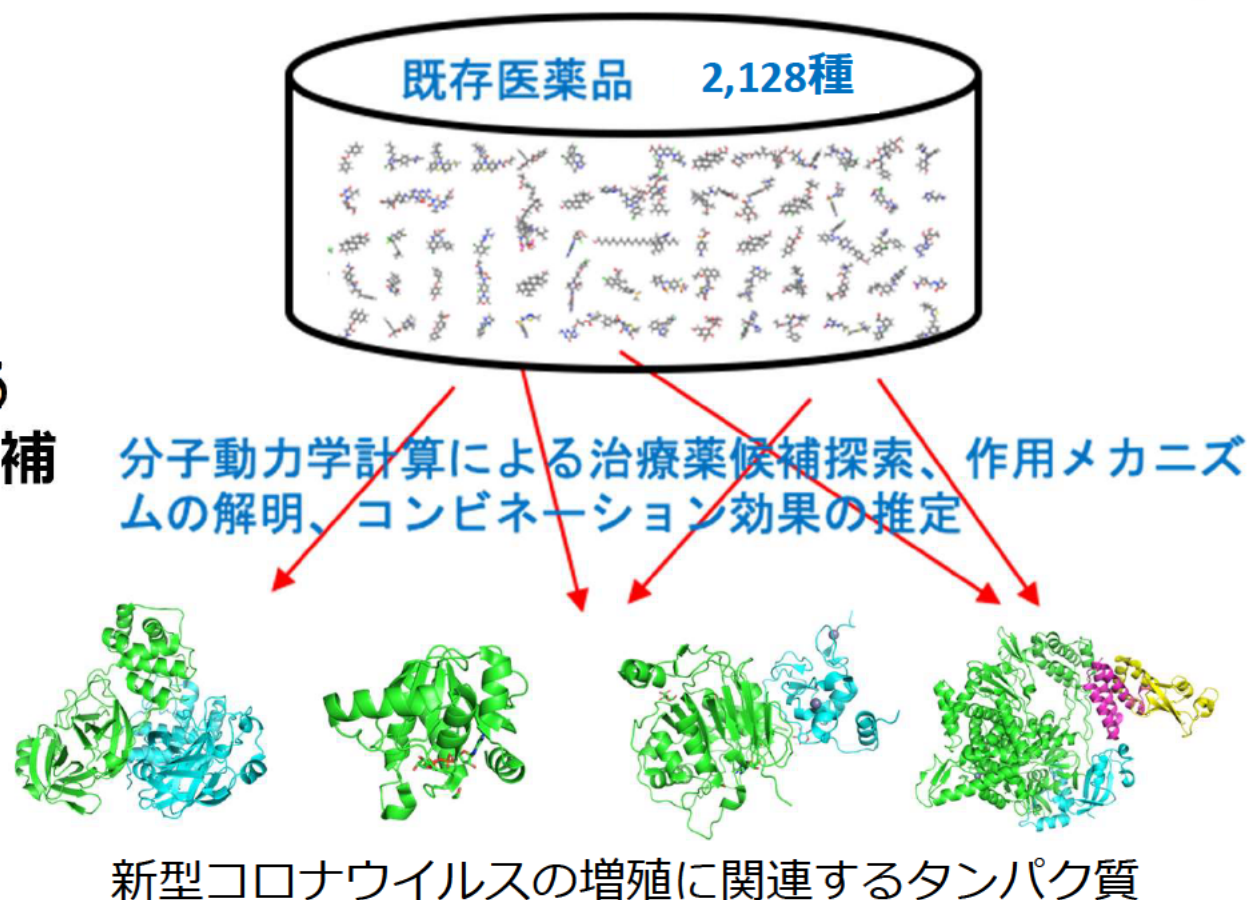


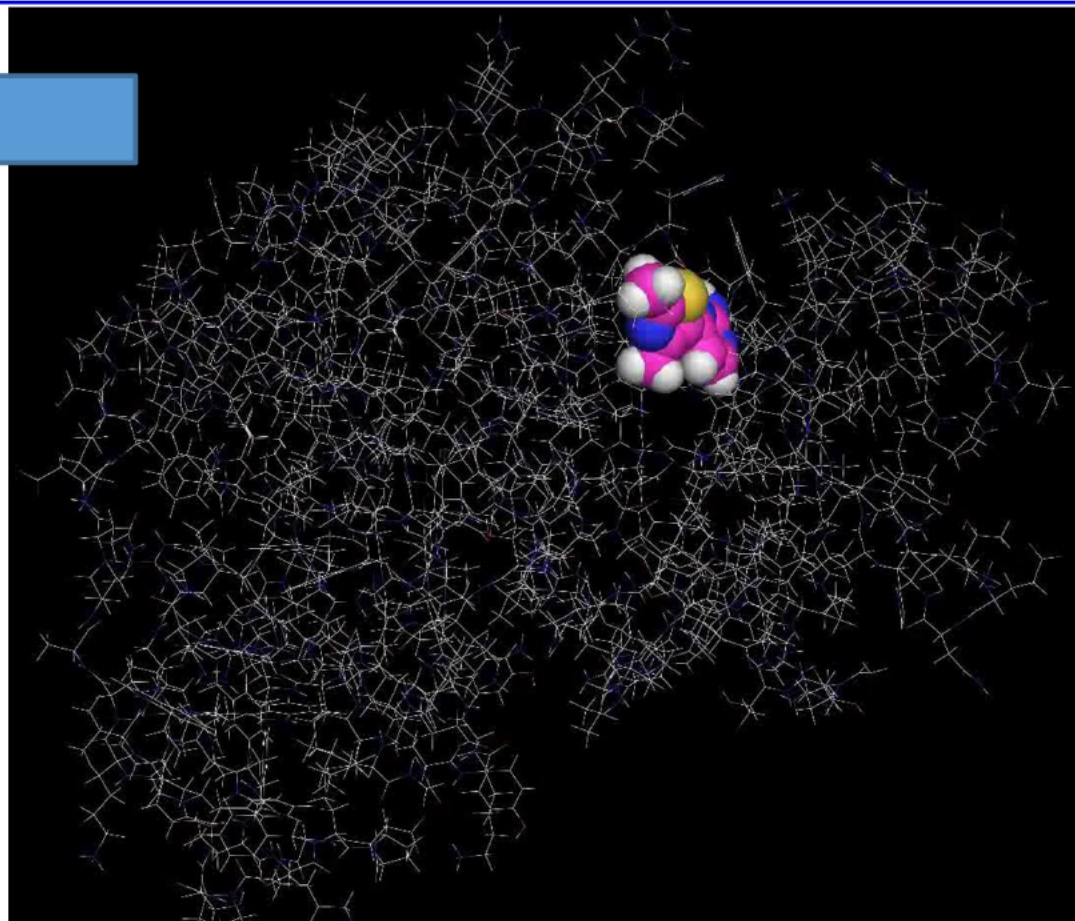
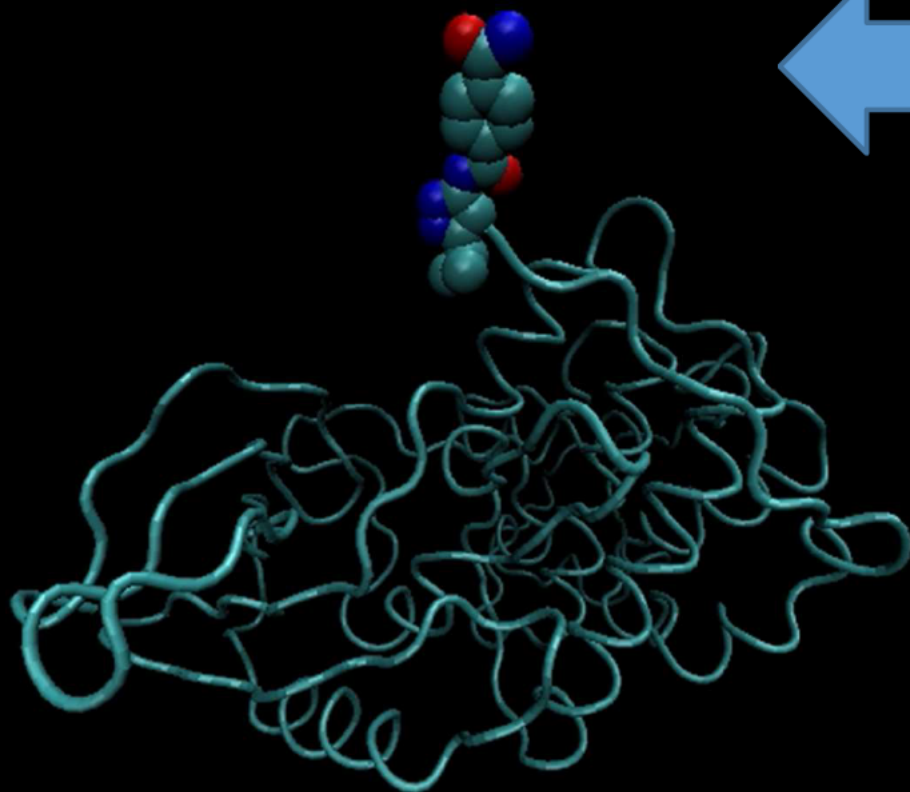
# スーパーコンピュータ「富岳」・AIによる 新型コロナウイルス治療法開発への挑戦

京都大学大学院医学研究科  
理化学研究所 MIH/R-CCS  
奥野 恭史



「富岳」を用いた分子シミュレーション  
 (分子動力学計算) により、  
 現場利用されている2,128種の  
 既存医薬品の中から、  
 新型コロナウイルスの増殖に関連する  
 標的タンパク質に作用する治療薬候補  
 を探索する。





