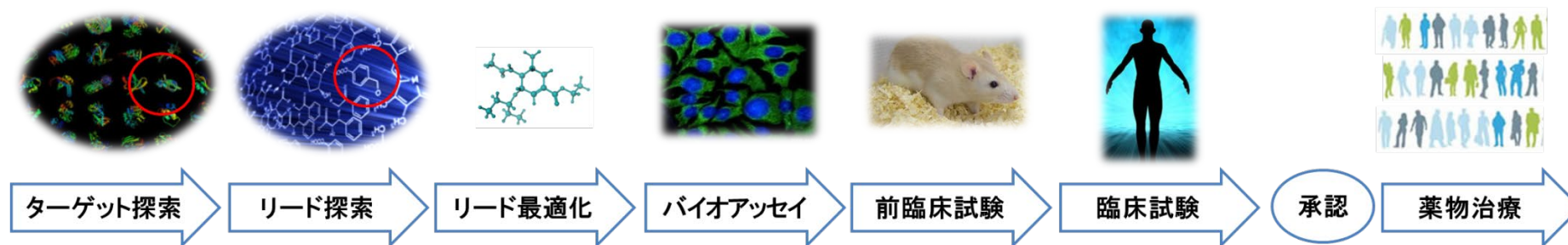




HPC/AI駆動型医薬プラットフォーム部門の創設と ライフインテリジェンスコンソーシアムLINCとの連携

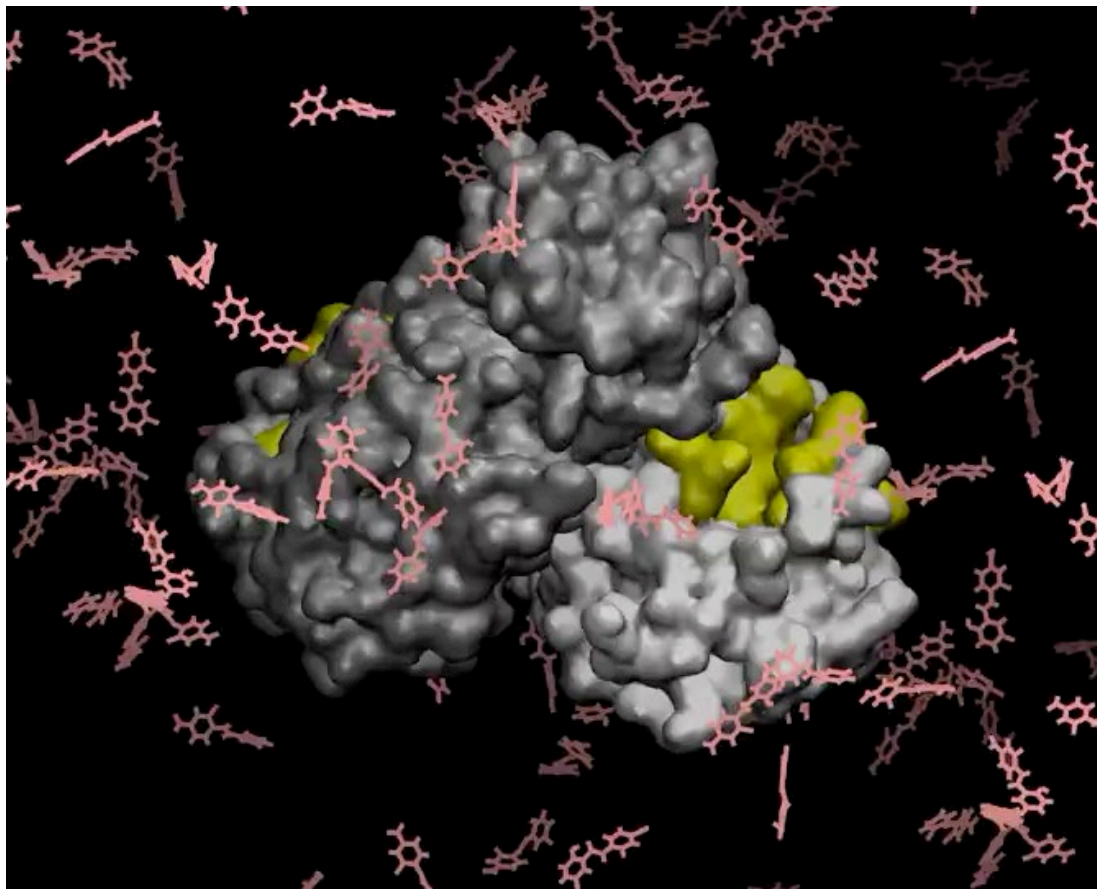
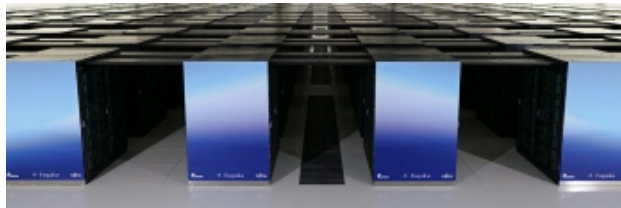
理化学研究所 計算科学研究センター
HPC/AI駆動型医薬プラットフォーム部門
奥野 恭史

創薬の常識
医薬品開発の成功確率：2.5万分の1以下
(開発費用1200億円、開発期間約10年以上)



- レムデシビル (米国) ワクチン (米国ファイザー)
- デキサメタゾン (英国) ワクチン (米国モデルナ)
- バリシチニブ (米国) ワクチン (英国アストラゼネカ)

2020.7.3 「富岳」による
新型コロナウイルス治療薬候補同定を発表



**「富岳」が有力候補として同定した
薬剤niclosamideは米国等で10月末に治験開始**

Latest News	BioNTech, Fosun Pharma initiate Covid-19 vaccine candidate trial in China	Roche's Xofluza gets FDA approval for influenza prevention	Purdue Pharma pleads guilty to three criminal charges
	8 hours	1 day	1 day

ANA Therapeutics begins trial of oral niclosamide for Covid-19 treatment

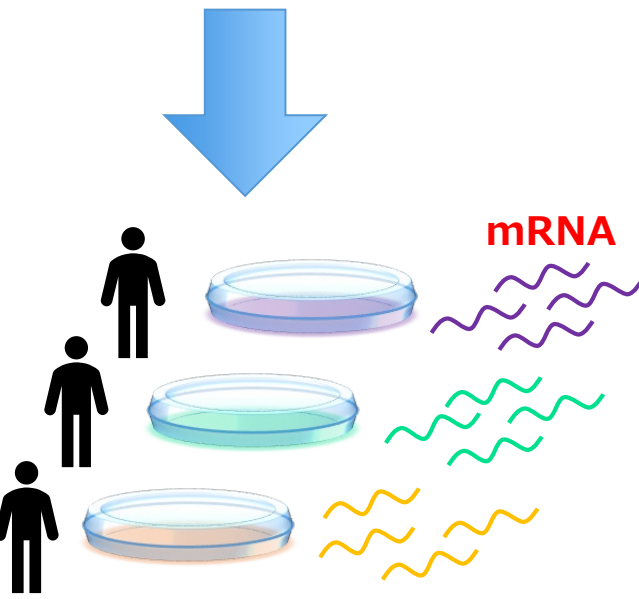
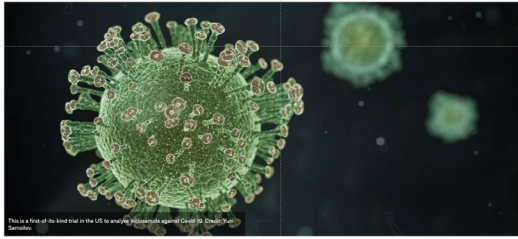
27 October 2020 (Last Updated October 27th, 2020 08:03)

Biotech firm ANA Therapeutics has begun Phase II/III trial to analyse the safety and efficacy of its oral niclosamide (ANA001) formulation for treating patients with moderate Covid-19.



