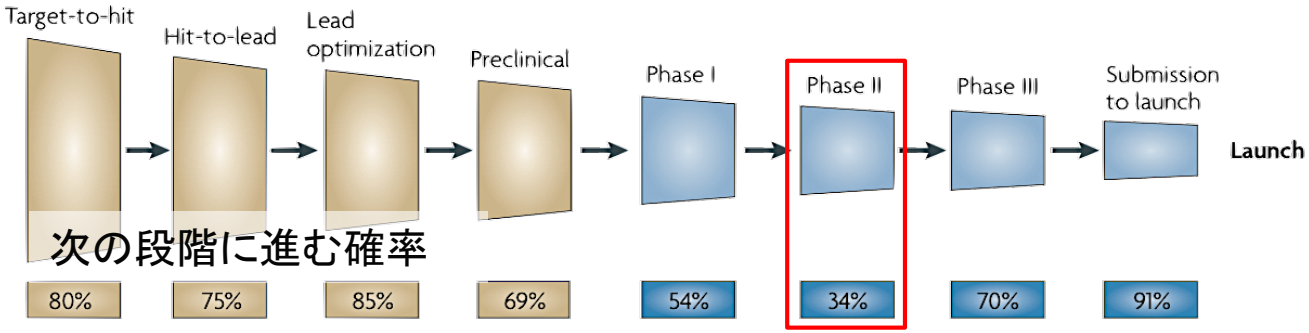
創薬デザイン研究センター
Center for Drug Design Research(CDDR)

インシリコ創薬支援プロジェクト

創薬におけるインフォマティクスの役割

臨床試験開始後の開発中止が創薬の大きな課題になっている

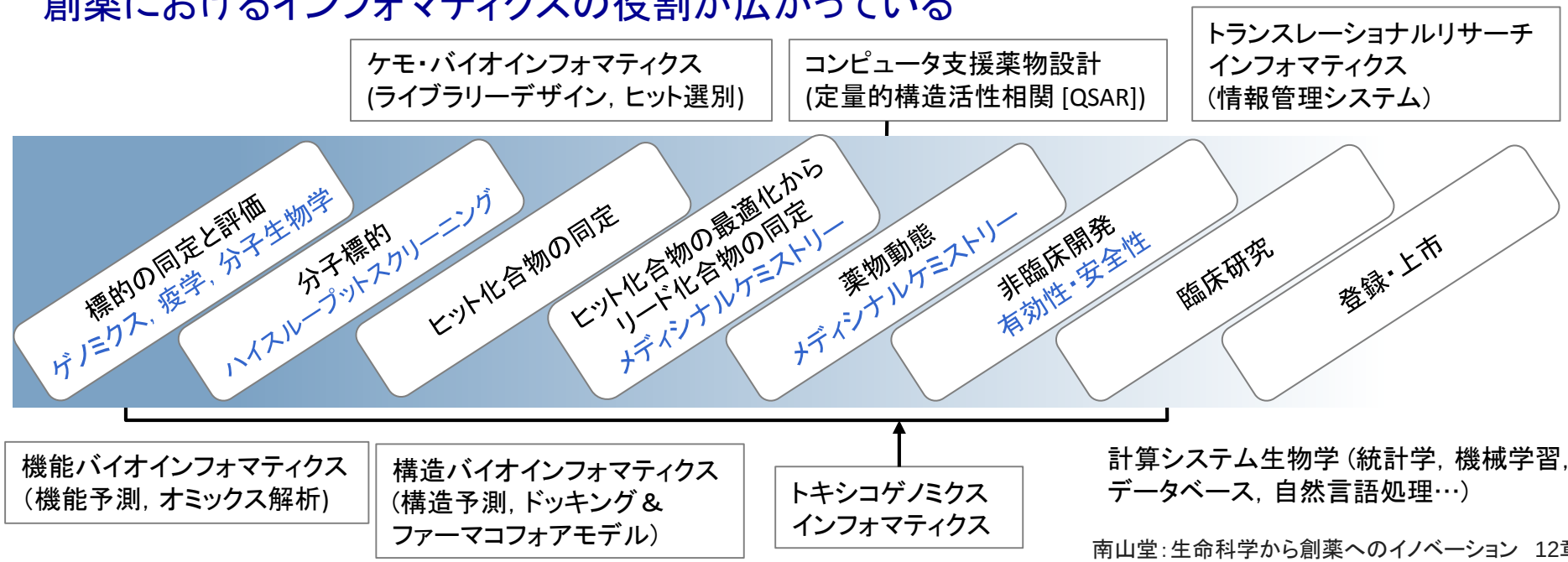


Nature Reviews Drug Discovery 9, 203-214 (2010)

