

## 最先端研究開発支援プログラム（FIRST）中間評価に係るヒアリング

（がんの再発・転移を治療する多機能な分子設計抗体の実用化）

1. 日時 平成24年9月13日（木）16:00～16:50

2. 場所 中央合同庁舎4号館4階 共用第4特別会議室

### 3. 出席者

相澤 益男 総合科学技術会議議員

奥村 直樹 総合科学技術会議議員

平野 俊夫 総合科学技術会議議員

青木 玲子 総合科学技術会議議員

大西 隆 総合科学技術会議議員

山本 雅之 東北大学大学院医学系研究科長・教授（外部有識者）

上田 泰己 独立行政法人理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター システムバイオロジー研究プロジェクトリーダー（外部有識者）

長洲 毅志 エーザイ株式会社 理事／チーフサイエンティフィックオフィサー付担当部長（外部有識者）

西島 和三 持田製薬株式会社医薬開発本部専任主事／東北大学未来科学技術共同研究センター客員教授／東京大学大学院農学生命科学研究科特任教授（外部有識者）

米倉 義晴 独立行政法人放射線医学総合研究所理事長（外部有識者）

倉持 隆雄 内閣府政策統括官（科学技術政策担当）

中野 節 内閣府官房審議官（科学技術政策担当）

中川 健朗 政策統括官（科学技術政策・イノベーション担当）付参事官（総括担当）

川本 憲一 政策統括官（科学技術政策・イノベーション担当）付参事官（最先端研究開発支援プログラム担当）

### 4. 説明者

児玉 龍彦 東京大学先端科学技術研究センター教授（中心研究者）

二木 鋭雄 分子動力学抗体創薬技術研究組合理事長（研究支援統括者）

浜窪 隆雄 東京大学先端科学技術研究センター教授

津本 浩平 東京大学医科学研究所教授

## 5. 議事

### 【事務局】

それでは、ただ今より研究課題「がんの再発・転移を治療する多機能分子設計抗体の実用化」の中間評価に係るヒアリングを始めさせていただきたいと思えます。

本日の出席者はお手元の座席表のとおりでございます。中心研究者である児玉先生をはじめ、研究課題側の関係者の皆様にはお忙しいところをご出席いただきましてありがとうございます。

また、本日の配付資料はお手元に一覧をお配りさせていただいておりますが、確認をしていただければと思えます。

このヒアリングは非公開で行いますが、後日、今後の研究発表あるいは知的財産検討に支障が生じないことを確認した上で議事概要を公開いたします。

また、中心研究者からのご要請に基づき、出席者の皆様方には恐縮ではありますが、秘密保持に関わる書類、これを回覧させていただきますので、それにご署名のほうをお願いいたします。

また、ヒアリング後に今お配りしている資料でございますが回収をさせていただく資料がございます。一番上に赤字で書いておりますが、右側にナンバリングを振っております。その資料については後ほど回収させていただきますので、ご了解をお願いしたいと思います。

時間配分につきましては研究課題側からの説明を15分、その後、質疑応答35分ということで予定をしております。説明については、時間厳守でお願いします。

なお、説明に当たってはあらかじめお願いをしておりますが、課題全体の研究の進捗度合いと目標の達成見通しについて国際的な優位性、あるいはサブテーマの役割、相互の関係を含めて簡潔で明瞭なご説明をお願いできればと思えます。

説明では、終了5分前に予鈴、終了時間に本鈴を鳴らせていただきますので、時間が来ましたら説明の途中であってもそこで終了いただければと思えます。

質疑応答については終了3分前に予鈴を鳴らせていただきます。

それでは、説明のほうをよろしくをお願いいたします。

### 【説明者】

東京大学先端研の児玉です。今日はよろしくお申し上げます。

説明になりますが、抽象的なことを言うよりも、資料のほうに具体的に開発している抗体の配列、改変、それから進捗およびこれからの実用化の予測等、全部書いてあります。それで標的の名なども企業側からは公開しない様にとの要望もあったのですが、コンフィデンシャルティの下で標的AとかBとか言っても分からないと思い、全部書いてありますので、コンフィデンシャルティの対応につき、なにとぞよろしくお願い申し上げます。

私どもの課題を始めたときに、最初、今まで生命の英知の結集とも言える抗体の構造の予測、抗原との水溶液中での親和性の予測というものをスーパーコンピュータでやってできるのかということと言われました。それで大幅な研究費減額の査定があって、関連のことをたくさんやるよりも、その基本原理をきちんとできるかどうかやりなさいということと言われました。更に、今回の自己評価への質問で、基本的なことができてきたとしたら非常に高額なコストをかけてそういう予想をやることにどういう意味があるのかとか、親和性予測ができることにどういう意味があるのかということと言われました。

それで、思い起こしてみますと、ちょうどこのプロジェクトが始まったときはスーパーコンピュータが世界一になる必要があるかどうかということが問われたときでありましたが、今はその帰結は明白でありまして、スパコンのこの課題をめぐってスウェーデン等も参入してきており、世界中の国がこの主導権を握ろうとする状況が更に、もっと進んでしまっていて、今日最後にお話ししますが、実際にはアマゾンのクラウド等、世界のIT企業が競争相手になる様な状況が生まれてきています。

