

計算生命科学の基礎V

第3編

健康科学・医療・創薬への応用

神戸大学大学院
科学技術イノベーション研究科
森一郎

第3編 について

1. **ノーベル賞と計算生命科学**
2. **健康科学・医療・創薬への応用**
3. **運営連絡事項等**

2018年 ノーベル賞発表スケジュール

THE NOBEL PRIZE ANNOUNCEMENTS 1-8 OCTOBER 2018

<http://www.nobelprize.org/>

Physiology or Medicine - Monday 1 October, 11:30 a.m. ~

Physics - Tuesday 2 October, 11:45 a.m. ~

Chemistry - Wednesday 3 October, 11:45 a.m. ~

Economic Sciences - Monday 8 October, 11:45 a.m. ~

2018年ノーベル医学生理学賞 がん免疫療法開発 (PD-1) 本庶佑先生



本庶佑

京都大学 特別教授

神戸医療産業都市推進機構 理事長

免疫細胞の表面にあるタンパク質「**PD1**」を発見し、その機能を解明。これをもとに、がんを攻撃する薬ができることも発見。

米テキサス大のジェームズ・アリソン教授 (**CTLA-4**の発見)との受賞

抗PD-1抗体の仕組み

<https://www.nippon.com/ja/column/g00268/>

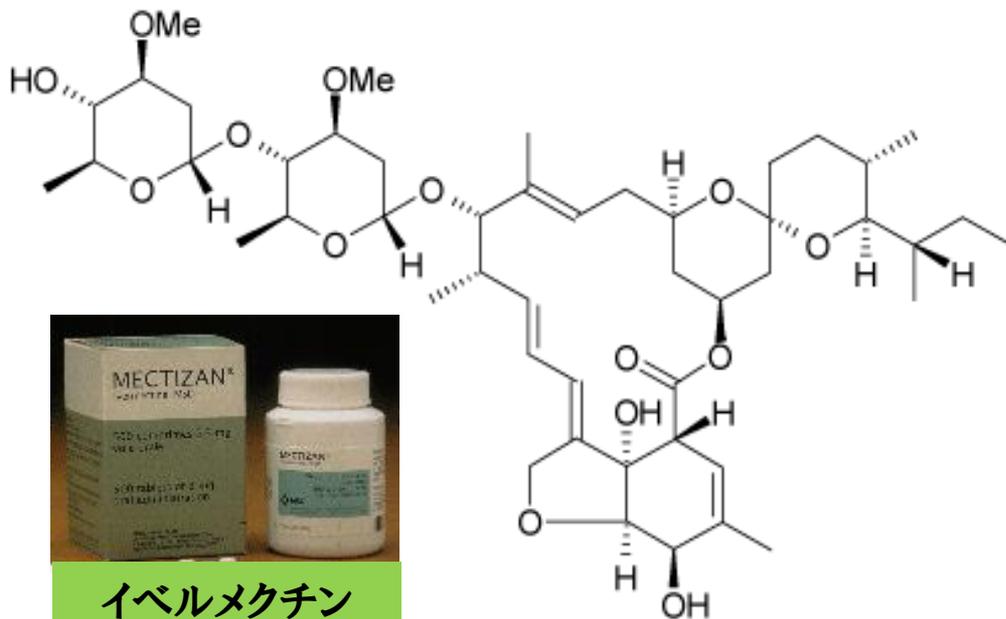
2015年ノーベル医学生理学賞 イベルメクチン(河川盲目症治療薬) 大村智先生



研究の過程で、抗生物質生産菌放線菌
S. avemectinius の**全ゲノムの情報解析**
から、この放線菌が avermectin の他に 37 種
の有機化合物を作る遺伝子を持つことを明らか
にしています。 avermectin → ivermectin

Complete genome sequence and comparative analysis of the industrial microorganism *Streptomyces avermitilis*. Ikeda H1, Ishikawa J, Hanamoto A, Shinose M, Kikuchi H, Shiba T, Sakaki Y, Hattori M, Omura S. Nat Biotechnol. 2003 May;21 (5):526-31. Epub 2003 Apr 14.

