

10月27日 (火)

Zoom Webinar

<プレナリー講演> 『データ駆動型創薬を加速するプラットフォーム』

座長：小長谷 明彦 (恵泉女学園大学)

- P-04** 宮本 大輔/宇都宮 聖子
(アマゾン ウェブ サービス ジャパン株式会社) 1
「創薬研究におけるクラウド活用」
- P-05** 島田 裕三 (富士通株式会社ソーシャルデザイン事業本部) 2
「創薬・化学研究におけるワークスタイル変革の現実解」
- P-06** 池口 満徳 (横浜市立大学大学院生命医科学研究科) 3
「スーパーコンピュータ「富岳」時代の分子シミュレーション」

<招待講演> 『デジタルの利活用による新たな創薬へのチャレンジ

~DX・AI創薬って説明できますか!?!~』

座長：渡邊 博文 (株ウィズメーティス)、熊澤 啓子 (帝人ファーマ株)、
江崎 剛史 (滋賀大学)

- I-04** 中山 心太 (株式会社NextInt) 4
「DXとは何か?DXはなぜ分かりにくいのか?」
- I-05** 宮尾 知幸 (奈良先端科学技術大学院大学データ駆動型サイエンス創造
センター) 5
「低分子創薬のためのインフォマティクス」
- I-06** 小寺 正明 (株式会社Preferred Networks) 6
「AI創薬の要素技術・関連技術とその可能性」

<シンポジウム>

SP-02 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED)..... 7

『タンパク質構造解析のためのAMED-BINDSの取り組み』

モデレーター：善光 龍哉 (AMED)

講師：

井上 豪 (大阪大学)

「BINDSにおけるクライオ電顕ネットワークの整備と高度化技術の開発」

山田 貢 (JAXA)

「JAXA高品質タンパク質結晶生成実験によるタンパク質構造研究への貢献」

杉山 正明 (京都大学複合原子力科学研究所)

「三位一体 (試料・測定・解析) の中性子溶液散乱で迫る生体高分子の溶液構造」

創薬研究におけるクラウド活用 Drug discovery research in the cloud

宮本 大輔
Daisuke Miyamoto
宇都宮 聖子
Shoko Utsunomiya

アマゾン ウェブ サービス ジャパン株式会社 技術統括本部
Amazon Web Services Japan K.K.

近年の創薬開発では、薬剤のモダリティの増加に伴い、計算機シミュレーションなど多種多様で大規模なコンピューティング環境に大きな期待が寄せられている。また、研究機器の多様化や高度化により、大規模なデータ管理や国内外での共同研究への需要も増加している。

このような状況の中で、必要な時に必要な量の計算リソースを確保することができるクラウドコンピューティングを用いた大規模計算基盤活用が注目を集めている。クラウド上では、HPC (High Performance Computing)・量子コンピュータ・データ分析・機械学習・ネットワーク・セキュリティ等の目的に特化した様々な機能が提供されており、企業・アカデミアをまたいだ大規模な共創環境をスムーズに構築することができる。本講演では、このような創薬研究におけるクラウド活用の例として、Amazon Web Services (AWS) における、HPC と 量子コンピュータへの取り組みを中心に紹介する。

AWS における HPC

HPC 領域では、大規模なバーチャルスクリーニングや、ゲノム解析、クライオ電子顕微鏡による単粒子解析といった幅広い分野で AWS の活用が行われている。AWS では、多様な CPU の選択肢に加え、GPU や FPGA についても従量課金で利用できるため、目的のアプリケーションに適したクラスタを必要に応じて作成することが可能だけでなく、AWSParallelCluster や AWS Batch といったサービスにより、HPC クラスタ環境の構築も迅速かつ柔軟に行えるため、多様なユースケースに対応することが可能になっている。本セッションでは、これらの HPC 関連サービスの概要に加え、実際に製薬企業や研究機関でどのように活用されているか、国内外での事例を交えて紹介する。