それで現段階での自己評価になりますが、最初のページをご覧ください。コンピュータにより分子動力学計算による抗体の親和性予測を非常に高い精度で確立した。それを用いて従来法、ランダム変異やドッキングシミュレーションで不可能だったエントロピー効果まで含めた親和性の変化を予測し、実際に熱力学的に証明することができた。これはどういうことかということ、コンピュータでこういう配列を変えればこういう構造になるということが実証的に証明できるようになってきました。

次のページをご覧ください。そのための実際の原理というのは、結合自由エネルギーを分子動力学計算から推定するという藤谷先生らの考え方での計算であります。それで、この今我々がやっています計算は原子の相互作用、原子の動きを全原子計算でやります。ですから水溶液中で抗原と抗体のドメインと、それから水を含めて5万原子ぐらいを全部見るという方法でやっているところに特徴があります。

それで、実際にはフェムトセカンドごとにクーロンとファンデルワールス力を全原子で計算

して、ダイナミックな変化をシミュレーションします。そして、実際には1 CPU のパソコンで5万原子をやりますと1秒ぐらいかかってしまいますから、これを10億回MDステップをやると32年かかってしまう。それが3,000CPU のスパコン、更に64万 CPU の京になって我々の手の届くところになってきたということが大きな変化です。

それで、今回の研究のサブグループの構成を一応ご説明しておきますと、第1班の浜窪先生が先端研で所有している12個の特許抗体の中から2つを現在選んでおりまして、抗原と抗体を作製する。それで第2班の津本先生は熱力学的解析、第3班の井上先生は、結晶構造解析タンパク質化学でこの性質を同定する。それから、第4班は藤谷先生を中心に分子動力学計算する。そして、評価結果に問題があれば次の設計に移り、また評価が1班に戻る。それでいいものができてきたら第5班のイメージングと、それから第6班にて生体内での評価を進める。実際、第6班では、ストレプトアビジンのヒト型化というのに我々は成功しておりまして、低免疫原性のストレプトアビジンなどと融合して、サルを用いた *in vivo* でのいろいろな評価に持っていくというのが全体のスキームです。

大学ですとスパコンを購入するのに国際入札が必要であり1年程度かかってしまうのですが、組合では、本プロジェクトが開始されて5か月後には実際に購入でき、3,000CPU のスパコンとしては驚くべきスピードで設置、稼働ができました。それを用いて直ちに分子動力学計算に入りまして、右図に示しているのは抗体を灰色で示し、オレンジ色のが抗原の位置のスパコンでの予測です。それで実際には同時に浜窪先生たちが大量に抗原、抗体をつくりまして、阪大の井上先生が結晶をとったものが青色で示してあります。これで見ますとすべて分子動力学計算でやった場合にはホットスポットのアミノ酸、相互作用に係っているアミノ酸はよく一致していたのですが、この角度は矢印で上から見て一番違いが分かるようにしてあるのですが、残念ながら30度ぐらいうずれてしまって、精密な親和性計算には問題があることが判明しました。精密な親和性計算には1回は結晶構造を決めて、そこからスタートすることによって計算量も大幅に減らせますし、藤谷先生が求めているような384のトラジェクトリ全部を計算することも可能になるということが分かってまいりました。

それで、現在の分子動力学計算ですが、抗体の、これは水分子を除いてありますが、実際には水にぶつかって側鎖が反応していく様子を示しております。下の抗体、特にヘビーチェーン中心ですが、それと上の抗原が最初にどのようにしてコンタクトが起こっているかということ計算しております。この抗原はROBO1という肝臓癌とか肺小細胞癌で多く出ているもので、現在、浜窪先生のグループではこのIg5のドメインに対する抗体、それからファイブロ

ネクチンドメイン3に対する抗体ができており、このいずれも既にこの2年間の間に結晶構造をとるのに成功しまして、分子動力学計算で親和性計算をやって活性を高める作業を進めております。

図に示した様に、今ここでだんだん側鎖が相互作用を始めまして、次第に抗体と抗原の位置関係がフィックスされて、先ほどの最後の結晶構造に合った位置に近づいていく過程がよく見えてきております。こういう計算ですと300ナノセカンドから600ナノセカンドを計算しなくてはならないということが分かってきております。

このような解析結果から、結晶構造を基にした高精度シミュレーションによって、従来型の改変の問題点というものが明らかになってきました。従来型の改変では、結晶がとれると普通この水素結合を増やすとか、この芳香環のスタッキングを重ねてファンデルワールス出力を強くするとかなど、エンタルピー型のことが考えられているわけです。

ところが、この図に示した様に、例えば99番目のアミノ酸を変える場合、A、B、更にCのように変えていきますと、結果としてDに示しております様にループの構造がねじれてしまいます。今までは遺伝子と遺伝子の間はジャンク配列だと言われていたけれども、今はみんな大事な配列だと言われているように、タンパク質も相互作用するループの間の実はスペーサーみたいに見えているところがねじれとか角度を決めて、実際にはタンパク質自体の固さだとか向きを決めております。これによって全体のエンタルピー的な効果、例えば水分子の入り方等により、従来の予測が合っていないということが分かってきました。