大村智
北里大学特別荣誉教授



世界保健機関はメルク社の協力を
を得て、アフリカなど寄生虫病に
苦しむ地域にイベルメクチンを20
12年までに延べ**10億**人以上
に無償提供された。

オートファジー研究 大隅良典先生



大隅良典
東京工業大学名誉教授

酵母の観察による実験

Bioinformaticsを活用して15の関連遺伝子を発見

- Autophagy: 自食とも呼ばれる細胞内の一部を分解してリサイクルする仕組み
- プログラム細胞死、神経疾患、細胞のがん化制御、感染症にも関与

Autophagyは様々な生理現象に深く関わる

- 1) 発生と細胞分化
- 2) 神経変性疾患
- 3) がん
- 4) 細菌やウイルス感染
- 5) 飢餓などのストレス

2013年のノーベル化学賞は計算生命科学に

The Nobel Prize in Chemistry 2013



Photo: A. Mahmoud
Martin Karplus
Prize share: 1/3



Photo: A. Mahmoud
Michael Levitt
Prize share: 1/3

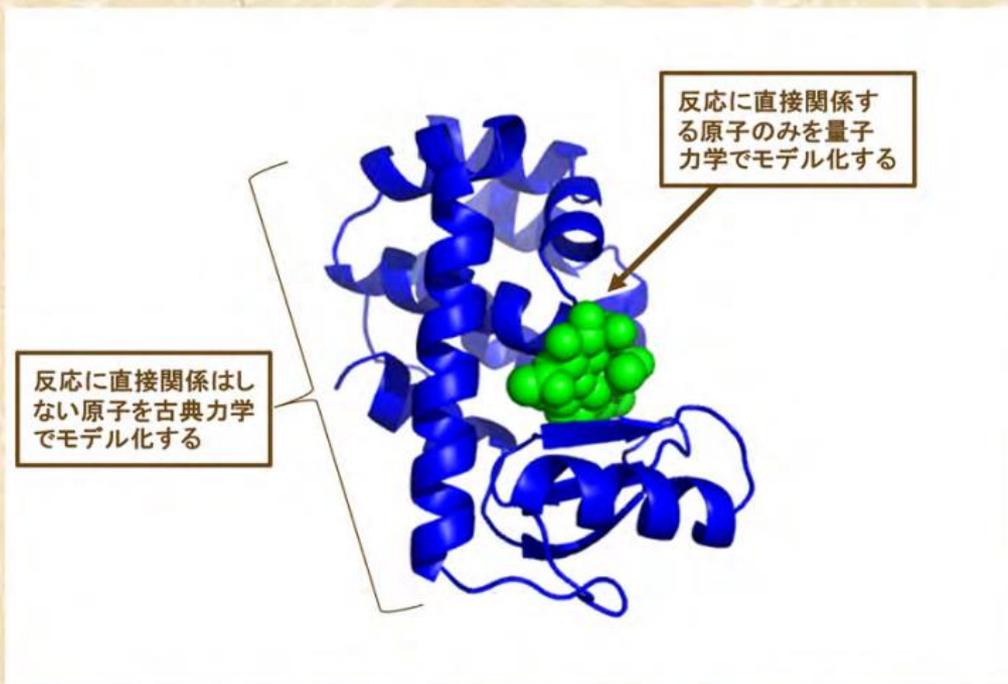


Photo: A. Mahmoud
Arieh Warshel
Prize share: 1/3

The Nobel Prize in Chemistry 2013 was awarded jointly to Martin Karplus, Michael Levitt and Arieh Warshel *"for the development of multiscale models for complex chemical systems"*.

2013年のノーベル化学賞は計算生命科学に

古典力学と量子力学を統合した研究
「複雑な化学システムのためのマルチスケール・モデル」



PDB:148Lを用いて作成した。

29

イメージ図：青色は酵素で、緑色は酵素反応の基質だとします。「複雑な化学システムのためのマルチスケール・モデル」では、反応に直接関係する原子（複数の原子からなりますがそれほど多くはありません）のみを量子力学でモデル化し、「反応に直接関係はしない原子を古典力学でモデル化する」という意味でマルチスケール化して酵素反応の解析を可能としたのです。

第3編 健康科学・医療・創薬への応用

12.12 医薬品業界における**データサイエンティスト**

都地 昭夫(塩野義製薬株式会社 デジタルインテリジェンス部)

北西 由武(塩野義製薬株式会社 解析センター)

12.19 さまざまな**生命科学データ**の接続で見える新たな知見

由良 敬(お茶の水女子大学 シミュレーション科学・生命情報学教育研究センター / 早稲田大学先進理工学部生命医科学科)

1.9 シミュレーションと**AI**の融合による創薬

本間 光貴(理化学研究所 生命機能科学研究センター 制御分子設計研究チーム)

1.16 **ビッグデータ**を活用した健康科学への挑戦

國澤 純(医薬基盤・健康・栄養研究所 ワクチンマテリアルプロジェクト&腸内環境システムプロジェクト)

1.23 **脳情報**の可視化とその応用

西田 知史(情報通信研究機構 脳情報通信融合研究センター)

12.12 医薬品業界におけるデータサイエンティスト

12.19 さまざまな生命科学データの接続で見える新たな知見

1.16 ビッグデータを活用した健康科学への挑戦

ヘルスケアビジネスの変容

- ◆ IoTの導入による分析可能なヘルスケアデータの増大、データ活用・共有体制の整備
- ◆ 異業種プレイヤー参入によるヘルスケアビジネスのボーダーレス化



創薬ビジネスでの主要課題

- ◆ 如何に必要なデータを高品質で集積するかが鍵
- ◆ 創薬開発においては対象となる患者層の特定を オミックス情報、医療情報、患者の日常情報などをもとに精密に行う必要あり。

12.12 医薬品業界におけるデータサイエンティスト

◆ 需要増すデータサイエンティスト **人材育成 海外に遅れ**

2018/6/27[日本経済新聞より抜粋]

- ✓ 様々なビッグデータを解析して特徴やパターンを見だし、新製品の開発やサービスの改善などに役立てるのが**データサイエンティスト**。
- ✓ IT人材は30年には41万～79万人ほど足りなくなると試算。(経産省)
- ✓ 文部科学省は16年、**全国6つの国立大**をデータサイエンスの人材育成の拠点校として選定。専門能力の向上に加えて、**各分野の枠を超えた教育強化**に必要な実施体制の整備。

◆ データ人材育てる**大学院、2年前倒し**で **滋賀大 来年4月開設**

2018/8/30[日本経済新聞より抜粋]

データサイエンティストに求められるスキルセット

情報処理、人工知能、統計学などの情報科学系の知識を理解し、使う力

(研究)
ビジネス

business problem solving

課題背景を理解したうえで、ビジネス課題を整理し、解決する力

データ
サイエンス
data science

データ
エンジニアリング
data engineering

データサイエンスを意味のある形で使えるように、実装、運用する力

大手外資企業 データサイエンティスト育成の取り組み

1. **スーパー**・データサイエンティスト??