This is a first-of-its-kind trial in the US to analyse niclosamide against Covid-19. Credit: Yuri Samoilov.

**2000化合物を1日強でMD計算可能
数1000規模化合物のMDスクリーニングは世界初**

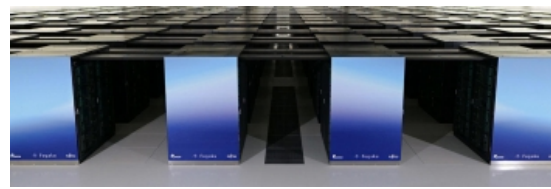


スーパーコンピュータ
による計算



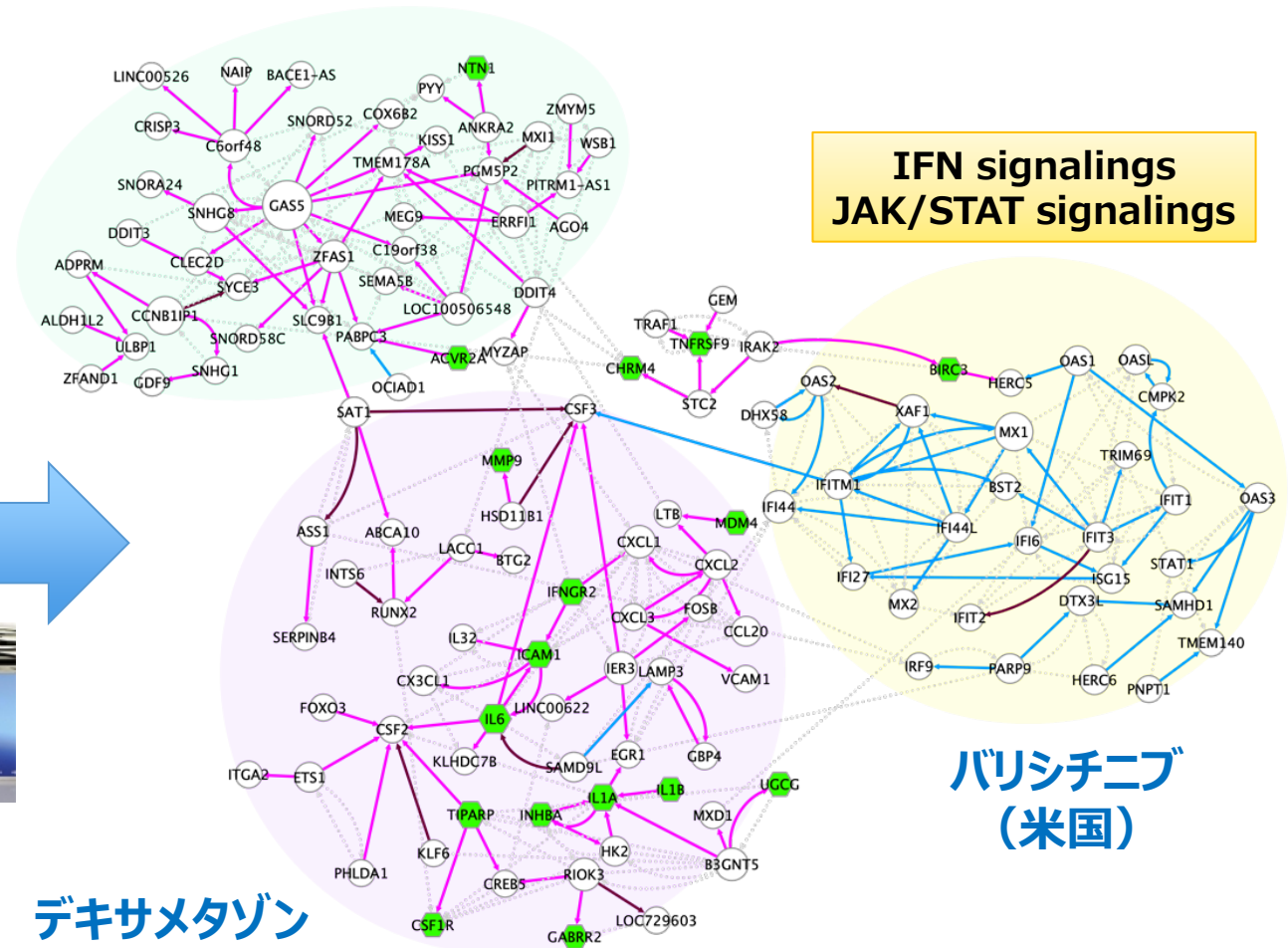
(HGC Shirokane3)

ベイジアンネットワーク



2020.8.21 論文公表

重症化と軽症における
生体内の遺伝子ネットワークの変化を推定



IFN signalings
JAK/STAT signalings

バリシチニブ
(米国)

デキサメタゾン
(英国)

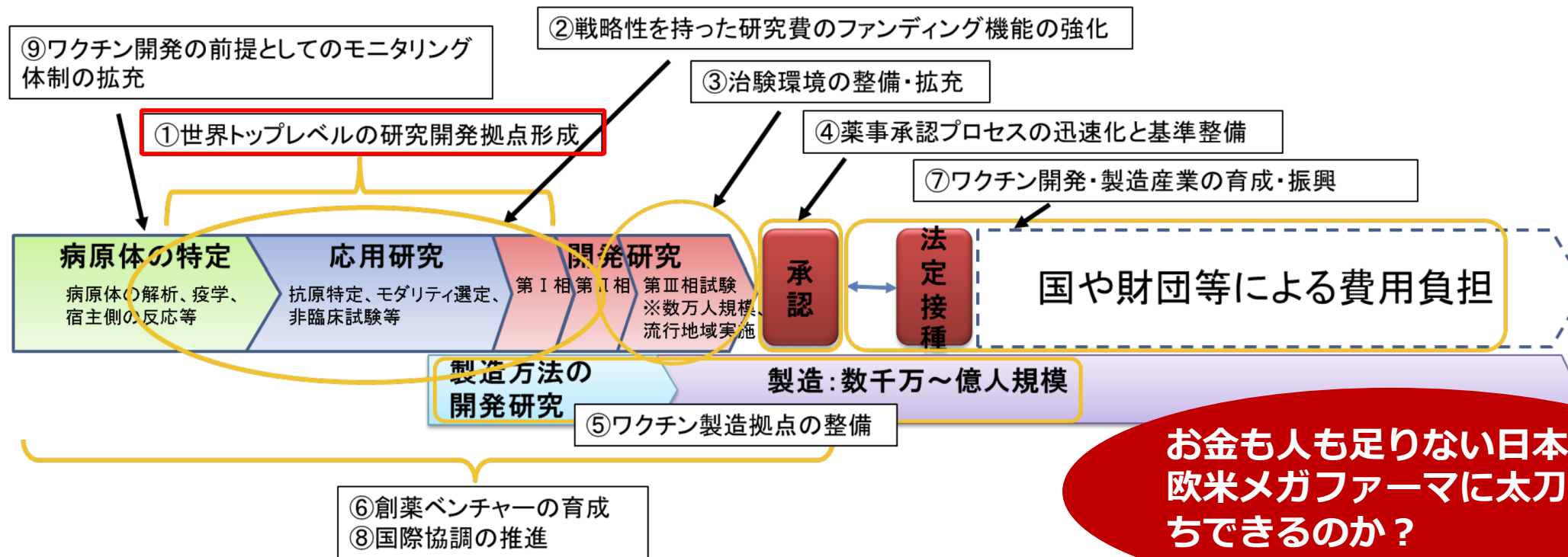
炎症性サイトカインsignaling
→ サイトカインストーム

COVID-19から見えてきた日本の創薬における課題

内閣官房 健康・医療戦略推進本部 ワクチン開発・生産体制強化戦略（案）（令和3年6月1日）

https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/suisin/suisin_dai34/gijisidai.html

