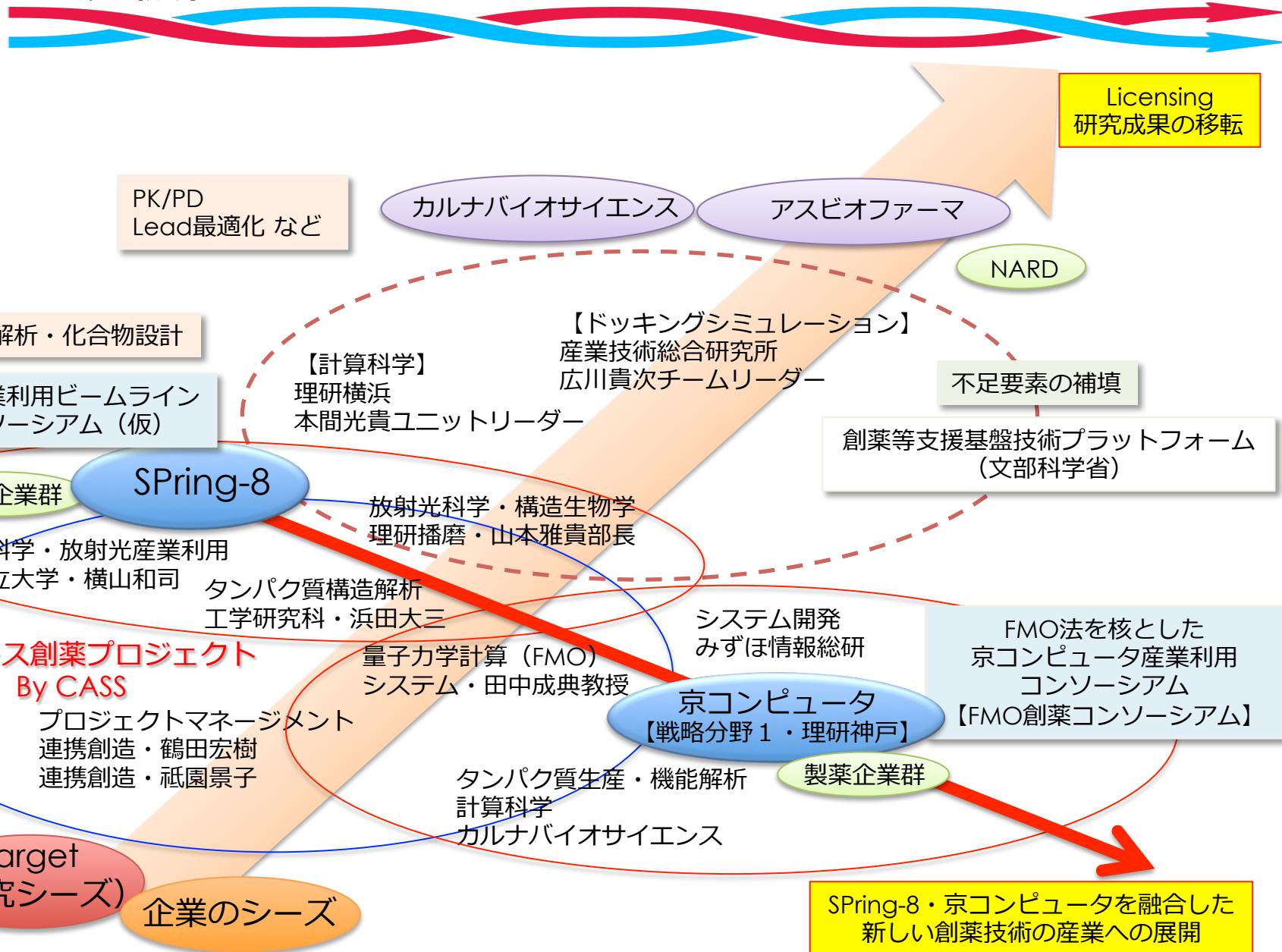
□ Drug Design Unit

- 森 一郎:連携創造本部 特命教授:人材育成プログラム企画・創薬化学
- 佐藤秀行:オープンアイ・ジャパン株式会社・連携創造本部 客員教授:計算科学・創薬化学

□ Liaison Unit

- 保多隆裕:医学部付属病院 臨床研究推進センター 特命准教授:臨床研究推進
- 立岡敏雄:連携創造本部 知的財産マネージャー:知的財産アドバイザー

連携機関



応用構造科学产学連携推進センターの機能

「知」と「先端研究インフラ」を組み合わせて社会に還元するための基盤づくり



創薬研究技術の将来像の顕在化
～先進技術・インフラ活用の実証化と共同研究デザイン～調査研究

大規模研究インフラを核とした創薬技術についての産学官研究プロジェクト・コンソーシアムの立ち上げと運営支援

アカデミア・創薬ベンチャーのターゲットに対する構造ベース創薬研究

人材育成
(放射光と計算科学を理解する研究者の育成)