そうしますと、これを系統的に親和性計算をやっていくという方法が必要になります。ところが先ほど申し上げたように1つひとつの計算にもものすごく時間がかかると中間的な計算も必要になりまして、我々のところでPMF法というものを改良して、精度は先ほどの藤谷先生の方法よりも良くないけれども、ある程度のエンリッチができる方法をまずつくりました。そのエンリッチされた配列について分子動力学計算でクーロンとファンデルワールス力の予測を行っていきます。次の図に示した様に、例えば一番上の30番目のタイロシンをアラニンに変えると、実際にはホットスポットがむしろ悪くなる可能性が考えられたのですが、計算では結合自由エネルギーが良くなるという例が出てまいりました。

この構造のシミュレーション計算を行ってみますと、実はライトチェーンの30番目のタイロシンがちょうど、つかえ棒のようになってしまい、そこが結局アラニンになることによってさまざまな抗原と抗体の相互作用の自由度が増しております。だから蛋白全体の柔軟性が増すことによって、実は抗原、抗体反応ががっちり起きています。アロステリック効果とかイン

デューストフィットとかいろいろ言われていたようなものをコンピュータの中で再現できるようになったわけです。

そうすると、それが実際に本当に動いているかどうかということが問題になりますが、この図に示しております様に、

まずエンタルピー的な効果ではむしろ悪くなってしまう。これがもともとの野生型ですが、エンタルピー効果はマイナス、だけどエントロピー的な効果ではプラスで、全体には結合自由エネルギーが下がります。それで結合自由エネルギーが大体 1.14kcal/mole ありますと親和性が1桁上がるということが分かりました。

それで、その隣に示した様な改変でも、これも同じようにエントロピー効果で親和性の向上がみられています。

その様な評価結果は、マイクロカロリーメータによる津本先生の熱力学的解析から出てきたわけですが、そういうもので温度一定の条件下で抗体溶液を抗原溶液に混合させて、そのときに出てくるエンタルピー効果とエントロピー効果を直接的に計測して、抗体の設計では多分世界で初めてだと思いますが、こういう分子全体の全原子計算から、今まで局所だけの反応を設計するのと違って分子全体の設計が可能になりました。

それで、従来法と比較してどうですかというご質問がありましたのでまとめてまいりました。図に示したように、従来のランダムの変異法ではこれはCDR配列に変異を入れるので、実際には計算のコストはほとんどゼロですが、タンパク質を大量につくるのでコストが高くなります。また、従来のドッキングシミュレーションはリード抗体の結晶構造を基に水素結合や芳香環のスタッキングなど、局所の相互作用を強める改変というものを計画するというものでしたが、結晶構造が決定されていますので発現するタンパク質の数は減らせます。しかしながらアミノ酸に変異を入れた場合に、先ほどお示ししましたように設計どおりの構造をとらない場合が多く、特に複数の変異、ヒト型化などへたくさんの変異を入れていきますと非常に大変になります。

それに対して今回の方法は全原子の計算を行います。ですから計算コストは高いけれども候補はエンリッチされて少なくでき、しかも実証するコストは低減します。計算コストは我々が今回導入したMDADDのスーパーコンピュータというのは2010年に5億円で入れたのですが、40テラフロップスで2002年の地球シミュレータと同じですが、コンピュータのコストとしては地球シミュレータが600億円なのに対してMDADDのスパコンは5億円です。ですから8年で30分の1ということでコストが毎年半減しております。この傾向は現在も続いてお

りまして、もう我々のMDADDのスパコンも来年では1桁、時代後れになってしまいます。大体インテルのチップが6コアから50コアに今変わろうとしていますので、8倍から10倍ぐらいの計算速度の変化が出ています。

それでもう1つの大きな違いは、実は親和性を確実に上げることができる。要するに、今までは設計してもやってみないと分からないというのが通常でしたから、今回の様に全原子計算により品質的に高いものが設計可能であるということです。

その他の班での研究内容は、資料に挙げておりますが、時間の関係でスキップいたしますが、これは肺小細胞癌のROBO1抗体によるイメージングとRITです。

それから、これは大腸がんと膵臓がん治療抗体であるエピレギュリン抗体のヒト型化設計と結晶構造になります。

それから、ここで1つだけ補足しておきたいのは、ストレプトアビジンのヒト型化したものをサルに反復投与をしておき、結果として、野性型では投与によって非常に抗体価は上がってくるのですが、右側のヒト型化設計をやったものではそういうものが起こっていないということです。

それで、最後に実用化への現段階ですが、第三世代の抗体をとして来年9月までにROBO1抗体はダイアボディ化する。し、エピレギュリン抗体はヒト型化抗体で、プレターゲットングを目指して現在開発中であります。世界の中での競争ではどうかということですが、世界で現在最も速いのはニューヨークの大富豪、D.E. Shaw が使用しているANTONであり、これは専用チップですので、同じCPUで100倍ぐらい速度が出ます。それに対してMDADDのスパコンは従来型の3,000CPUであります。その後、京ができてまいりまして状況が一変してまいりました。というのはANTONは専用チップで長い計算をやるのには向いていますが、京は64万CPUありますから、800種類の医薬を800CPUずつで計算できるというように多数の医薬を同時に計算できるということでは一日の長があります。現在、ANTONについては、ここに示している様にビル・ゲイツとかファイザーとかロッシュなどのメガファーマが集まって世界の技術の独占を目指しているという状況があります。一方、実際にはMDADDのスパコンが、MDADDのプロジェクトにおいて京スパコンにて使うGROMACSチューニングのためにスウェーデンのストックホルム大のグループとか世界中の研究者が集まってきており、世界のIT創薬を推進する力になっています。