- ① データサイエンス力
- ② データエンジニアリング力
- ③ ビジネス力(ニーズ・事業展開)

⇒ **チーム**・データサイエンティスト

2. 人材育成・確保

- ① 社内教育
- ② インターン受け入れ(新規雇用)
- ③ 外部からの中途雇用 → **企業文化変革への対応**

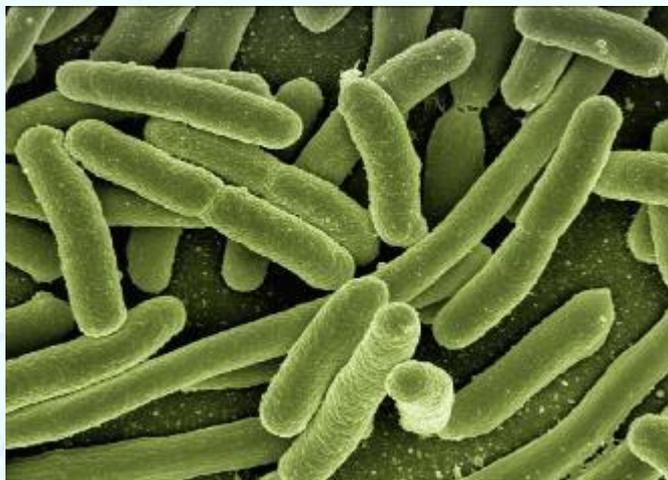
→DS関連の人材育成のニーズ増大

1.16 ビッグデータを活用した健康科学への挑戦

マイクロバイオーーム

人の常在細菌

100兆個以上



人体の細胞数

約**37兆**個

口腔： 100億個

胃： 1万個

小腸： 1兆個

大腸： 100兆個

泌尿器・生殖器 1兆個

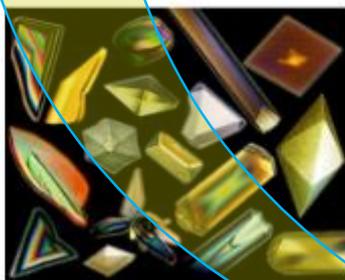
皮膚： 1兆個

1.9 シミュレーションとAIの融合による創薬

Molecular / Structural Biologist

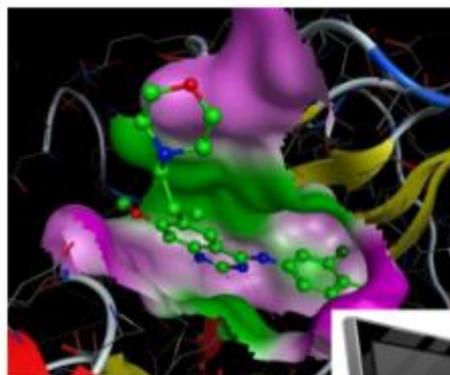


標的タンパク質発現

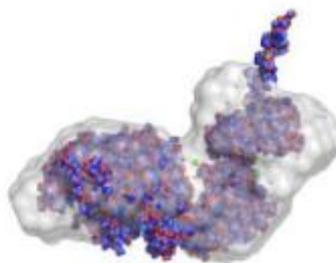


単結晶構造解析

Computational Chemist



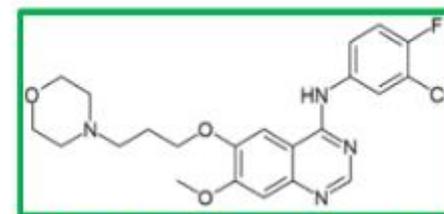
構造最適化



NMR / 小角散乱



Medicinal Chemist



候補化合物・医薬品

バーチャルスクリーニング
ドッキングスタディ

ATOH	3	M	GSV	A	1	44.0940	51.0334	101.2884	0.91	27.20
ATOH	2	CA	GSV	A	1	45.0440	50.2240	100.2850	0.01	26.00
ATOH	3	O	GSV	A	1	46.0940	49.2240	101.2850	0.01	26.00
ATOH	4	M	GSV	A	1	46.0940	50.2240	101.2850	0.01	26.00
ATOH	5	M	GSV	A	1	47.1440	49.2240	100.2850	3.00	26.00
ATOH	6	CA	GSV	A	1	48.1940	48.2240	101.2850	1.00	26.00
ATOH	7	O	GSV	A	1	49.2440	47.2240	100.2850	1.00	26.00
ATOH	8	O	GSV	A	1	50.2940	46.2240	101.2850	1.00	26.00
ATOH	9	CA	GSV	A	1	51.3440	45.2240	100.2850	1.00	26.00
ATOH	10	GSV	GSV	A	1	52.3940	44.2240	101.2850	1.00	26.00
ATOH	11	M	GSV	A	1	53.4440	43.2240	100.2850	1.00	26.00
ATOH	12	CA	GSV	A	1	54.4940	42.2240	101.2850	1.00	26.00
ATOH	13	O	GSV	A	1	55.5440	41.2240	100.2850	1.00	26.00
ATOH	14	M	GSV	A	1	56.5940	40.2240	101.2850	1.00	26.00
ATOH	15	CA	GSV	A	1	57.6440	39.2240	100.2850	1.00	26.00
ATOH	16	O	GSV	A	1	58.6940	38.2240	101.2850	1.00	26.00
ATOH	17	M	GSV	A	1	59.7440	37.2240	100.2850	1.00	26.00
ATOH	18	CA	GSV	A	1	60.7940	36.2240	101.2850	1.00	26.00
ATOH	19	O	GSV	A	1	61.8440	35.2240	100.2850	1.00	26.00
ATOH	20	M	GSV	A	1	62.8940	34.2240	101.2850	1.00	26.00