創薬技術ビジョン検討会

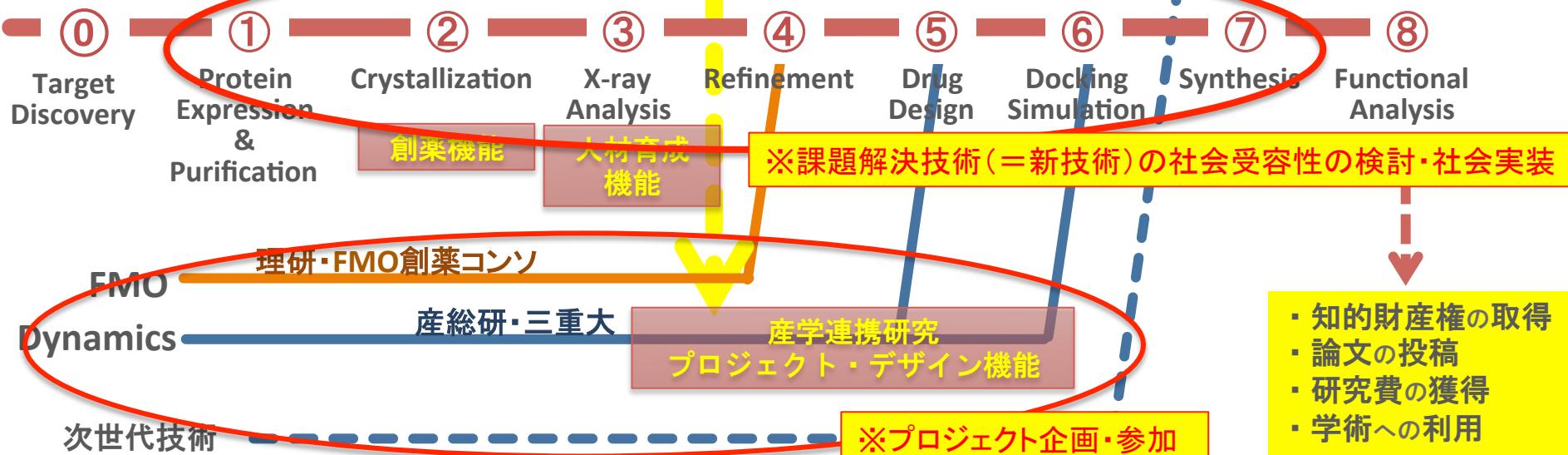


創薬における将来のあるべき姿 **Innovation**

※課題抽出

産学官による
対話促進機能

現状



【調査研究】

「計算」と「光」を融合活用した理論的分子設計が実現する 近未来ものづくりプロセス



調査研究題目	実施大学
湖沼や住宅域と共生する再生可能エネルギー生産とエコロジー新産業の創出に関する調査研究	滋賀県立大学
「地域連携」及び「産学官連携」の融合による「人と環境にやさしいエコロジカル機能性天然複合繊維材料の開発と京都発信型製品への展開」の実現可能性調査研究	京都工芸繊維大学
先進フォトニクス製品化国際重要拠点・箕面フォトニクスヒルズ実現に向けた基礎調査	大阪大学
「計算」と「光」を融合活用した理論的分子設計が実現する近未来ものづくりプロセス	神戸大学
兵庫県内における耐震性の不足する建物抽出およびその耐震性の確保に関する調査研究	兵庫県立大学
次世代地域包括ケア支援システムの調査—最先端ロボット技術とICTの革新的融合が可能にする、介護～健康管理～体感型バーチャルリアリティゲームのシームレスな関係—	奈良先端科学技術大学院大学
自然エネルギー活用による農山漁村スマート化モデル開発—持続可能な低炭素技術の発掘・開発と地域力の強化	和歌山大学
世界市場に打って出る「とっとり医療福祉機器バー構築」による地域産業活性化・雇用創出事業	鳥取大学

このためには、地域が掲げる「目指すべき姿※」を調査・分析し、それを実現するために必要となる地域内外の大学等の研究成果及び広域連携の可能性、先端機器・設備の活用方法等を明らかにすることが必要です。

本調査はこうした地域の「目指すべき姿」の実現に必要な大学等の研究成果の把握及び他地域の大学等との広域連携の可能性等を大学等の視座から検討し、今後の地域科学技術イノベーション施策への展開の可能性について調査いただくことを目的とするものです。

(※) 目指すべき姿：

地域が抱える公共的な課題の解決のための政策等。分野等は自由であるが、大学等の研究開発が貢献することで達成され、概ね5年後を目途に実施可能であることが要件。

本調査においては地域の科学技術イノベーション政策やHPにて掲載されているビジョン等、その根拠が明示されているもの。

(例)

- ・地域に集積する〇〇産業を基礎として新規の地域ブランドを創出
- ・〇〇技術により、山間・離島等における高齢者や障害者が健康、安全に暮らせる社会の実現

調査体制

兵庫県科学情報局
関西広域連合

主たる責任者：鶴田宏樹（神戸大学）
役割：調査研究の設計・全体とりまとめ、地域内外研究機関・企業群への技術調査、学内シーズの調査

調査メンバー会議
■情報共有と対話
■「目指す姿」の議論
■技術の強み・弱み分析
■社会受容性の検証

■田中成典（神戸大学）

役割：地域内外の計算科学関連のシーズ調査と分析

■山本雅貴（理化学研究所放射光科学総合研究センターRSC）

役割：理研播磨・SPring-8の放射光科学関連シーズ調査



■森 一郎（神戸大学）

■祇園景子（神戸大学）

役割：構造科学関連シーズ調査と分析・評価

分担責任者：横山和司（兵庫県立大学・神戸大学）

役割：地域内の放射光科学関連シーズ、地域外の計算科学関連技術の調査と分析・評価



■渡邊健夫（兵庫県立大学）

役割：放射光科学関連シーズの調査と分析・評価

■畠 豊（兵庫県立大学）

役割：地域内外の計算科学関連シーズ調査と分析・評価



FOCUS
FACILITY OF COMPUTATIONAL SCIENCE



伊藤 聰（理化学研究所計算科学研究機構AICS）

役割：理研AICS内・全国の計算科学関連シーズ・ニーズ、計算資源についての分析・評価



ひょうご・神戸の強み



兵庫・神戸地区における「計算」と「光」に関わるリソース

調査の進め方

技術保有者を対象としたヒアリング

【調査対象技術】地域内外の大学・研究機関

□ 「計算」技術に関する調査

- FMO法による生体分子計算
- ポスト京アプリケーション開発プロジェクト: 重点課題(1)生体高分子システムの機能制御による革新的創薬基盤の構築
- 薬物代謝シミュレーション 法

など

□ 「光」技術に関する調査

- 理研SPring-8保有技術
- SPring-8遠隔実験測定システム
- 創薬等技術支援基盤プラットホーム(PDIS)
解析拠点保有技術

など

ユーザー(企業)を対象としたヒアリング

【調査対象と論点】 製薬企業など

- 対象: 技術のユーザとなる産業界の研究者やマネージャー
- 論点: 「現状の課題」すなわち「現在抱えている問題」から「将来あるべき姿の実現のための課題」の抽出

