

# プレシジョンメディスンを加速する 創薬ビッグデータ統合システムの推進

課題責任者 奥野恭史  
理化学研究所 医科学イノベハブ推進プログラム 副PD  
京都大学 大学院医学研究科 教授

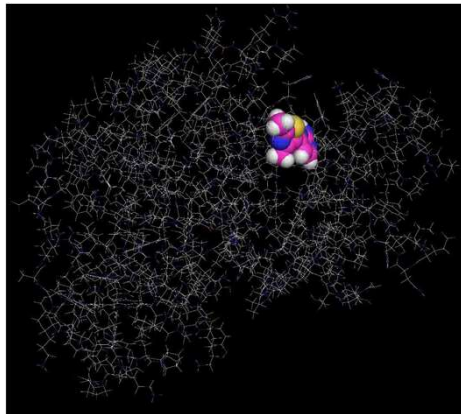
# スパコンが分子動力学計算を創薬・医療・生命科学の常識にする

より精密な創薬計算  
医薬品開発の効率化  
(実験を代替する)

より精密な医療  
プレジジョンメディスン  
(ゲノム医療)

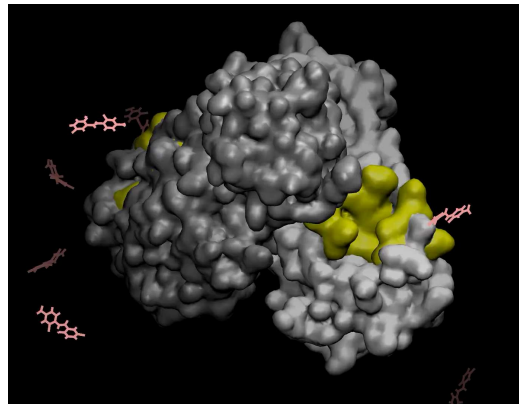
動的分子構造からの  
生命科学の新知見創出  
(実験では捉えきれない)

通常の創薬計算



普通の計算機できる  
誰でもできる手軽さ  
静止構造  
低分子-高分子  
精度欠ける

分子動力学(MD)計算

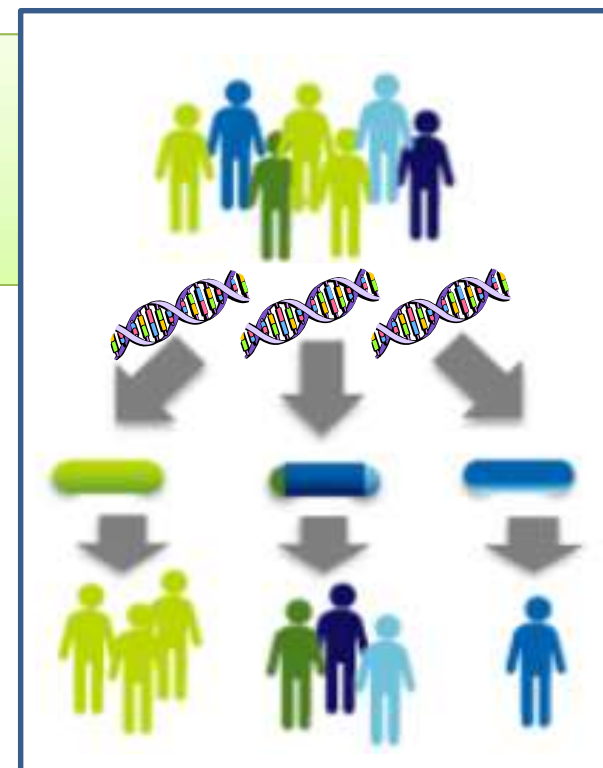
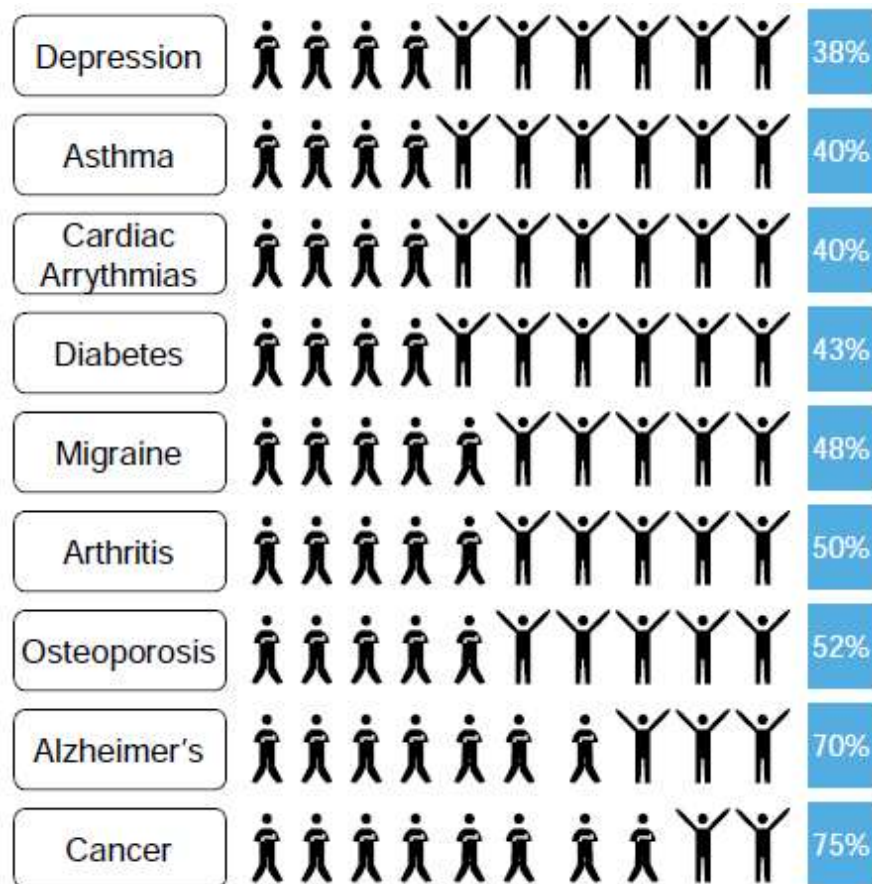