構造・活性
データ

SBDD: 標的タンパク質発現～構造解析・デザイン～候補化合物合成

異分野におけるデータ精度のスケール感覚

～製薬企業での個人的経験～

■ Biologist

バケツ一杯



■ Medicinal Chemist

耳かき一杯



■ Computational Chemist

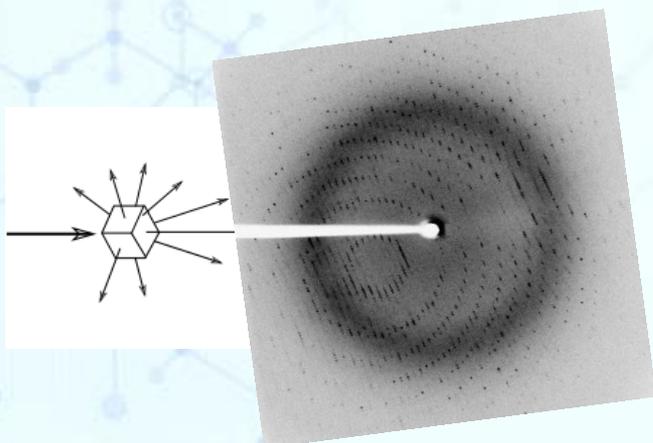
??

モデル → 化合物デザイン



① タンパク質結晶化

② SPring-8
高輝度放射光施設



③ 単結晶X線回折像



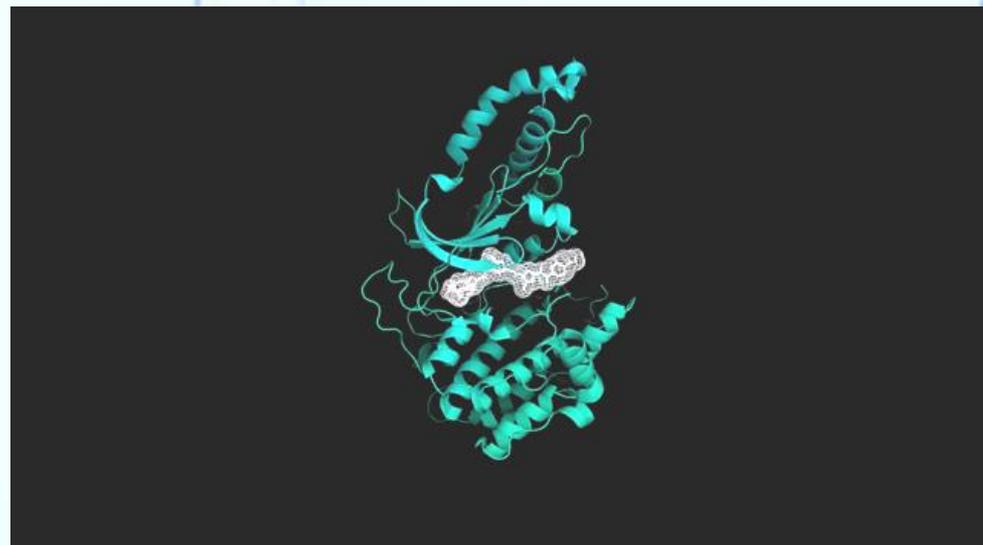
AtomNet: A Deep Convolutional Neural Network for Bioactivity Prediction in Structure-based Drug Discovery



AIで創薬プロセスを改善するAtomwiseが、シリーズAで**4500万ドル**を調達（2018年3月）
構造ベースの薬物設計に**深層ニューラルネット**を使用する方法

March 7, 2018

“Atomwise was the first startup to commercialize deep neural networks for drug discovery in 2012,” said Dr. Abraham Heifets, Co-founder and CEO of Atomwise. “It seemed to many like science fiction then, but now in 2018, Atomwise has the commercial traction with a host of customers to demonstrate our leadership in AI for drug discovery.”



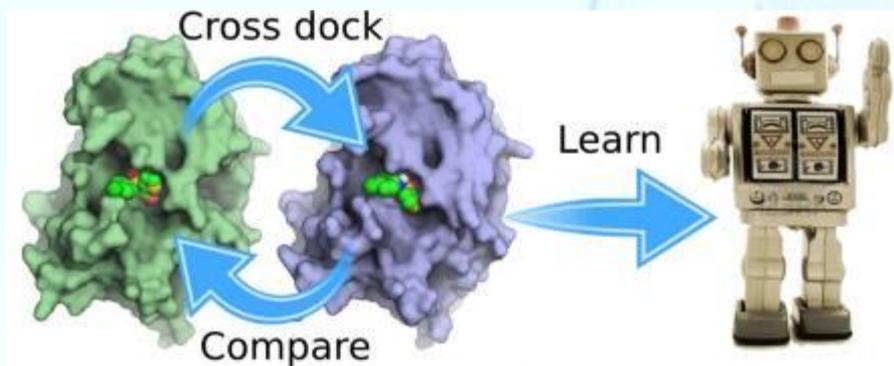
Virtual screening of a kinase with AtomNet technology

https://www.youtube.com/watch?v=kojGFv_X9fs&feature=youtu.beSteph_Rosenbloom

AIで創薬プロセスを改善

Smina:

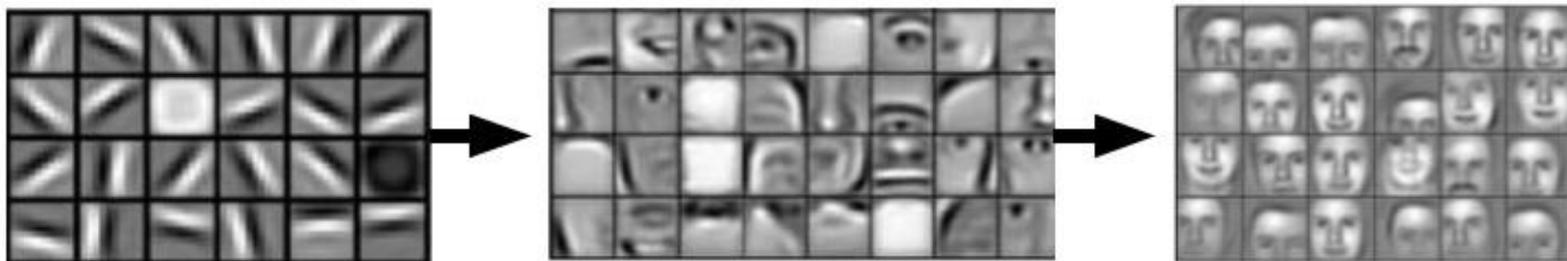
A deep machine learning



AtomNet:

A deep convolutional neural network learning

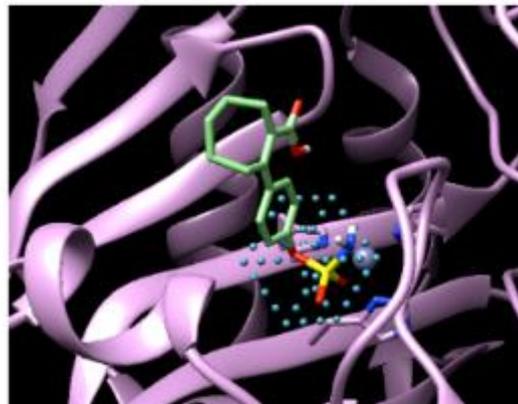
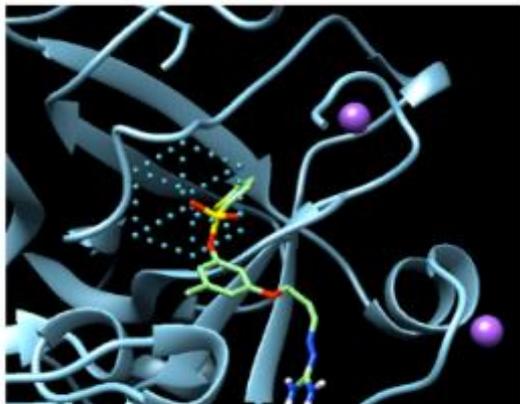
Source: Deep Learning and Applications in Neural Network



AtomNet vs Smina

		AUC	> 0.5	> 0.6	> 0.7	> 0.8	> 0.9
50 targets	ChEMBL-20 PMD	AtomNet	49	44	36	24	10
		Smina	38	10	4	1	0
DUDE-30		AtomNet	30	29	27	22	14
		Smina	29	25	14	5	1
DUDE-102		AtomNet	102	101	99	88	59
		Smina	96	84	53	17	1
ChEMBL-20 inactives		AtomNet	149	136	105	45	10
		Smina	129	81	31	4	0

Table 2: The number of targets on which AtomNet and Smina exceed given AUC thresholds. For example, on the ChEMBL-20 PMD set, AtomNet achieves an AUC of 0.8 or better for 24 targets (out of 50 possible targets). ChEMBL-20 PMD contains 50 targets, DUDE-30 contains 30 targets, DUDE-102 contains 102 targets, and ChEMBL-20 inactives contains 149 targets.