実際には、タンパク質は水の中で激しく動いているので、タンパク質の形の変化に合わせた化学物質を探さなければならない

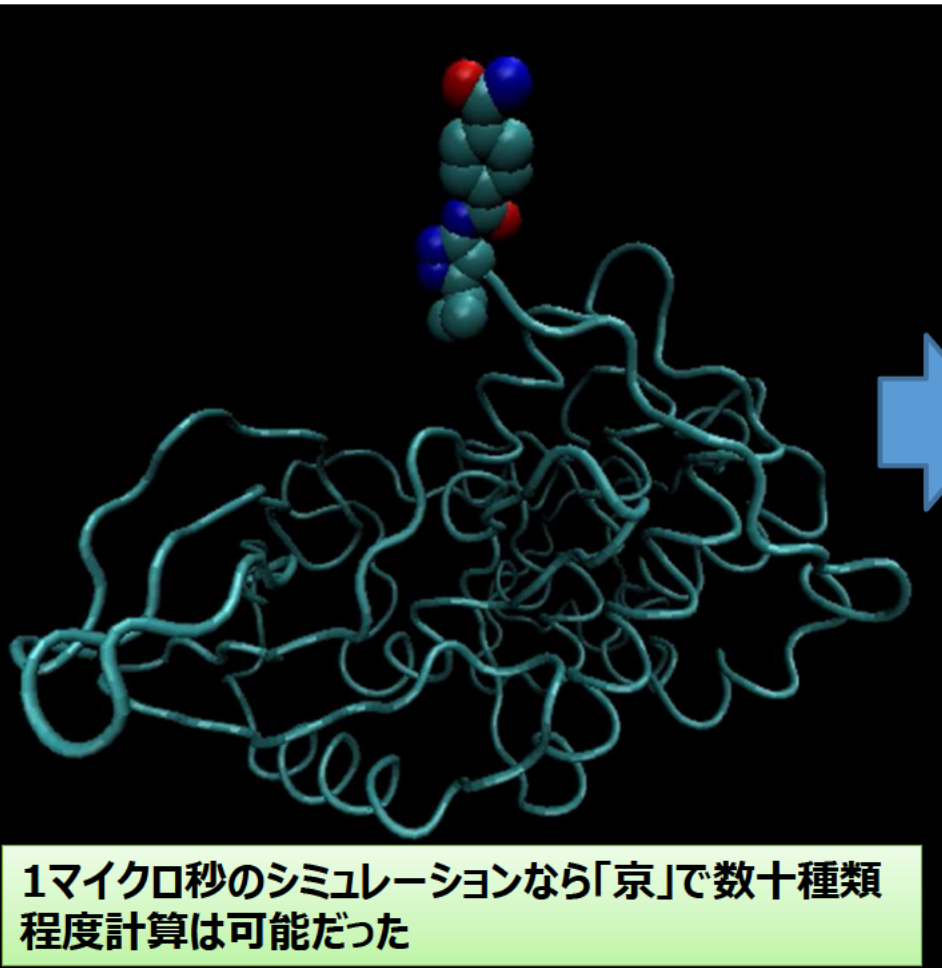


## MDによるドッキングシミュレーション

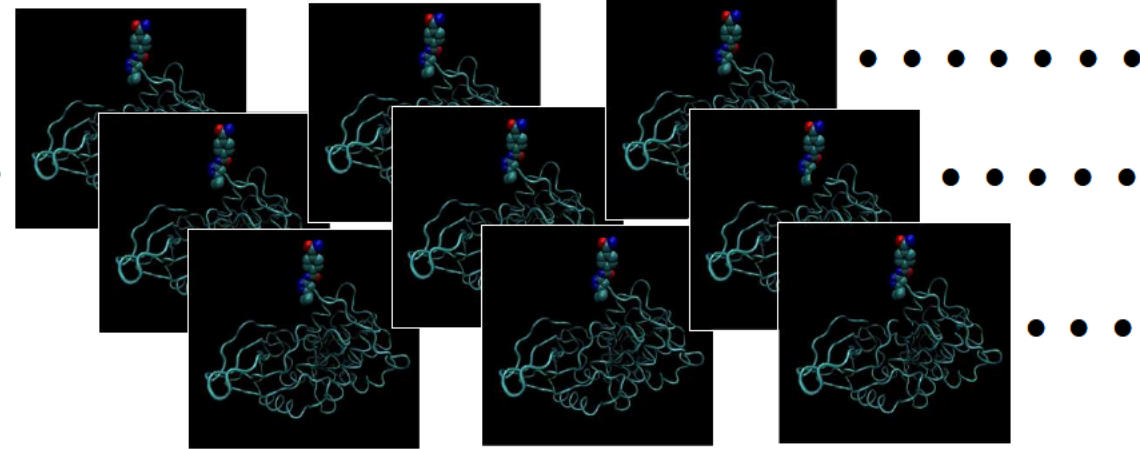
医薬品開発では、多くの化合物候補から、タンパク質に結合する化合物を探索する必要がある



「富岳」で数1000種類の化合物に対する、タンパク質との結合のシミュレーションを実現する



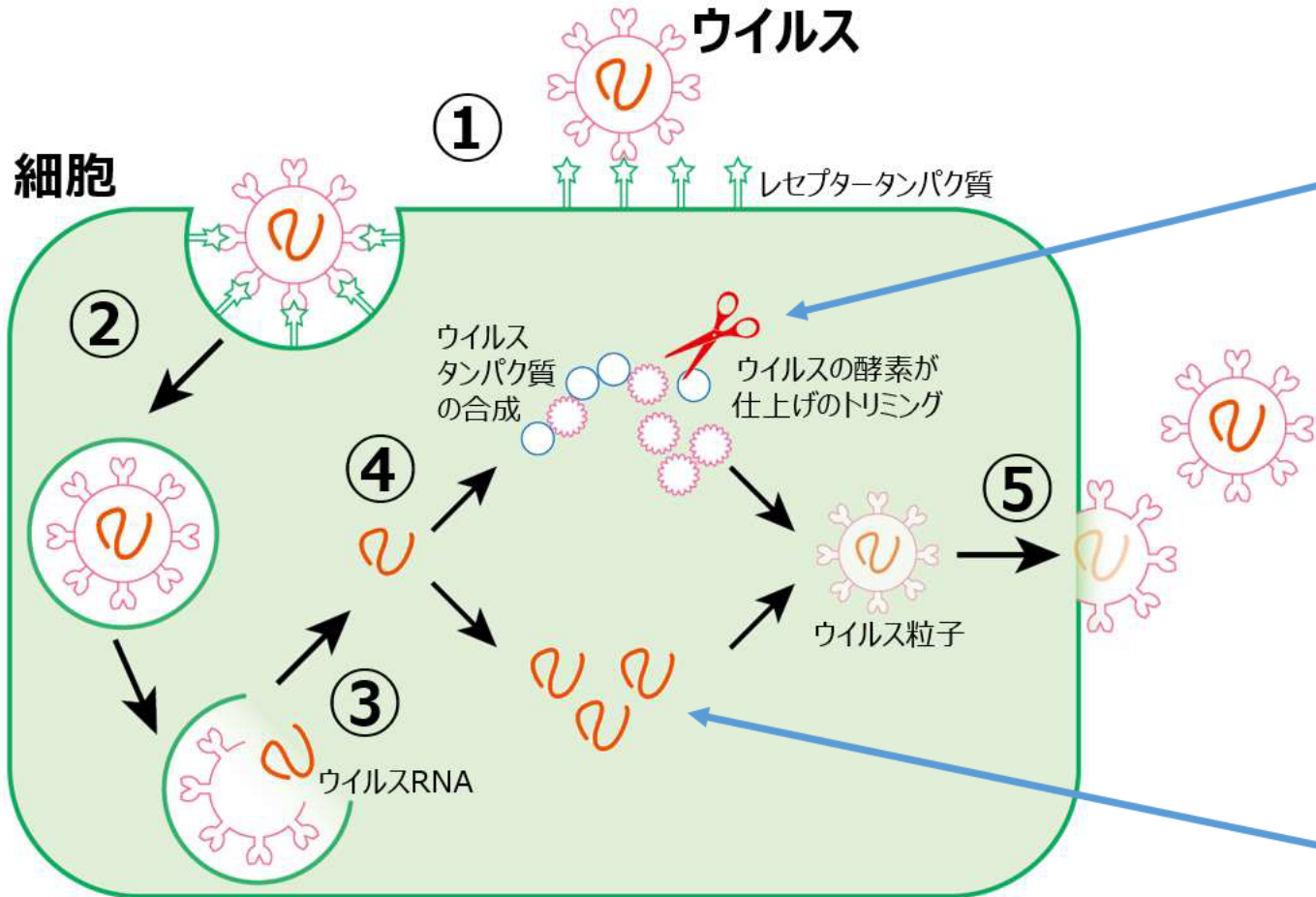
1マイクロ秒のシミュレーションなら「京」で数十種類程度計算は可能だった



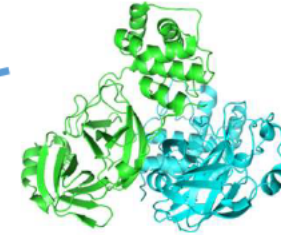
成功すれば、世界初の成果  
 → 高精度で多くの化合物の結合が評価できるようになると実際に実験する手間が劇的に削減できる



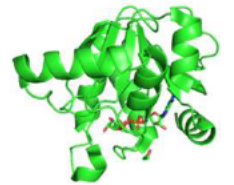
# 新型コロナウイルスの感染・増殖



nsp5  
(メインプロテアーゼ)

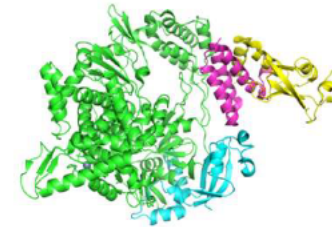


nsp3

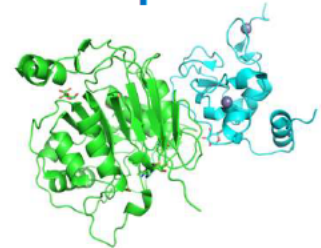


新型コロナウイルスの増殖に  
関係するタンパク質を抑える薬剤  
を「富岳」で探す

nsp12 (RdRp)