大型計算機が必要  
専門性が必要  
動的構造  
高分子-高分子も可能  
高精度

# プレジジョンメディスン（Precision Medicine）：ゲノム医療

患者個人個人のゲノム情報から  
より効果的でより安全な治療法を選択

標準治療で  
薬効が認めら  
れない患者の  
割合



2015年1月30日オバマ声明  
ゲノム医療推進に215億円の予算化



日本でもがんゲノム医療が2019年6月保険適用開始

# ゲノム医療の現実 (社会的課題)

NHK 番組をみつける ウェブで視聴 知る学ぶ 報道・スポーツ ...もっと 受信料の窓口 サイト

**NHK NEWS WEB** 2019年(令和元年)12月9日 月曜日 ニュースを検索

ニュース 動画 News Up 特集 スペシャルコンテンツ

新着 社会 気象・災害 科学・文化 政治 ビジネス 国際

注目ワード 中村哲医師 日米貿易協定 桜を見る会 環境 IT・ネット 香港 抗議活動



**ゲノム解析だけでは不十分、治療に直結するのは10%程度**

- ◆ 多くの遺伝子変異・多型は臨床的意義が不明 (VUS: Variants of Uncertain Significance)
- ◆ 遺伝子タイプと薬剤反応性の分子メカニズムは十分理解されていない

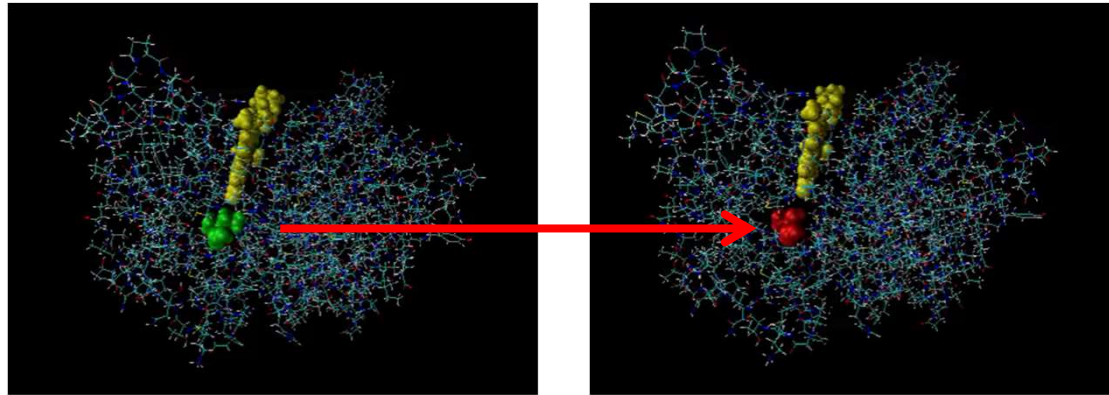
**「がんゲノム医療」効果が期待できる薬の発見 1割にとどまる**

2019年12月8日 6時19分 医療

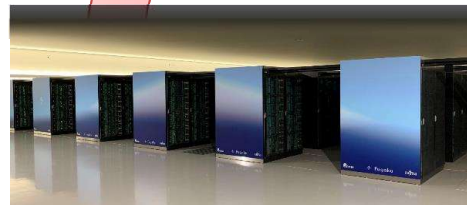
がん患者の遺伝子を調べて最適な治療薬を選ぶ「がんゲノム医療」で、ことし6月以降に遺伝子検査を受けた患者のうち、効果が期待できる薬が見つかったのは、全体の1割にとどまっていることが分かりました。



# ゲノム医療の課題に「富岳」で挑む



タンパク質・薬剤  
の動的構造に与  
える変異の影響  
を推定

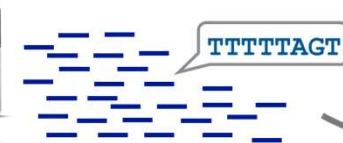


変異の多くが  
臨床的意義不明(VUS)のため、  
治療に直結した患者は10%

変異の  
臨床的意義づけ  
(がん活性化・  
薬剤耐性等)



次世代シーケンサー



配列リード

アライメント

ヒトの参照配列

変異検出

ATTTTCGGCTTTTTTTTAGTATCCACAGAGGTT	
TTTTTCG TTTTTTA CCGCAGA	▲
TCCGCT TTTTTAGT GCAGA	
TTCGCT TAGTATC GCAGAGGT	
TTTAGTATCCGCA	

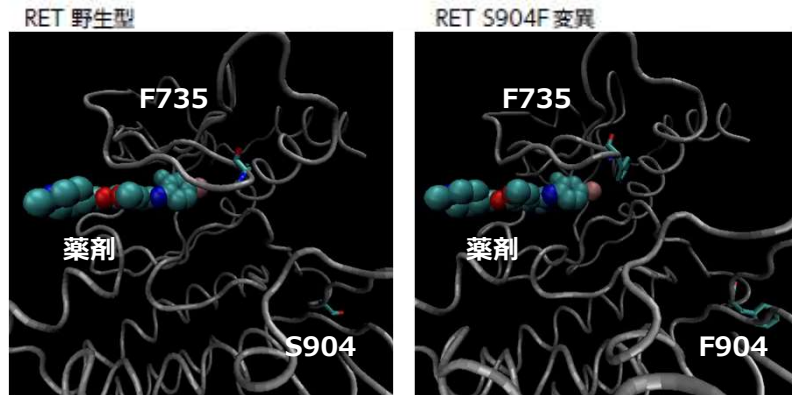
# スパコン「京」の実績：ゲノム医療・創薬での現場応用の可能性を提示

## MD計算による薬剤耐性変異を考慮した薬剤選択・創薬の可能性を示した

RET 融合遺伝子上に生じるアロステリック効果を持つ二次変異  
 LC-SCRUM-Japanの遺伝子スクリーニングに基づいて、分子標的治療薬に対するがんの新しい薬剤耐性メカニズムを発見

*Nature Communications.*, 9(625), 1-9 (2018)