そういう意味で、これからのIT創薬についてはクラウド化していくようなシステムの開発を目指しており、最先端PG自体が大体来年の9月ぐらいを目標に今の目的を達成しする予定

ですが、その後のIT創薬については、京への移行を目指しております。それから計算機メーカーとコンソーシアムを今つくっております、クラウド型でいろいろな大学とか企業が使えるようにするというをやりたいと思っております。どうもありがとうございました。

**【事務局】**

どうもありがとうございました。それでは、これより質疑応答に移りたいと思います。ここからの進行については平野先生のほうでよろしくをお願いします。

**【有識者議員】**

どうもありがとうございました。それでは質問をお願いします。

**【外部有識者】**

ちょうど京が動き始めたときにタイミングよく先生の研究が進んでいるのかなという感想を持ちました。先ほどIT創薬と従来法の比較という形で出されましたが、今回の方法はあくまでも結晶構造の実測というものを含めたということが入っているわけですね。

**【説明者】**

はい、そうです。

**【外部有識者】**

それで、今回の場合はタイミングよく結晶構造がとれたと思うのですが、ヒト由来のいわゆる蛋白質相互作用を見るようなものがタイミングよく量が得られて、しかも構造解析をとるとするのは、そこは結構大変だと思います。例えば結晶構造がとれなかったときにこのスパコンを使うことによって従来周辺をやって、先ほどずれていたものを軌道修正できるというような、いわゆる結晶構造がとれないという場合の展開の可能性がまずあるのかどうか1点。

**【説明者】**

今の点は残念ながら、我々が今やっています全原子計算というのは構造がドメインでいいのですが、例えばキナーゼ、我々は実際にIT創薬のほうで計算をよくやっていますが、キナーゼのインサートドメインというのはPDBでは1個もとれていないのです。ところが計算科学

でやっている人たちはあそこのインサートドメインに代替配列を入れたり、ペプチドを入れて結晶をとっています。それで、我々も実際に切れた配列と全部入っている配列で今見ているのですが、要するに今までのドッキングシミュレーションでは、マイクロモルまではいくわけですが、今の我々の全原子計算でやっているのはナノモルレベルでとれるようにしようということなので、そうすると間の配列が例えば20アミノ酸が抜けていますよというのでは無理です。ですから、やはりこの技術というのは結晶構造なりNMRなりで構造をとるといふのとペアにしてやっていく。

それで、今回のプロジェクトでは我々は全部の研究グループで一斉にスタートしました。浜窪先生のほうで抗体のFabをつくって結晶をとるといふ格好で全部やりまして、今は実は蛋白3,000プロジェクト以降、結晶作製の能力はものすごく進んでいます。若い人たちがものすごい力でいろいろな条件をやっていて、今回申し上げた、例えば抗ROBO1抗体、および抗エピレギュリン抗体についてFabにして結晶をとって進めています。それから、他の例えばストレプトアビジンの結晶構造でも分解能1オングストロームで解析出来るぐらいまでの結晶がとれるようになっていきます。

しかしながらこの我々の技術というのには実際にはもう1つの課題として、計算時間の問題があります。先ほど申し上げたように計算時間が長くなればなるほど現実にはできる数が減ってきてしまいます。それで、今のスーパーコンピュータで計算時間をいかに短くするかというためには、結晶構造からスタートし、フォールディングの全工程を計算すると、ここに書いてあります様にミリ秒かかります。一方、我々が今抗原、抗体でやっているのはマイクロ秒のレベルのところで見ることができますが、フォールディングを1回は解析しないと非常に難しいです。

#### 【外部有識者】

私は1回は実測が必要だとかねがね思っています。そうは思っているのですが、これだけの高速な計算を使ったときには、解くよりも先んじてそういうものができればいいなと願望も含めて、これだけ蛋白として安全とかいろいろなデータが出ていますから、一般論からすればその構造とそれからコンピュータの構造活性相関だつてある程度の予測ができてくる時代なのではないか。そのときに1回結晶構造をとることが大前提ですという枕詞はいかがなものかという正直思っただけです。願望だけです。

**【説明者】**

ただ、先生が今おっしゃっていることをやるためには、実はもう1桁、要するに  $10^{-18}$  までいくようなコンピュータ計算、要するにこれから更に1,000倍の計算速度があれば1つはできるところが増えてくるということです。

**【外部有識者】**

その場合に一度は必要だということですが、蛋白相互作用が一番いわゆる効力というか、一番いい状態の部分その瞬間を捉えている可能性もありますけれども、できるならば複数の状態を見ていくということも必要だと思いますが。

**【説明者】**

そちらのほうは最近ではかなりMD計算で、出来るようになってはおります。

**【外部有識者】**

1つ動いているフォールのものがとればシミュレーションできる。

**【説明者】**

それから、あり得ない構造といいますか、生理的にないような構造の場合、MD計算をいくらやっても結果が得られないことがあります。それで生理的にある状態からスタートすれば、結晶構造というのは準安定的状態でたくさんとれるのですが、そちらのほうの予測はMD計算でかなり出来てきております。ですから結晶構造を今まではたくさんとって化合物ごとに違うものを見ないとだめだという感じがあったのですが、1つとれたところからスタートすると化合物との相互作用を変えていくというところはかなり出来てきている。。