ワクチンの迅速な開発・供給を可能にする体制の構築のために必要な政策

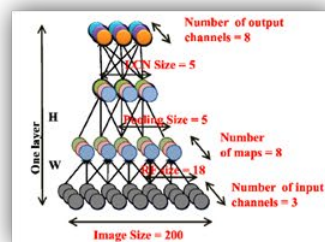


- 個々の研究機関、企業は世界トップレベルの研究開発力を有するが、いざという時に統合化できず、総合力で負ける
- 欧米に比べて、日本の製薬企業は規模・資本力が弱い → リスクがとれない。いざという時にスピードで負ける
- 治験・承認プロセスのコスト、スピード、人的リソース、体制の問題が依然ある
-

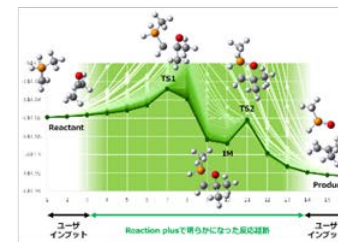
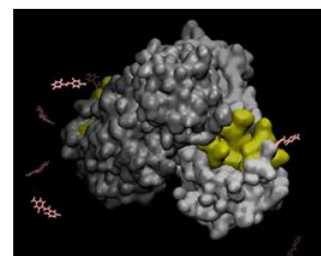
スパコンを機軸にしたHPC/AIによる創薬デジタルトランスフォーメーションで欧米に対等する



データサイエンス・AI



シミュレーション



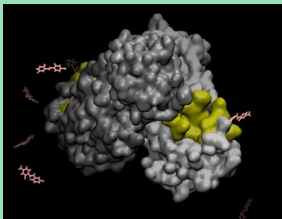
お金も人も足りない日本は
欧米メガファーマに太刀打ちできるのか？

- 個々の研究機関、企業は世界トップレベルの研究開発力を有するが、いざという時に統合化できず、総合力で負ける
- 欧米に比べて、日本の製薬企業は規模・資本力が弱い → リスクがとれない。いざという時にスピードで負ける
- 治験・承認プロセスのコスト、スピード、人的リソース、体制の問題が依然ある
-

創薬・医療・生命科学

HPC/AI医薬PF部門：
創薬・医療・生命科学のための
シミュレーション・AI技術の開発と
その現場応用

シミュレーション



AI



理研 (日本橋)



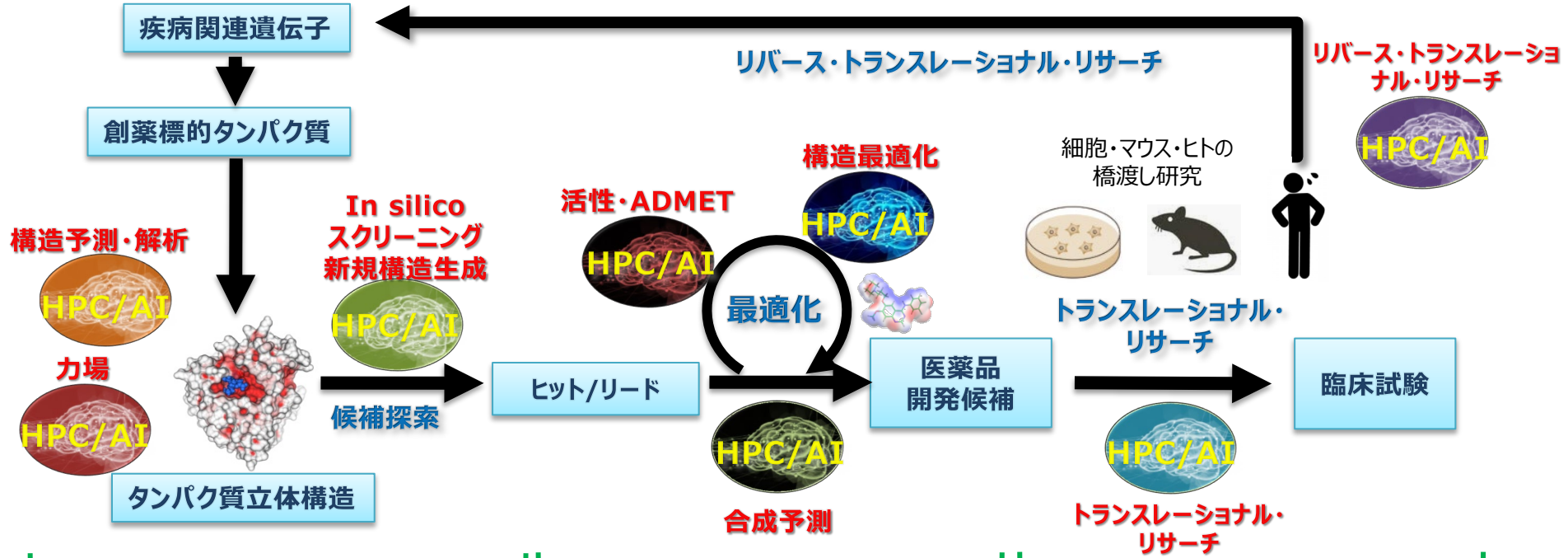
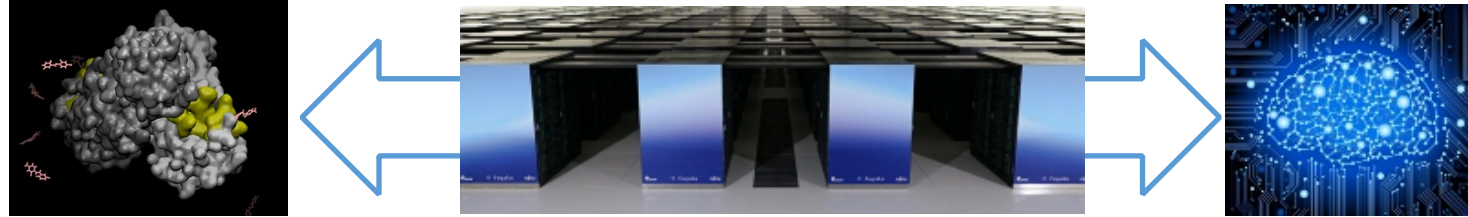
AI



2021年4月～
理研・横浜MIHから神戸R-CCSへ

理化学研究所 計算科学研究センター (R-CCS)

理研 (横浜)