遺伝子変異により生じる薬剤結合部位のコンフォーメーション変化

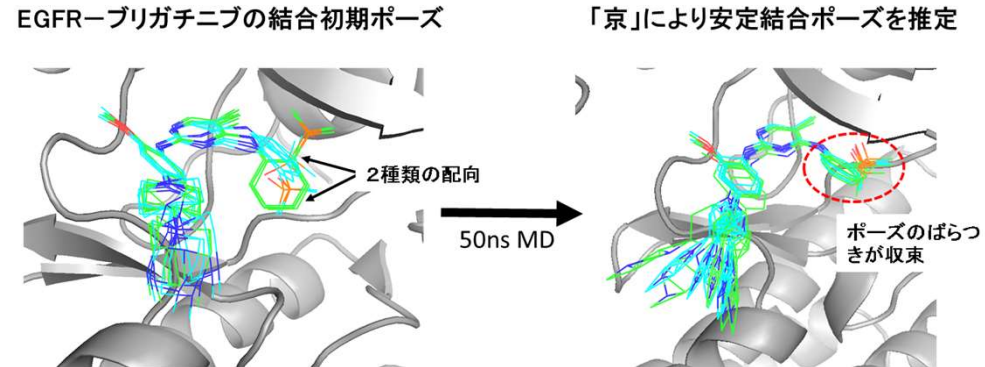


薬剤との安定な複合体構造      薬剤との安定性が低下

長時間 (1μsec) 分子動力学シミュレーションのスナップショット

EGFR 変異陽性肺がんに対する新規耐性克服療法を発見  
 今後予想されるオシメルチニブ耐性の克服へ

*Nature Communications*, 8:14768 (2017)

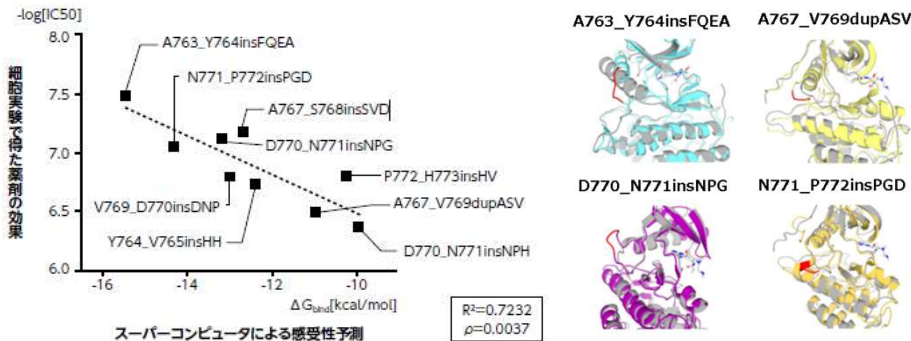


スーパーコンピュータ「京」による構造シミュレーションにて、ブリガチニブ (緑・水色表示) が3重変異のEGFR (灰色表示) に結合する様子が推定されました

LC-SCRUM-Japanで構築した日本最大のがん臨床ゲノムデータを  
 活用しスーパーコンピュータで治療薬の効き目を予測

がんゲノム医療における新たなツールの開発

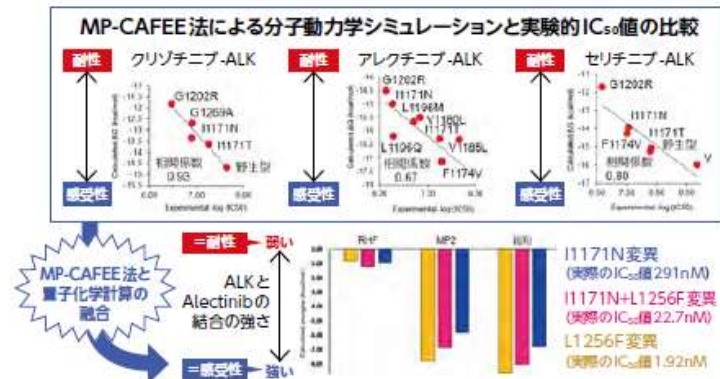
*PNAS*, 116(20):10025-10030 (2019)