**【外部有識者】**

そうですか。私は複数の構造が必要かなと思っているんですけども。

**【説明者】**

もちろんあったほうが、計算時間は短くなります。だけれどもANTONなんかでミリ秒レベル計算まで今実際にやった結果が、ネイチャーのアーティクルとかに論文が出てきています

ので、やはり計算機のスピードのほうはおそろしい勢いで進んでいます。

**【外部有識者】**

それから、使う、使わないは別としても、先ほど実測のほうでNMRという言葉が出ています。NMRとか、とるときには結晶構造の大きさの問題も、例えば中性子による全水素を見るとき、そういうようなこともチャレンジの方向に入っているのでしょうか。

**【説明者】**

もう現実的な段階に入っていると思います。

**【有識者議員】**

ちょっとプリミティブなことですが、実用化への現段階ということで第1世代、第2世代、第3世代と書いてある。これはどういう意味ですか。

**【説明者】**

提案書に書いてあったのですが、第1世代はI g G抗体のヒト型化抗体で、第2世代はアイソトープを付けたり、ポテリジェントとかトキシンを付けたりというものです。それで第3世代のものとして我々はストレプトアビジンと抗体の融合タンパク質を用いたプレターゲティング法を考えています。例えば 64Cu 結合ビオチンとの組み合わせであればPETに、90Y 結合ビオチンとの組み合わせでは、RITでの展開を目的としております。

**【有識者議員】**

それはそういう問題であって、あくまでもこの少なくとも3種類の抗体で先生のコンピュータ、スパコンを使って親和性を高めることをやられたということですね。これはそういう意味ですね。

**【説明者】**

ですから、今我々がやっているのは今日申し上げたようにROBO1という抗体、それからエピレギュリン抗体、これを今やっています。

**【有識者議員】**

カドヘリンは、第二世代の。

**【説明者】**

カドヘリンは今、計算まではいっていません。結晶もとれていません。

**【外部有識者】**

要するにたまたまROBO1の抗体だけでうまいこといったということではなくて、少なくともエピレギュリンの抗体でもうまくいっているということですね。

**【説明者】**

エピレギュリンも資料に改変した配列を全部示してあります。先ほどスキップしましたが、ROBO1でパターンを見ていただければ、あとは同じです。我々は最初7つの抗体をやりたいと提案したのですが、減額になったので、2つだけの抗体に絞らざるを得なくなった経緯があります。その結果、その2つの抗体でもこういうのができたということです。

**【有識者議員】**

ご報告いただいた中で私の実感では特許が少ないなど。これだけの成果を出されているのに。海外は2件という報告になっています。一方、3つぐらいは今、P I からP IIIまで行っていますね。それはどういう関係になっているのですか。今回出された特許は研究組合から出されていて、その中に製薬企業さんがそれぞれ入っていると。それから先生のチームが入っていると。どういう格好になっているのかということ、数が少ないなどということ。これはどういうことなのでしょう。

**【説明者】**

我々はこのプロジェクトの前にNEDOのプロジェクトをやっていました。最初に申し上げましたがNEDOプロジェクトで作製した12個の標的の抗体特許を持っています。それで標的抗体の特許が最初にありますと、次の特許というのは改変が完了した一番いいものを出したいと思っています。ですから、前のプロジェクトでやっている特許はここには入れていません。そうしますと、最初に申し上げたかったのですが、ここの実際のスケジュールを見てください。

ここで 12 個の特許があって、その中の 2 個がスタートしました。それで実際にスーパーコンピュータが稼動したのが 2011 年。それで、あと結晶構造、先ほどもお話がありましたが、解けてきたのがやはり昨年。それで今このサイクルのここまで来ており、再度ここへ戻って熱力学的にその方法により親和性が上げられるようになりました。それで実際に本当に特許として権利化できる改変抗体配列というのは、例えば体内動態だとかの評価も必要でありますし、また特許にならないと医薬品として実用化もできません。

以上の様な理由等で特許件数は少ないのですが、全体的な自己評価としては、ここまで 2 年半、すごい勢いで進めてきており、例えばスーパーコンピュータを動かし出した後に大震災がありました。最先端の経費で自家発電機も導入して、夏も節電のときに止まらないようにして全力でやってきた結果、今ここまで実現出来ています。

**【有識者議員】**

このプロジェクトが終わるときにどのぐらいの目算といたしますか特許が。

**【説明者】**

ですから、特許としては今だったら 2 個です。ROBO1 の医薬品になる配列、エピレギュリンの医薬品になる配列。

**【有識者議員】**

なるほど。それは出るのね。はい、分かりました。

**【説明者】**

それを目標にして全部切り捨ててやっています。そこまで集中しないと医薬品開発は、無理です。

**【有識者議員】**

最終的に配列特許は少なくとも 2 つ取れると。それは非常に結構なことだと思うのですが、ちょっと分からないのですが、先生がやっておられるスーパーコンピュータを使って親和性を上げるといふ、この方法そのものが非常にユニークなのか、誰でもスパコンがあればできるのか。あるいは、これは世界のレベルではどういうところを発しておられるのか、説明していた

