



人を結び、知をつないで、学びと仕事の機会を創出する、サイバー絆研究所

Institute for Cyber Associates

シリーズ「薬づくりの新しいR&Dモデルを探る」

第2回

「新発想のオープンコラボレーション」

日時： 2014年8月29日（金） 13:30-17:00

会場： 東京大学医科学研究所 1号館講堂（東京都港区白金台）

世話人： 坂田恒昭（大阪大学、塩野義製薬）、堀内 正（慶応大学）

開催者： キャドゥアライアンス CADU Alliance（サイバー絆研究所）

共催： CBI学会、日本オミックス医療学会、日本バイオインフォマティクス学会

参加費： ￥3,000

13:30-13:35 「開催挨拶」 坂田 恒昭（大阪大学、塩野義製薬）

13:35-14:05 「我が国のオープンコラボレーション：実践体験と課題」
（Spring8 ビームの共同利用などの経験を含む）

堀内 正（慶応大学）

14:05-14:35 「欧米におけるオープンコラボレーションに参加して」

白井 宏樹（アステラス製薬）

----- 休憩 -----

14:55-15:25 「スーパーコンピュータ「京」による創薬イノベーション」

村上 竜太（京都コンステラテクノロジーズ）

15:25-15:55 「グローバルなオープンコラボレーションに参加して」

村西 廣哉（武田薬品工業）

16:05-16:50 「質疑と討議」

我が国における Open Research Collaboration がどうしてうまく
いかないのか、また今後のあり方など

16:50 「閉会の挨拶」

開催趣旨：

この会では「ある製薬会社が外部の組織と共同研究開発をする」という意味での Open Research Collaboration ではなく、複数の製薬会社と複数の国の研究機関、アカデミア、患者（支援）団体を含む NGO（NPO）などが協力して研究開発基盤を整備したり、一社では難しい公共性の高い課題に挑戦したりする事業を紹介、提案する。そうした事業は、製薬会社にとってはリスクの低減策の一つであり、国の（独法）研究機関や大学においては、進歩の激しい複合領域におけるイノベーション推進の手段になっている。欧米では国が積極的に関与してこうした仕組みをつくり、多くの事業が推進されているが、我が国の事例は多くない。このような事業がうまく行くためには、研究者あるいは関係者間のネットワークづくりが必要であるが、そのカギを握っているのは触媒役となる研究者や専門家の小組織である。我が国では、基礎研究や基盤開発など Early Stage には、公的資金が投じられているが Translational Research やサービス創出に関係する仕組みづくりと前競争的な Open Collaboration 支援の事例は少ない。この会ではゲノム時代の薬づくりのイノベーションに不可欠な、新しい発想のネットワークやコンソーシアムを討議する。

***** 開催予告 : 連続セミナー「薬づくりの新しい R&D モデルを探る」 *****

	日時	テーマ	世話人
第1回 終了	7月22日 (火)	訳本「薬づくりの未来」の提言と我が国の状況	堀内 正、多田幸雄 神沼二眞
第2回	8月29日 (金)	新発想のオープンコラボレーション	坂田恒昭、堀内 正
第3回	9月9日 (火)	社会に開かれた薬づくり	田中 博、坂田恒昭
第4回	9月25日 (木)	緊急を要するイノベーションを担う人材の養成	多田幸雄、中井謙太 田中 博、神沼二眞

NPO 法人 サイバー絆研究所 事務局
(Institute for Cyber Associates, ICA)
Homepage : <http://join-ica.org/ica/>
E-mail : mail@join-ica.org

「我が国のオープンコラボレーション：実践体験と課題」

堀内 正（慶應義塾大学医学部）

演者は、オープンコラボレーションへの参加の経験はそれほど多くないが、製薬協、HS 財団等が主体となった数種のオープンコラボレーションに、企業の代表として参加したことがある。多くの製薬企業が参加したオープンコラボレーションの成功例の一つと考えられる製薬協主導の①「タンパク質構造解析コンソーシアム」についてまず解説する。次に、小職が考える新しいオープンコラボレーションのシステム（②「ドラック・リポジショニング」）について構想を示す。更に、オープンコラボレーションとは少し異なるが、企業も参加できる③東京大学創薬オープンイノベーションセンター（創薬等支援技術基盤 PH 事業；制御拠点）、及び④慶應義塾大学医学部のトランスレーショナルリサーチ（TR）の取り組みについても付言する。