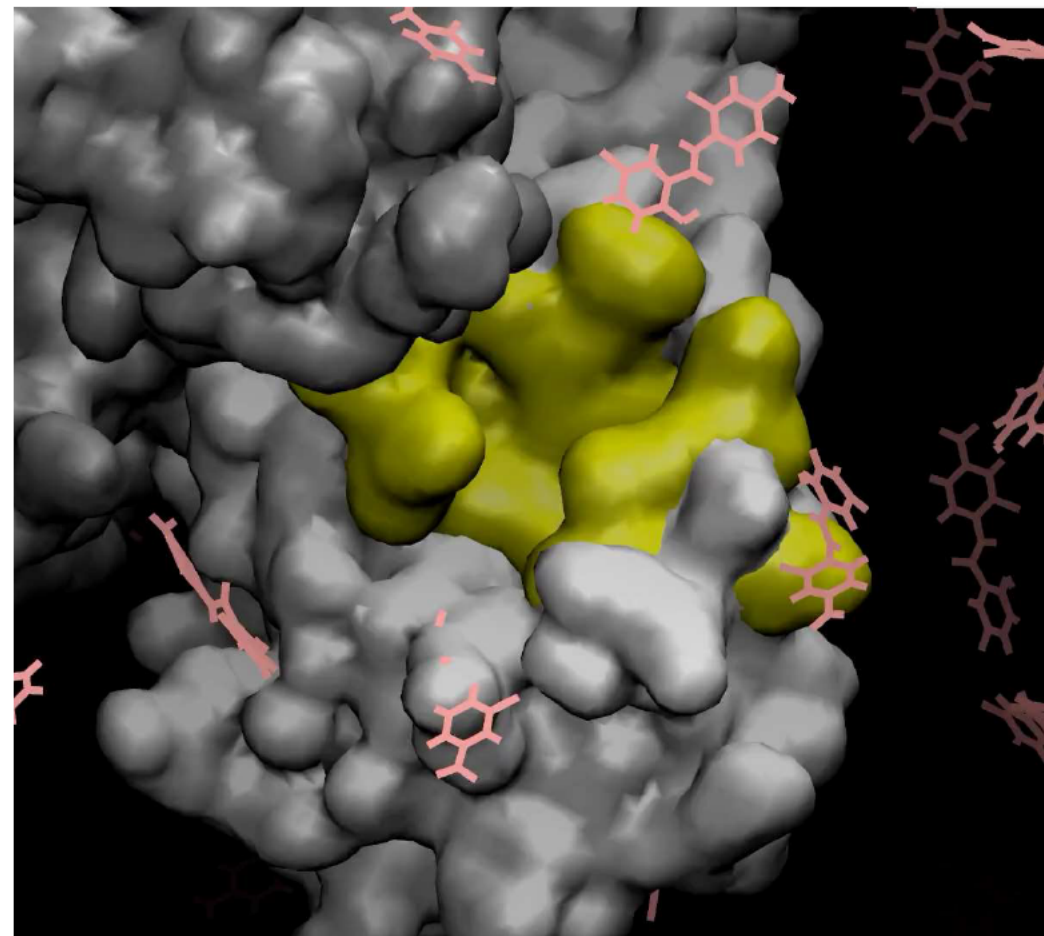
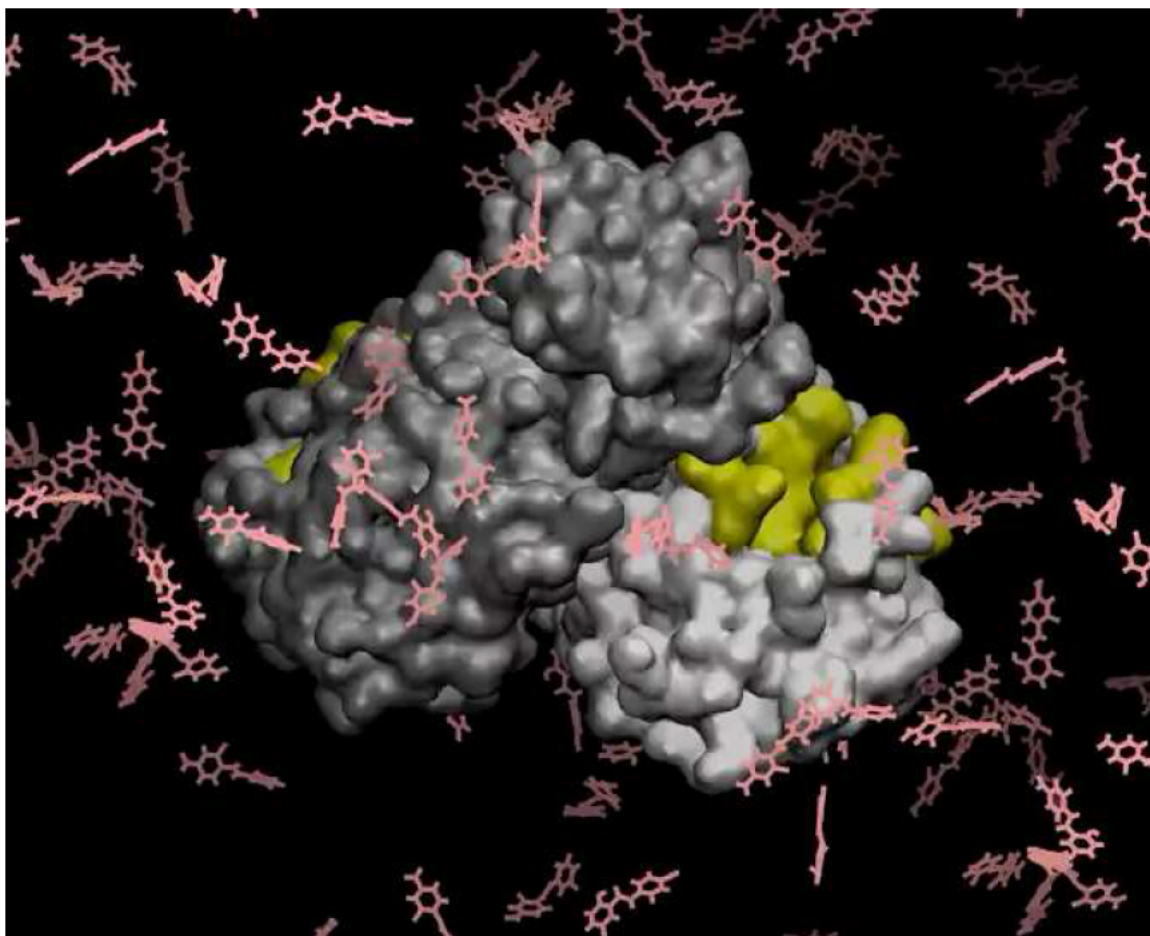


nsp16



メインプロテアーゼ全体（灰色+黄色）を表示

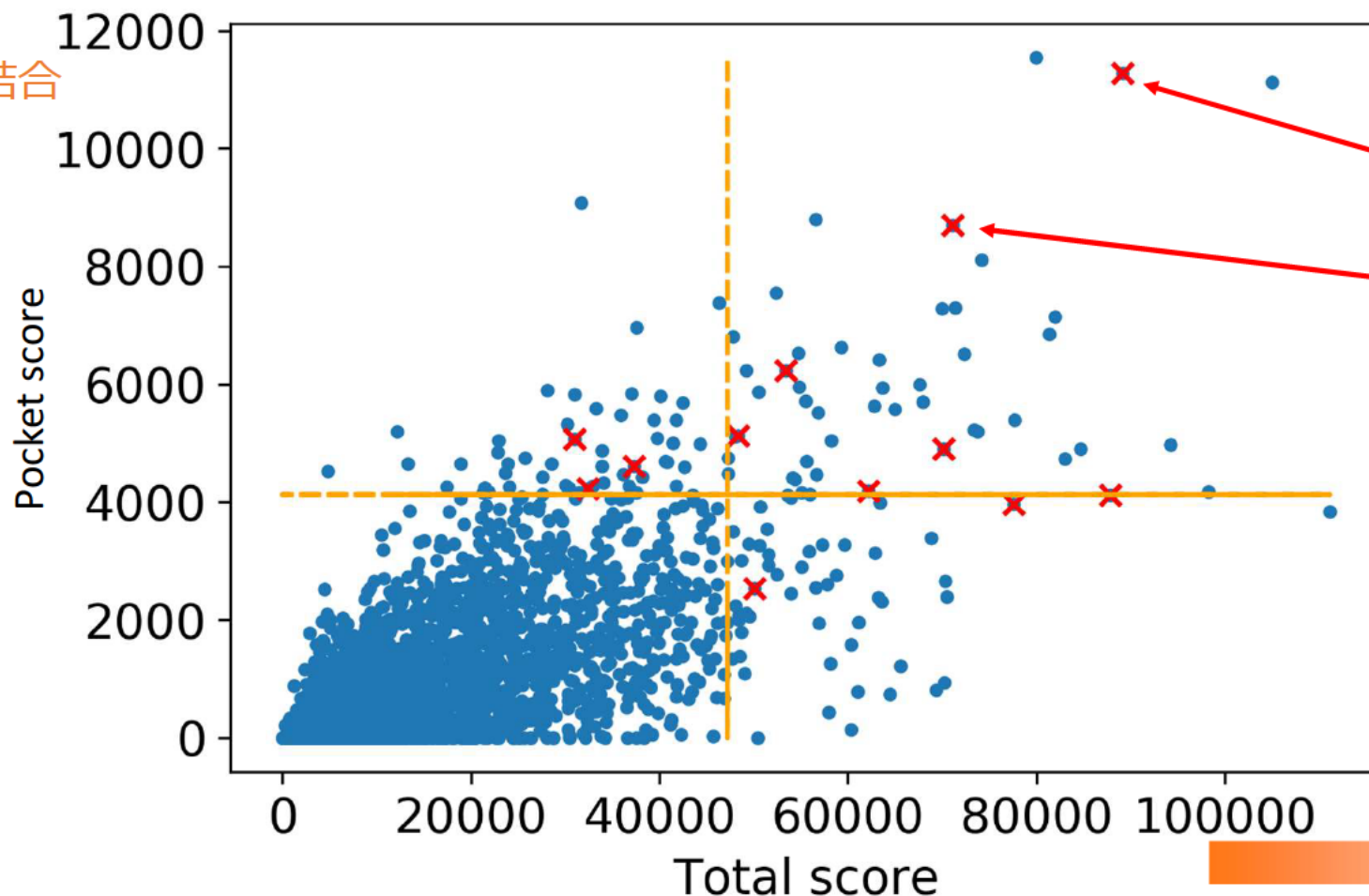
活性ポケット（黄色）を拡大表示



ピンク色：ニコロサミド（富岳によって活性ランキング2位で選抜され、海外治験がされている薬剤）

# 富岳による2,128種の薬剤候補ランキング

タンパク質の  
ポケットに強く結合



ニクロサミド

ニタゾキサニド

×：臨床研究、  
治験が実施され  
ている薬剤  
12種

タンパク質全体  
に強く結合

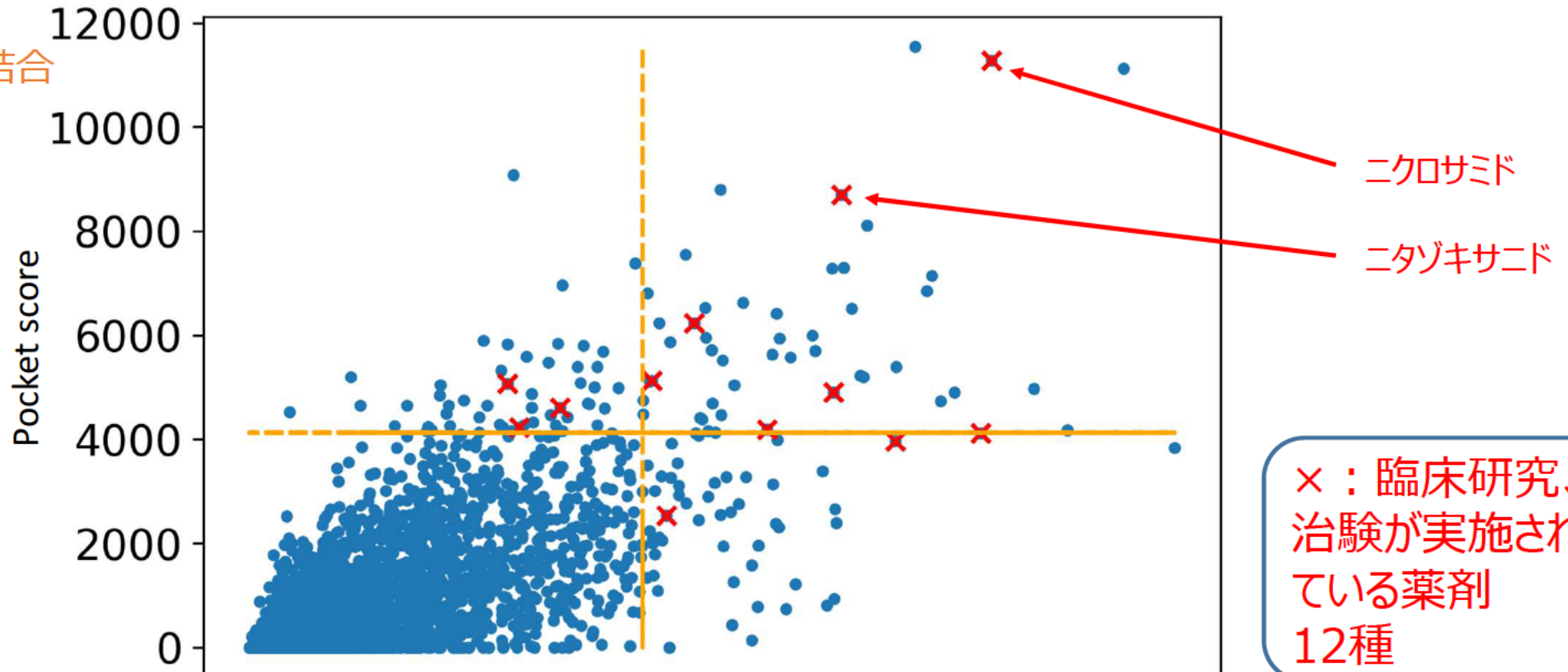


横軸：Total score (タンパク質の表面全体にその薬剤が滞在している時間をスコアにしたもの)  
縦軸：Pocket score (活性ポケットにその薬剤が滞在している時間をスコアにしたもの)  
オレンジ点線：ランキング上位100個の境界