だければと思います。

**【説明者】**

藤谷先生がやっている基盤技術が2つあります。1つはここに挙げております様に、要するに結合自由エネルギーを分子動力学から計算する方法です。それからもう一つは藤谷先生が富士通にいたころにつくられたフジフォースフィールドという力場です。要するに $\Phi$ 角と $\phi$ 角の予測で、世界最高精度の予測計算方法を持っております。ただ、藤谷先生はそれを持っていても、今まで実際に使う計算機能力とかそういうのがなかったわけなので、今回の我々のプロジェクトでこれを実際に当てはめてできるかどうかをやってみましょうということで、全部ゼロからスタートして今のところまで来ています。だから分子動力学の予測もアンバーとか何かを使っていたらとても無理です。

**【有識者議員】**

逆に言うと、これはもうオープンになっているので、スパコンとこの方法を使えば誰でもできるという。

**【説明者】**

オープンというか、これは富士通の藤谷先生が開発したときはメープルカフェという分子動力学計算ソフトシステムになっています。

**【有識者議員】**

システムというのはどういうことですか。オープンになっていない？

**【説明者】**

アプリケーションとしてオープンになっています。

**【有識者議員】**

誰でもが使えない。特許でもないんですか。いいんですけど、私はこれがどれだけ世界でユニークで……。

**【説明者】**

オープンといっても実際に例えば製薬企業の人や誰かが、スーパーコンピュータで使うにはかなり支援がないと無理です。

**【説明者】**

方法的にはオープンになっていますけれども、実際シミュレーションをやってみますと、多分、うまくやるというのは、藤谷先生しかできないです。ですから、我々が一番やりたいのは若い人にたくさんここに入っていて、やり方を覚えていただくのが一番早いです。今はシンガポールとかアメリカとかから注目されていまして、スタンフォードのリンダハルとかそういうところと一緒にやろうということになってはいますが、それよりも日本の若い人たちにどんどん来ていただいてシミュレーションのこの方法を実際にやっていただくのが一番いいと思います。コンピュータはあるし、やり方もあるのですが、実際にシミュレーションをやらないと99%失敗します。

**【有識者議員】**

そのとき、この方法をどうやっていわゆるバリデーションするか。それが一番重要なことなわけですよ。ですから計算の方法というのは一般論の言い方でああいうふうになるのですが、バリデーションをどうやるか。そこが一番肝心なので、このチームではどんなふうにして今のソフトのバリデーションをされていらっしゃるのか。

**【説明者】**

私の理解では現時点では計算して、実験的にバリデーションしてということを回して行って、双方の良さを上げていくしかないと思います。

**【説明者】**

1つずつ全部タンパク質として発現して、マイクロカロリメータでエントロピー効果とエンタルピー効果を計算できる世界最高精度の測定を全部終えていく必要があります。

**【説明者】**

測定結果からもう一度計算法に戻してということを繰り返して、実際に親和性が高まってき

ております。

**【説明者】**

それができたということで、実測データをここに示しております。ですから、今日申し上げたのはコンピュータを購入して設計を始め、抗体を作製し、抗原との複合体で結晶をとり、それを基に設計をスタートして、網羅的な計算を早いスピードで実施しております。その中で面白そうなものについて蛋白として発現して、熱力学的なデータがとれたというのが今日の説明です。昨年のは熱力学的なデータがとれていなかったもので、それを次回までにとりなさいということを言われました。そこができたということは今回非常にうれしく思っております。

**【外部有識者】**

非常にすばらしい成果だと思いますが、世界的な競争力について教えていただきたい。例えばANTONだと圧倒的に速い専用計算機を使って計算力に頼りながらやっていく。今回の児玉先生のお話でも律速は計算力になっているような気がするのです。そのときに専用計算機を自前で開発するようなことなしに太刀打ちが本当にできるのかどうか疑問だったんです。その辺はどうお考えですか。

**【説明者】**

実際にはANTON1ができたのですが、これは計算スピードは速いのですがアルゴリズムが変更はできません。ですからANTONは製薬企業ではまだ実際に使っていません。それで、今、彼らはANTON2というのを待っています。それで、我々の強みというのは、計算機パワーではないのですが、むしろ先ほど言った様に、例えば結晶構造をとるときにこのドメインは全原子計算ができるようにとり、例えば、キナーゼでインサートドメインがなかったら、そこに代替配列を入れて検討するということです。

それで、ANTONの方でターゲットにしているのはGPCRです。彼らの計算速度が一番速く、大きい分子を長く計算してフォールディングを見るのは強いのですが、パーツをおいてたくさんやるのは京の構造が今のところ世界一です。大量の計算をするという意味ではすごくいい構造のコンピュータができて、それだけでは簡単にはいきません。

もう一つは、今実は世界で一番いい分子動力学はリンダハルのGROMACSです。現在、何をやっているかというところ京でチューニングをやっています。それで京で大体3倍ぐらいアセ

ンブラまで入ってできています。アプリケーションをアセンブラまで下りて最適化していかないと、実際は情報の出し入れのところの膨大並列計算ですから、そこにノウハウがたまっています。

我々はスーパーコンピュータを見ていて2つのプロジェクトが走っていると思いました。1つはノイズを増やす計算と、もう1つはノイズからシグナルを見つけだす計算をやっているような気がします。今、藤谷先生が開発した方法というのは、実際にはノイズからシグナルを見つけだすために何が問題かという、最初にあまり時間がなくて説明できなかったのですが、このトラジェクトリ、要するにクーロンとファンデルワールス力は先ほど言ったようにテーラ一展開して線型的に乗るところだけ乗って運動方程式をどんどん解いていくから、これはいいです。だけど、最初の水の状態とかそういうのは場合分けしなくてはけません。