技術マップ の作成

創薬技術ビジョン検討会

- ヒアリング内容と技術情報を基に議論

1)全般、2)技術、3)人材育成、4)支援体制についての議論から必要な対策を検討

ヒアリング対象者

日時	ヒアリング企業・団体	担当者役職など
2014年11月13日	製薬企業（中堅）	リサーチ・マネージャー
2014年12月3日	製薬企業（大手）	研究管理課長
2014年12月8日	創薬ベンチャー	代表取締役社長、創薬研究部長
2014年12月12日	製薬企業（大手子会社）	第1ファカルティ長、第2ファカルティ長
2015年12月19日	製薬企業（大手）	構造科学・計算科学担当課長
2015年1月13日	理化学研究所横浜CLST	計算科学ユニットリーダー
2015年1月15日	製薬企業（大手）	研究管理課長
2015年1月15日	創薬等支援技術基盤プラットホーム	プログラムマネージャー
2015年1月15日	産業技術総合研究所	創薬
2015年1月22日	製薬企業（大手子会社）	顧問（前代表取締役社長）
2015年1月26日	創薬技術保有企業（大手）	マネージャー
2015年1月29日	情報系企業	マネージャー・研究員など
2015年2月6日	理化学研究所生命システム研究センター	ポスト京重点課題①課題責任者
2015年2月12日	創薬ベンチャー	代表取締役社長
2015年2月10日	計算物質科学イニシアチブ	神戸大学教授
2015年2月17日	高輝度光科学総合研究センターJASRI	タンパク質構造解析室長代理
2015年2月18日	創薬産業構造解析コンソーシアム幹事会 (アステラス製薬、帝人ファーマ、田辺三菱製薬、日本新薬、中外製薬、味の素、大塚製薬)	構造科学・計算科学・創薬化学担当者

ヒアリング結果の一部(1)

【全般】

- ライフサイエンス系企業とアカデミアとの実質的交流はまだ不十分である。
- 製薬企業、特に大きな製薬企業(メガファーマ)は、計算技術と放射光解析技術(構造解析技術)を、それぞれの専門家を雇用することで取り込んでいる。メガファーマでは、その2つの解析・計算技術をシームレスに活用することで新規機能性分子の創出に繋がると理解しているものの、セクショナリズムの結果、2つの分野の人的交流・知識共有が進んでおらず、計算技術と放射光解析技術(構造解析技術)の知識的な融合も困難な状態である。
- 両技術を融合活用するための知識・技術などをアカデミアに求めており、積極的に吸収したいと考えている。
- メガファーマでは、探索研究そのものの撤退を進めている企業も多いことから、探索研究こそ産学の連携が実効的であるとの認識は深い。
- そこで例えば大学医学系研究室に蓄積された研究成果を基にして探索研究を行う機能が大学内に存在し、創出されたヒット＆リード化合物を適切に製薬企業にライセンスできるような連携システムが存在すれば国内の製薬産業の活性化を加速させることができる。

【技術】

- タンパク質結晶構造だけでは生体内構造を正しく理解することはできないため、NMR、SAXS、計算科学手法を組み合わせた「相関解析」が重要である。特にSAXSは、得られるデータから構造情報を得るために、計算シミュレーション技術との融合が必須である。
- 2つの科学技術基盤(SPring-8と「京」コンピュータ)のアップグレード計画から判断して今後10年でさらに測定・解析精度が高くなると考えられる。それらの解析技術と相関解析を組み合わせることで得られる、超高分解能解析「見えない電子密度・原子配置が見えるようになる」や構造揺らぎ解析「柔らかさ情報の付加」が理論的な分子設計に資する重要なデータとなる。
- 創薬ターゲットとして有効であるGPCRなどの膜タンパク質の構造解析が、今後の構造ベース創薬において大きな流れになると言える。これらの構造解析においては、タンパク質試料の大量調製、結晶化条件の探索、微小結晶構造解析技術の発展が重要であり、優れた技術を複数組み合わせること及び顕在化していない技術ギャップの探索が必要となる。
- **技術の活用・実証が進んでいないのが実際である。**

ヒアリング結果の一部(2)