AWS における量子コンピュータ

創薬研究における新たなアプローチとして、量子コンピュータの活用が注目されている。

AWS では、量子コンピュータのフルマネージドサービスである、Amazon Braket を提供しており、AWS アカウント持っていれば誰でも IonQ, Rigetti, D-Wave といった量子コンピュータや量子回路シミュレータにアクセスできる環境が整っている。量子コンピュータの研究開発はこれまで、ハードウェアやアルゴリズムの開発において、学術的にも工業的にも非常に高度な技術と知見を要求されるため、限られた研究組織でしか取り組むことができなかったが、クラウドを経由した一般向けの量子技術提供が進み、より多くの研究者や開発者が量子コンピュータ研究に参入できる時代に突入している。本セッションでは、創薬に関わる量子化学計算や量子機械学習など最近の量子コンピュータ研究開発の潮流と Amazon Braket で実現できることについて紹介する。

創薬・化学研究におけるワークスタイル変革の現実解
Realistic Solutions to Workstyle Change in Drug Discovery
and Material Science Research

島田 裕三

Yuzo Shimada

富士通株式会社

ソーシャルデザイン事業本部デジタルラボ事業部

Fujitsu Limited

創薬・化学における研究開発（R&D）の現場では、IT ソリューションによる業務効率化が早くから進められてきた。しかしそれでも、実験計画の策定から実験、そして結果の記録、解析とそのプロセスには人手を介したアナログな作業が多く含まれ、デジタル化を起点にした自動化がより求められている。また、研究業務をより加速化させる為には、社内での情報共有を強化するだけではなく、国内外の外部研究機関や CRO（医薬品開発業務受託機構）との連携をリアルタイムに行える環境も求められている。

富士通の提唱するデジタルラボトリプラットフォーム（Digital Laboratory Platform：以下 DLP）構想は、理想的な R&D プロセスは全体が「D(Design)」「B(Build)」「T(Test)」「L(Learn)」のサイクルを構成し、進化し続けるものだと考えている。この DBTL サイクルを意識しながら、研究コラボレーションを推進する IT プラットフォームに HPC（High-performance computing）やロボット、AI（人工知能）、VR（仮想現実）などのテクノロジーを連携・集約することで、R&D プロセス全体の一層の効率化と研究の加速化を目指している。本講演では DLP コンセプト実現に向けた取り組みと、関連する技術について紹介したい。

スーパーコンピュータ「富岳」時代の分子シミュレーション Molecular Simulations in Supercomputer “Fugaku” Era

池口 満徳

Mitsunori Ikeguchi

横浜市立大学 大学院生命医科学研究科
理化学研究所 計算科学研究センター
Yokohama City University

今年、スーパーコンピュータ「富岳」が完成し、共用が開始された。報道にもあるように、「富岳」は、世界のスーパーコンピュータの各種ランキングにて世界1位をとるなど、すばらしい性能を誇るコンピュータである。この「富岳」を計算創薬の分野で有効活用できたら、たいへん面白いことができるのではないかと期待が膨らむ。その中でも、分子動力学シミュレーションは、創薬標的タンパク質の立体構造変化などの動的性質を解き明かすための計算手法で、「富岳」での活用が期待されているアプリケーションのうちの一つである。

しかし、「富岳」での分子動力学シミュレーションにも問題がある。ANTON や MD-GRAPE といった分子動力学専用計算機と異なり、「富岳」はいろいろな用途に使う汎用の計算機である。分子動力学シミュレーションでは、計算しなくてはならない相互作用が密に分布しているので、どうしても並列化効率に限界がある。つまり、典型的な創薬ターゲット程度の系に対する単独の分子動力学シミュレーションでは、「富岳」の数十ノードぐらいで計算性能向上に限界がくる。しかし、「富岳」には15万以上のノードがあり、その巨大なノード数ゆえにすばらしい計算性能を示しているのである。したがって、この膨大なノード数を分子動力学シミュレーションにどう活かすかが問われている。