ALK 融合遺伝子陽性肺がんに対する薬剤耐性変異予測と、  
 既存薬を活用した耐性克服法の発見

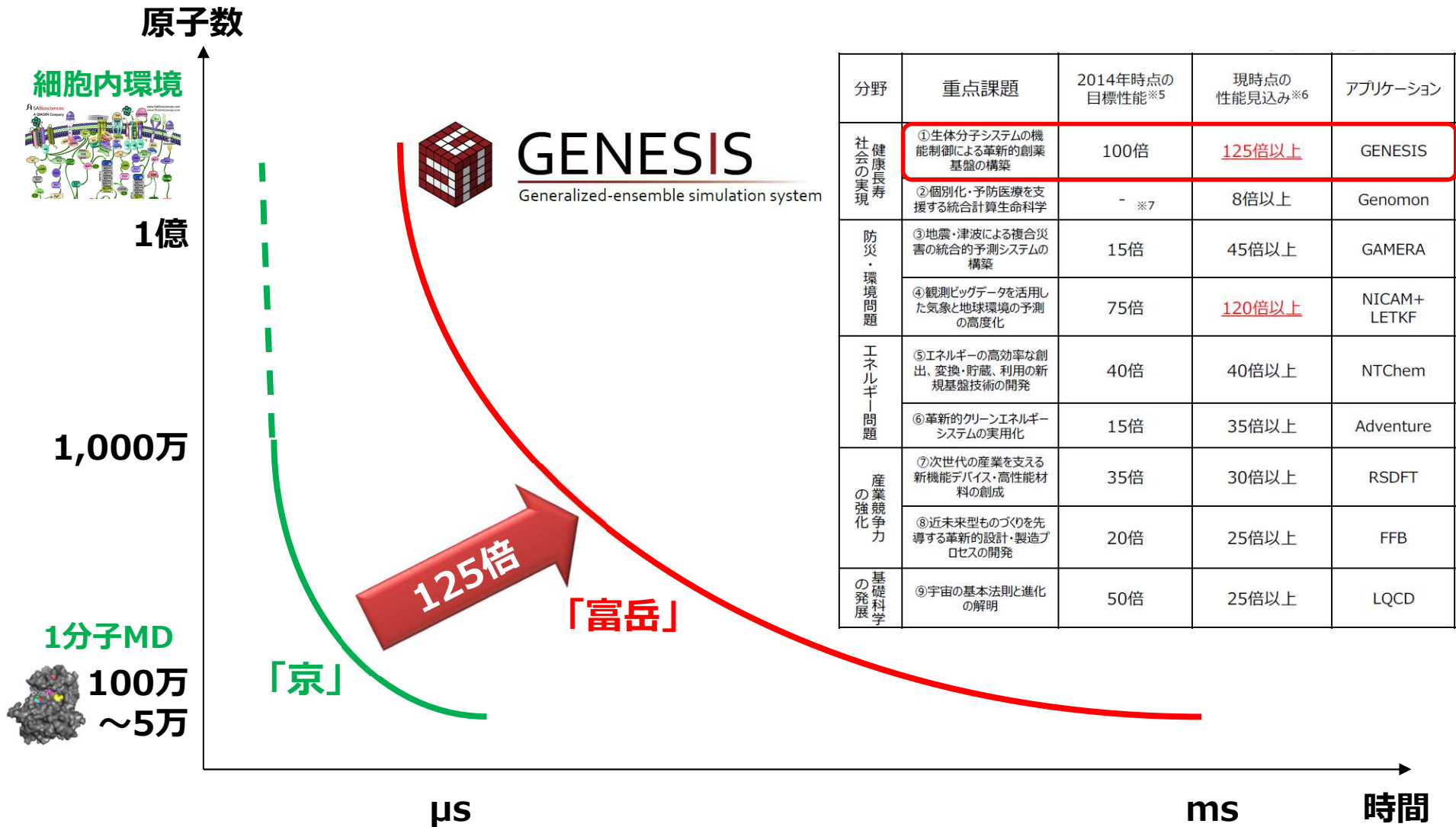
第3世代ALK 阻害薬耐性の克服を目指す

*Ebiomedicine*. 41, 105-119 (2019)