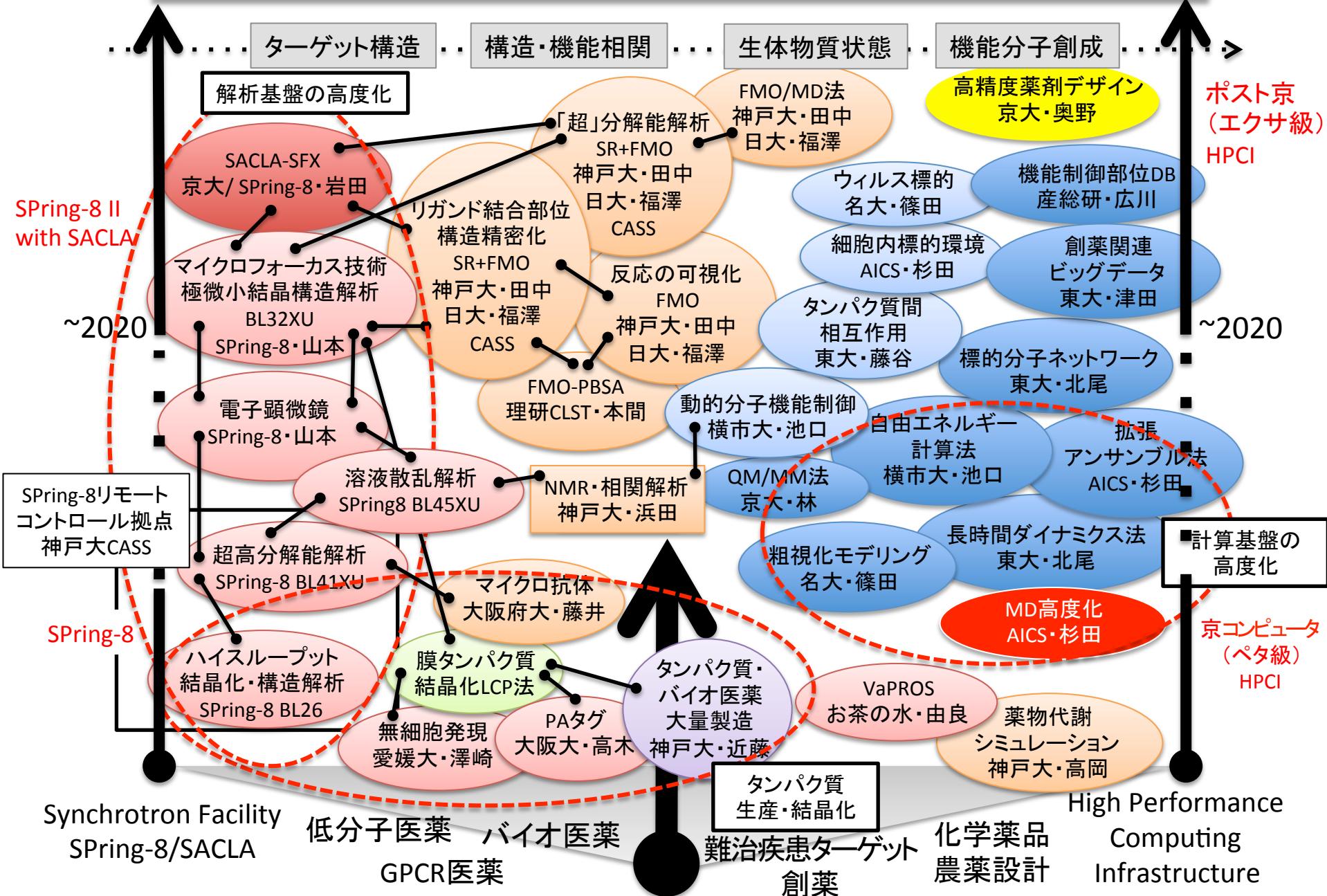
【人材育成】

- 計算科学と構造科学分野の企業研究者には、双方を十分に理解した人材は少ない。特に、SAXSと計算シミュレーションを実施できる人材は希有である。また、構造解析と計算シミュレーションの両方を活用、または融合技術として理解している創薬化学者やマネージャーが少数である。それゆえに有効な解析技術やシミュレーション技術が社会実装に至らないと理解している。自社で育成するには限界があり、大学などへ派遣しても知識と経験を習得させ、即戦力としたいと考えている。そのためには人材育成のためのカリキュラムが必要である。
- 産業利用スパコンであるFOCUSにおいては、さまざまなアプリケーションが実装されている。しかし、それらの適用特性についてはあまり理解されていない。それ故にベンダー各社が個別に講習会などを開催しているのが現状である。
- 一般的な技術講習会は、構造生物学、計算化学の各分野における各技術に焦点があてられたものであり、それぞれの専門家がそれぞれの講習会に参加する傾向がある。「構造ベース創薬・分子設計」技術をトータルで理解・習得する機会が提供されていない。
- 製薬企業などにおいては、先端的な分子設計技術から生まれるデータを最終活用するのは、創薬化学者(化学薬品設計・合成担当者)である。彼らが設計技術を知る事が技術の活用(社会実装)においては最大の課題となっている。海外ではリカレント教育を含むトレーニングプログラムが存在する。一方国内には、創薬化学者に対する「構造ベース創薬」人材育成プログラムは存在しない。

【支援体制】

- 創薬においては、構造解析データ取得までにかかる時間は最低1ヶ月が望ましい。
- 現在は、現場での解析にかかる人的資源と時間を勘案して測定代行を主としているが、国内よりも海外のビームラインのユーザビリティが高いため海外の放射光施設の活用にシフトしている。特に海外施設では大学と連携した支援体制がしっかりとしており、高度技術者が多く存在する。それゆえ、海外のビームライン活用の割合が高くなっているのが現状である。例えば、台湾ビームラインは地元大学と密接な関係がある。優れた人材育成プログラムの存在により、主婦等が高度技術を習得して測定補助を行うビームラインもある。
- ユーザビリティの視点から考えると、国内のビームラインを活用する意義を感じられないが、高輝度・マイクロフォーカス解析などの高度技術の利用という視点から考えると、SPring-8を活用したいというニーズがある。

高精度結合エネルギー情報に基づいた新規機能性分子デザイン



検討会で議論・提案された产学連携体制

地域内研究機関
理研RSC、AICS、FOCUS
地域外研究機関
理研、産総研、他大学
国家プロジェクト
創薬PF、ポスト京PJ

新しい产学連携の形 ～オープン・イノベーション・プラットホーム～

対話による課題抽出機能

プロジェクト・デザイン機能

- 次世代SPRING-8・ポスト京プロジェクトと連動して。。。。。
 - 超分解能解析
 - 動的構造解析
 - 反応の可視化
 - 時分割解析
 - 薬物代謝シミュレーション
 - 分子間相互作用
 - システムバイオロジーの創薬応用
 - FMO-PBSA
 - MD-SAXS
 - 「構造ベース創薬」スペシャリスト育成など、研究プロジェクトのネットワーク化