分子デザイン計算知能ユニット

創薬化学AIアプリケーションユニット

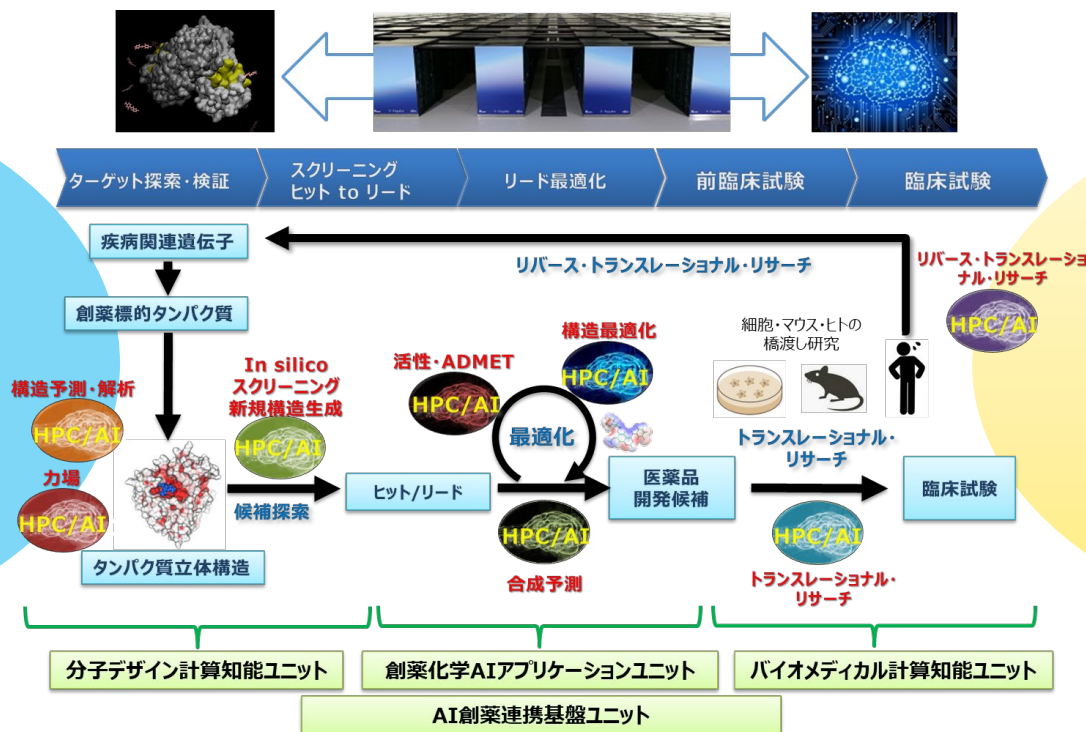
バイオメディカル計算知能ユニット

AI創薬連携基盤ユニット

1. シミュレーション-AI-実験の融合による新たな生命科学の創成
2. 新規モダリティ（低分子から高分子、基礎から臨床）への展開
3. HPC/AI駆動型生命科学統合プラットフォームの構築
4. 実践的な創薬・医療・生命科学応用

基礎研究

1. シミュレーション×AI×実験の新科学
2. モダリティトランスフォーメーション



応用研究・社会実装

3. HPC/AI駆動型生命科学プラットフォーム
4. 実践的な創薬・医療・生命科学応用

- 化合物-タンパク相互作用予測 (CGBVS)
- 活性、ADME、毒性マルチタスク予測 (kGCN)

分子デザインのためのAI

- タンパク運動性予測 (DEFMap)
- タンパク3D構造予測

- タンパク構造ベース化合物最適化生成モデル (SBMolGen)
- 抗原抗体結合デザイン



疾病関連遺伝子

創薬標的タンパク質

リバース・トランスレーショナル・リサーチ

リバース・トランスレーショナル・リサーチ

構造予測・解析

In silico
スクリーニング
新規構造生成

活性・ADMET

構造最適化

細胞・マウス・ヒトの
橋渡し研究

トランスレーショナル・
リサーチ

カ場

候補探索

ヒット/リード

最適化

医薬品
開発候補

臨床試験

AI

AI

AI

AI

AI

AI

タンパク質立体構造

合成予測

トランスレーショナル・
リサーチ

生体システム解析のためのAI

- 分子ネットワーク因果推論 (Ingar)
- ネットワークベース患者層別化 (Ingar)
- 生体分子ネットワーク予測 (kGCN)
- 遺伝子病原性予測 (kGCN)
- 薬物動態パラメータ予測

生体分子のためのAI・シミュレーション

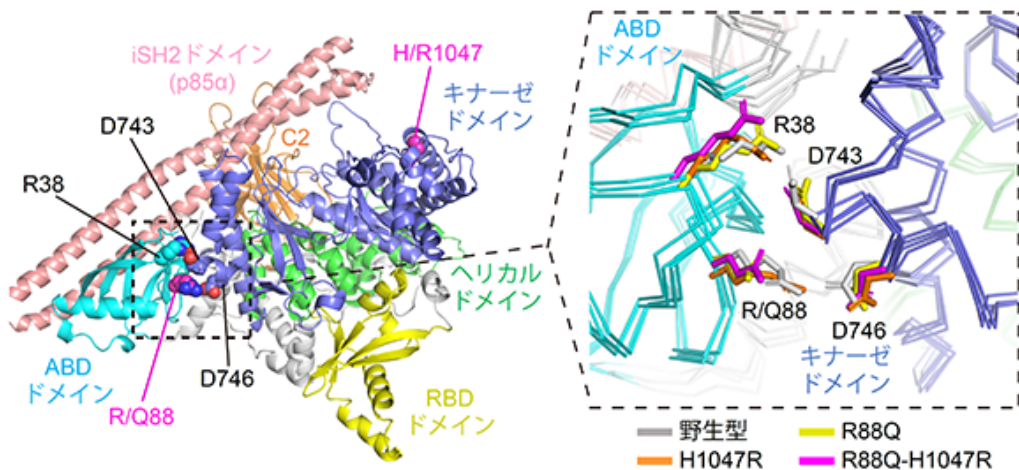
- 粗視化AIカ場
- FMO AIカ場

- 化合物生成モデル (ChemTS, kGCN-VAE)
- 薬剤ドッキング (3D-CNN)
- MDスクリーニング (Coldock)
- 変異体自由エネルギー推定 (MutFep)

- 有機合成反応 (kGCN)
- 逆合成経路予測 (RetRek)

世界最大規模の横断的がんゲノム解析と分子シミュレーションによる新たな発がんメカニズムの発見

Nature, 582 (7810), 95-99 (2020)