# 富岳による2,128種の薬剤候補ランキング

タンパク質の  
ポケットに強く結合



- 多くの薬剤はほとんど結合しないが、数10個の薬剤は結合能力が高いことが予測された。(うち、12種は海外で臨床研究・治験実施中)
- 2128種の薬剤シミュレーションを行うために、富岳で10日間要した。将来、アプリをチューンできれば2日程度で可能。

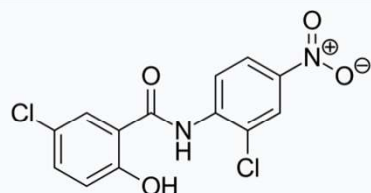
## ニコロサミド

出典: フリー百科事典『ウィキペディア (Wikipedia)』

ニコロサミド(Niclosamide)は商標名のニコロシド(Niclocide)で売られているサナダムシの駆虫に使用される医薬品である<sup>[2]</sup>。裂頭条虫症、ヒメノレア症、テナヤ条虫症に対して効果がある<sup>[2]</sup>。その他のぎょう虫感染症または線形動物に対しては効果がない<sup>[3]</sup>。経口薬である<sup>[2]</sup>。

副作用は吐き気、嘔吐、腹痛、便秘、かゆみあげられる<sup>[2]</sup>。妊娠中でも服用が可能であり、胎児への影響はなく安全とされる<sup>[2]</sup>。ニコロサミドは駆虫薬に分類される<sup>[3]</sup>。条虫への糖分の吸収を妨ぐことにより効果がある<sup>[4]</sup>。

ニコロサミドが発見されたのは1958年である<sup>[5]</sup>。世界保健機関の必須医薬品リストに掲載されており、最も効果的で安全な医療制度で必要とされる医薬品である<sup>[6]</sup>。開発途上国での一貫の治療に使われる薬の卸値は約\$0.24米ドルである<sup>[7]</sup>。アメリカでは、一般販売されていない<sup>[3]</sup>。他の多くの動物に効果的である<sup>[4]</sup>。



IUPAC命名法による物質名

IUPAC名 [\[表示\]](#)

臨床データ

販売名 Niclocide, Fenasal, Phenasal, others<sup>[1]</sup>

## ACS Infectious Diseases

pubs.acs.org/journal/aidcbc

Review

## Broad Spectrum Antiviral Agent Niclosamide and Its Therapeutic Potential

Jimin Xu, Pei-Yong Shi, Hongmin Li, and Jia Zhou\*

 Cite This: <https://dx.doi.org/10.1021/acscinfecdis.0c00052>

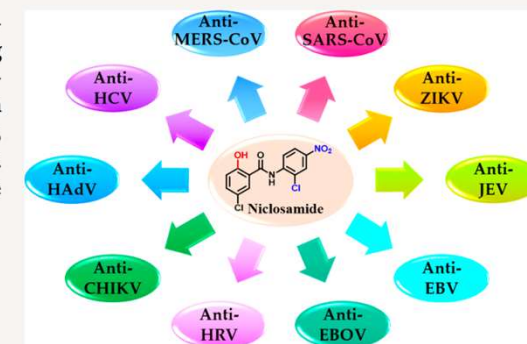
Read Online

ACCESS |

Metrics &amp; More

Article Recommendations

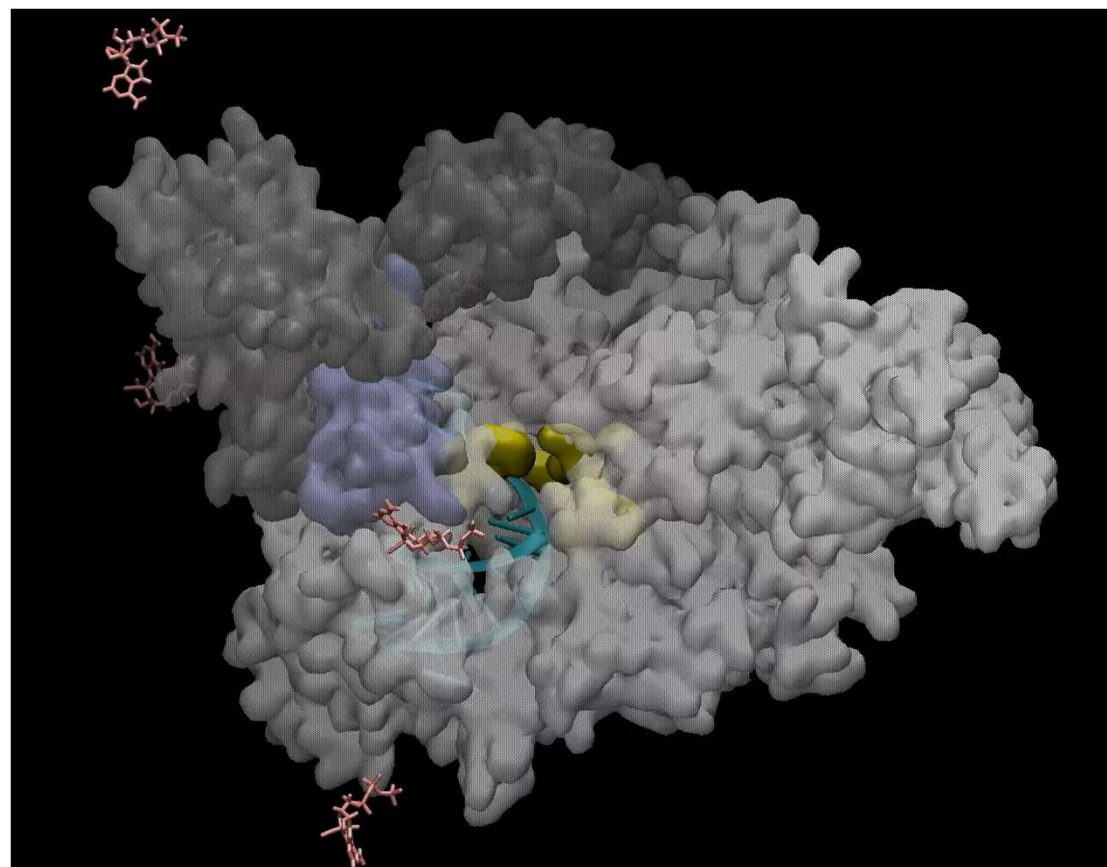
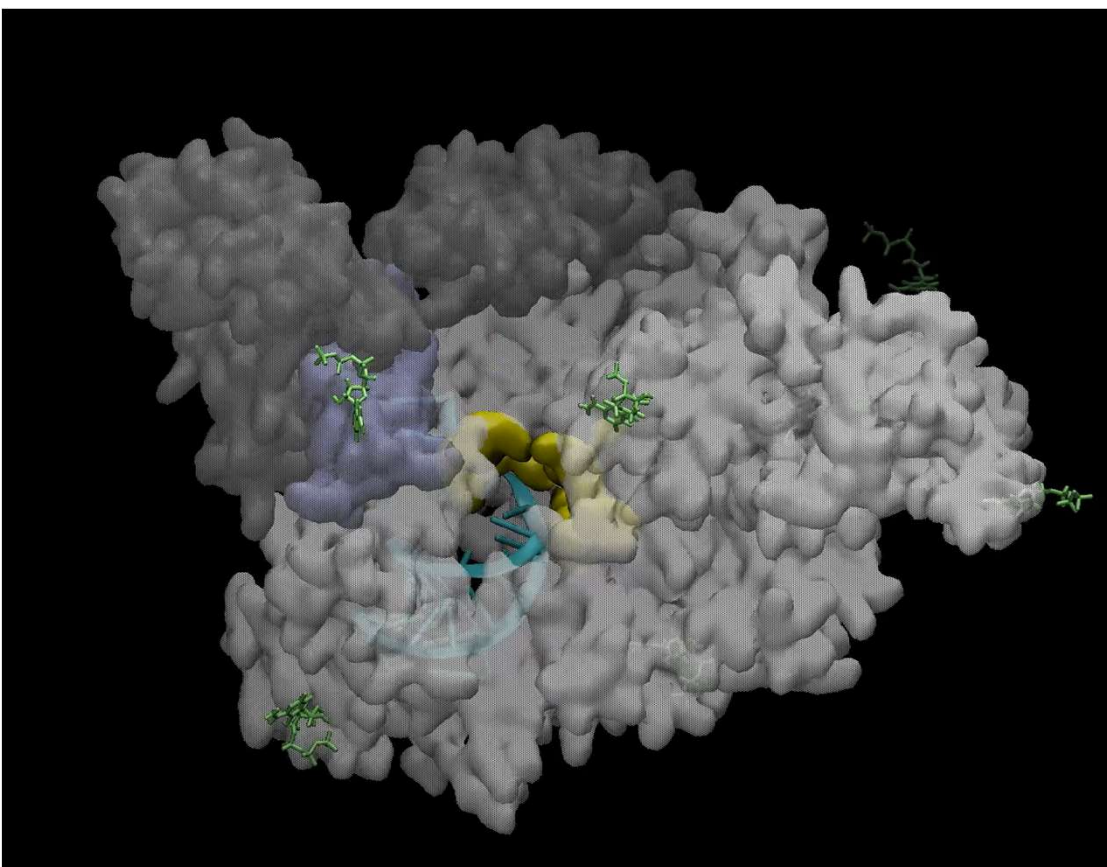
**ABSTRACT:** The recent outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) highlights an urgent need for therapeutics. Through a series of drug repurposing screening campaigns, niclosamide, an FDA-approved anthelmintic drug, was found to be effective against various viral infections with nanomolar to micromolar potency such as SARS-CoV, MERS-CoV, ZIKV, HCV, and human adenovirus, indicating its potential as an antiviral agent. In this brief review, we summarize the broad antiviral activity of niclosamide and highlight its potential clinical use in the treatment of COVID-19.