① タンパク質構造解析コンソーシアム

「ポスト・ゲノム時代」において、ゲノム創薬研究の焦点の一つは「タンパク質の立体構造解析に基づく創薬」であると考えられる。製薬協では、タンパク質および薬剤との複合体の立体構造が次世代創薬の中心的技術の一つであるとの認識から、世界最新・最高レベルといわれる SPring-8 の施設が、この問題を解決し医薬品研究の進展に大いに威力を発揮してくれることを期待して、2001年6月、製薬協加盟会社の内 22 社による「タンパク質構造解析コンソーシアム」が設立された。即ち、世界最先端の分子構造解析ツールである大型放射光施設 SPring-8（文部科学省関連施設として兵庫県西播磨地区に建設され、1997年10月から供用が開始された第3世代大型放射光施設です。）に、専用ビームライン（創薬産業ビームライン）を建設し、共同利用するための企業共同体（コンソーシアム）を設立した。

② 「ドラック・リポジショニング (DR)」

近年 DR 研究が注目を浴びている。小職は約 6 年前に製薬企業から慶應義塾大学に勤務することになり、医学部の佐谷教授と「ドラック・リポジショニング」のためのライブラリーの構築を実施した。これを説明すると共に、バイオ産業情報化コンソーシアム（JBIC）と構想している DR の新しいシステムについて述べる。

③ 東京大学創薬オープンイノベーションセンター（創薬等支援技術基盤 PH 事業；制御拠点）

タンパク 3000 プロジェクト（平成 14 年度～18 年度）、ターゲットタンパク研究プログラム（平成 19 年度～23 年度）の後、平成 24 年度から新たに開始された「創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業」には「解析拠点」「制御拠点」「情報拠点」がある。その制御拠点である「東京大学創薬イノベーションセンター」について、システムの活用も含めて解説する。

④ 慶應義塾大学医学部のトランスレーショナルリサーチ (TR)

慶應病院の機能を最大限に活用した「初期シーズから前臨床、医師主導臨床研究（治験）までの一気通貫のシステム（特に橋渡し研究の強化）」を構築したので、簡単に解説する。企業では開発が難しい希少疾病用医薬品（Orphan Drug）等の開発も慶應病院の機能を活用して開発する予定である。

----- 略歴 -----

- 2010年4月～ 慶應義塾大学医学部医化学教室 特任講師 及びJST ERATO「末松ガスバイオリジープロジェクト」博士研究員兼技術参事
- 2008年7月～ 慶應義塾 総合研究推進機構 研究推進センター 産官学研究コーディネーター
- 2007年4月～ 第一三共グループ アスビオファーマ株式会社 常勤監査役
- 1999年10月～ 第一製薬株式会社 創薬開拓研究所 所長 執行役員
- 1996年10月～ 第一製薬株式会社 創薬基盤研究所 所長
- 1972年4月 第一製薬株式会社入社

「欧米におけるオープンコラボレーションに参加して」

白井 宏樹（アステラス製薬株式会社）

バイオインフォマティクス技術は、今や創薬の上流から下流にかけての幅広い範囲で活用されるに至っている。そして、広義の分子生物学的手法における様々な著しい進展と、IT 革命・情報処理技術の急進が相まって、生命科学においてもビッグデータ化が進んでいる今日、これらビッグデータ時代への適応や、最大活用を模索すること自体が大きな課題となっている。一社のみでこのような対応をとることは困難であるし、またできたとしても非効率であることから、欧米を中心に積極的な産学連携・企業間連携が模索されている。筆者はアステラス製薬において、バイオインフォマティクスに関する様々な研究活動を指揮・指導しているが、筆者自身も抗体を中心とした **Biologics** 創薬におけるビッグデータ活用についても実務担当している。そこで、本講演では、筆者が担当している **Biologics Informatics** に関する産学連携の現状をご紹介し、ご意見・ご批判を拝聴するとともに、皆様とともに国内における産学連携のあり方について議論をしたい。

筆者らがまず取り組んだのは、IT 系企業との連携である。日本の製薬企業のサイズでは多数のバイオインフォマティクス（あるいはデータサイエンティスト）を抱えるのが困難ということもあり、IT 企業の力を借りることが効率的である。**Biologics Informatics** に関して、我々は三井情報株式会社、日立ソリューションズ株式会社、株式会社レベルファイブとの業務委託契約を結び、各種創薬研究を行っている。これには下記で述べる種々の産学連携プロジェクトも含まれている。

また、国内アカデミアにはレベルの高い、原石的な研究が多く行われていることから、これらとの共同研究により基盤技術開発にも注力した。平山令明教授（東海大・医）（文献 1）。水口賢司先生（医薬基盤研）（文献 2）、中村春木教授（大阪大・蛋白研）（文献 3-6）、津本浩平教授（東京大・医科学研）（文献 7）らとの共同研究では、独自技術の開発を行ってきた。これらの技術は企業内研究に大いに活用されている。また下で述べるが国際的な技術評価会議で高く評価されるに至ったものも含まれている。