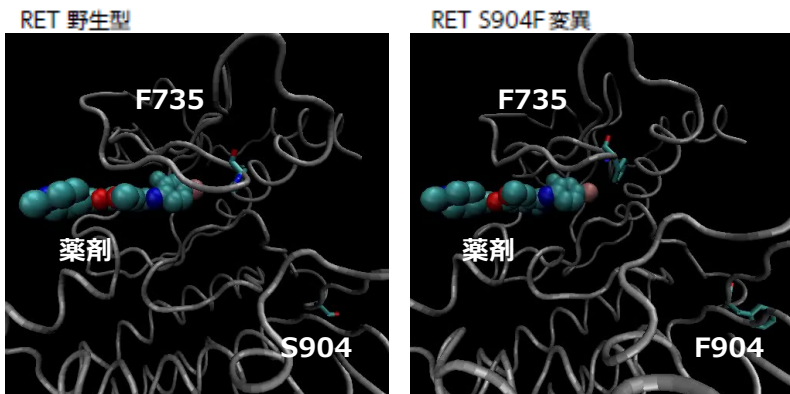


RET 融合遺伝子上に生じるアロステリック効果を持つ二次変異

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

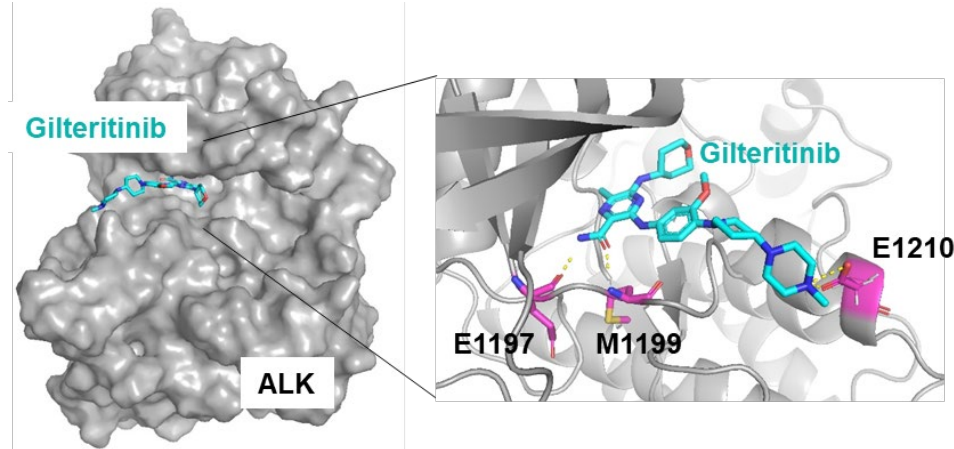


薬剤との安定な複合体構造

薬剤との安定性が低下

Lorlatinib耐性ALK変異を克服するGilteritinibの作用メカニズムの解明

Nature Communications, 12 (1), 1261 (2021)



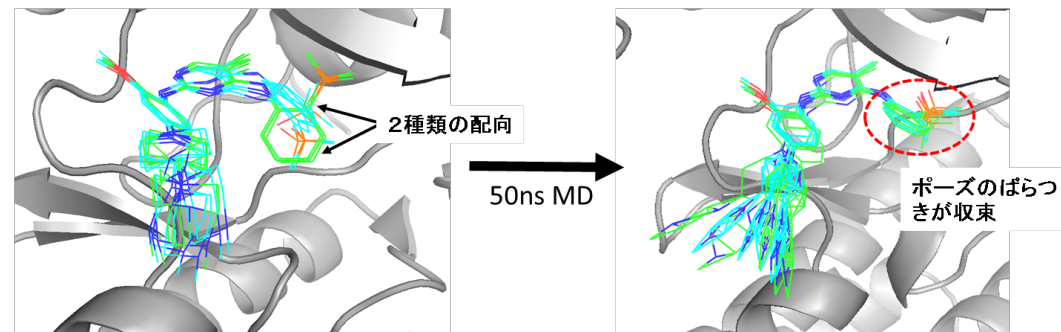
EGFR 変異陽性肺がんに対する新規耐性克服療法を発見

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)

EGFR-ブリガチニブの結合初期ポーズ

「京」により安定結合ポーズを推定



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できました

nature
machine intelligence

ARTICLES

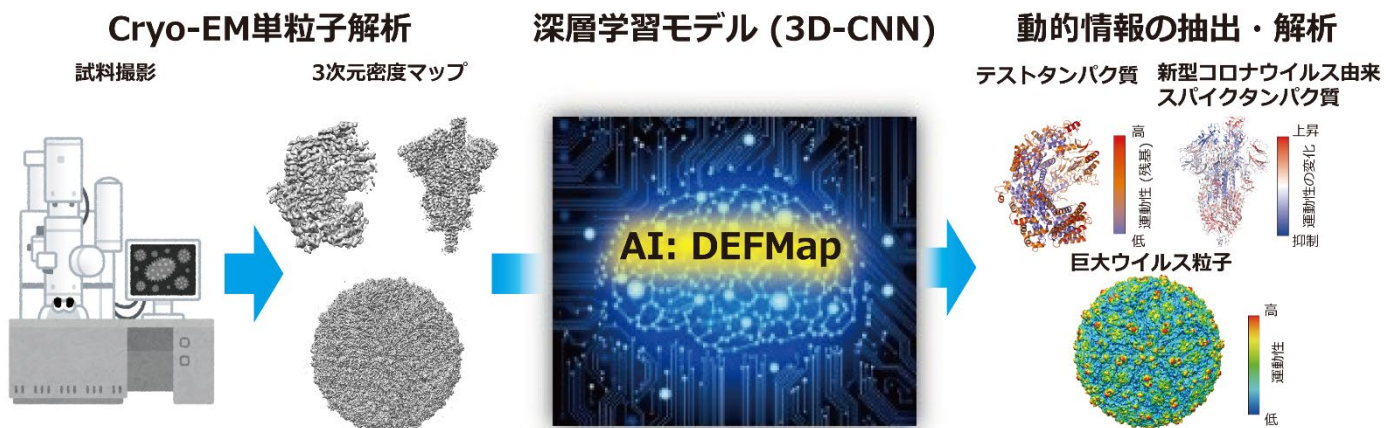
<https://doi.org/10.1038/s42256-020-00290-y>

Check for updates

Extraction of protein dynamics information from cryo-EM maps using deep learning

Shigeyuki Matsumoto^{1,7}, Shoichi Ishida^{2,7}, Mitsugu Araki³, Takayuki Kato⁴, Kei Terayama^{1,3,5,6} and Yasushi Okuno^{1,3}

タンパク質の静的な立体構造データのみから 分子の運動性を予測



nature
COMMUNICATIONS

ARTICLE

<https://doi.org/10.1038/s41467-021-23157-1>

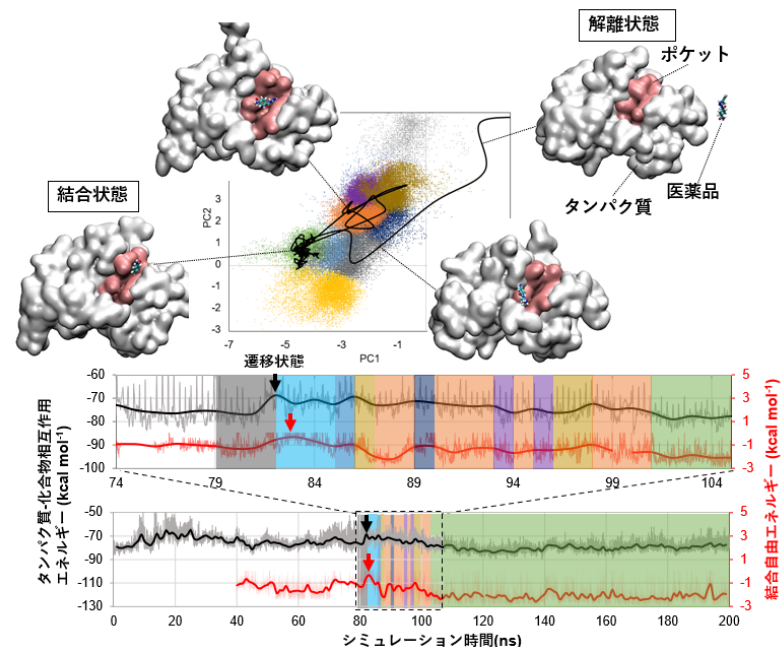
OPEN

Check for updates

Exploring ligand binding pathways on proteins using hypersound-accelerated molecular dynamics

Mitsugu Araki¹, Shigeyuki Matsumoto², Gert-Jan Bekker³, Yuta Isaka⁴, Yukari Sagae¹, Narutoshi Kamiya⁵ & Yasushi Okuno^{1,2}