海外で臨床研究・治験実施中。上記論文において、COVID-19治療薬候補の可能性を発表

## アビガン (緑色) の結合シミュレーション

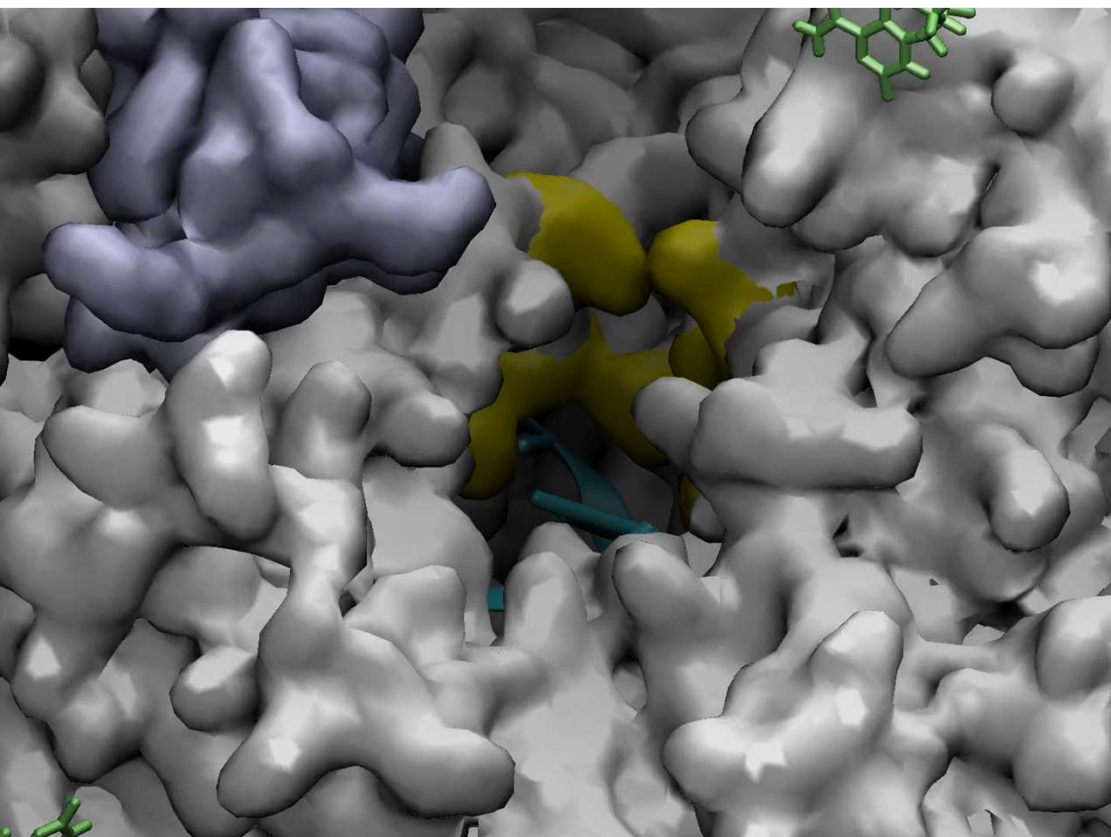
## レミデシブル (桃色) の結合シミュレーション



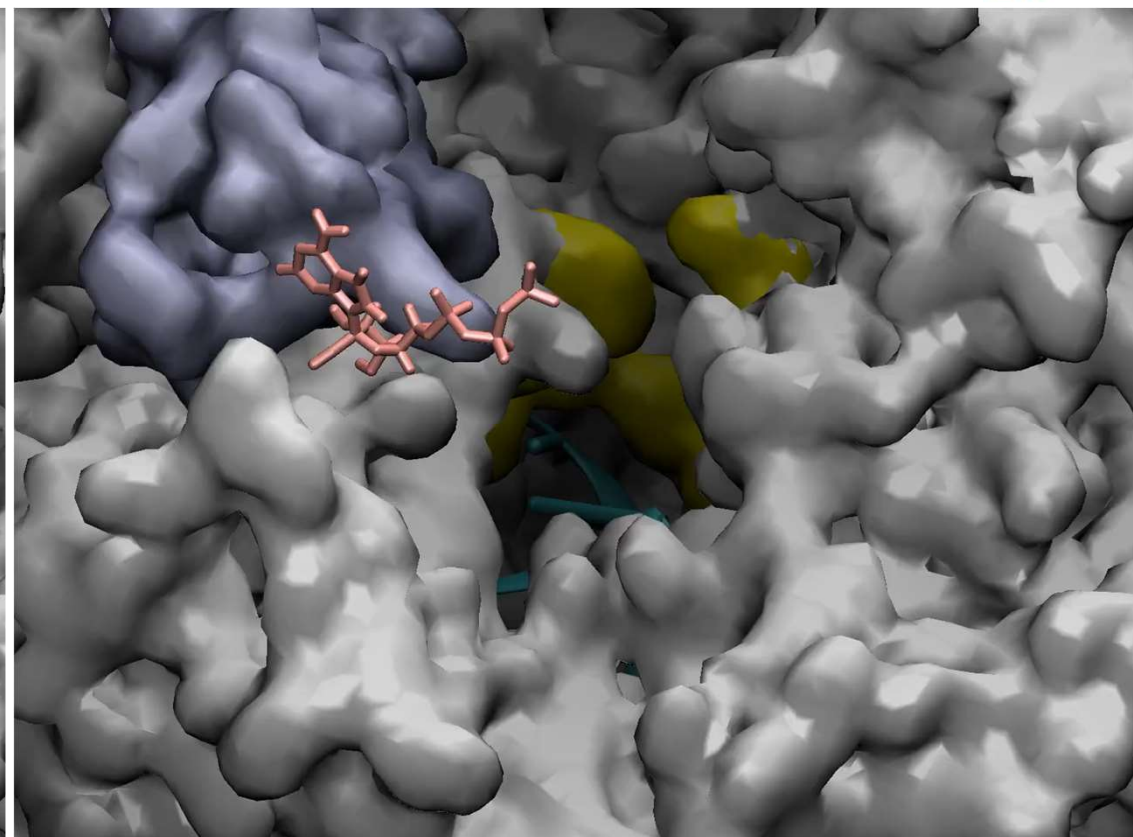
灰色 : 標的タンパク質であるRNAポリメラーゼ (RdRp)      黄色 : RNAポリメラーゼの活性ポケット



## アビガン (緑色) の結合シミュレーション



## レミデシブル (桃色) の結合シミュレーション

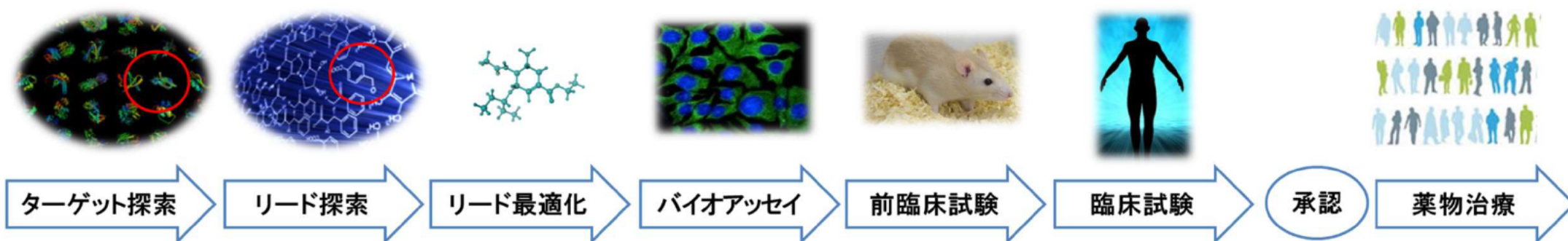


結合ポケット部分を拡大表示

灰色 : 標的タンパク質であるRNAポリメラーゼ (RdRp)    黄色 : RNAポリメラーゼの活性ポケット

# なぜ、既存医薬品から探すのか

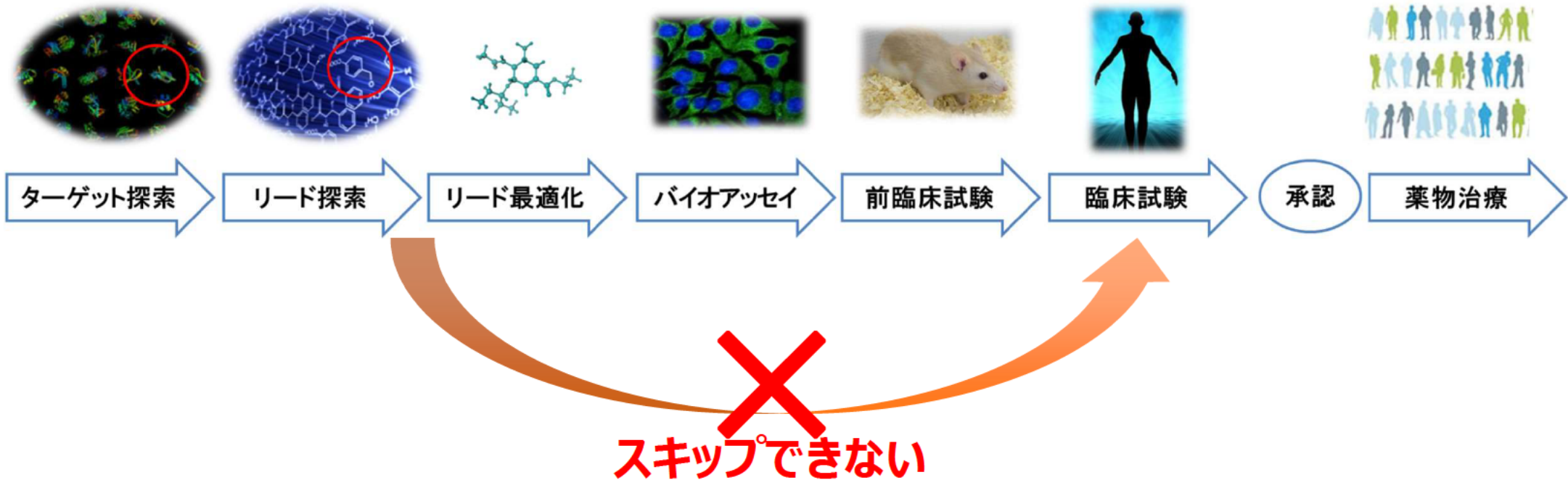
医薬品開発の成功確率：2.5万分の1以下  
 (開発費用1200億円、開発期間約10年以上)



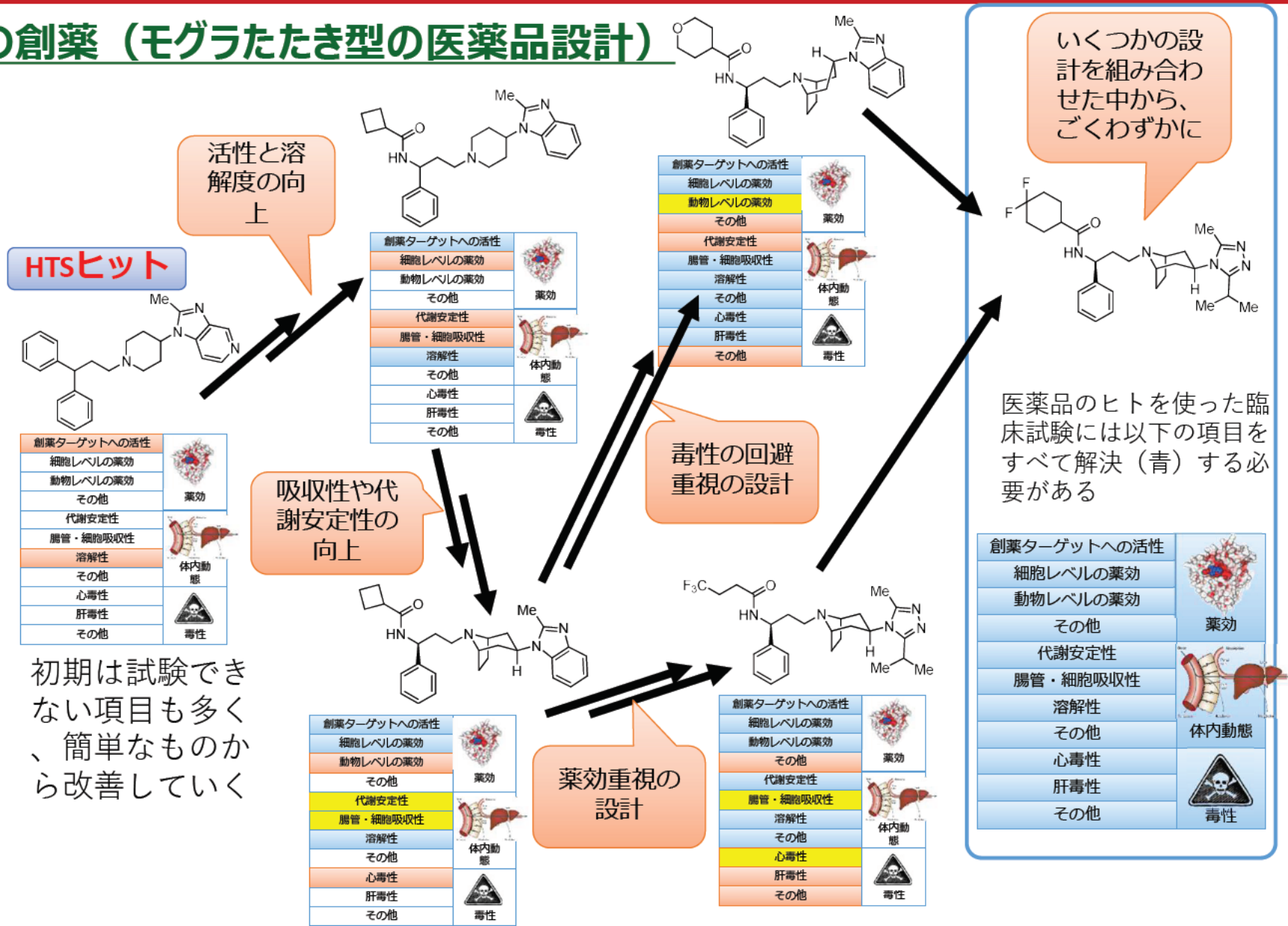
大幅スキップが可能

# 新薬をゼロから開発するのは非常に難しい

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)