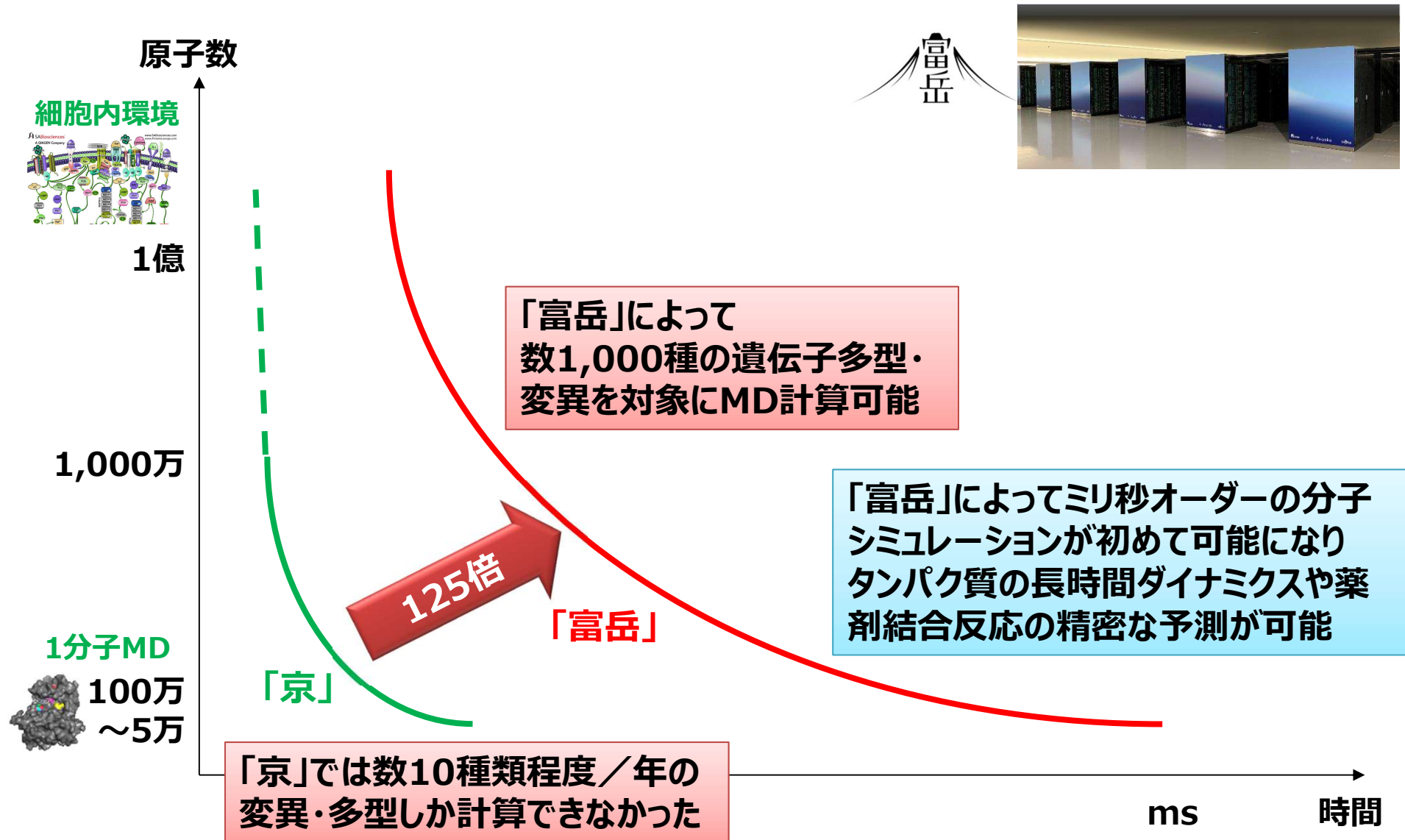
# 「京」から「富岳」への分子シミュレーションの進化

日本発・MDアプリ「GENESIS」によって、実効性能で「京」の125倍を達成！



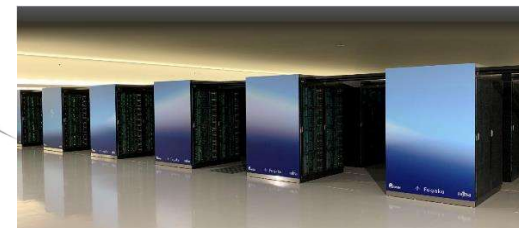


# 「富岳」が変える分子シミュレーションの世界

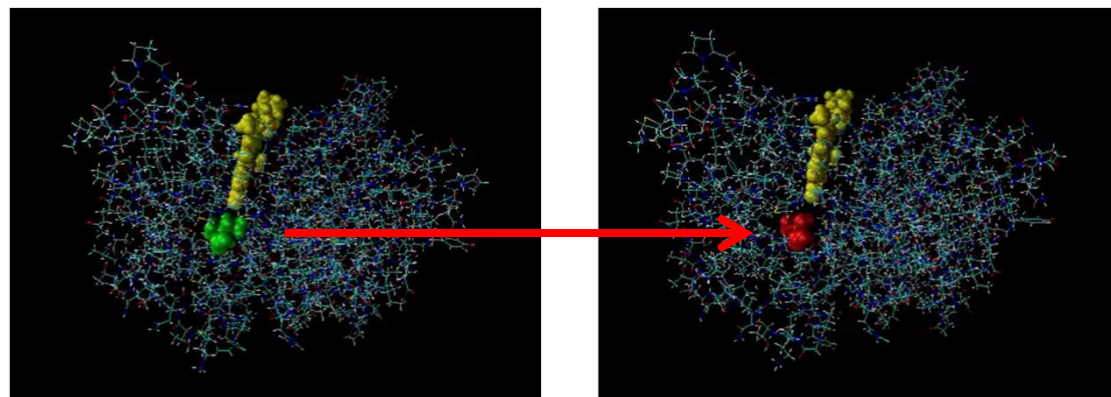




# プレジジョンメディスンを加速する 創薬ビッグデータ統合システムの推進



スパコン「富岳」による  
分子動力学計算



1000種の患者由来の  
遺伝子変異・多型

分子病態解析  
薬剤反応性推定  
薬剤分子設計

疾患関連ゲノム情報の収集

京都大学 (統合DB・がん・感染症)  
国立感染症研究所 (感染症)  
国立国際医療研究センター (統合DB・感染症)  
東京大学 (がん)  
国立がん研究センター (がん)

Using ClinVar	Tools	Related Sites
About ClinVar	ACMG Recommendations for Reporters of Incidental Findings	ClinGen
Data Dictionary	ClinVar Submission Portal	GeneReviews®
Downloads/FTP site	Submissions	GTEx®
FAQ	Variation Viewer	MedGen
Contact Us	Clinical Remissions - Between assemblies and RefSeq/Genes	OMIM®
Feedback	RefSeq/Genes/ALG	Variation

Medical Genomics Japan Variant Database

MGND aims to provide the integrated observation of genetic variations and clinical observations, with the normal clinical characteristics, and to provide clinical interpretation by cross-referencing studies on "ClinVar", "PharmGKB database", "Disorder" and "Drug" lists.

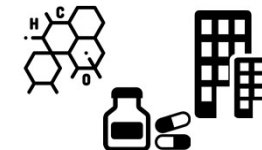
治療方針



臨床現場

創薬戦略

創薬現場



疾患ゲノム-動的構造プラットフォーム

# 分子シミュレーション・創薬計算における世界トップクラスの研究体制

## AI・データベース・創薬計算プラットフォーム構築

### ④ AI・データサイエンス・社会実装基盤

<b>AI-シミュレーション融合【理研AIP・寺山】</b> AI技術による分子設計の高精度化・MD計算に対する最適化アルゴリズム適用による効率化	<b>疾患ゲノム構造データベース【京大医・鎌田】</b> 疾患関連変異とタンパク質立体構造の集約および解析結果の公開	<b>創薬ビッグデータ統合システム【理研MIH・本間】</b> 各創薬基盤と「富岳」の連携プラットフォーム構築および産業界との連携および「富岳」の利用促進
--	---	--