課題

課題

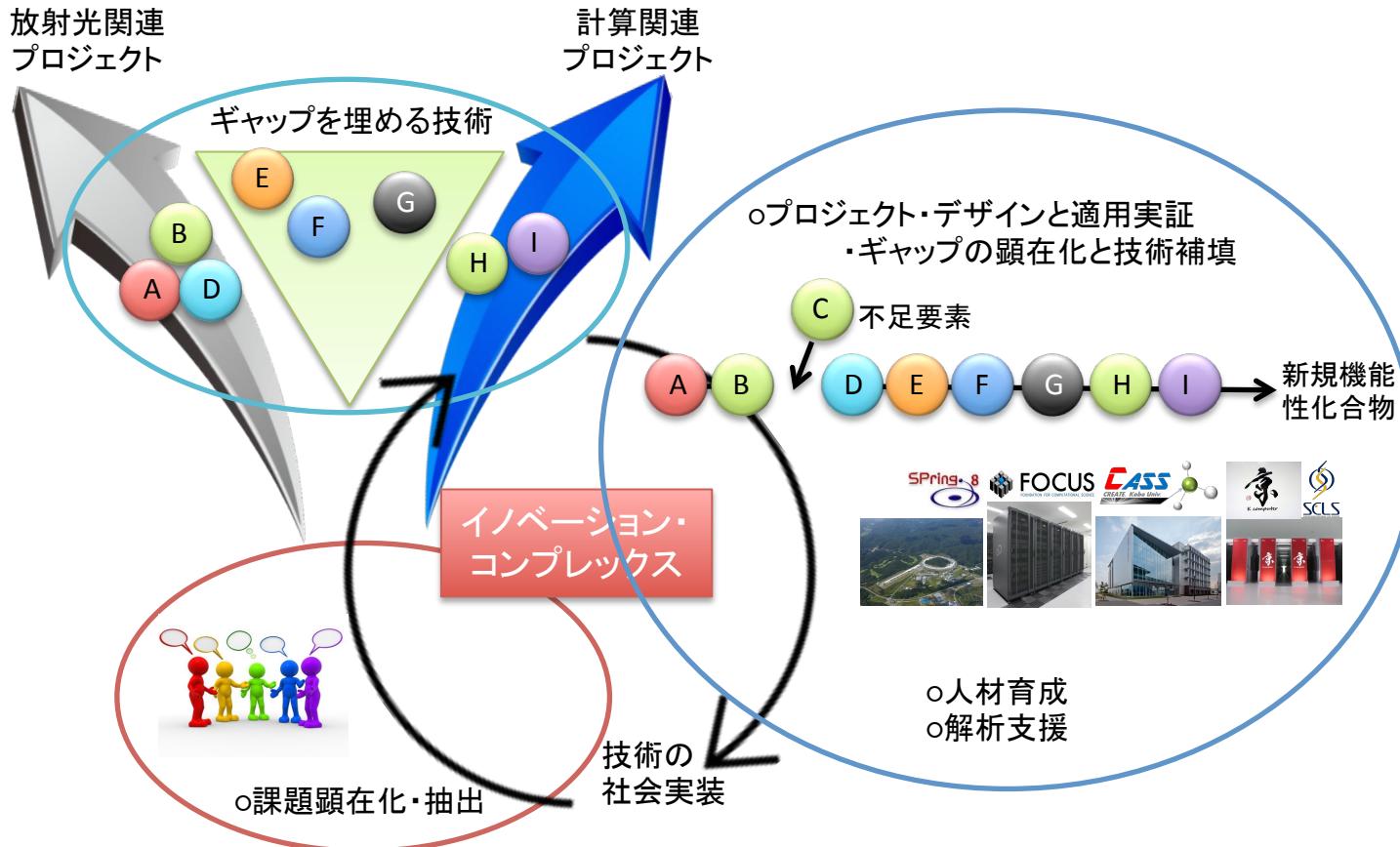
実証化・人材育成機能



大学・組織を超えた協力
体制と仕組みの提案



検討会で議論・提案された产学連携体制



JSTへ提言済み

応用構造科学产学連携推進センターの機能

「知」と「先端研究インフラ」を組み合わせて社会に還元するための基盤づくり



創薬研究技術の将来像の顕在化
～先進技術・インフラ活用の実証化と共同研究デザイン～調査研究

大規模研究インフラを核とした創薬技術についての産学官研究プロジェクト・コンソーシアムの立ち上げと運営支援

アカデミア・創薬ベンチャーのターゲットに対する構造ベース創薬研究

人材育成
(放射光と計算科学を理解する研究者の育成)

調査研究から提言される产学連携体制

地域内研究機関
理研RSC、AICS、FOCUS
地域外研究機関
理研、産総研、他大学
国家プロジェクト
創薬PF、ポスト京PJ

新しい产学連携の形 ～オープン・イノベーション・プラットホーム～

約20社

約60社

対話による課題抽出機能

課題

プロジェクト・デザイン機能

課題

- 次世代SPRING-8・ポスト京プロジェクトと連動して。。。。。。
- 超分解能解析
- 動的構造解析
- 反応の可視化
- 時分割解析
- 薬物代謝シミュレーション
- 分子間相互作用
- システムバイオロジーの創薬応用
- FMO-PBSA
- MD-SAXS
- 「構造ベース創薬」スペシャリスト育成など、研究プロジェクトのネットワーク化

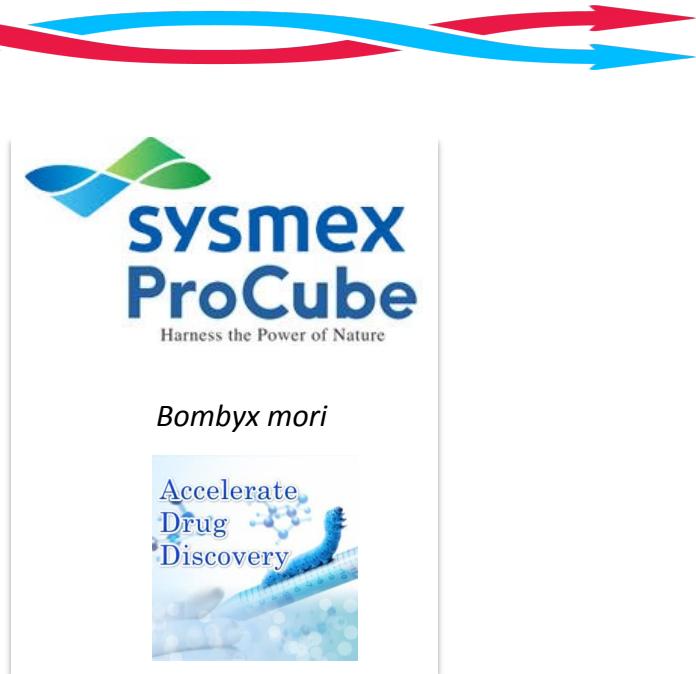
実証化・人材育成機能



大学・組織を超えた協力
体制と仕組みの提案



GPCR構造解析技術と創薬



機能性抗体を活用したGPCRの構造解析

GPCR (Gタンパク質共役型受容体)

【特徴】

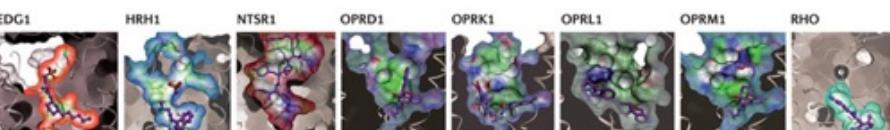
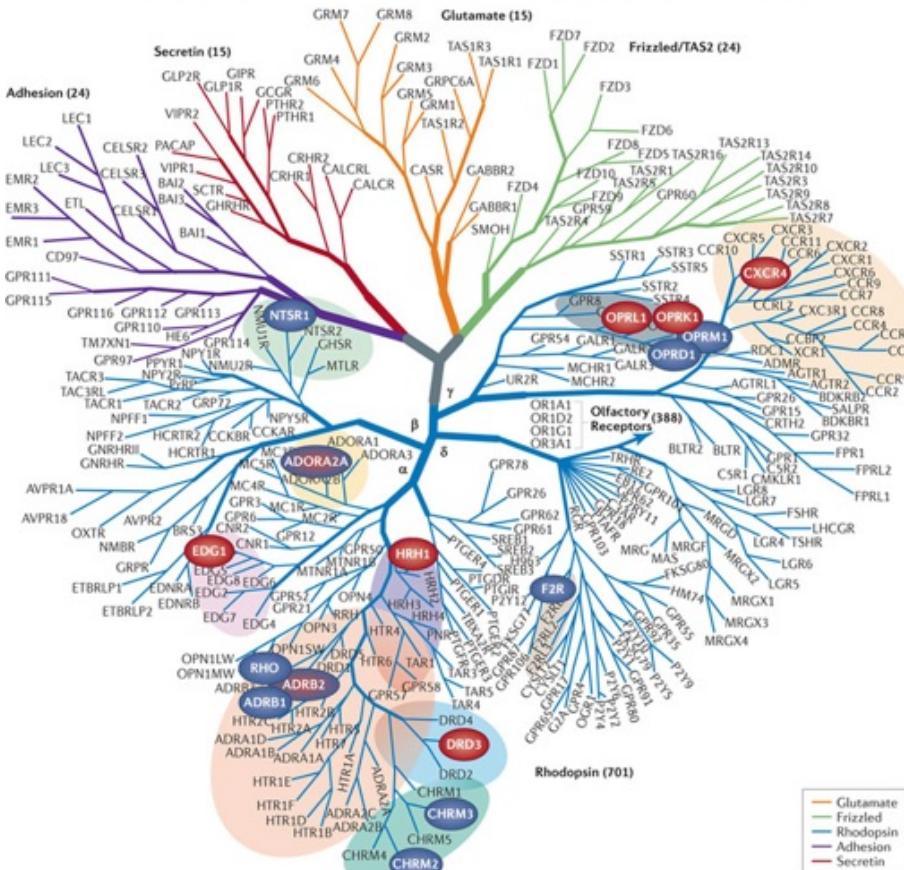
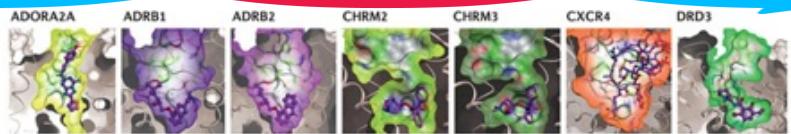
- 800以上の分子種が存在
- 7回膜貫通型受容体