超音波シミュレーションにより薬剤結合計算を加速



課題 1 : ライスサイエンスでは、新規事象、新規物質の発見が最重要

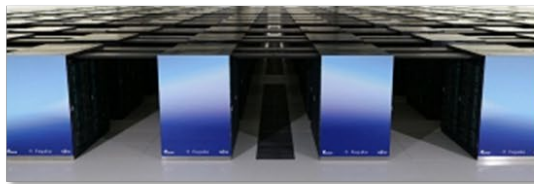
⇒ AIは予測範囲（探索空間）や予測精度が学習データの質と量に依存

⇒ シミュレーション実験により学習データを生成し、データの質と量を担保する

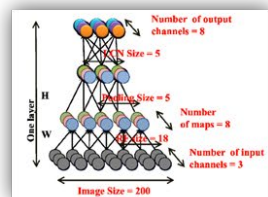
課題 2 : ライフサイエンスでは、事象の要素還元的理解（メカニズム理解）が重要

⇒ AIは非線形予測モデルは特徴量の抽出が困難であり、因果関係の推論が困難

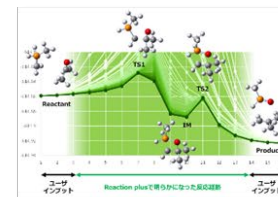
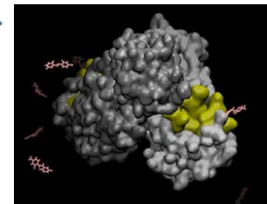
⇒ 説明可能AI、およびシミュレーションモデルによる特徴量の具現化や因果推論を実現



データサイエンス・AI



シミュレーション



必要最小限の実データによる誤差補正

リアルワールドデータ (実験、臨床、文献)



HPC/AI医薬PF部門

創薬・医療・生命科学

連携

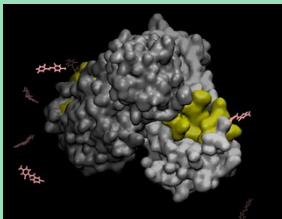
LINC
Life Intelligence Consortium
ライフインテリジェンスコンソーシアム

連携

富岳Society5.0推進拠点

シミュレーション

AI



医薬基盤
健栄研



京都大学
医学研究科

理研 (日本橋)



AI



2021年4月~

理研・横浜MIHから神戸R-CCSへ

理化学研究所 計算科学研究センター (R-CCS)

理研 (横浜)

2016.11.16 日経新聞



2016年
11月発足

30種の創薬AIプロトタイプの開発

2020年9月
第一期終了

2021年4月
第2期開始

ライフインテリジェンスコンソーシアム (LINC)
京大・理研・医薬健栄研等、ライフ系企業、IT系企業等
約125企業・団体が参画

一般社団法人
ライフインテリジェンスコンソーシアム
LINC



予防・先制医療

WG1. 未病・先制医療

- 健康診断データによる発症予測
- マイクロバイオーム・オミクスデータ解析
- デジタルヘルス：①SNS・ライフログ、②服薬・健康情報基盤

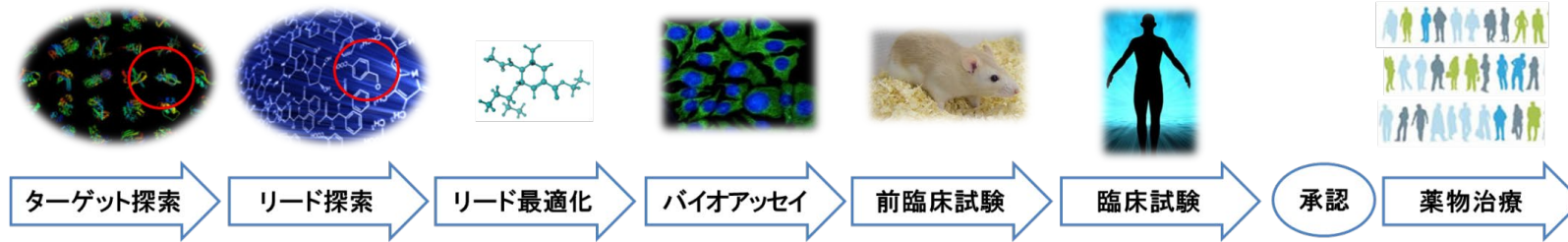
メディシナルケミストリー

WG4. 分子シミュレーション

- タンパク質立体構造・機能予測
- AIによるドッキング計算高度化
- 分子動力学計算によるAI活用
- AIを用いた高精度分子力場

WG5. メドケム・分子設計・ADMET

- 合成経路予測
- 分子設計AI
- 化合物記述子表現
- QSAR/QSPR/ in vitro ADMET予測



WG3. 創薬テーマ創出

- 文献情報に基づいた研究者探索
- 標的分子探索
- ドラッグリポジショニング
- 28-2. EHR・SNSからのアンメットニーズの抽出

WG6. トランスレーショナルリサーチ

- 非臨床データからのヒトADMET予測
- 疾患メカニズム解明・ブリッジング予測

WG2. 臨床・診断

- がんゲノム医療におけるAI活用
- シミュレーションによる細胞分離
- AIによる病理画像処理
- AIによる電子カルテ処理：①糖尿病、②腎疾患
- 28-1. 遺伝子名認識

WG7. バイオロジクス・製剤・ロボティクス

- バイオロジクス関連AI
- 結晶形・製剤関連AI
- 調剤ロボティクス

WG8. 治験・市販後・メディカルアフェアーズ

- AIによる治験の効率化
25. 有害事象の情報基盤
26. 製品Q&Aシステム
27. アウトカムリサーチ・医療技術評価

バイオメディカル・基礎から臨床への開発プロセス

診断・治療

WG9. 知識ベース・NLP

知識ベース / 計算機サーバー

WG10. AI基盤

- 20種以上のプロトタイプAIが完成
- 5種のAIが製品化、その他数PJでも製品化を検討中
- 1件の特許出願

内閣府の第2回日本オープンイノベーション大賞
厚生労働大臣賞の受賞

JDream Expert Finder

研究開発の「困った」を解決
研究パートナーの発見をサポート

約100万人の研究者情報を収録
有望な若手研究者を独自の技術で探検
エビデンスに基づく研究者ナレッジベースからリコメンド

100万人
有望な研究者
3,800万件

**分子動力学計算
特徴自動抽出サポート**

膨大な原子数が含まれる Gromacs, Amber など計算されたトラジェクトリの中から、状態変化を説明する具体的な部位をランク付けして出力するプログラムの提供とサポートを行うサービスです。

本サービスは、2017年から3年間ライフインテリジェンスコンソーシアム (LINC) において開発された技術が基になっています。

解析例 RET kinase 野生体・変異体の長時間 MD 計算の比較

第一線の研究者が経験に基づき時間を掛けて見つけ出した部位と [T. Nakaoku et al., Nat. Commun. 9, 625 (2018)], 第一線の研究者でも気付かなかった重要な部位の両方を自動で見つけることができました。

決定木を用いて自動抽出された部位

- 研究者でも気付かなかった重要な部位 (Gly736)
- 研究者が時間を掛けて見つけ出した部位 (Glu734)

JDream SR

臨床・医薬論文のビッグデータからAIが短時間でエビデンスを抽出

ゲノム医療や医療技術評価 (HTA) 分野の文献調査を効率化する (JDream SR)

期間限定無料トライアル実施中!