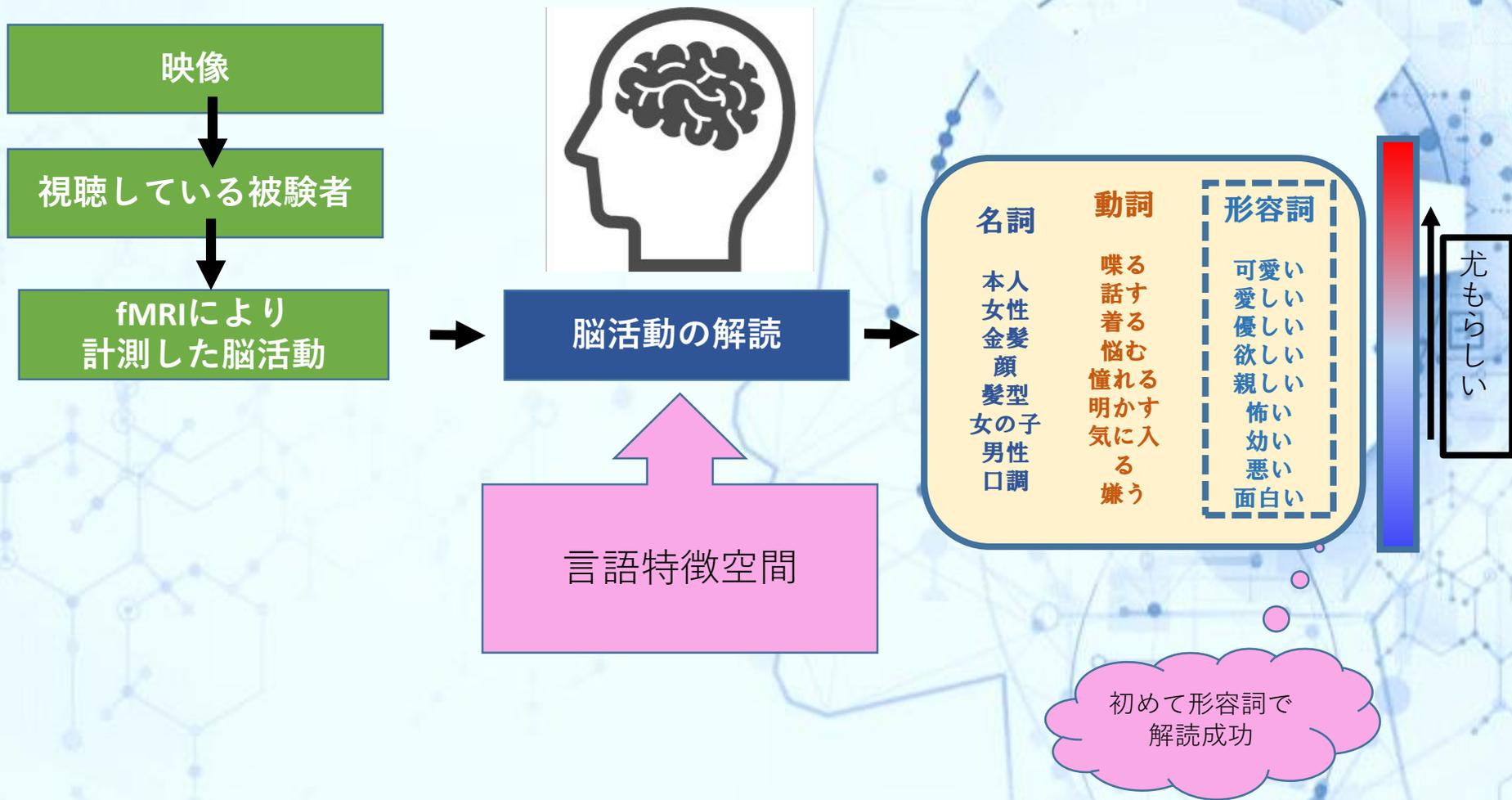
Sulfonyl/sulfonamide detection with autonomously trained convolutional filters.

AtomNet: A Deep Convolutional Neural Network for Bioactivity Prediction in Structure-based Drug Discovery

Izhar Wallach, Michael Dzamba, Abraham Heifets
arXiv:1510.02855 [cs.LG]

1.23 脳情報の可視化とその応用

国立研究開発法人情報通信研究機構 (NICT)



参考資料 「情報科学技術のインパクト」の動向

「生命科学研究への情報科学技術のインパクト」 ーゲノム総合科学、システム生物学、情報科学技術ー

平成 28 年 3 月

八尾 徹

理化学研究所 客員研究員

兼 慶応義塾大学 SFC 研究所上席所員

ライフサイエンス振興財団の依頼により、著者が長年担当してきていたゲノム・遺伝子・タンパク質を起点とする「生命情報科学」の動向を中心に、歴史的・国際的な視点からまとめた報告書(64ページ)。

(私見:情報=計算 に読み替え)