（理由）
- In vitroターゲットアッセイと in vivoアッセイ結果の低い相関
- 動物モデルからヒトへの外挿の難しさ

創薬研究初期に、インシリコで薬効・動態・毒性を予測することで、医薬品候補の効率的な選定・設計ができないか？

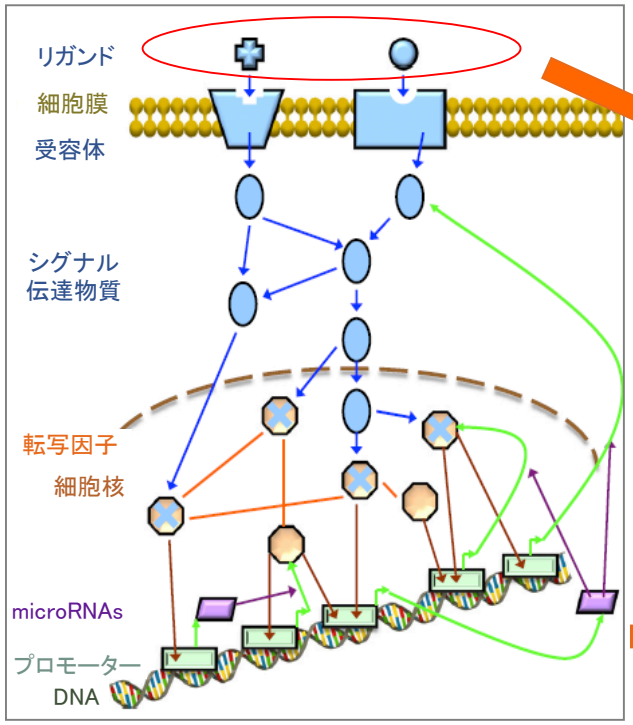
創薬におけるインフォマティクスの役割が広がっている



南山堂：生命科学から創薬へのイノベーション　12章

プロジェクトの目的

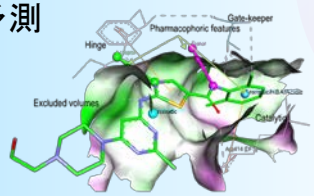
コンピュータ解析により、疾患に関わる多数の生体分子やその反応を「機能を生み出す一つのシステム」として理解し、それに基づく医薬品のデザインを目指しています。