それで実はこのトラジェクトリが 12 というのも、ここまで減らしてきて大丈夫という結果で今出ている数値です。実際には、最初は 900 通りやらないと結合自由エネルギーが収束しないのではないかと心配があり、バタフライ効果みたいになってしまうのではないかと考えていました。実際には、最初の状態を場合分けして行ってトラジェクトリをとっていくなど大事なノウハウが今たまってきています。

結晶をとる必要性やそれからこういう計算の場合分けの数です。場合分けの数もおそらく原子の大きさとか数によって統計学的な扱いになりますから変わってきてしまいます。そういうところのノウハウがどんどん蓄積してきています。

#### 【外部有識者】

大変すばらしい研究の進展で本当に良かったと思います。二つお伺いしたいのですが、簡単に。最初にコスト計算の話をしていただきました。この質問に対してこのシミュレーション法は、今回の先生たちの方法は計算コストは今高いけれども、いずれも廉価になるだろうという予想を示された。これはどこら辺で逆転するのか。その予想を1つ。

もう1つは、非常にナイーブな質問で申し訳ないのですが、こういうテクノロジーとして見つかってきた抗体が実用化に向かって力価を上げていく、最適化をしていくことについてはきっと先生たちはうまくやられると思いますが、こういうことを通してこれまで積み重ねてきた免疫学の本当の基本の基本にある抗原、抗体反応に対してサイエンスとして新しい発見を持ち込むような、もしくは見出すような、そういう展望はないのかという、この2点をお伺いしたい。

**【説明者】**

最初に申し上げたいのはおそらくコスト論ではないのではないかと考えております。設計できないものが設計できるようになってくるという点が私は一番大きいのではないかと。というのは、我々はマウスの抗体があって、それをヒト型化していくと大体力価は極端に落ちてしまいます。CDRは同じよう設計しても、その間のスペーサーやフレームが違っていると違った結果が出てきます。

それから、今は実際に抗体を年間に200個ぐらい計算する場合、1日ちょっとで1個計算するとしてMDADDで大体年に2億円かけていますから単純計算でいったら1個100万円が、結合自由エネルギーの計算にかかってしまっているというコスト論なので、これがどれぐらい下がっていくかということと品質との関わりが大変大きいと思います。

今まで抗体医薬品の開発で頓挫しているのはものすごく多いです。それがいろいろな操作をやるたびに親和性が落ちていってしまっていて、よくてせいぜい回復までで、親和性を本当に高めるとするのは非常に難しいです。ですからどういう意味でコスト論が成り立つかはちょっと分からない状況です。学問的な意味は津本先生から説明して頂きます。

**【説明者】**

お話しすれば長くなることですが、基本的には私どもは従前より抗原と抗体を固めればよいと思っていました。これは免疫系の受容体もすべてそういう認識がございました。なんですけれども、今回の結果からはある程度揺らがしたほうがよいということになって、これはドッキングシミュレーション、かなり高精度な分子動力学でないとできないというところが明らかになったということはあるかと思えます。特に分子自身のゆらぎと、あと溶媒の効果ですね。その両方を見なくてはいけないというところがおそらく今後、実際に私自身もMHCとペプチドのインターアクションをやっているのですがほぼ同じようにゆらがせたほうがうまくいくということを私自身、実験的に見出しつつありますので、かなりジェネラリティを持っているのではないかと考えております。

**【説明者】**

これをちょっとご覧いただきたいのですが、アフィニティというのをどういうふうにかかってくるかということですが、これはFK506とFKBPの結合シミュレーションですが、これはFK

506のリング状の構造がFKBP10にくっついているところですが、これは鍵と鍵穴のような感じというよりも一緒にダンスを踊っているというのでしょうか、この水溶液中で水分子がたくさん当たっている中で成り立つ反応なので、溶媒効果を考慮する必要があります。ただ、こういうものは今までの鍵と鍵穴の化合物の親和性の考え方では明らかになっていなかったものが計算科学で見えるようになってきています。

#### 【外部有識者】

先生たちは、今回、熱力学まで持ち込んでるわけですから、エントロピードリブン、エンタルピードリブン、オンレートは速くしている、もしくはオンレートは遅いけれどもタイトバインディングをしている、そういうところが実際に最適な抗体というのは本当に速くくっつく、オンレートが非常に速いものがあるのか、それともゆっくり結合しても一緒にダンスを踊ってくれるようなものがあるのか。そういうところに今まで神様しか知らなかったことを先生たちは人工的に作りだせるので、そういうところでの自然科学に対する洞察が得られれば非常にいいのかなと思ってお聞きしました。ありがとうございます。

#### 【有識者議員】

私も同じようなラインで伺おうと思っていたのですが、特に水和の問題を一番初めのご説明のところ、ある段階から水和を、効果を取り除いたらアフィニティが増すような形で出てきたというように受け取れたのですが、先ほどのいくつかのモードを想定して、結果としてそれがデリートされてきたと。だけれども、もし今のような話で今度は現実にはどうなのかという形でもう1回フィードバックさせたときに、水和の問題は最終的にはどうなるのでしょうか。