### ① 分子病態解析

変異によるタンパク質の構造、安定性、活性の変化を推定し、病態との関連を解析する

#### 動的構造機能解析【横浜市立・池口】

MSMを用いた変異の導入による構造ダイナミクス変化解析

希少疾患タンパク質安定性評価 200構造  
 キナーゼ等・長時間ダイナミクス 2構造

#### タンパク質活性予測【京大理・林】

QM-MMによるキナーゼのリン酸化反応解析・共有結合型阻害剤の結合反応性の計算

キナーゼリン酸化反応 10構造  
 共有結合型阻害剤反応 12構造

疾患関連タンパク質の動きから病態にせまる

### ② 薬剤反応性推定

変異によるタンパク質と薬剤の反応性の変化を推定し、患者に最適な薬剤治療の指針を提案する

#### 結合自由エネルギー計算【京大医・奥野】

MP-CAFE法やFEP法による各種変異に対する非共有結合型阻害剤やATPとの結合自由エネルギー推定

キナーゼ-ATP-阻害剤 800構造

#### 結合経路・ポーズ推定【理研BDR・杉田】

gREST/RUESによるキナーゼ-阻害剤の結合経路推定・ポーズ推定

キナーゼ-阻害剤 10構造  
 キナーゼ-基質ペプチド 5構造

#### 結合速度論解析【東工大・北尾】

PACS-MD・MSMによるキナーゼと阻害剤の結合過程計算

キナーゼ-阻害剤 10構造  
 キナーゼ-基質ペプチド 10構造

標的タンパク質と薬剤作用の詳細解析から患者個別の薬剤反応性を推定する

### ③ 薬剤分子設計

希少疾患、薬剤耐性腫瘍などを対象にした精密な薬剤分子設計を実現する

#### 低分子デザイン【産総研・広川】

創薬ビッグデータ統合システムを用いたドラッグデザイン

薬剤耐性キナーゼ 500構造  
 希少疾患関連タンパク質 500構造

#### 抗体医薬デザイン【東大先端研・山下】

PD1抗体など有名な抗体デザイン

抗原抗体 30構造

標的タンパク質の微細変化を考慮して薬剤を設計する



# 分子シミュレーション・創薬計算における世界トップクラスの研究体制

## ④ AI・データサイエンス・社会実装基盤

### AI-シミュレーション融合【理研AIP・寺山】

AI技術による分子設計の高精度化・MD計  
対する最適化アルゴリズム適用による効率



### ① 分子病態解析

変異によるタンパク質の構造、安定性、活性の  
変化を推定し、病態との関連を解析する

### 動的構造機能解析【横浜市立・池口】

MSMを用いた変異の導入による構造ダイナミクス変化解

希少疾患タンパク質安定性評価 200構造  
キナーゼ等・長時間ダイナミクス 2構造

### タンパク質活性予測【京大理・林】

QM-MMによるキナーゼのリン酸化反応解析・  
共有結合型阻害剤の結合反応性の計算

キナーゼリン酸化反応 10構造  
共有結合型阻害剤反応 12構造

### 疾患ゲノム構造データベース【京大医・鎌田】

疾患関連変異とタンパク質立体構造の集約  
および解析結果の公開



### ② 薬剤反応性推定

変異によるタンパク質と薬剤の反応性の変化を  
定し、患者に最適な薬剤治療の指針を提案す

### 結合自由エネルギー計算【京大医・奥野】

MP-CAFE法やFEP法による各種変異に対する  
非共有結合型阻害剤やATPとの結合自由エネルギー推定

キナーゼ-ATP-阻害剤 800構造

### 結合経路・ポーズ推定【理研BDR・杉田】

REST/RUESによるキナーゼ-阻害剤の結合経路推定・ポ

キナーゼ-阻害剤 10構造  
キナーゼ-基質ペプチド 5構造

### 結合速度論解析【東工大・北尾】

PACS-MD・MSMによるキナーゼと阻害剤の結合過程計

キナーゼ-阻害剤 10構造  
キナーゼ-基質ペプチド 10構造

### 創薬ビッグデータ統合システム【理研MIH・本間】

各創薬基盤と「富岳」の連携プラットフォーム構築  
および産業界との連携および「富岳」の利用促進



### ③ 薬剤分子設計

希少疾患、薬剤耐性腫瘍などを対象にした  
精密な薬剤分子設計を実現する

### 低分子デザイン【産総研・広川】

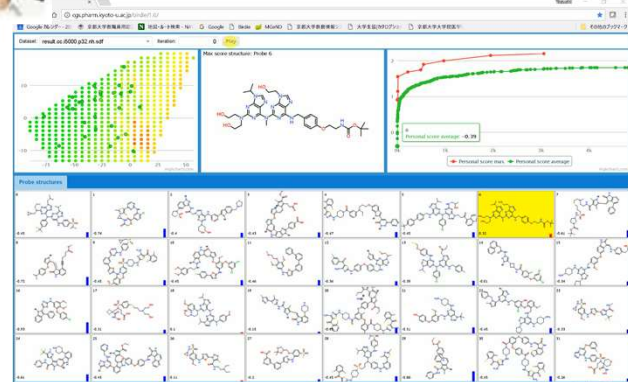
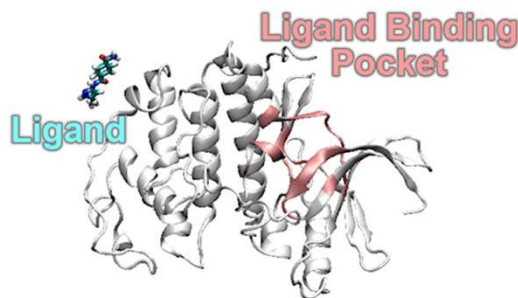
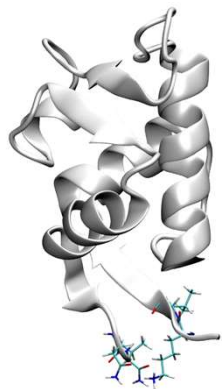
創薬ビッグデータ統合システムを用いたドラッ

薬剤耐性キナーゼ 500構造  
希少疾患関連タンパク質 500構造

### 抗体医薬デザイン【東大先端研・山下】

PD1抗体など有名な抗体デザイン

抗原抗体 30構造



# 臨床・製薬・IT現場との連携

## IT現場 (技術連携)

理研MIH  
神戸FBIR  
KBDDコンソ

理研AIP  
医薬基盤研・AIセンター  
LINCコンソ

ストックホルム大学  
スウェーデン王立工科大学



神戸FBIR協同開発  
GUIソフト K4



AI創薬コンソ LINC  
製薬・IT企業等 110以上

## 臨床現場 (臨床との連携)

国立がん研究センター  
がん研究会・がん化学療法センター  
京都大学大学附属病院  
慶應義塾大学病院  
東京医科歯科大医・附属病院

国立国際医療センター  
愛知県がんセンター研究所  
佐賀大学医・附属病院がんセンター  
日本ベーリンガーインゲルハイム  
カリフォルニア大学サンディエゴ校