新技術の開発と改良

分子認識

タンパク質構造
タンパク質 – タンパク質間
タンパク質 – 化合物相互作用
などの予測



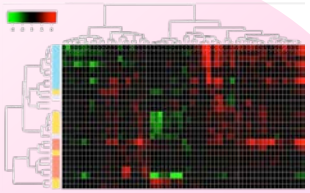
生体応答

（薬効・毒性）

バイオマーカー探索
安全性予測 など
（遺伝子発現など各種実験データの統合的利用）

TargetMine
データウェアハウス

予測とデータ解析

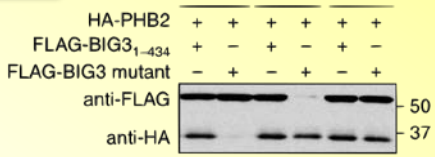


応用と支援

仮説の提示

実験による検証

検証結果のフィードバック



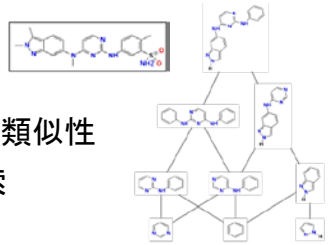
創薬支援ネットワーク・所内外との共同研究

- 分子認識と生体応答についての研究を統合的に実行できる技術と実績が他所にない優位性
- 実験との緊密な連携に基づく仮説-検証サイクルを確立している。

分子認識に関する研究実例 ①

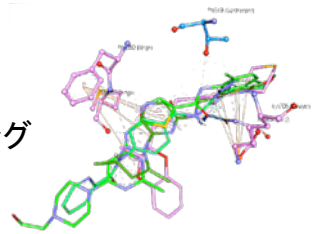
高速かつ高信頼性の化合物探索・デザイン技術の開発

リガンドベース



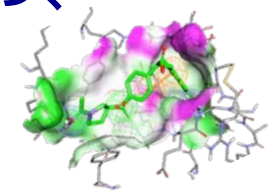
既知の活性化合物の化学的類似性
に基づいてデータベース検索

構造ベース



標的とする結合部位へのドッキング
評価に基づいて親和性を調べる

リガンドと構造に基づく ファーマコフォア



標的によるリガンドの分子
認識に必要な分子の特徴

WGCNA

(Weighted Correlation Network Analysis)

ネットワークベースのクラスタリング
手法による類似化合物のクラスタリング

ハイブリッドアプローチの構築

In silico スクリーニングコンテスト

Wetなキナーゼアッセイで活性が
認められる化合物を同定
2014年7月18日

日経バイオテク ONLINE

参加グループ中で唯一、新規
骨格の活性化合物を2つ同定

- IT企業との共同研究 ⇨ 高速化、自動化、プロダクト化
- コミュニティーベンチマークや様々な共同研究を通じて
  検証 と システムの最適化

コンピュータ解析による高活性・高親和性の
化合物スクリーニング と 医薬品デザイン

分子認識に関する研究実例 ②

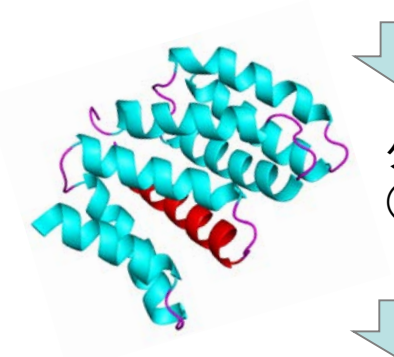
タンパク質の構造と結合部位予測に基づき、新規エストロゲン受容体（ER）活性化制御分子の機能を制御するペプチドを設計

BIG3　乳癌特異的に発現亢進を認める新規のER活性化制御分子

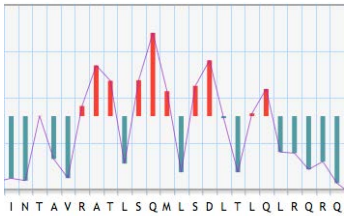
結合

PHB2　既知ER活性抑制因子

詳細な制御機構不明で創薬戦略が立てられない。



タンパク質立体構造予測（FUGUE）



結合部位予測（PSIVER）

```
BIG3     :  HQRSINTAVR ATLSQMLSDL TLQLRQRQEN
PSIVER   :  ------++-+ ++-+++-+++ -++-------
```

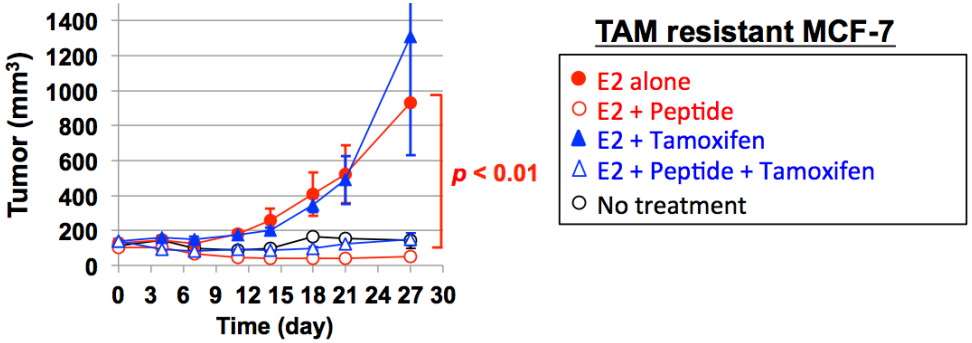
BIG3

設計ペプチド

PHB2

結合阻害による乳癌細胞増殖の抑制を示した（*in vitro*と*in vivo*の実験）

Yoshimaru et al., Nat Commun (2013)