そこでキーとなるのは、初期構造や温度などの条件を変更した複数の分子動力学シミュレーションを並列で計算するレプリカ系の計算法である。この方法では、レプリカ間の通信は、完全になし、計算条件の交換程度にまで制限できる。もともと分子動力学シミュレーションは、時間発展を計算する方法ではあるが、カオス的な振る舞いのため、その統計的性質に意味があるとされる。したがって、多数の分子動力学シミュレーションの統計的性質を扱うのは、むしろ、理にかなっているわけである。レプリカ系の計算には、典型的には温度を交換しながら進む温度レプリカ交換法があるが、最近では例えばリガンド結合部位だけに温度変化を絞ることが可能な gREST 法なども提案されている。また、非常に長い時間かかる大きな構造変化に対しては、構造変化経路にレプリカを配置して自由エネルギー最小経路を得る STRING 法もある。さらには、多数の分子動力学シミュレーションの結果をマルコフ過程の形で統合して、速度論モデルを得るマルコフ状態モデルもある。「富岳」では、このような方法を駆使する必要があるように思われる。講演では、これらの方法について、最近の応用例を示しながら、議論したいと考えている。

**DX とは何か？DX はなぜ分かりにくいのか？
What is DX****中山 心太**
Shinta Nakayama**株式会社 NextInt 代表**
NextInt Co.,Ltd.

昨今はやりの DX というバズワードについて、いい感じの解説をします。

- そのものの DX の初出はどういう言葉だったのか
 - 欧米での DX はどのようなものだったのか
 - 経産省が日本に DX を広めた際にどのように変質してしまったのか
 - その結果として、DX という言葉は市場でどのような受け止められ方をしているのか
- といった話をする予定です。

各種 URL

<https://twitter.com/tokoroten>

<https://www.slideshare.net/TokorotenNakayama>

<https://medium.com/@tokoroten/>

低分子創薬のためのインフォマティクス
Informatics tools for small molecule drug discovery

宮尾 知幸
Tomoyuki Miyao

奈良先端科学技術大学院大学
データ駆動型サイエンス創造センター/先端科学技術研究科
Nara Institute of Science and Technology (NAIST)

Artificial Intelligence (AI)は、もともと人間の認知や判断（やその過程）を真似るコンピュータを意味するが、化学や生物学などの科学の分野で利用される AI には、人間では気づかなかつた知見や“あるかどうかも定かではない”法則などを発見することが期待されている。知見や法則そのものを実験データから自動抽出し仮説として提案することは、モデルを構築することと同義と考えることができる。例えば、化学構造と阻害活性値との間で構築する回帰モデル（定量的構造活性相関モデル）は、化学構造における特定の“特徴“またはその”組み合わせ“が活性にどのように影響を与えているかを表現した仮説とみなすことができる。

コンピュータにモデルを構築させるメリットとして、**1**: 人間による偏見（バイアス）が入らないこと、**2**: 大量のデータを効率的に処理できること、**3**: 複雑な特徴および特徴間の関係を表現できること、**4**: モデルが取得したデータセットを最も説明するように最適化されていること、などが挙げられる。特に、**2** および **3** を従来から改善した学習方法として、ニューラルネットワークにおける深層学習があげられる。深層学習により大量のサンプルを効率的に学習することが可能になり (**2**)、マルチタスク学習などでは複数の目的変数を同時に予測するモデルを効率的に構築することができる(**3**)。これらの点を除けば現在行われている深層学習によるモデルは、従来から利用・開発されていた機械学習モデルと大きな違いはない。

本発表では、特に上記の **3** の項目に分類される以下の二つのテーマ **A**, **B** について、定量的構造活性相関モデルを対象として、我々の研究成果を中心に研究紹介したい。また、実際に実験科学者にとって役立つモデルについてディスカッションをし、私が感じている課題を共有できればと思う。

A: 複数のデータセット（文献データなど）を利用して、自らが着目しているデータセットを説明するための、より高精度なモデル構築

Matsumoto et al., *ACS Omega* **2021**, 6, 18, 11964–11973

B: 分子構造のコンピュータにおける表現方法とモデリング手法の検討

Sato et al., *JCAMD* **2021**, 35, 179–193

AI 創薬の要素技術・関連技術とその可能性
Elemental and related technologies for AI drug discovery and their potential

小寺 正明
Masaaki Kotera

株式会社 Preferred Networks
Preferred Networks, Inc.