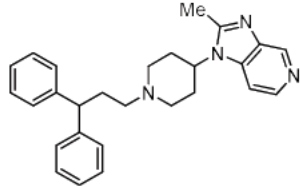






# AIによる低分子創薬（包括的な同時最適化）

HTSヒット



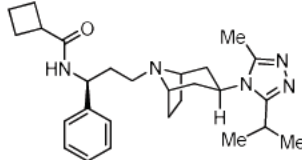
創薬ターゲットへの活性	
細胞レベルの薬効	
動物レベルの薬効	
その他	薬効
代謝安定性	
腸管・細胞吸収性	
溶解性	
その他	体内動態
心毒性	
肝毒性	
その他	

試験ではなく  
予測で初期の  
問題点把握

包括的な創薬データプラットフォーム

創薬ターゲットへの活性	
細胞レベルの薬効	
動物レベルの薬効	
その他	薬効
代謝安定性	
腸管・細胞吸収性	
溶解性	
その他	体内動態
心毒性	
肝毒性	
その他	

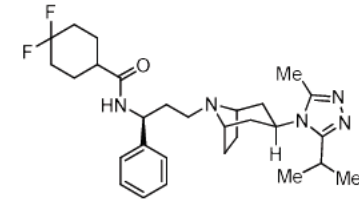
包括的な予測・設計で  
高い成功確率で効率的に  
医薬品に到達できる



創薬ターゲットへの活性	
細胞レベルの薬効	
動物レベルの薬効	
その他	薬効
代謝安定性	
腸管・細胞吸収性	
溶解性	
その他	体内動態
心毒性	
肝毒性	
その他	

包括的な  
設計で同時  
最適化

包括的な  
設計で同時  
最適化



創薬ターゲットへの活性	
細胞レベルの薬効	
動物レベルの薬効	
その他	薬効
代謝安定性	
腸管・細胞吸収性	
溶解性	
その他	体内動態
心毒性	
肝毒性	
その他	

創薬AI  
包括予測

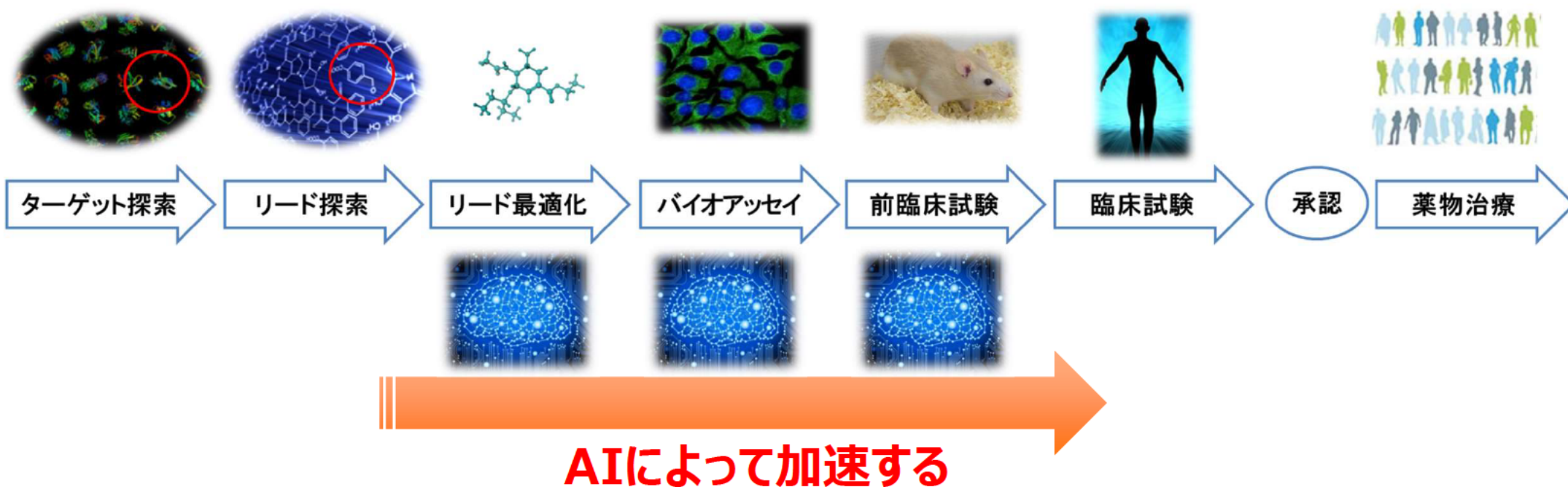
創薬AI  
構造発生

マルチタスク・転移学習  
によって、すべての項目を  
包括的に予測できるモデル

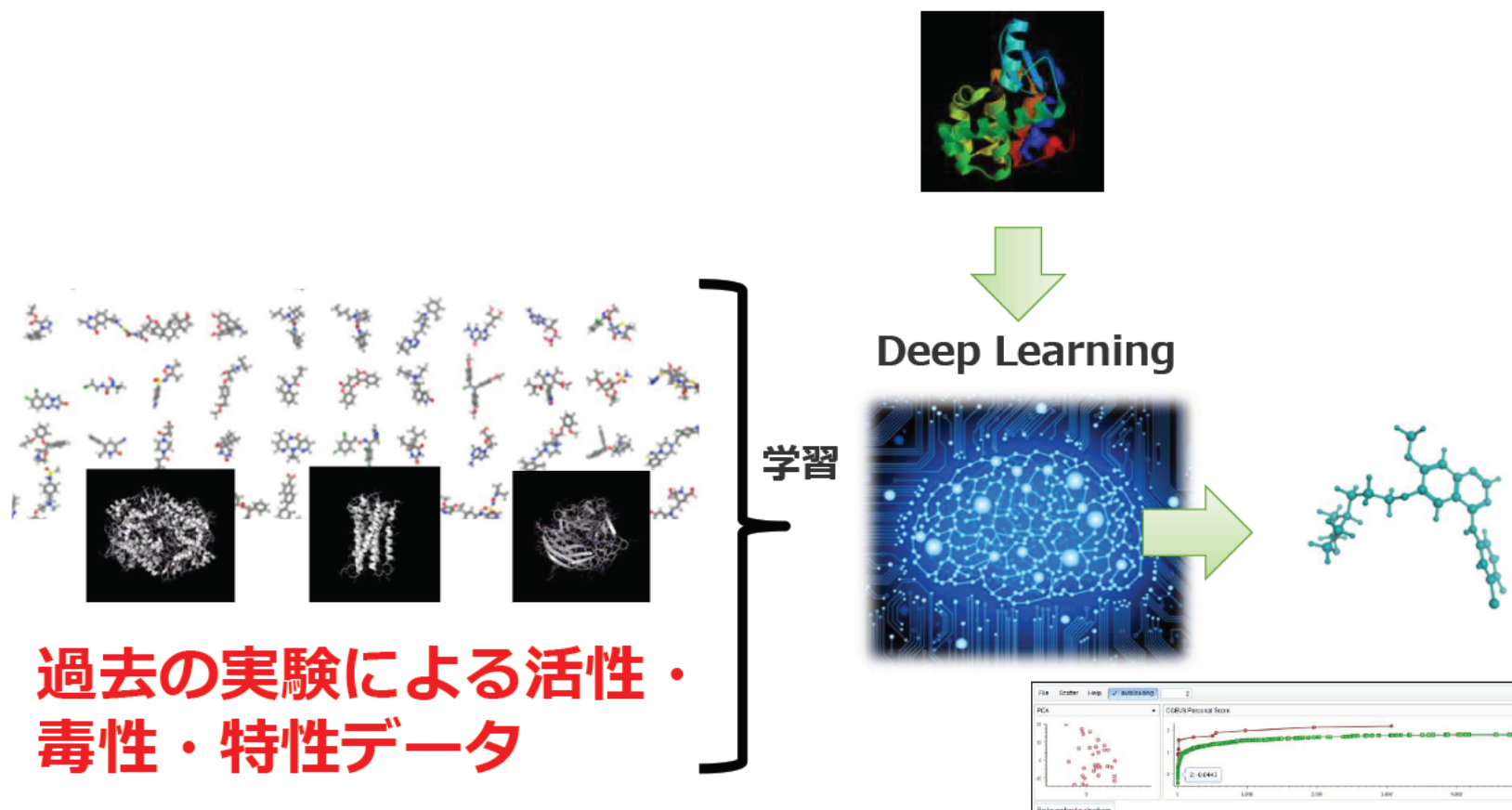
創薬化学者が魅力を感じ、かつ新規性の高い構造を発生できるAI

# 医薬品開発は非常に難しい

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)