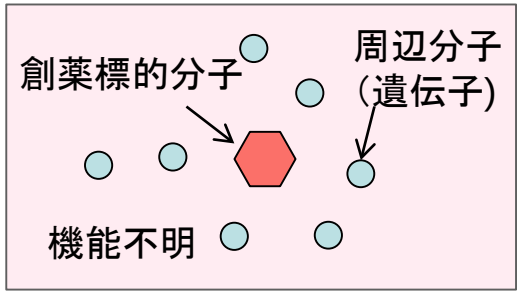
（徳島大学 疾患プロテオムゲノム研究センター　片桐豊雅教授よりご提供）

既存抗癌剤の Tamoxifen に耐性のある腫瘍に対しても効果があることが示されました。

生体応答の理解に関する研究実例 ①

創薬ターゲットの絞り込みを支援する統合データウェアハウス

マイクロアレイ解析による周辺分子の同定



新手法

アップロード

従来法

発現量等による単純な選抜

有効な創薬戦略が策定できないために、創薬標的として取り残されている周辺分子(遺伝子)は多くある。

TargetMine
データウェアハウス

ウェッブは利用制限なし
営利目的のインハウス利用は製品版

相互作用ネットワークの構築
パスウェイ，Gene Ontologyの機能注釈の解析

TargetMine のその他の特徴

- 自由なデータマイニング（対話的な仮説提唱を支援）
- 豊富なデータ種別（拡張性）
- 独自のアノテーションや実験結果の組み込みが可能
- Webは利用制限なし

知識発見や標的候補分子(遺伝子)の同定を可能とし、スムーズな意思決定につながる。

生体応答の理解に関する研究実例 ②

トキシコゲノミクスデータを閲覧、解析するためのオンラインシステム

トキシコゲノミクスデータとは薬剤をラットや細胞に投与し、その後の遺伝子の発現を網羅的に取得した遺伝子発現プロファイル

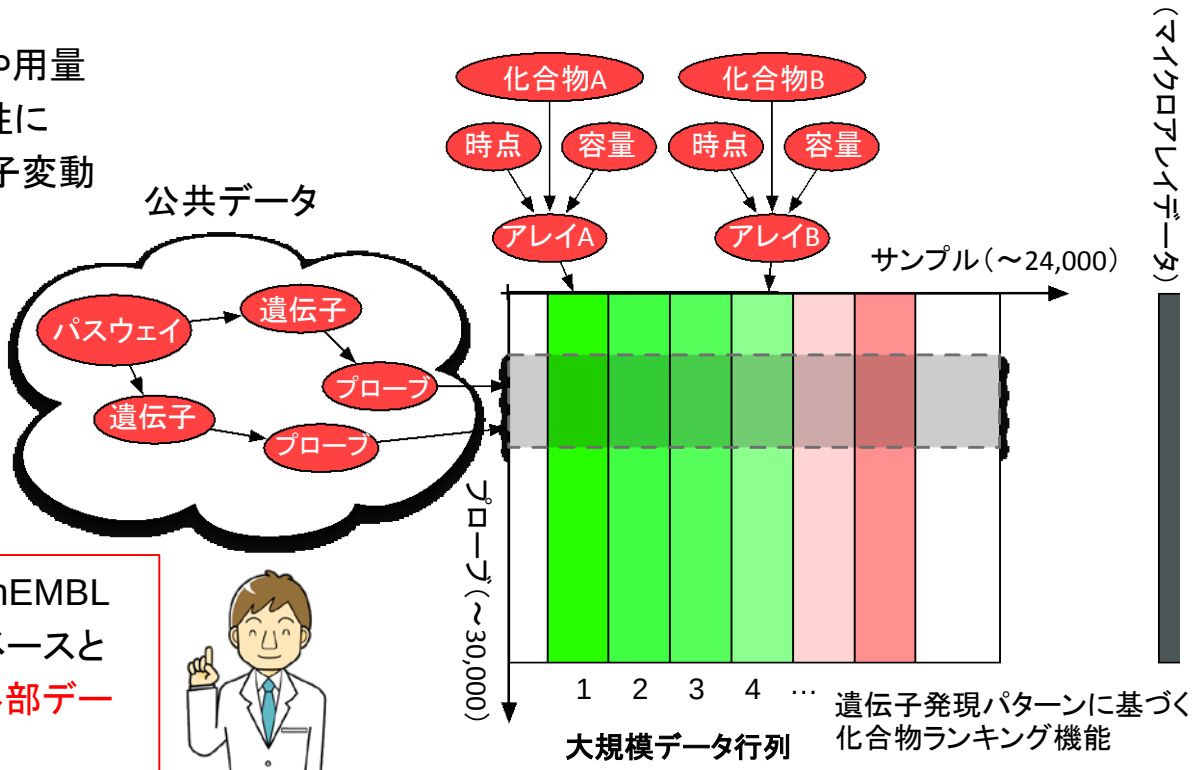
約70GBの生データはOpen TG-GATEsで公開されていますが、オンラインで遺伝子発現データを閲覧できない。