一方、国際的な連携も行っている。英国ウエルカムトラストゲノムキャンパスにあり、欧州のバイオインフォマティクスの中心である、**European Bioinformatics Institute (EBI)** では、産学連携コンソーシアム (**industry programme**) を主催しており、アステラス製薬も 2009 年 12 月より参画している。ここでは、ビッグデータ化する生命科学に適応し、またその恩恵を最大活用すべく、様々なトピックスに対する産学連携の種を探索している。筆者はこの枠組みの中で 2011 年 5 月、12 年 7 月に **Biologics** に関する **informatics** をトピックスとしたワークショップを主催し、非常に多くの **pre-competitive** 課題の抽出を行った。

さて、2013 年 12 月に米国 LA にて開催された **IBC Antibody Engineering and Therapeutics** 国際会議では、**JC-Almagro** 博士 (**Pfizer**) が主催する抗体モデリング（立体構造予測）に関する国際的なアセスメント会議 (**Antibody Modeling Assessment**) の第 2 回が開催された。筆者らは、日本からの唯一参加チームとして、大阪大学、医薬基盤研究所、アステラス製薬の混成チームで参加した。このアセスメント会議では、主催者らがあらかじめ実験により立体構造決定された 11 個の抗体に関するアミノ酸配列を参加チームに提供し、各チームは競ってブラインドテストで予測するものである。筆者らは、11 個の標的のうち、4 個において最良の予測（実験に最も近い構造予測）を

行うことができ、また平均値としても最良であった(文献 6)。この経験から、ビッグデータ解析における国内アカデミアの力を改めて確認できたとともに、その有効活用の重要性を強く認識した。

以上、ビッグデータ活用における国内外産学連携の現状について、**Biologics informatics** を切り口に紹介してきた。これをもとに皆様と国内における産学連携の理想を議論したい。

(文献)

1. Use of amino acid composition to predict epitope residues of individual antibodies. Soga S, Kuroda D, Shirai H, Kobori M, Hirayama N. *Protein Eng. Des. Sel.* 23(6): 441-448. 2010
2. Computational design, construction and characterization of a set of specificity determining residues in protein-protein interactions. Nagao C, Izako N, Soga S, Khan SH, Kawabata S, Shirai H, Mizuguchi K. *Proteins.* 80(10): 2426-36. 2012
3. Structural classification of CDR-H3 revisited: A lesson in antibody modeling. Kuroda D, Shirai H, Kobori M, Nakamura H. *PROTEINS* 73-3: 608-620. 2008
4. Systematic classification of CDR-L3 in antibodies: Implications of the light chain sub-types and the VL-VH interface. Kuroda D, Shirai H, Kobori M, and Nakamura H. *PROTEINS*
5. Computer aided antibody design. Kuroda D, Shirai H, Jacobson MP, Nakamura H. *Protein Eng. Des. Sel* 10: 507-521, 2012
6. High resolution modeling of antibody structures by a combination of bioinformatics, expert knowledge, and molecular simulations.
Shirai H, Ikeda K, Yamashita K, Tsuchiya Y, Sarmiento J, Liang S, Morokata T, Mizuguchi K, Higo J, Standley DM, Nakamura H. *Proteins* in press. 2014
7. Affinity improvement of a therapeutic antibody by structure-based computational design: generation of electrostatic interactions in the transition state stabilizes the antibody-antigen complex. Kiyoshi M, Caaveiro JM, Miura E1, Nagatoishi S, Nakakido M, Soga S, Shirai H, Kawabata S, Tsumoto K. *PLoS One.* 27, 9(1) 2014

----- 略歴 -----

1990年4月～2002年4月 田辺製薬株式会社 応用生化学研究所 (後に創薬研究所に改名)
研究員

(1995年4月～1997年7月 生物分子工学研究所 情報解析研究部門 中村春木研究室に出向
客員研究員)

(2000年4月～2001年3月 英国ケンブリッジ大学生物化学部門 Tom Blundell 教授研究室に留学)

2002年4月～9月 理化学研究所ゲノム科学総合研究センター研究員
2002年10月～2005年3月 山之内製薬株式会社（後にアステラス製薬に改名）
2012年4月～ アステラス製薬専任理事

「スーパーコンピュータ「京」による創薬イノベーション」

村上竜太（株式会社京都コンステラ・テクノロジーズ）

医薬品の開発は、10年以上の長い年月と、500億円以上の巨額の費用がかかると言われている。またこの十数年、製薬業界では、世界的規模で、新薬の承認数が横ばい状態（20品目程度／年）であるのに対し、研究開発費が増え続けるという深刻な問題に直面している。この医薬品開発の高コスト化は、製薬会社に対する直接の経済的負担になっているばかりでなく、超少子高齢化社会を迎える日本の医療費に対しても間接的影響を与えている。つまり、開発費用が高くなればなるほど薬の価格も高くなり、それともなって医療費も高くなってしまいうのである。このことから、医薬品開発の効率化をはかり、開発コストを下げることは、製薬業界のみならず、日本の医療費問題にとっても重要な課題となっている。このような背景から、近年、医薬品開発を効率化する有力なアプローチとして、計算機シミュレーションによる創薬に大きな期待が寄せられている。しかしながら、現状の創薬計算技術には未だ残された課題が多く、新薬創出を強力に加速する技術革新が待ち望まれてきた。