【機能】

- 心拍、消化、呼吸などの機能に関与
- GPCR標的薬: 高血圧、うつ血性心不全、潰瘍、喘息、不安症、アレルギー、ガン、扁頭痛、パーキンソン病
- 自己免疫疾患、線維症、がん転移 (CCR7)

【標的薬物の作用メカニズム】

- Agonist
- Antagonist
- Allosteric



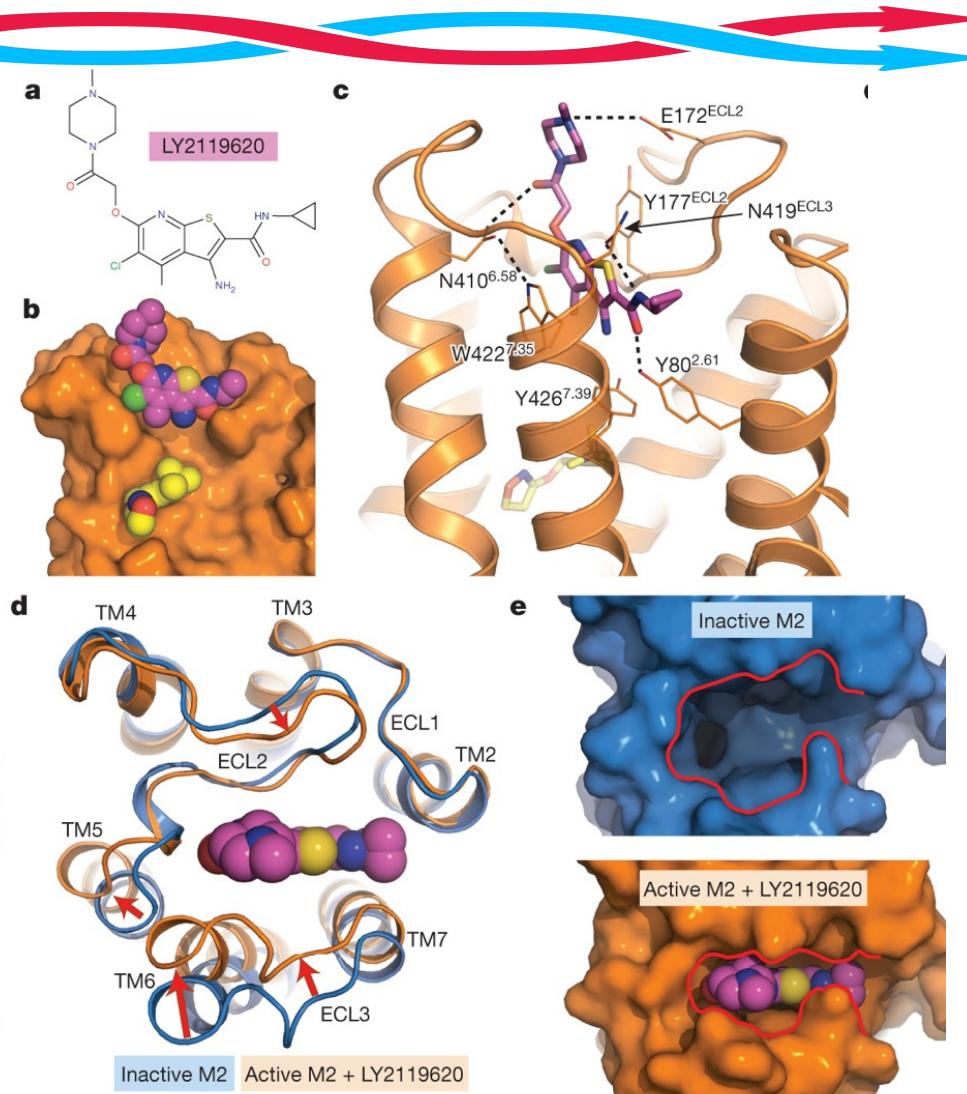
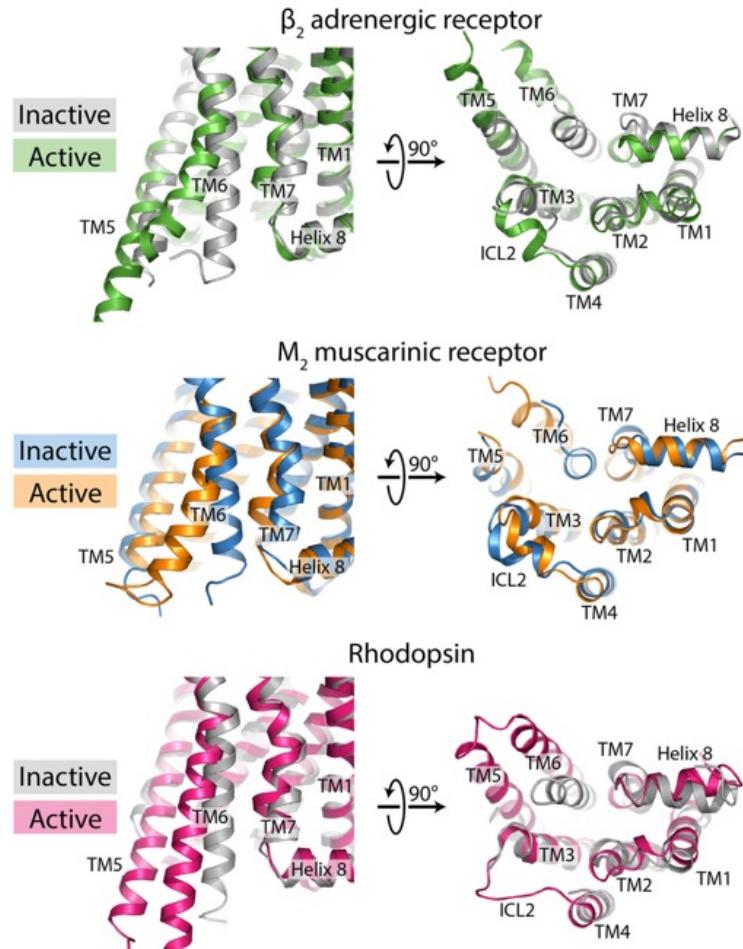
世界の進捗