創薬研究開発は、標的探索、ヒット創出、リード最適化から、非臨床研究、臨床研究、製造、市販後調査に至るまでの長い工程全てを考慮した上で行われるのが望ましいと考えられます。この中で、いわゆる AI と呼ばれる情報技術が適用可能なタスクにはどのようなものがあるのでしょうか？ 基本的にはどのステージにおいてもそのようなタスクは存在しますが、適用によりパフォーマンスを向上させるには、それぞれのタスクの特質をよく理解しなければなりません。今回の講演では、標的探索・ヒット創出・リード最適化の工程に焦点を当てて、AI の活用事例について紹介します。具体的には、深層学習を用いた分子設計により引き起こされる創薬研究のパラダイムシフトや、その要素技術や関連技術、そして化合物同定の実例などについて説明します。

タンパク質構造解析のための AMED-BINDS の取り組み Initiatives of AMED-BINDS for Structural Analysis of Proteins

開催趣旨：

創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム（BINDS））は、日本の優れたライフサイエンス研究の成果を、医薬品創製等の実用化に繋げることを目的として、2017年4月から開始された国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の事業である。これまでに、タンパク質や遺伝子の解析、疾患モデル動物の作製、医薬品候補化合物探索、薬効・安全性評価など様々な領域で研究成果を創出してきたところである。

事業最終年度を迎えた本年のこのシンポジウムでは、BINDSの数々の研究領域のうち、タンパク質構造解析に焦点を絞って3名の先生方にご講演をいただき、AMED-BINDSの取り組みの成果と今後の展望について議論する場としたい。

モデレーター： 善光 龍哉 Tatsuya ZENKOH
国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development (AMED)

1. BINDS におけるクライオ電顕ネットワークの整備と高度化技術の開発

井上 豪 Tsuyoshi INOUE
大阪大学大学院薬学研究科
Graduate School and School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム（略称：BINDS）における構造解析ユニットでは、タンパク質生産領域と構造解析領域の2つの領域を備え、アカデミアにおける優れた研究成果を医薬品等の実用化につなげるための構造基盤の確立や作用機序の解明に必要な抗体や蛋白質を供給してきた。また、大型放射光施設（SPring-8, Photon Factory）やクライオ電子顕微鏡ネットワークを整備し、支援技術の高度化も図りながらライフサイエンス研究の加速化に大きく貢献した。今年には2017年に始まった本事業の最終年度にあたり、特に顕著な研究例について紹介する。

一方、我々の研究グループでは、除菌・消臭剤 MA-T（要時生成型亜塩素酸イオン水溶液；Matching Transformation System、<https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/story/2020/iibe11>）の作用メカニズムの解明から超高難度のメタン酸化の反応を発見し、これをグラフェンの酸化修飾に応用して、クライオ電顕用グリッド（EG-Grid）を開発した。タンパク質を固定化でき、サンプル調製の時間を大幅に改善した例をいくつか紹介する。

2. JAXA 高品質タンパク質結晶生成実験によるタンパク質構造研究への貢献

山田 貢 Mitsugu YAMADA
国立研究開発法人 宇宙航空研究開発機構
Japan Aerospace Exploration Agency (JAXA)

タンパク質構造研究の分野はこの数年で大きく環境が変化し、それまでX線結晶構造解析が主な構造解析手段であったが、近年ではクライオ電子顕微鏡によるタンパク質構造解析が盛んにおこなわれており、結晶化の困難なタンパク質の構造解析が一気に加速している。しかし、高分解能構造解析を効率よく行っていくうえで結晶構造解析の重要性はいまだに健在である。