このような中、我々は製薬企業、IT企業、アカデミアの連携で産学コンソーシアムを設立し、スーパーコンピュータ「京」を用いた革新的な創薬計算技術の開発に挑戦してきた。コンソーシアム名 ” K supercomputer based drug discovery (KBDD) コンソーシアム ” 製薬企業 22 社、IT 企業 2 社、アカデミア 5 機関から成る大所帯である。KBDD コンソーシアムでは「京」の圧倒的なマシンパワーを用いることで、創薬計算分野が抱える以下の 2 つの根本的課題に挑戦している。また、これらの課題を克服するための計算が実現できたとしても、結果を得るために日常業務を逸脱した複雑な操作を必要としたり、数か月もの計算時間を要したりするようでは、産業利用では何の役にも立たない。このような観点から、創薬現場で「京」を実践的に利用できる計算フローの構築も我々の目標とした。

【課題 1】 医薬品候補化合物の探索では、膨大な化合物候補（10 の 60 乗以上の化合物数）と多数の創薬標的タンパク質候補との莫大な組合せ数の相互作用評価を行うことが理論上必要であるが、これまでの創薬計算技術では特定の標的タンパク質に対して数百万の化合物のバーチャルスクリーニングしかなされていない。

【課題 2】 医薬品候補化合物の探索と最適化での現状の創薬計算技術の予測精度は、平均 5%程度であることから、タンパク質と化合物との結合親和性を頑強かつ正確に予測できる計算技術の確立が急務である。

我々はこれらの課題を解決するために、「課題 1」に対しては、独自に開発する高速かつ高精度な化合物探索計算法「Chemical Genomics-based Virtual Screening 法(CGBVS 法)」を「京」に実装し、化合物とタンパク質の大規模相互作用空間の超高速探索に挑戦した。CGBVS 法は大規模相互作用データを機械学習することでバーチャルスクリーニングを可能にしたものであり、「ビッグデー

タ創薬」の先駆的取り組みとして位置付けられる。

一方、「課題 2」に対しては、化合物とタンパク質との結合自由エネルギーの高精度な推定が可能である「Massively Parallel Computation of Absolute binding Free Energy (MP-CAFEE 法)」を「京」に実装・チューニングし、化合物とタンパク質との結合自由エネルギーの精密な予測に挑戦した。MP-CAFEE 法はアンサンブル型の分子動力学 (MD) 計算を通じて、タンパク質と化合物の結合自由エネルギーを算出するものであり、「シミュレーション創薬」の本格的取り組みと位置付けられる。

本講演では、KBDD コンソーシアムで実施してきた「京」による「ビッグデータ創薬」と「シミュレーション創薬」の研究開発成果について紹介するとともに、コンソーシアム形成の経緯や、運営体制などについてもご紹介する。

----- 略歴 -----

京都大学文学部卒。2004 年より産学連携・大学発ベンチャーの立ち上げに携わり、大阪大学発ベンチャー・株式会社サインポストにて取締役兼オーダーメイド医療事業部長、2008 年より京都大学発ベンチャー・株式会社京都コンステラ・テクノロジーズ代表取締役社長（現職）。

「グローバルなオープンコラボレーションに参加して」

村西廣哉（武田薬品工業株式会社）

武田薬品工業では過去数十年来、基礎研究へのアクセス、各種創薬技術のアウトソーシングなどを目的として多くの研究アライアンスを実施してきた。一方、昨今の創薬シーズの枯渇や研究開発の難度の上昇から、より基盤的で新しい形の連携の必要性が高まっている。

本シンポジウムでは、従来の研究アライアンスと「オープンコラボレーション」との違いを考察すると共に、弊社での「オープンコラボレーション・オープンイノベーション」の取り組み例について紹介し、討議の話題として提供したい。

----- 略歴 -----

- 1993年 武田薬品工業入社、DDS 研究部門に配属され、8年間基礎研究を行う。
- 2002年 MIT Sloan School にて MOT コースを修了。武田薬品研究所の研究戦略部門にてポートフォリオマネジメントや研究提携業務を担当。
- 2004 - 2007年 武田薬品子会社 Takeda Research Investment, Inc.に出向し、コーポレートベンチャーキャピタルとしての創薬ベンチャーへの投資業務を担当。
- 2007年 武田薬品研究所の研究渉外グループにて研究提携業務を担当。
- 2011年 武田薬品研究所が湘南地区に移転
- 2013年より現職
武田薬品工業株式会社 医薬研究本部 本部長室 アライアンスグループマネジャー