デジタル X バイオ ⇒ バイオエコノミー

バイオ×デジタルによる新たな経済社会 (バイオエコノミー) に向けて

平成29年10月11日

経済産業省
生物化学産業課

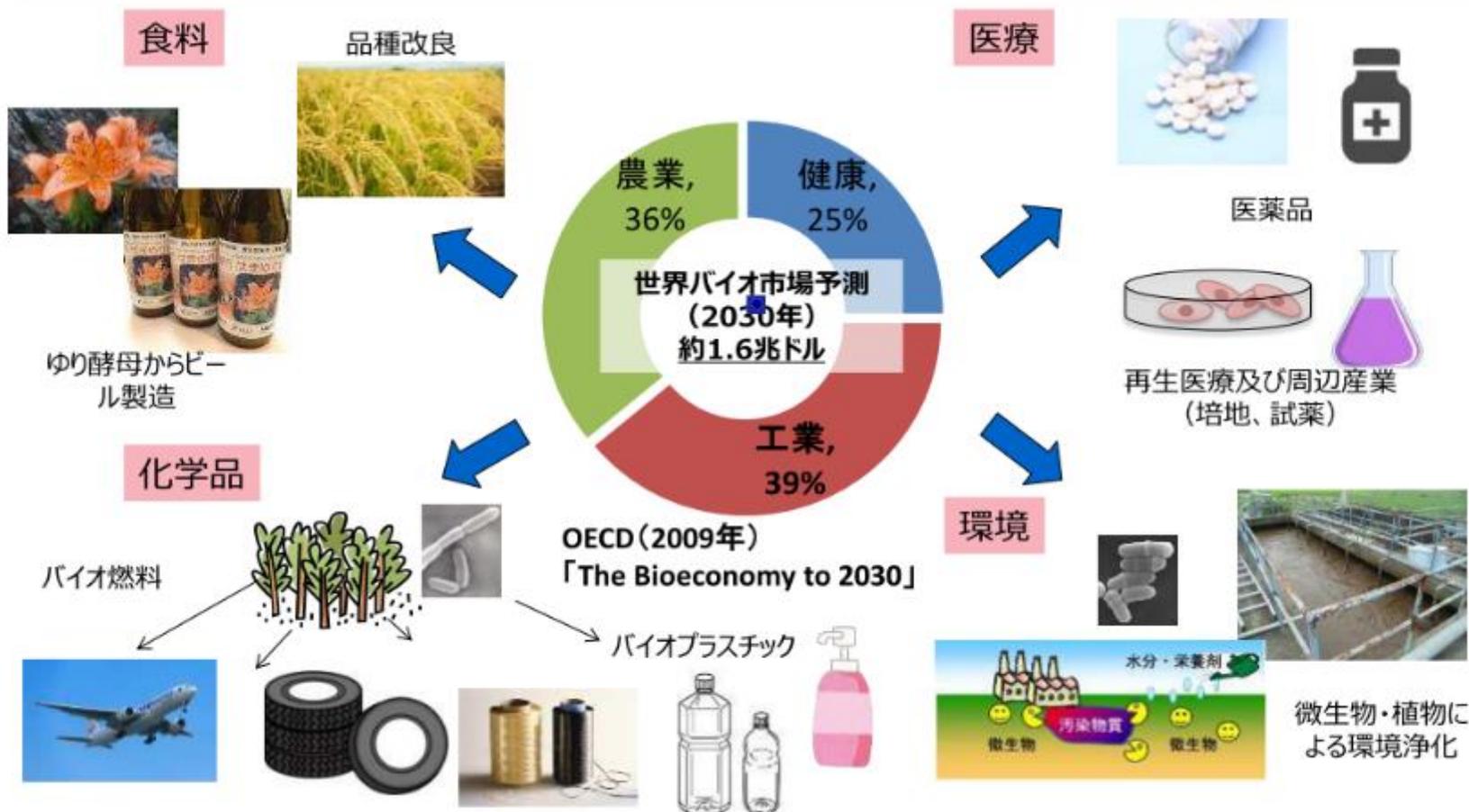
抜粋版

<http://www.nedo.go.jp/content/100870410.pdf>

デジタル X バイオ ⇒ バイオエコノミー

バイオテクノロジーに対する期待

- **バイオエコノミー (Bioeconomy)** という概念が国際的に提唱。OECDは、2030年のバイオ市場はGDPの2.7% (約200兆円) に成長、うち約4割を工業分野が占めると予測。



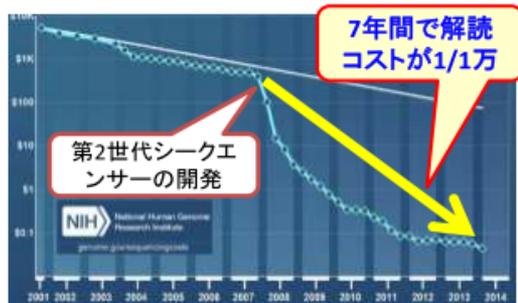
デジタル X バイオ ⇒ バイオエコノミー

急速に進むバイオ×デジタルの融合

- 生物機能のデータ化が急速に進展。
- **バイオ×デジタル**の融合により、**生命現象を理解し、生物機能を最大限活用**をすることが可能に。

ゲノム解読コストの低減・短時間化

解読コストが7年前の1/1万
(※ヒトゲノム計画時(1990年)と比して1/百万以下)

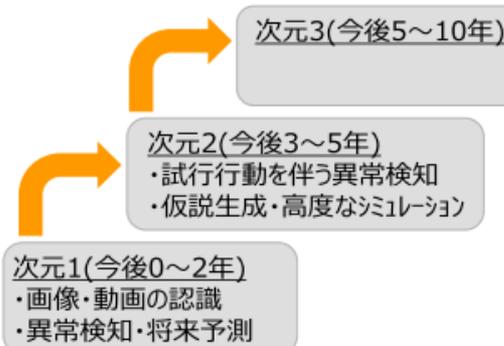


(cf.) 1990年 (ヒトゲノム計画時) 30億ドル 13年 → 現在 1000ドル、1日

全ての生物情報を安価にデジタル化

IT/AI技術の進化

ディープラーニング等によりAI技術が非連続に発展



AIによりゲノム配列と生物機能の関係解明が進みデザイン可能に

ゲノム編集技術の登場

デザイン通りに生物機能を合成する技術が登場

2013年初めにゲノム編集技術(クリスパーキャス: **CRISPR/Cas**)が登場。



→固有の特性を人工的に付加した生物の作製が可能に

狙った生物機能の発現が可能に

産業界・アカデミアがにわかに注目

“Bio is the new digital” (バイオこそ、デジタルの次の革新的技術)

(MIT Media Lab founder Nicholas Negroponte)

—デジタル技術と同様、様々な異分野とconnectする次世代の基盤的革新技術に成長する可能性—

デジタル X バイオ ⇒ バイオエコノミー

バイオ×デジタルが導くバイオエコノミー

- バイオとデジタルの融合による**生命現象理解と生物機能活用**を通じ、①**健康・未病社会**、②**炭素循環社会**、③**革新的新素材による成長社会**を実現できる可能性がある。
- スマートセルは、創薬基盤や再生医療用途などの**医療・ヘルスケア産業**のみならず、**ものづくり産業や食品産業**など幅広い産業と融合、様々な**Connected Industries**を創出する可能性。