### 日本人の 疾患関連ゲノム情報の収集



### MGenD

Medical Genomics Japan Variant Database  
AMED・臨床ゲノム情報統合データベース事業

## 製薬現場 (産学連携)

LINCコンソ  
KBDDコンソ  
FMOODコンソ

京都大学・医  
山口大学・医  
筑波大学



AI創薬コンソ LINC  
製薬・IT企業等 110以上



スタンフォード大学・SPARK Global

AI・データサイエンス  
シミュレーション技術

疾患ゲノム情報の  
提供

臨床応用：  
治療方針の提供  
実験検証

創薬応用：  
創薬シーズ・技術提供  
実験検証

### ④ AI・データサイエンス・社会実装基盤

AI-シミュレーション融合【理研AIP・寺山】

疾患ゲノム構造データベース【京大医・鎌田】

創薬ビッグデータ統合システム【理研MIH・本間】

#### ① 分子病態解析

動的構造機能解析【横浜市立・池口】

タンパク質活性予測【京大理・林】

#### ② 薬剤反応性推定

結合自由エネルギー計算【京大医・奥野】

結合経路・ポーズ推定【理研BDR・杉田】

結合速度論解析【東工大・北尾】

#### ③ 薬剤分子設計

低分子デザイン【産総研・広川】

抗体医薬デザイン【東大先端研・山下】



# AIとシミュレーションの融合：「富岳」の強みを活かして世界を出し抜く

「富岳」は4冠。データサイエンス・AI部門でも世界一のマシン

## <分子シミュレーションの高度化>

- 強化学習による分子動力学計算の効率化
- AIによるMDの計算条件（パラメータ）の効率的探索
- AIを用いたMD計算結果の解釈
- MD計算結果のAI学習によるMD過程の自動生成
- MD×AI×実験の融合によるデータ同化の高精度・効率化

## <AIの弱点の克服>

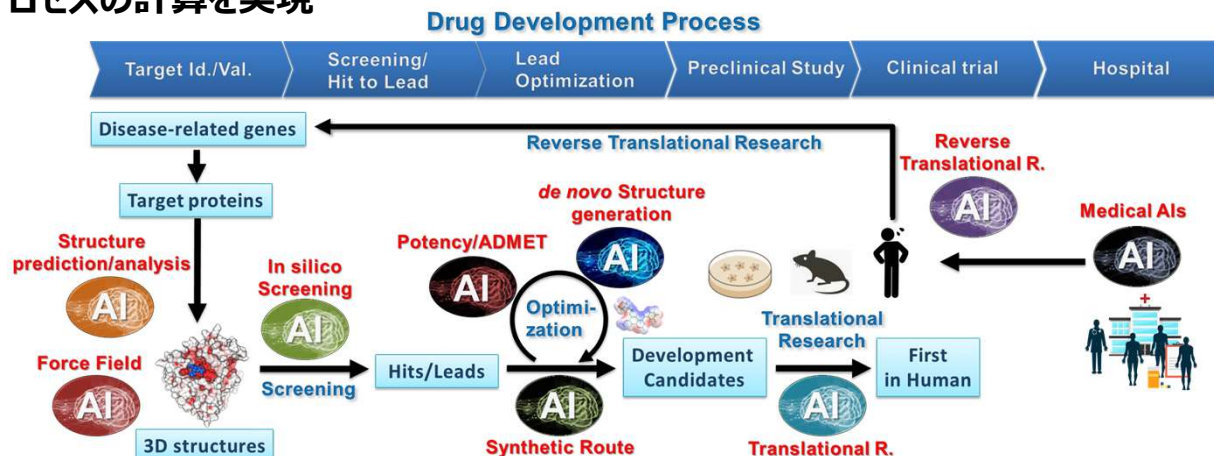
- 実験データの代替えとして、シミュレーション結果をAIの学習に利用（実験データ不足問題の解消）
- AIの予測結果に合致するシミュレーションモデルからAIの学習過程を外装する（AIのブラックボックス問題の克服）