http://gpcr.usc.edu/tracking_status.htm

GPCR Target Tracking & Status											
Success In Progress Collaborator Progress Failed											
GPCR Net ID	Protein Name	Uniprot	Ligand/Lattice	Design	Homology	Purification	Cysteine	Structure	Refinement	POB	Nature Review
1*	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1A	P08108				Yellow					
2	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2C	P26125				Yellow					
4	5-hydroxytryptamine receptor 2B	P41195	Bogotamine				Green			41B4	
6	adenosine A2a receptor	P09174	2M241385							1HML	
			UK-432097							1JAK	
			2M241385 (1.8 Ång)							4B1Y	
11*	Angiotensin II receptor 1	P10158				Yellow					
15	beta-2-adrenergic receptor	P07160	Carezole							2PH1	
			Tilreanol							2L4S	
			Alprenolol							2HVA	
			ICI 118,551							1HVS	
			Compound1							2HVB	
16	beta-3-adrenergic receptor	P13145									
17*	Blue sensitive opsin	P02199				Yellow					
25	cannabinoid receptor 1 (CB1)	P01154					Orange				
27*	DOR1	P32148				Yellow					
28**	DOR5	P51181									
31*	EXDR1	P46394				Yellow					
32*	EXDR2	P15505				Yellow					
33**	EXDR3	P49182				Yellow					
34**	EXDR4		CVX15							1OBO	
			IT1							1OBU	
			P61023	IT1 (222)						1OBE	
				IT1 (P1)						1OBF	
				IT1 (P1)						1OBB	
36	D1 dopamine receptor	P21728				Black					
38	D2 dopamine receptor	P25462	Eticlopride							2HSL	
39*	delta opioid receptor	P61143									
48	Ghrelin receptor	Q92I47				Orange					
49	Glucagon receptor (GLR)	P47171									
50	Glucose-dependent insulinotropic receptor	Q8TD45				Yellow					
51*	Granadotropin-releasing hormone receptor	P30168				Yellow					
53	Histamine receptor H1	P36162	Doxepin							2A2E	
58*	kappa opioid receptor	P41149	JDTic							4D84	
65	Melanocortin 4 receptor	P22145				Orange					
66	Methionyl-tRNA transferase 2	P21168				Yellow					

既知構造から

Conformational change of GPCRs



実施体制

METI: Anti-GPCR Antibody Validation Project

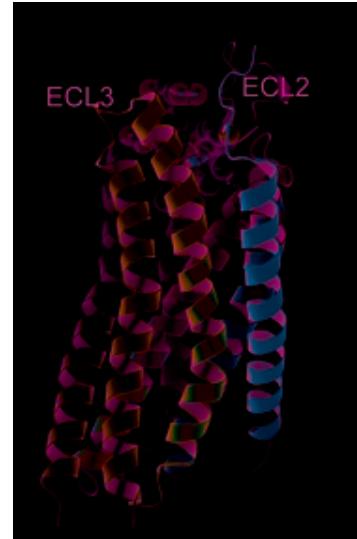
□ 機能性抗GPCR抗体の構造解析適用性の検証

- ・ 安定な複合体形成能(条件検討)
- ・ 複合体構造の特性評価(生化学的手法、SAXSなど)
- ・ LCP法による結晶化(大規模スクリーニング)
- ・ 結晶評価(BL32XU等の活用)
- ・ 構造決定と構造モデル評価(モデリング技術と構造精密化)
- ・ 動的構造解析(MD計算)

□ 構成メンバー

- ・ 鶴田宏樹(神戸大学・実施責任者): 構造解析
- ・ 濱田大三(神戸大学): GPCRの調製と抗体複合体形成、評価実施者
- ・ 祇園景子(神戸大学): GPCR発現系の構築と構造解析
- ・ 山本雅貴(理研播磨RSC): ビームライン活用支援
- ・ 広川貴次(産総研): ホモロジーモデリング・動的構造解析
- ・ 吾郷日出夫(理研播磨RSC): LCP法による結晶化
- ・ 森 一郎(神戸大学): 創薬化学・計算化学サポート
- ・ 足達哲也(神戸大学): 研究支援
- ・ 小高裕之(神戸大学): スーパーバイザー

- SPring-8ビームラインの活用:理研客員(BL26B1、BL45XU)、PDIS(BL32XU)



プロジェクトの構成と役割



抗GPCR抗体を用いた構造ベース創薬



□ 抗GPCR抗体-GPCRの複合体構造(with/without Chemokine)技術(抗体、発現システム、構造解析、FMO etc)の実証化から。。。

- ◆ 結合エネルギーと結合に関わるアミノ酸残基種・配置との相関性の解明
→ 選択性の高い抗GPCR抗体(抗体医薬)のデザイン
- ◆ 活性型 ⇄ 不活性型GPCRの構造解析と計算シミュレーション
→ 活性化の構造メカニズム(動的構造変化)の解明
→ 選択性の高い化合物設計のための標的部位の探索