12月15日まで無料で「JDream SR」の検索機能を体験いただけます。
任意の検索条件を設定できる無料トライアルに申し込む

医療業界に特化したデータ抽出のしくみを解説しています。
専門データを提供するAI検索を始める資料をダウンロードする

タンパク質リガンド結合領域予測システム

DeepSeeker

DeepSeekerは、タンパク質の立体構造データのみを入力とし、低分子化合物が結合可能な領域 (ポケット) を予測するシステムです。短時間で高精度な予測を実現し、創薬候補の絞り込みや、創薬ターゲットの探索に役立ちます。

タンパク質リガンド活性値予測システム

KASSAY

KASSAYは、タンパク質に低分子化合物が結合している座標データから、その化合物の活性値を予測するシステムです。従来のエネルギーベースの予測手法とは異なる、深層学習を用いた新たな予測手法で、新規化合物の探索やリード化合物の最適化への協力的なツールです。

ひと、くらし、みらいのために
厚生労働省
Ministry of Health, Labour and Welfare

第2回 日本オープンイノベーション大賞
受賞者決定について

京都大学 奥野 恭史 教授らのチームが厚生労働大臣賞を受賞

我が国のオープンイノベーションの推進のため、先導的又は独創的な取組に対して内閣府において表彰を行う、「第2回日本オープンイノベーション大賞」の受賞者が決定しました。

厚生労働大臣賞は、京都大学奥野恭史教授らのチームが取り組む「ライフインテリジェンスコンソーシアム (LINC)」に授与されます。LINCは、ライフ系企業とIT企業の異業種連携を行い、医薬品開発プロセス全域を丸ごとAI化する世界的にも先駆的な取組を実施しており、今後の医薬品開発への貢献度の向上も期待されます。

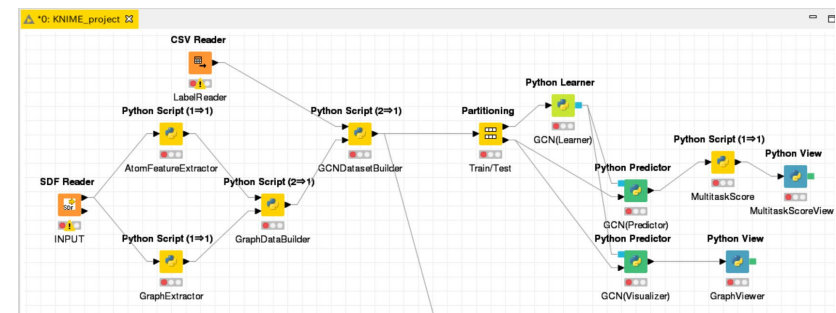
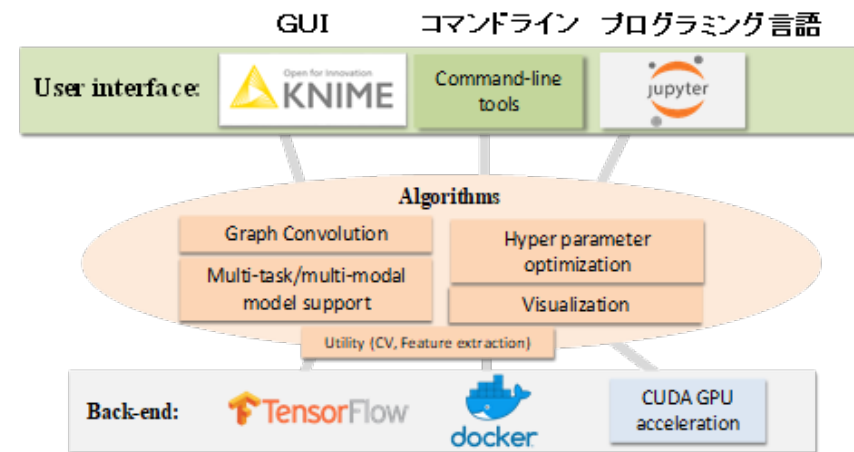
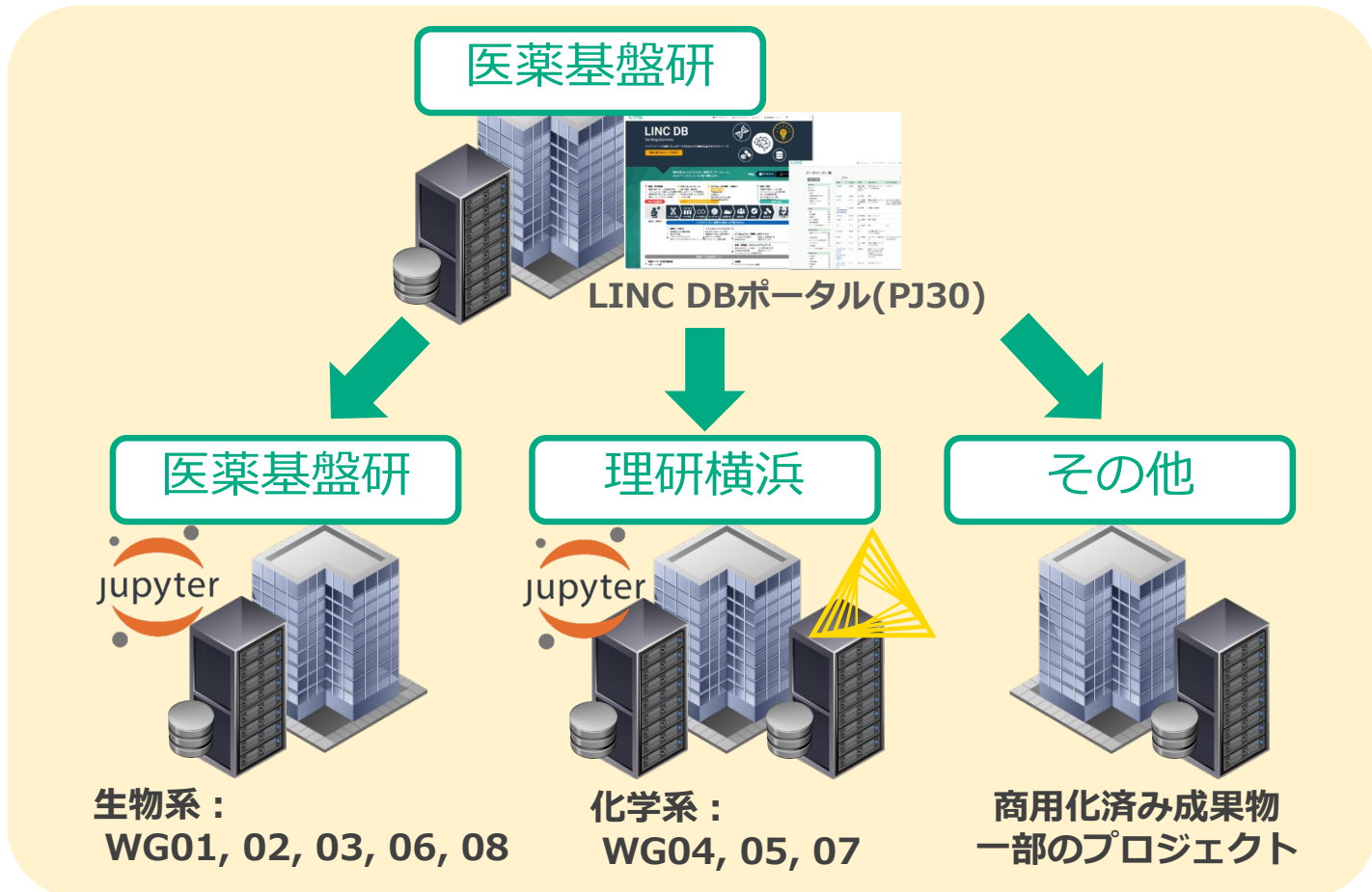
1. 厚生労働大臣賞の受賞者について