JAXAではこれまで10年以上にわたって国際宇宙ステーションでの高品質タンパク質結晶生成実験（JAXA PCG）を実施してきた。本プロジェクトではさまざまな周辺環境の変化に合わせて、多くの技術開発を行い、水溶性の創薬標的タンパク質を中心に高分解能構造解析を実施可能な高品質結晶を創出し、研究者とともに成果を創出してきた。しかし創薬標的として重要な膜タンパク質等の結晶化についてはこれまで宇宙実験の各種制約のためにほとんど実施して来なかった。現在、微小重力環境で高品質な膜タンパク質結晶を生成させるため、膜タンパク質生産・精製・評価システムを整備するとともに膜タンパク質に特化した結晶化技術開発を進めているので、本講演ではその紹介をしたい。

3. 三位一体(試料・測定・解析)の中性子溶液散乱で迫る生体高分子の溶液構造

杉山 正明 Masaaki SUGIYAMA

京都大学複合原子力科学研究所

Institute for Integrated Radiation and Nuclear Science, Kyoto University (KURNS)

中性子を用いた測定技術としては「生体高分子の水素を見る」結晶回折法が知られているが、中性子を用いた溶液散乱(小角散乱:SANS)では「生体高分子を水素で消す」ことが特徴であり、多成分系や複合体中の注目する成分・部分構造の選択的測定を可能とする。このためには、「1:生体高分子やそのドメインの選択的重水素化」「2:コントラストを制御した精緻な散乱測定」「3:計算機解析を用いた解析」の3つが要求される。そこで、講演者のグループでは、それぞれ「タンパク質の制御重水素化技術・マルチドメイン結合技術などの開発」「逆転コントラスト同調中性子小角散乱(iCM-SANS)法の開発」「全原子・粗視化分子動力学法を用いた解析技術の散乱データへの適用」を進めている。本講演では、個別のドメインを結合させマルチドメインタンパク質を再構成するライゲーション手法、クライオ電顕・結晶構造・X線小角散乱にiCM-SANSと計算機解析を統合的に用いた揺らぎを持つ複合体の構造解析、更に、高濃度系にiCM-SANSを用いた生体内に近い環境でのタンパク質の構造解析(in Cell SANS)への試みを紹介する。

2021年7月現在

2021年度 AMED 関連イベントのお知らせ

シ …シンポジウム 講 …講習会
W …ワークショップ セ …セミナー

会期	カテゴリ・イベント名	会場
6/終了	W 第21回 日本蛋白質科学会年会共催シンポジウム	オンライン
7/申込受付は29日 毎週終了しています	講 BINDSインシリコユニット連続講座(全10回) 「インシリコ創業の基礎と実践」	オンライン
9/17金	講 BINDSユニット連携講習会(長浜バイオ大学) 「創業のためのタンパク質構造インフォマティクス2」	オンライン
10/1金	講 BINDSユニット連携講習会(東京大学)	オンライン
10/8金	講 BINDSユニット連携講習会(早稲田大学)	オンライン
10/19火	セ BINDSセミナー(大阪大学)	オンライン
10/26~11/16 毎週火曜日	講 BINDSアカデミア創業講習会(全4回)	オンライン
10/27水	W CBI学会 2021年大会	オンライン
11/10水	セ BINDSセミナー(東京大学)	オンライン
11/25木	シ BINDS公開シンポジウム	オンライン よみうり大手町大ホール
11/26金	W 第59回 日本生物物理学会	オンライン
12/1水	W 第44回 日本分子生物学会 ※ランチョンセミナー同時開催予定(日時未定)	オンライン バシフィコ横浜

!! BINDS HPにて随時更新 !!
右記イベントの開催も予定しております

講 BINDSユニット連携講習会(東北大学)

講 BINDSユニット連携講習会(大阪大学)

BINDS HPはこちら



<https://www.binds.jp/>



国立研究開発法人
日本医療研究開発機構

創業事業部 医薬品研究開発課

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-7-1 読売新聞ビル22F

Email: 20-ddlsg-16@amed.go.jp URL: <https://www.amed.go.jp/>