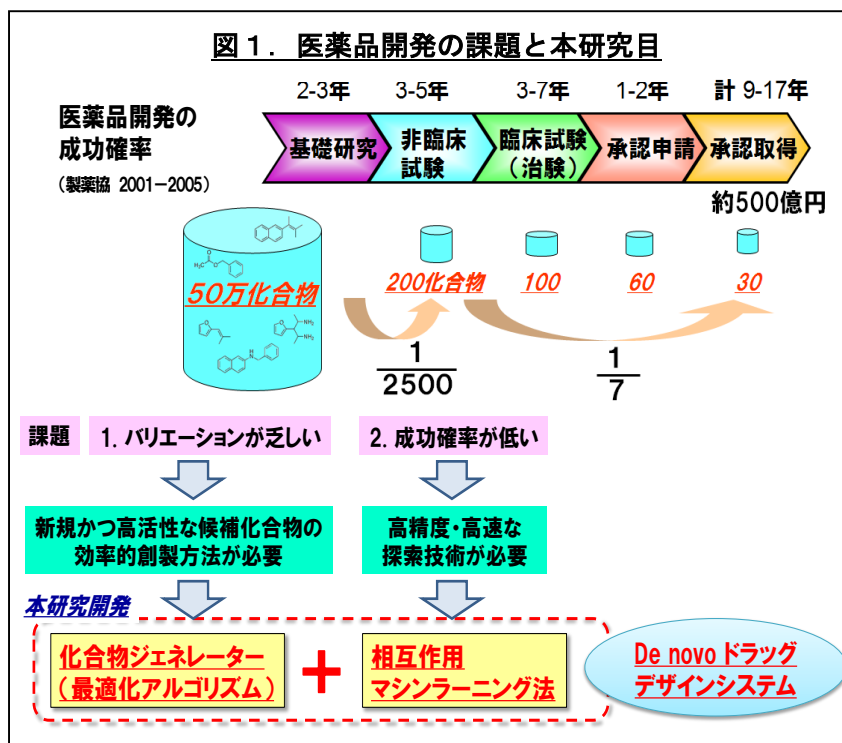


最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

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

【研究目的】

新薬創出を加速化するには、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、新規な化学構造を創製することに主眼をおいた創薬計算手法の実用化は皆無に等しい。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と課題2の両方を克服する「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。



【総合評価】	
○	特に優れた成果が得られている
	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】

① 総合所見

本研究課題は、医薬品開発における標的タンパク質への活性を示す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し、デザインされた化合物の化学合成とその活性検証を通じて新規化合物ライブラリーを合理的に創出する技術基盤開発である。すでに良質な新規化合物ライブラリーの合理的創出を主眼においた創薬計算手法を提案し、その有効性を実証してみせており、当初の目的を十分に達成したと言える。更に追加課題を適切に設定して、その実現においても順調な進展が認められる点も評価される。De novo ドラッグデザインシステムを早期に完成・運用に漕ぎ着け、基本特許申請も済ませ、大学発のベンチャーに技術移転も終えており、そして受託計算サービスの試験運用が開始されており、製薬企業の利用が可能となっている。ベンチャーの成功例になる可能性がある。

② 目的の達成状況

- ・ 所期の目的が
- (全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

化学構造に新規性をもたらす目的で反応スキームに則る断片化アルゴリズムを取り入れて、 10^{16} オーダー個の合成可能な化合物構造を生成できるフラグメントライブラリーは、創薬で有用なツールとなると評価できる。独自性のある CCPSO アルゴリズムを組み込んで所期の De novo ドラッグデザインシステムを完成させた。そして、予測性能評価を行いその有用性を実証しており、研究計画の進捗状況は順調である。当初の計画に掲げた目標は平成 24 年度までに達成され、平成 25 年度には新たな具体的な目標として、臨床情報に基づく薬物副作用予測法の開発、「京」スパコンへの De novo ドラッグデザインアルゴリズムの実装を追加の課題として設定し、いずれも一定の成果を得ている。

この革新的ドラッグデザインシステムの真の評価には、ブレイクスルー的新薬の上市の実績および開発期間の短縮の視点が不可欠であろう。そのためには、製薬企業に対して、魅力的な実証知見(市場性のある新薬開発に繋がる)のアウトプット提示とケアができて初めて所期の目的が達成できたと評価される。後者についてはすでに京都大学発のベンチャー会社((株)京都コンステラテクノロジー)に技術移転しており、同社から製薬会社への受託計算サービスとシステム販売が開始されている。今後は、同社を通じてフィードバックされるユーザー(製薬会社)の現場ニーズを反映し

た拡張開発を同社との共同研究として実施する予定とのことであり、今後の発展が期待される。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

良質な新規化合物ライブラリーの合理的創出を主眼においた創薬計算手法は先進的である。活性化合物の生成効率および計算速度の双方において優れたパフォーマンスを発揮しているのみならず、実際にデザインした化合物のヒット率についても優れた結果が得られている。多くの類似したコンピュータを駆使したドラッグデザインシステムがあるなか、ユニークなアプローチで成功しており、運用するまでに完成させたことは、立体構造をバーチャル化した視点の革新性ととも評価できる。

GPCR に対する化合物デザインでは特筆すべき性能が発揮されている。この結果は、これまでにないポテンシャルをうかがわせるものであり、今後、汎用性が実証されればブレークスルーと呼んでよいかも知れない。また、反応スキームを基本としたフラグメントライブラリーの早期の構築は、有機化学、合成化学などの他の分野を活用化させるものと評価できる。

当初の目的が早期に達成されたことを受けて、新たに課題を設定し、システムのパッケージ化、副作用予測、スーパーコンピュータ「京」への実装も進められている。また、市場性のある創薬が期待される受容体を標的としてデザインし、この化合物ライブラリーを物質特許申請にしたのは、特許化ビジネスの可能性を示しており高く評価できる。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

この立体構造をバーチャル化した革新的視点の De novo ドラッグデザインシステムは、決して従来の立体構造（とりわけ受容体立体構造）に依拠するドラッグデザインシステムを凌駕するものでないが、ケミカルゲノミクス情報に基づく創薬技術の先進性は、有機化学、合成化学分野の化合物ライブラリー構築に一矢を投じる可能性が高い。

創薬分野の進展に寄与が見込まれ、高速、高効率創薬へつながる可能性がある。精神薬などの模索することが困難な創薬標的に、蓄積された知識を活用する本システムは魅力的かもしれない。

De novo ドラッグデザインシステムを早期に完成・運用に漕ぎ着け、基本特許申請も済ませ、大学発のベンチャーに技術移転も終えている。そして受託計算サービスの試験運用が開始されており、製薬企業の利用が可能となっている。従来は外国ソフトシステムが主流であったが、現場スタッフとの協調による改良などが行われることが期待できるので、フィードバックが働いて利便性・実用性の高いものとなれば、ベンチャーの成功例になる可能性がある。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

十分な成果が上がっており、研究開発マネジメントに問題はない。

本研究課題は他の多くのプロジェクトと連動していることもあり、また、本研究では補助的評価として使われている FDA の有害事象 (データベース構築中) からのデータマイニングに関する論文が多いが、論文発表等は査読論文 28 件、会議発表 48 件、図書 7 件と十分に行われている。

アウトリーチ活動については、小中高校生を対象にした活動を十分に行っており、問題はない。京都大学および関連学会等の広報活動の一環として、講演会のみならず新聞、一般雑誌への投稿掲載は精力的である。国民の期待、衆目に応えている。