→ GPCR創薬基盤構築

機能性抗体を活用した構造ベースGPCR 創薬の共創研究の進め方



① 懇話会: 実証試験の進捗と周辺技術の動向、先進施設活用などについての意見交換



② 研究会: GPCR創薬(抗体、中分子、低分子)における課題抽出と技術要素の持ち寄り
+ 先進インフラの活用プラットフォームの形成

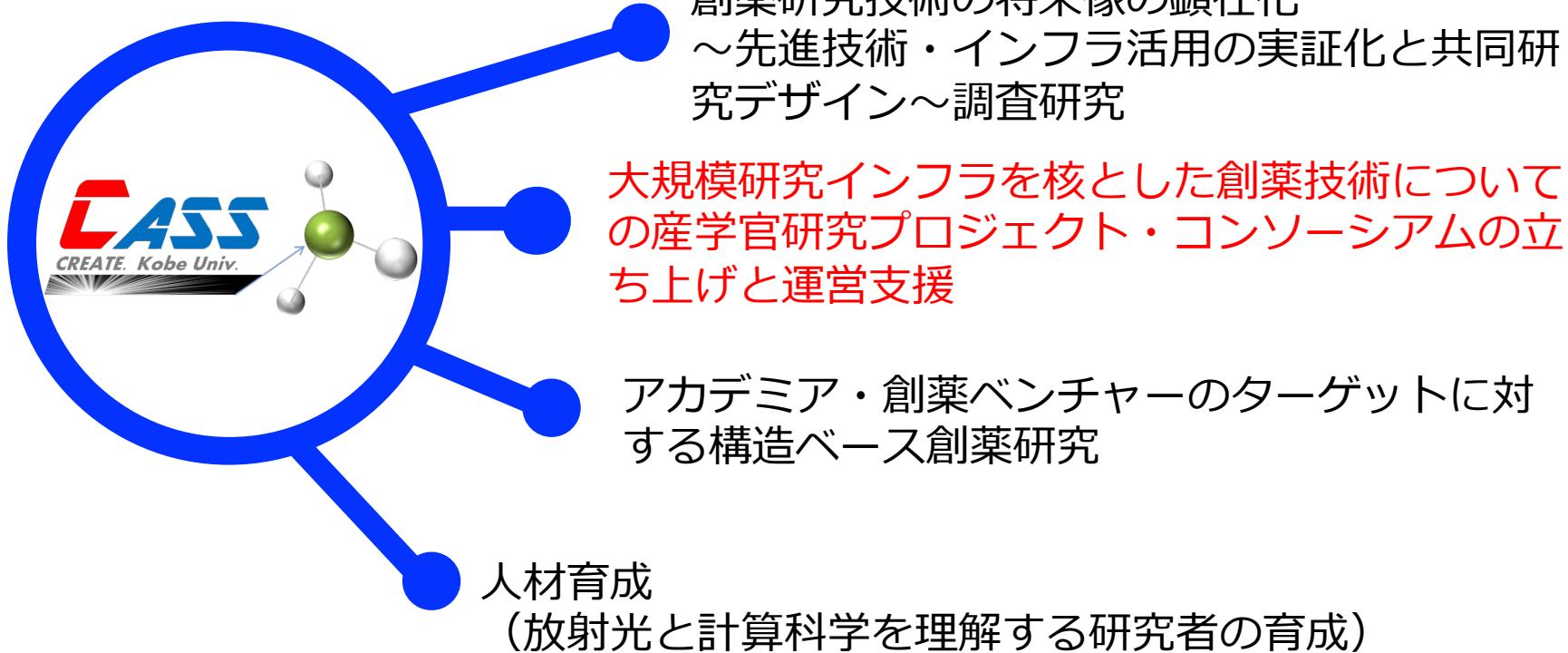


③ 連携R&D母体の立ち上げ: 集約した基盤技術(オープン型)の適用と各課題の解決(クローズ型)でのGPCR創薬



応用構造科学産学連携推進センターの機能

「知」と「先端研究インフラ」を組み合わせて社会に還元するための基盤づくり



大規模研究インフラを核とした創薬技術についての产学
官研究プロジェクト・コンソーシアムの立ち上げと運営支援



FMO創薬コンソーシアム 設立の経緯

最初のきっかけ(神戸大学 田中成典先生)



- 理研・江口至洋先生からのご提案(2013夏前)
 - 「奥野プロジェクトのFMO版をやってみないか？」
- 2014年度HPCI申請(2013年11月)
 - 製薬企業等数社にお声掛けし、「京」の産業利用枠で申請を試みる
 - 「コンソーシアム」体制が不十分であるということで、急遽「一般利用枠」に
 - 残念ながら落選(2014年2月)
 - 代替マシンとして理研SCLS計算機の利用を申請(2014年4月－)

体制の立て直し



- HPCI利用を別にしても、産官学の連携による「FMO創薬」の推進は必要
- 2014年7月に福澤さんが日大に異動
- あらためて、2014年11月のHPCI申請を念頭に置いて、コンソーシアムを構築する
- 理研・本間先生、日本大・福澤先生、神戸大・田中先生、鶴田による協力体制
- FMO研究会、ABINIT-MPユーザーアーク等との連携
- 製薬を中心とした企業、アカデミアの先生方(アドバイザー)にご協力を依頼
- 2015年度「京」産業利用枠に申請

FMO創薬コンソーシアム



- 産官学共同でFMO法の創薬応用のプラットフォーム開発と実践的課題解決を目指す
- 代表者:福澤薰(日本大学)
- 事務局:牛尾律子(神戸大学)
- 製薬企業を中心に10社以上が参画
- アカデミアから多数のアドバイザー
- 「京」を中心としたHPCI利用も想定
- 年度毎に注力する課題や推進体制の見直し
- 古典MDを用いる奥野PJ(バイオグリッド)との有機的連携を図る

目標と展望



- ・ 第一原理量子化学計算の立場からインシリコ創薬に貢献する。
- ・ 日本発のFMO法を国際的に普及させる。
- ・ 国内のリソース(SPring-8、京など)を有機的に連携活用して構造ベース創薬を実践する。
- ・ 産官学が共同して、基盤技術・ノウハウ・データベース等の開発と共有を推進する。

取り組み状況について



- FMO-IFIE解析
 - 自動プロトコル化、GUI作成
 - ターゲットの選定
 - クラスタリング
 - 並列処理、HPC利用
 - データベース化
- X線結晶構造精密化
- 酵素反応ダイナミクス