①健康・未病社会

食品の健康増進・疾病予防機能を解析、「未病社会」や生体親和性の高い**健康・快適社会**を実現できる可能性

産総研アレルギーフリー卵

バイオ×食品



アレルギー物質を産出する遺伝子を除去、アレルギー低減卵を実現

腸内マイクロバイーム（微生物相）の制御に向けた創薬（武田など）

マイクロバイームが様々な疾患や体質に関係。その制御に向けた創薬が進展中。



バイオ×腸内環境制御

②炭素循環社会 (Circular Economy)

生物の物質生産機能を解析・強化、化石資源に頼らない「**炭素循環型社会**」を実現できる可能性

バイオ×素材

カネカ「PHBH」（バイオプラスチック）
生分解性バイオプラスチックをスマートセル生産。



三菱ケミカル「DURABIO」（バイオ素材）

車体外装部品等に使用。光沢や発色、低変色などに優位性。

バイオ×自動車



③革新的新素材による成長社会

生物材料の持つ機能を利用した新規素材開発による「**革新的新素材による成長社会**」を実現できる可能性

スパイバー社人工クモの糸

バイオ×衣料

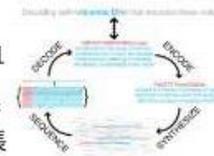


鋼鉄の340倍の強靱性、ナイロンを上回る伸縮性。THE NORTH FACEのパーカーに使用・販売予定。

バイオ×情報保管

マイクロソフト社DNAストレージ

DNA配列にデータを埋め込み長期保管用ストレージとして活用。1 mm³に1 exabyte (10万Tb、フラッシュメモリの1000万倍以上)、500年以上の長期保管が可能。3年以内に実用化予定。



※使用した画像は各社HP等より引用

デジタル X バイオ ⇒ バイオエコノミー

バイオによるイノベーションの推進と 社会貢献に向けて ～バイオ戦略への提言～

2018年2月
日本バイオ産業人会議



国連の持続可能な開発目標(SDGs)の17目標のうち、バイオが貢献すべき課題にレ印をつけた。①貧困、②飢餓、③健康・福祉、④水、⑤エネルギー、⑥産業と技術革新、⑦経済成長、⑧まちづくり、⑨つくる責任使う責任、⑩気候変動、⑪海の豊かさ、⑫陸の豊かさ、⑬パートナーシップなど10項目以上はバイオが貢献すべき課題である。

eラーニングアーカイブ (2017年度講義ビデオ)

理化学研究所 計算科学研究センター

計算生命科学の基礎 (2017)



- | | | | |
|------------|----|------|--|
| 2018.01.17 | 動画 | レベル2 | 計算生命科学の基礎IV インフォーマティクスとシミュレーションを融合したインシリコスクリーニングと最適化設計 |
| 2017.12.06 | 動画 | レベル2 | 計算生命科学の基礎IV 分子モデリングおよびシミュレーションを活用したインシリコ創薬支援 |
| 2017.11.29 | 動画 | レベル2 | 計算生命科学の基礎IV 生命系の分子動力学シミュレーション |
| 2017.11.22 | 動画 | レベル2 | 計算生命科学の基礎IV QM/MM法を用いたタンパク質の機能解析 |
| 2017.11.15 | 動画 | レベル2 | 計算生命科学の基礎IV フラグメント分子軌道法に基づく創薬分子設計の現実と課題 |
| 2017.10.25 | 動画 | レベル2 | 計算生命科学の基礎IV 電子顕微鏡解析 |
| 2017.10.18 | 動画 | レベル2 | 計算生命科学の基礎IV ゲノミクスからの構造インフォーマティクス |
| 2017.10.04 | 動画 | レベル2 | 計算生命科学の基礎IV 計算生命科学の概要 |

アーカイブなら
いつでもどこでも
学習可能です。



計算生命科学の基礎V

計算科学・データサイエンスと生命科学の融合 基礎から医療・創薬への応用まで

第1編 ゲノムから分子構造までの計算生命科学の基礎と実践

第2編 構造生命科学のための分子シミュレーション

第3編 健康科学・医療・創薬への応用

企画・コーディネート担当

白井 剛 (長浜バイオ大学)

江口至洋 (神戸大学)

田中 成典 (神戸大学大学院)

森 一郎 (神戸大学大学院)

鶴田 宏樹 (神戸大学)

渡邊 博文 (神戸大学)

講義配信担当

鈴木洋介 (神戸大学)

八木 学 (理化学研究所)

講義運営担当

白井英之 (神戸大学)

横川三津夫 (神戸大学)

石野麻由子 (神戸大学)

土井 陽子 (理化学研究所)

神戸大学 計算科学教育センター



計算科学と生命科学の融合
基礎から応用・創薬・人工知能への応用まで

計算生命科学の基礎IV

はじめに～計算生命科学の概要

魏田 宏樹

神戸大学 准教授
 学術・産業イノベーション創造本部
 社会実装サイエンス部門 構造科学分子連携推進室 室長
 工学研究科 連携/産業社会創造研究室 副室長
 計算科学センター 副センター長
 先端融合研究課 未来世帯都市学研究ユニット
 数値データサイエンスセンター 産学連携・地域連携部門(担当)
 理化学研究所Spring 8 客員研究員

[遠隔インタラクティブ講義]

計算科学・データサイエンスと生命科学の融合
基礎から医療・創薬への応用まで

計算生命科学の基礎V

2018 2019
10.3 水 → 1.23 水

毎週水曜日 [全15回] 17:00-18:30