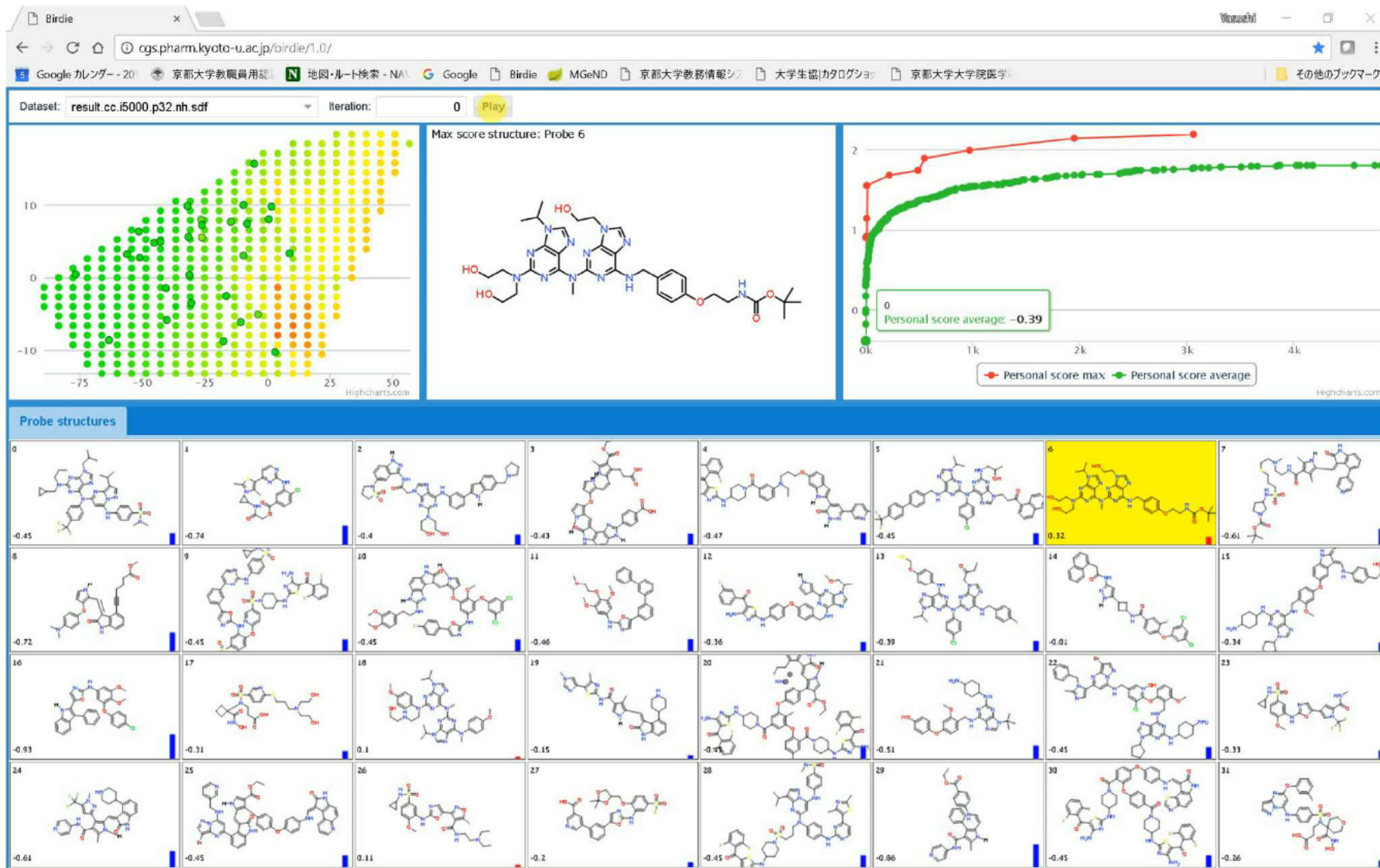




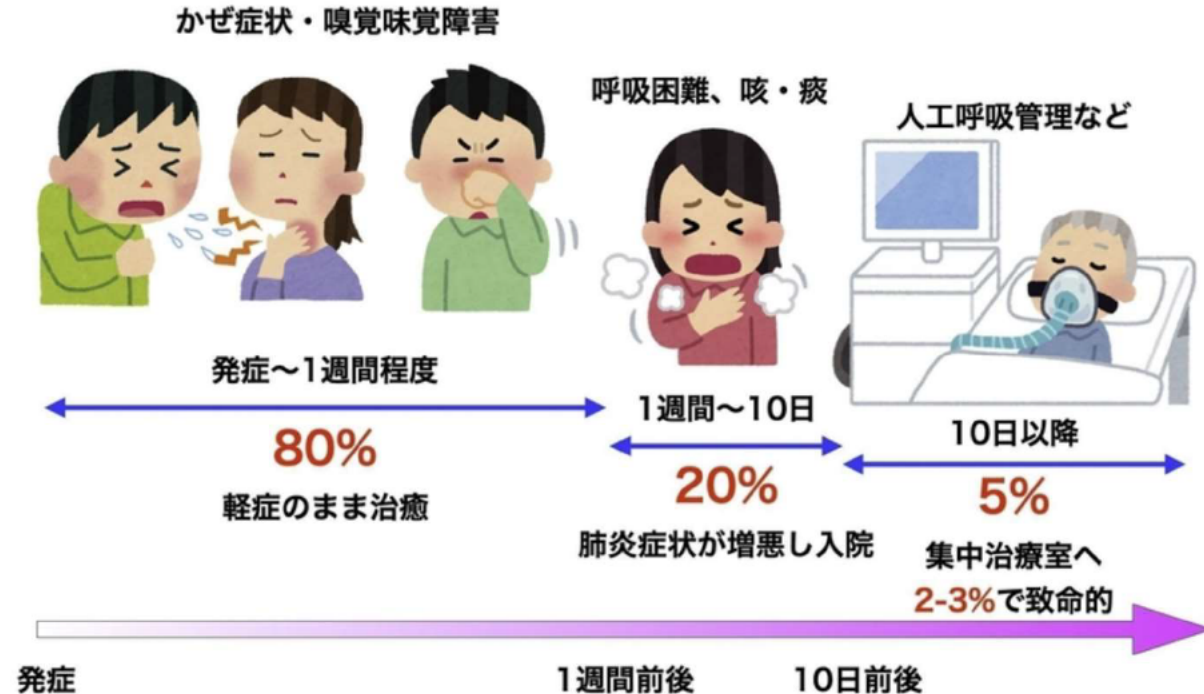


タンパク質の名前 (ex.CDK2)を入力するだけで、過去の実験データを学習したAIがタンパク質に結合する化合物を自動でデザインする

# ドラッグデザインする人工知能

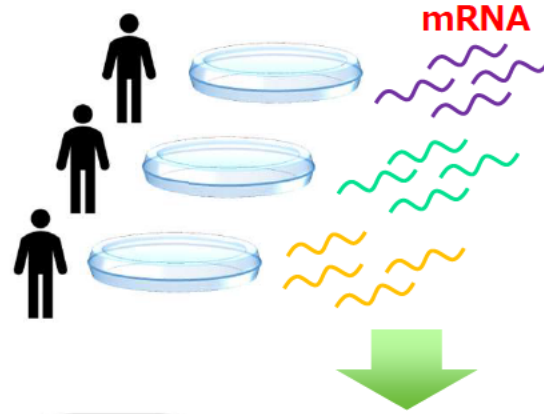


- ・新型コロナウイルスは、なぜ、人によって症状が違うのか？
- ・発症の分子メカニズムは？
- ・重症化予防の創薬標的分子は？





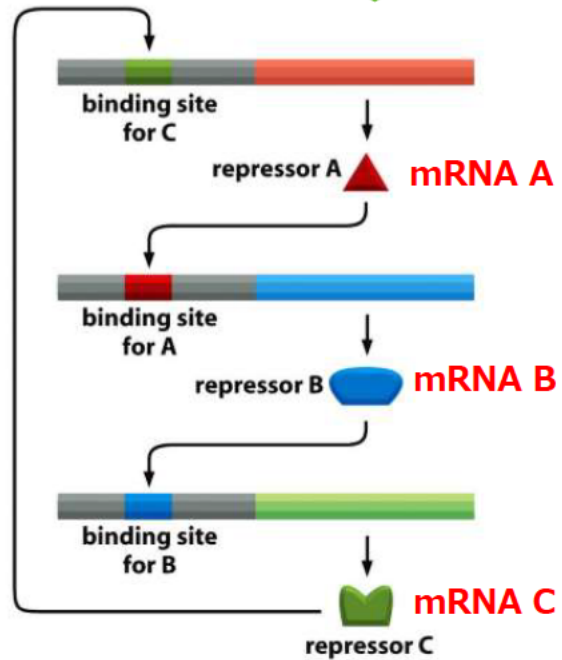
# 生体分子ネットワークとして体内状態を観る



遺伝子ネットワーク

遺伝子同士の発現制御をネットワークとして表現したもの

他には  
 ・代謝経路パスウェイ  
 ・タンパク間相互作用ネットワーク



点と線で単純化した遺伝子ネットワーク

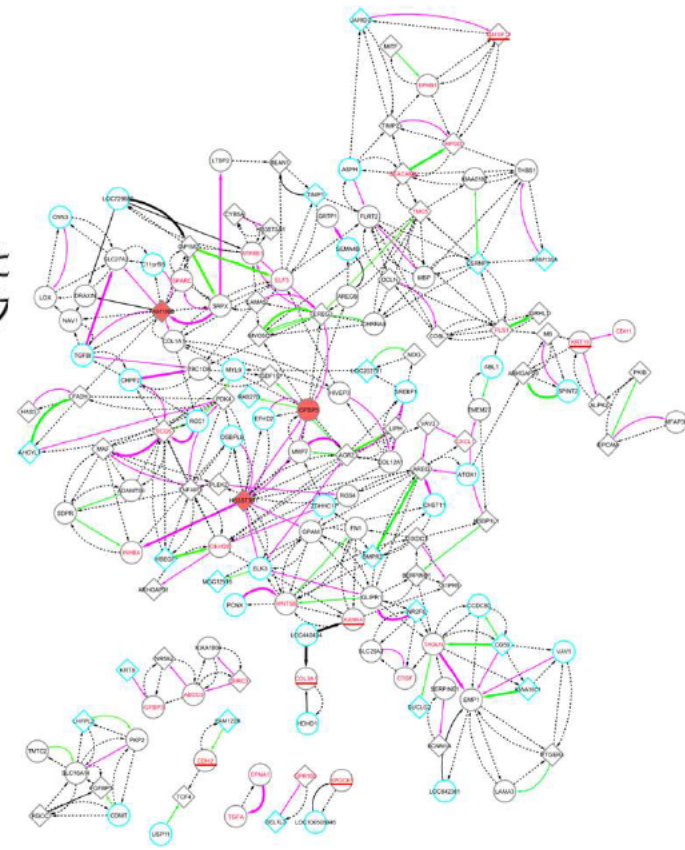
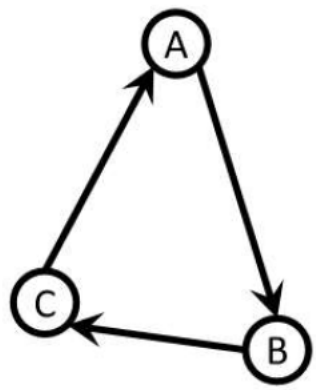
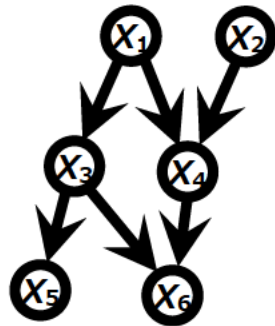


Figure 7-72a Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

# ベイジアンネットワークによる遺伝子発現ネットワーク解析

ベイジアンネットワーク：多変量同時確率の分解=非巡回有向グラフ



$$\Pr(X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6) = \Pr(X_1) \Pr(X_2) \Pr(X_3|X_1) \Pr(X_4|X_1, X_2) \Pr(X_5|X_3) \Pr(X_6|X_3, X_4)$$