## <分子シミュレーションの未踏領域への連携>

- AI力場
- AIによる化合物構造の自動生成
- ADMET（薬物動態・毒性）のAI予測

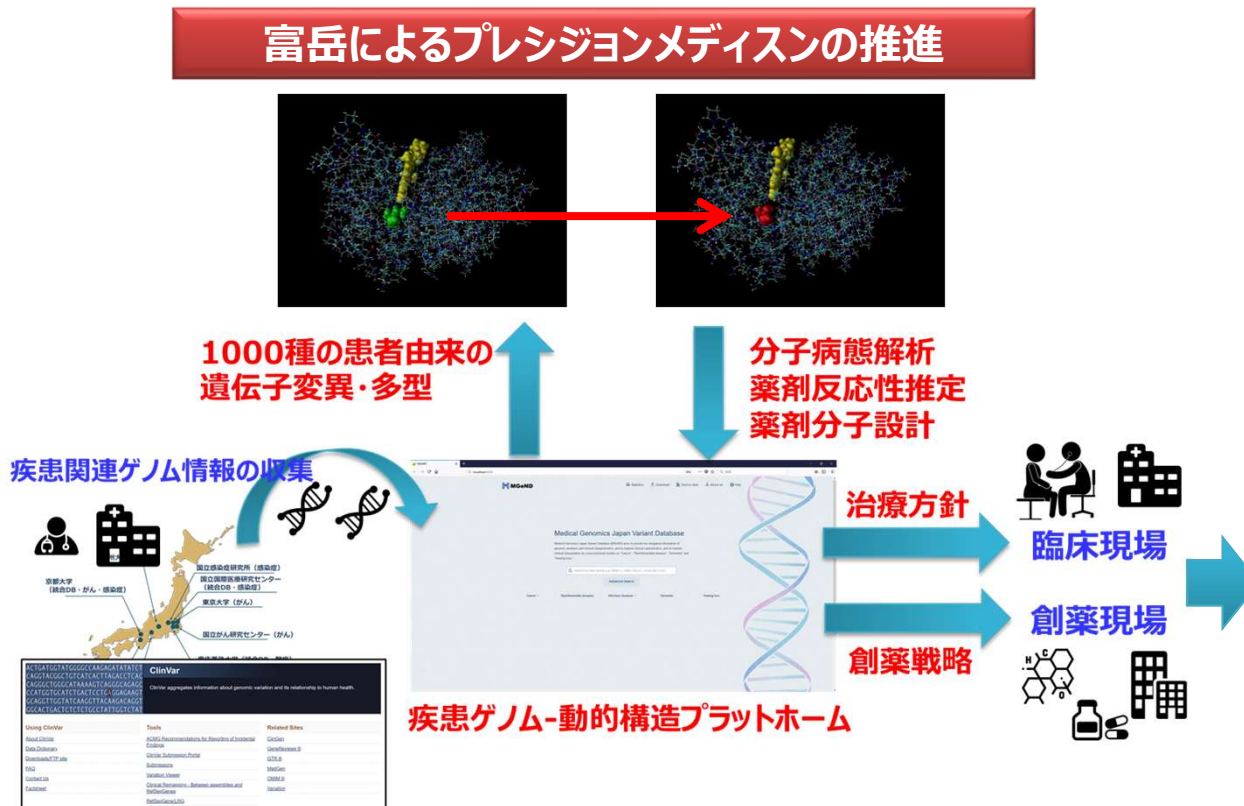
## <産学連携コンソーシアム>

- AI創薬コンソーシアムLINCと連携し、広範囲な医薬品開発プロセスの計算を実現



# PJ終了時（令和4年度）での達成目標

- 「富岳」を用いた分子シミュレーションによって、疾患関連遺伝子多型・変異の1,000種を対象にした計算を実現する。
- シミュレーション結果（分子病態・薬剤反応性・薬剤設計に関する知見）は、データベースとして令和4年度に公開し、臨床への情報提供を目指す。
- さらに、製薬会社による「富岳」を用いた創薬計算の現場利用を実現するために、令和4年度には創薬ビッグデータ統合システムを用いた「富岳」の産業界利用を実現する。

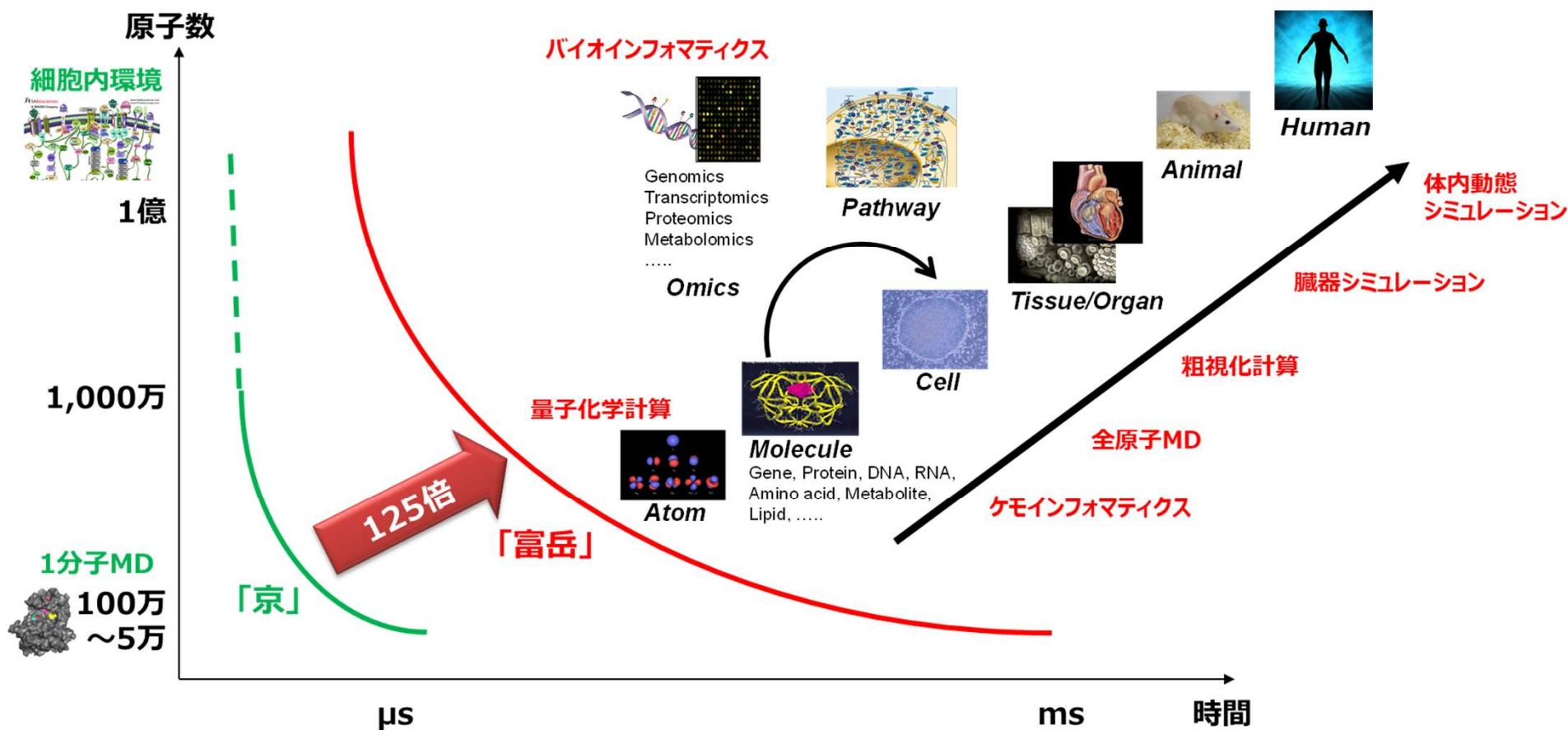


## 社会的意義・医療経済効果

- EGFR, HER2, RETの機能不明変異（VUS）の薬剤選択が可能になった場合、**1万人/年のがん患者が延命可能**。
- 効かない薬（10万円/月）の投与を回避できた場合、肺がんで20億円/年、全がんで**100億円/年の医療費削減**が見込まれる。

# 3月9日「富岳」共用開始

「富岳」は分子動力学計算専用スパコンではない  
生命科学のさまざまな計算で利用可能、富岳の可能性は無限大





もっと詳細 ⇒ <https://mddpm.riken.jp>

「富岳」成果創出加速プログラム ②国民の生命・財産を守る取組の強化の領域  
プレジジョンメディシンを加速する創薬ビッグデータ統合システムの推進

リンク お問い合わせ

ホーム 研究概要 研究開発 外部連携 広報・アウトリーチ活動

未知の原野にそびえる叡智  
その頂に創薬の未来を託して

分子病態解析 薬剤反応推定 薬剤分子設計 AI・データサイエンス社会実装

共同研究、「富岳」利用等の問合せ先：  
[fugaku\\_drug\\_office@ml.riken.jp](mailto:fugaku_drug_office@ml.riken.jp)