新手法 **Toxygates**

任意に群分けしたサンプル間において、
発現差のある遺伝子をT検定などで抽出可能

選択した任意の複数遺伝子を，時系列や用量変化に沿った発現変動パターンの類似性によってスコア化し，化合物を類似の遺伝子変動パターン順にランキング

同じような毒性発現メカニズムを持つ化合物候補を順位付け

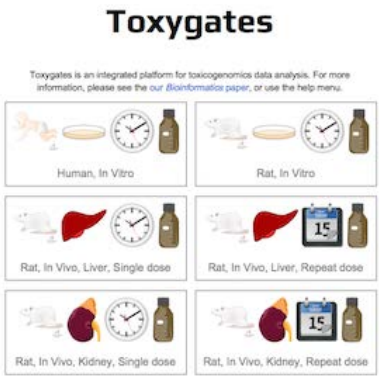


セマンティックウェッブ技術を用いて、ChEMBLやDrugBank，KEGG等の外部データベースとの統合を行い、リアルタイムで最新の外部データを取得できるようになった。

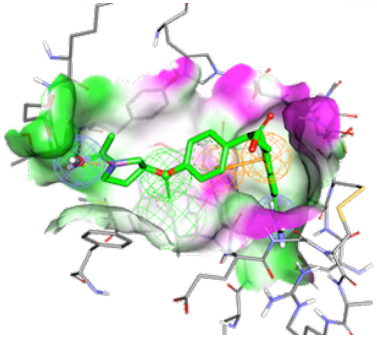
期待される研究成果

創薬研究初期でのバイオインフォマティクスの役割を一新し、
従来の創薬研究スタイルに変革を与える。

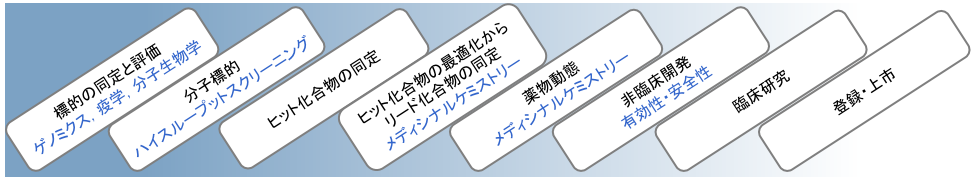
創薬関連基礎データベースの開発



具体的な創薬プログラムでの医薬品候補選定・設計に貢献



企業などとの連携による薬効、毒性、動態予測法の開発とパッケージ化



問い合わせ先

創薬デザイン研究支援センター
インシリコ創薬支援プロジェクト
〒567-0085 大阪府茨木市彩都あさぎ 7-6-8
Tel: 072-641-9890 Fax: 072-641-9881
kenji@nibiohn.go.jp