#### 【説明者】

このケースも含めましていくつかの解析を見ますと、おそらくかなり上面で水和水を逆に積極的に利用して特異性を出している場合があると思います。ホットスポットさえきっちり脱水をしていけば、残りの部分は水和している。例えばTCRなんかでも、それは言われつつあったのですが、抗体のようなかなり高い親和性のものについても非常に水を積極的に使っているというのがこの動力学の計算からはっきり出てきていると思います。そういう意味では私たち自身が面と面を設計しなければいけないと思っていたのが、むしろホットスポットさえちゃんとしてればファインチューニングは分子動力学で相当できるということにも私たちの計算で到

達しているのではないかと思っているところでございます。

**【有識者議員】**

そうすると、そういうことをトータルとしてもう1回整理して、新たな体制ということがあり得るのかどうか。その辺はいかがでしょうか。

**【説明者】**

それはすごく必要だと思っています。それで私が感じていますのは大きく言って2つの問題があります。方法論としては、最初にご指摘のあった結晶構造の解析データをとるという問題と分子動力学計算というのが切り離せないという問題。それからもう1つは、計算でやったことと熱力学的な評価が切り離せないことです。この様な研究は、全く新しい領域であり、今回は、標的抗体を2個だけにして、集中的に取り組んだ結果、成果が得られつつあります。今後、進めていくためには、高い計算機能力、更なる結晶構造解析データ、および熱力学的解析も今まで以上に必要であります。そういう体制を最先端の後にどうつくっていただけるかということとはすごく大事だと思っています。

**【有識者議員】**

1つだけお伺いします。出していただいた中に若手研究者の育成という項目があります。先ほどもちょっとお触れになったと思います。医学的研究と高度な計算機技術というか研究というのが従来からかなり結びついてきたのか、こういう研究を通じて更に加速的に結びつくようになったと少なくともそうだとすると、そういう若手の中で医学にコンピュータ科学を応用するという分野の人がどんどん出てくるということになると思います。そういう人たちがどういうキャリアをこれからたどっていくとか、そういうことはあまりはっきりしていないと思うので、そこが見えないと一時的に使われても、そのうち研究が終わったら、またほかのところへ行ってくれと言われるのではないかということになってしまうと思うので、この研究の1つの成果として、そうした新しい研究者の融合というものが発展できる1つのきっかけになり得るのか、その点について。

**【説明者】**

個人的な感想を申し上げてよければ、今、実際にそれでうまく動いているのは企業の若手研

究者を教育するほうはいろいろな格好でできてきています。例えばこういうIT創薬をやるといって、各企業から研究者が派遣され、特に企業が若い人を送ってくる場合には企業もニーズがあるし、勉強したことが会社に戻ってすぐ生かされます。だけど、大学ではそういうポジションも講座も全然ないのです。それで今例えば先端研でやっています我々の拠点でもウェブで講義を流したりとか始めていますけれども、例えば薬学の講義の中へ入れてもらうということをして堅田薬学部長と今相談したりとかいろいろなところでやってはいます。けれども、その受け皿となる講座というのは融合的領域に関してはできていないですから、私の懸念はゲノムのときに突然バイオインフォマティクスといっぱい言われたけれども、何か行き場がない状況でした。蛋白3,000と言われていっぱいポストドクとかやられたけれども行き場がなくなってしまう。そういうような形でなしに、何か持続する格好での若手の育成システムをやらないと、本当に世界でこれだけスパコンが進化している状況下で、例えばD. E. Shawのところはビル・ゲイツと組んで、それから世界のメガファーマもかなり入って、しかも彼自身が500億円ぐらい投入してやっていますから、その様な競争相手と日本の大学は競争できるかというものすごく大変であります。

だけど、そういうもの自体に人がたくさん集まって持続的にいけるかという難しい気がしています。私が今のところ可能性として上げたのは、一番最後のページに書いていますが、1つは京の使い道の中で創薬とかそういうものをもっと生かしていくということに移れないかというのが1つであります。

もう1つは、企業との連携でのコンソーシアムというのをつくってやっていくことができないかというのが2つ目です。3つ目は先生がおっしゃったとおりの王道で大学の中にきちんと新しい領域のところをやる者を持続する格好で、特任とか何かではなしに何か新しいポジションをつくるということは必須ではないかと思っています。

#### 【外部有識者】

今のパフォーマンスというかセレクトをお聞きしたいのですが、1つの変異を入れた計算を大体何日ぐらいで何個ぐらいやれる、あるいは何日ぐらいで何個同時にやれるという。

#### 【説明者】

今PMF法という抗原の全原子を1個1個やらなくて、重心で自由エネルギー計算をやる方法でやっています。それですと1か月で今の20個ぐらいはできます。

メープルカフェを使った全原子の自由エネルギー計算になりますと、これは3か月位要しますので、今やっているのは本年12月位までかかります。

**【外部有識者】**

3か月で20個ぐらいですか。

**【説明者】**

20個はできないですね。全原子計算になるので、3、4個だと思います。

**【説明者】**

ただ京が使えれば2日でできます。

**【外部有識者】**

ただ京もいろいろなところが使おうとしているので、児玉先生専用の京というのはなかなか難しいかもしれないです。

**【説明者】**

ですから格好としてはクラウドみたいにしてコスト競争みたいになっていく社会になるのではないかという感じはすごく持っています。個々の大学や製薬企業で買えるコンピュータのレベルではなくなってくる競争があるのではないかと思います。

**【外部有識者】**

どうもありがとうございました。

**【事務局】**

どうもありがとうございました。これでヒアリングを終了させていただきたいと思います。

以上。