医薬品医療機器等関連産業の振興の観点から、特に顕著な取組等が認められる団体として、以下の事例に対して、厚生労働大臣賞の表彰を実施します。受賞した取組・プロジェクトの概要は資料1を御参照ください。

事例名: ライフインテリジェンスコンソーシアム (LINC)

受賞者: 奥野 恭史 (国立大学法人 京都大学大学院医科学研究科 教授)
水口 賢司 (国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 AI健康・医薬研究センター長)
本間 光貴 (国立研究開発法人 理化学研究所 医科学イノベーション推進プログラム 副グループディレクター)
江口 至洋 (ライフ インテリジェンス コンソーシアム/国立研究開発法人理化学研究所 R C H 事務局長/R C H)
志水 隆一 (公益財団法人 都市活力研究所 主席研究員)

第一期LINCで構築した創薬AIプラットフォーム



ログイン

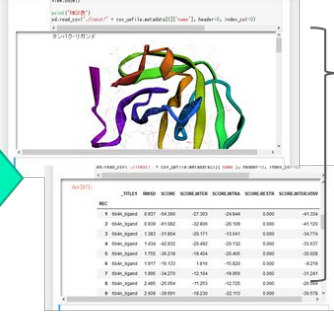
Jupyter Hub
サーバー



Jupyter Notebook

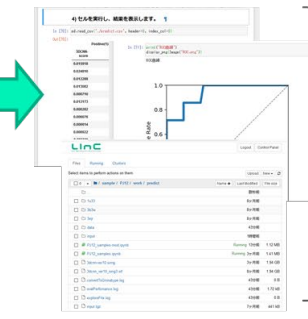
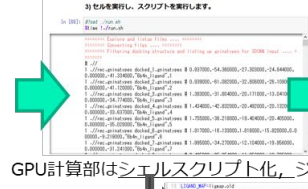
UI表示用コード
(ipywidgets)

入力:
• PDB/SDFファイルetc



入力の可視化:

- 立体構造
- csv表 etc



出力の可視化:

- 図
- csv表 etc

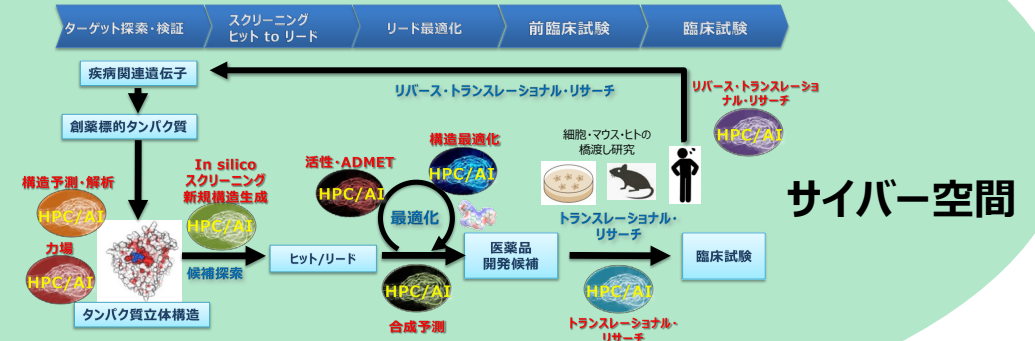
ファイルの管理等

- 入出力
- 計算結果 etc

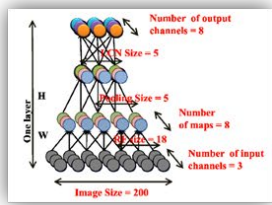
理研R-CCSとLINCが目指すライフサイエンスのSociety 5.0の実現

AI×シミュレーション×実験の統合による富岳創薬DXプラットフォーム

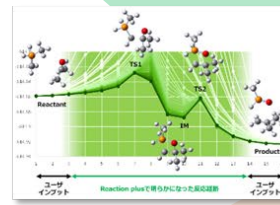
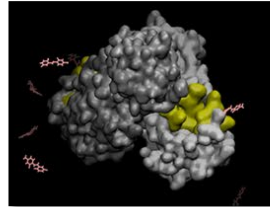
理化学研究所 計算科学研究センター



データサイエンス・AI



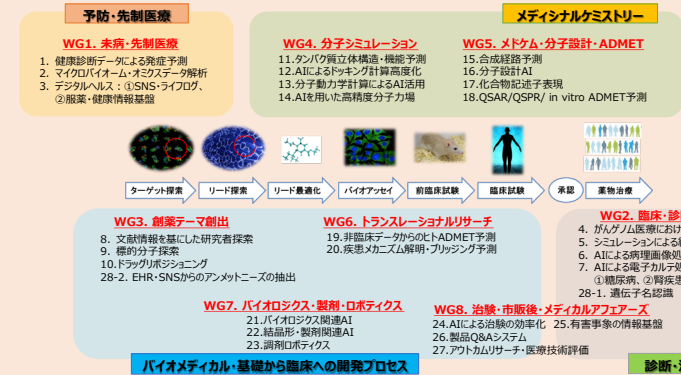
シミュレーション



リアルワールドデータ (実験、臨床、文献)



必要最小限の実データによる誤差補正



フィジカル空間

ライフインテリジェンスコンソーシアム

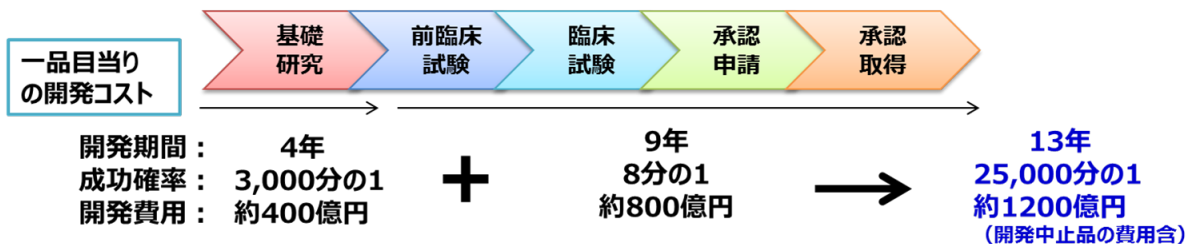
スパコンが生命と経済を守る時代に

スパコンがサイエンスそのものを作る時代に

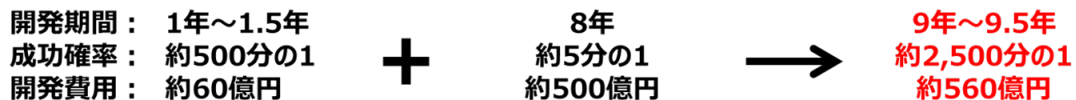
国民の健康・安全保持と医療費削減

開発期間：4年短縮

開発費：業界全体で1.2兆円削減（1品目あたり600億円削減）



スパコン（シミュレーション×AI）がもたらす効果

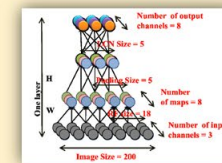


(日本製薬工業協会「DATA BOOK 2016」参考)

第5の科学（統合科学）

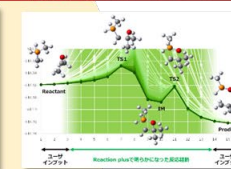
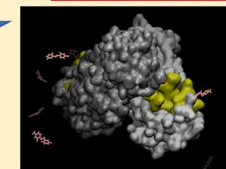


第4の科学（データ科学）



第2の科学（理論科学）

第3の科学（計算科学）



必要最小限の実データによる誤差補正

第1の科学（実験科学）