6変数の分解例

$$= \prod_{j=1}^p \Pr(X_j | Pa(X_j))$$

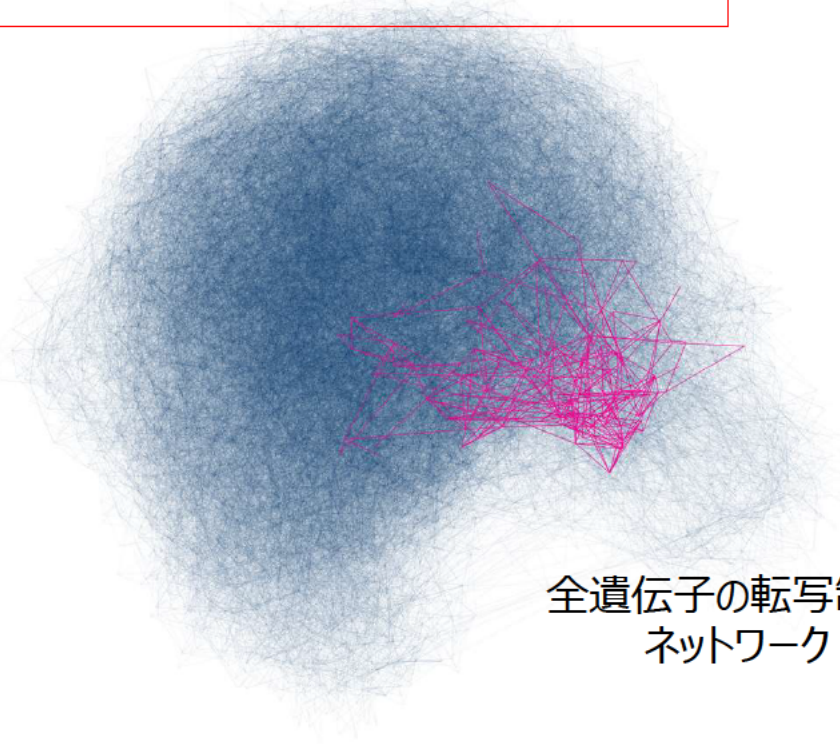
同時確率の分解 = ネットワーク構造に対応  
因果関係の推定 = 事後確率最大化によるネットワーク構造探索

$$\pi(G|X) \propto \pi(G) \int \prod_{i=1}^N \prod_{j=1}^n f(x_{ij} | pa_{ij}^G, \theta_G) \pi(\theta_G | \lambda) d\theta_G$$

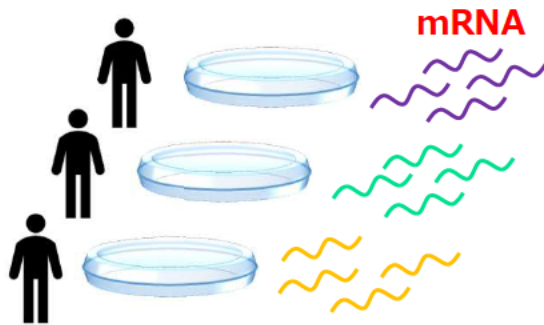
スーパーコンピュータ  
による計算



(HGC Shirokane3)



全遺伝子の転写制御  
ネットワーク

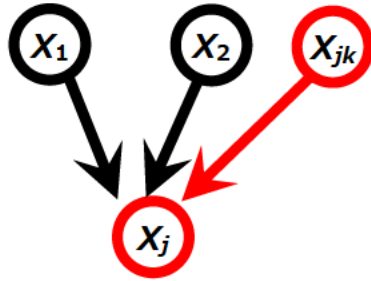


# 個別サンプルに特異的なサブネットワークの抽出に成功

## Edge Contribution value (ECv)

Tanaka et al. Biomolecules (2020)

京大より特許出願済

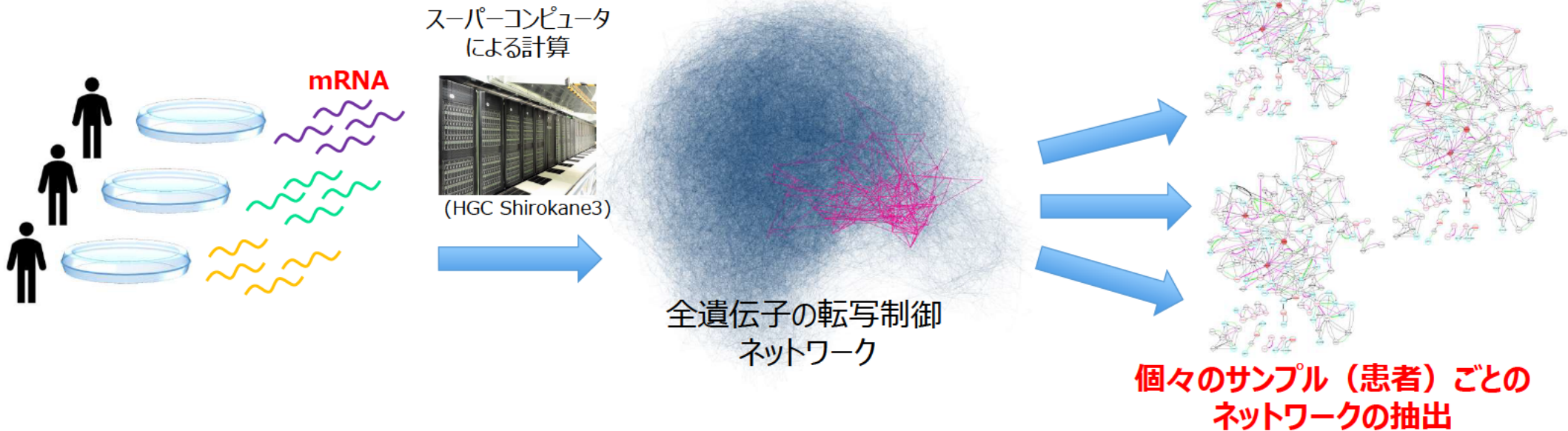


サンプル  $i$  における  $j_k$  から  $j$  へのエッジ貢献度 :

$$ECv_{(i)}(j_k \rightarrow j) = m_k^{(j)}(pa_{ik}^{(j)})$$

サンプル  $S$  とサンプル  $T$  の 2 群間におけるエッジ貢献度の差 :

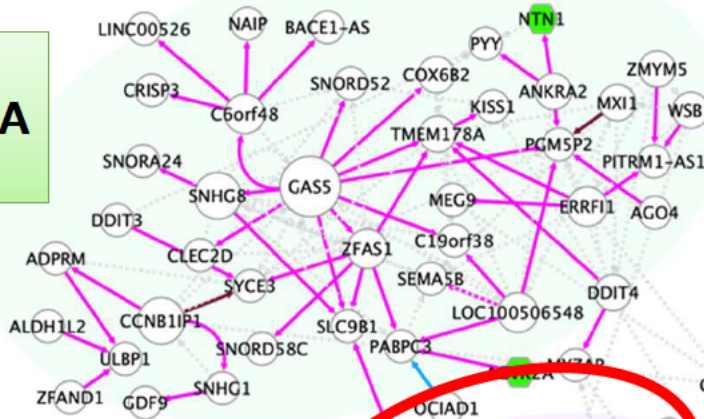
$$\Delta ECv(j_k \rightarrow j) = \left| \frac{1}{|S|} \sum_{s \in S} ECv_{(s)}(j_k \rightarrow j) - \frac{1}{|T|} \sum_{t \in T} ECv_{(t)}(j_k \rightarrow j) \right|$$





# COVID-19の感染ウイルス量による遺伝子ネットワークの変化

新規パスウェイ  
(多くのncRNAを含む)



Edge type -----> edge in the basal network  
----->  $\Delta ECv \geq 1.0$  edge

fill color -----> ウイルス量 少 (軽症モデル化)  
-----> ウイルス量 多 (重症モデル化)  
-----> 両方に共通

Node fill color ● green known drug target gene

IFN signalings, JAK/STAT signalings

ASS1, SAT1 : ホスト細胞ハイジャックに関与  
 CSF3 : 炎症性サイトカイン  
 HSD11B1 : ステロイドホルモン変換酵素  
**デキサメタゾン**

炎症性サイトカインsignaling  
 → サイトカインストーム

IL6 : アクテムラ

# ライフサイエンスのための 産学AIコンソーシアム設立

2016年  
11月発足

テーマ提案、調査、AI設計

2017年7月  
AI開発開始

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、参加者約600名



# 医薬品開発プロセスの全域と医療をカバーする約30種のAI開発

## 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

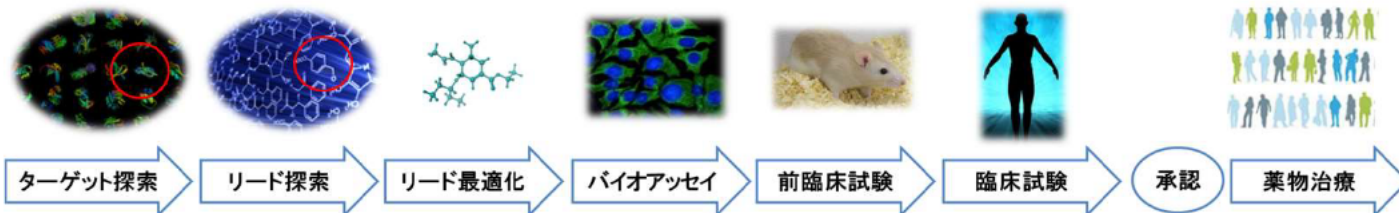
## メディシナルケミストリー

### 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

- 文献情報を基にした研究者探索
- 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
- 有害事象の情報基盤
- 製品Q&Aシステム
- 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



# デジタル (IT, AI etc)による医療の効率化・高度化

実は、withコロナの医療そのもの



通院回数を軽減

ネットによる問合せ

セルフメディケーション



AIによる高精度な診断治療  
個人個人に最適な治療の提供



不必要な治療の抑制

負担軽減・省力化

AIの意思決定支援による  
医療従事者の負担軽減

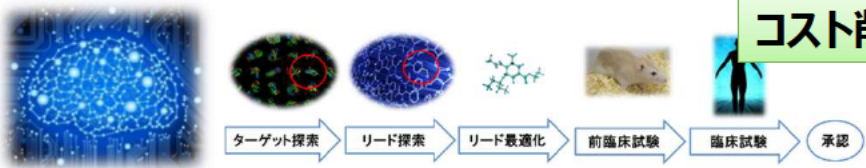


AI化による医療の  
地域格差是正・均てん化



医薬品開発の  
開発期間の3割減、開発費用の5割減

コスト削減



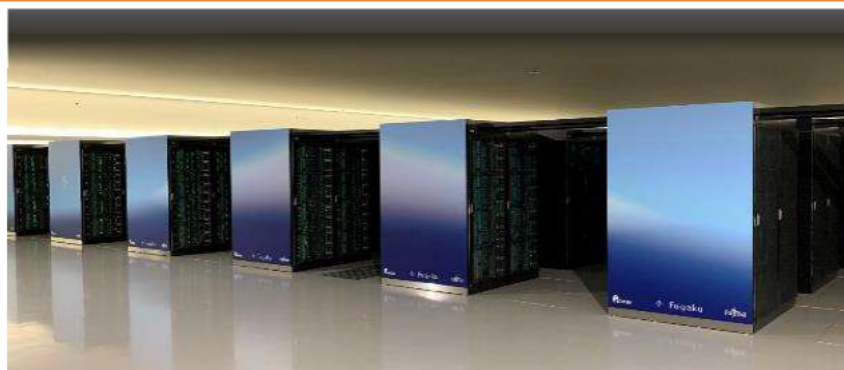
世界中の人々が健康で安心して生活できる社会をつくる



より速く、より安く、より上手く薬をつくることができる

開発にかかる時間：5年以内（目標）

開発にかかるお金：560億円（目標）



開発にかかる時間：10年以上

開発にかかるお金：1200億円以上