

NPO活動報告2021

[2020年度の活動] NPO BioGrid Center Kansai

特定非営利活動法人 バイオグリッドセンター関西

バイオグリッドセンター関西概要

NPO法人バイオグリッドセンター関西は、情報技術とバイオ、医療の融合分野におけるコミュニティを醸成し、研究開発、教育普及、さらには起業支援及び育成を行うことにより、大学等での研究成果を産業界へ迅速に技術移転し、当該分野における産学の連携強化と発展に資することを目的としています。具体的には、次世代のコンピュータとネットワークの融合技術GRID(グリッド)を基盤に、遺伝子情報解析、蛋白質の立体構造予測はもとより、「バイオグリッドプロジェクト構想*」に基づく研究プロジェクト由来の技術や研究成果を、産業界においても活用し、科学技術の振興と地域社会の活性化を実現していきます。 ※医薬品スクリーニング計算や蛋白質の生体シミュレーション等のソフトウェア開発を目指すプロジェクト

研究開発事業の企画立案およびコーディネート

スパコンの創薬プロジェクト

【課題名】

バイオグリッドHPCIプロジェクト

「新薬開発を加速するインシリコ創薬基盤の構築」

【英語名】

HPCI based drug discovery project by Biogrid pharma consortium
- Prediction of the binding/unbinding pathway of drugs to the kinase protein -

NPO法人バイオグリッドセンター関西は、「次世代スパコンの創薬産業利用促進研究会」においてアンケートやヒアリングを行った結果「成功事例」を見てみたいとの意見に対応するため自らが「京」を利用する創薬プロジェクトをコーディネートしました。このプロジェクトでは、当法人の会員である京都大学大学院医学研究科の奥野先生の技術を利用して蛋白質(キナーゼ、GPCR)631種と低分子化合物3000万個の約189.3億ペアの相互作用を5時間45分で計算し計算結果を参画メンバーに配布しました(2013年度)。一方、結合自由エネルギー(ΔG)を正確に見積もれる分子動力学を用いたアプリケーションMP-CAFFEEの一般の蛋白質への応用のためのワークフローの構築と計算精度の検証を2013-2014年度に行いました。この結果、計算の初期ポーズが正しければ ΔG は正確に見積もれることがわかりました。これを受け2016年度は、初期結合ポーズの推定方法としてMMPBSA法やマルチカノニカル法の開発を行いました。また、MP-CAFFEEを簡単に操作できるようにするためのGUIを改良し使いやすいものとなりました。

2017(H29)年度からは、マルコフ・ステート・モデル(MSM:Markov State Models)法に基づいた大規模分散型分子動力学シミュレーション解析を行うことで、化合物の結合解離の速度定数(Kon, Koff)の予測に取り組んでいます。これらのパラメータを予測することによって、化合物が離れた状態から蛋白質に結合する過程を推定する事が可能になり、エネルギー的に不安定な遷移状態の立体構造を取得することができるため、これらの構造情報を化合物デザインに役立てることが出来ます。特にKoffは蛋白質内部に滞在する時間を反映し、薬効

に直結する指標として近年注目されているため、創薬現場においても重要な指標になると期待されます。さらに、大規模分散型分子動力学シミュレーションによって長時間シミュレーションが達成できれば、蛋白質の活性型・不活性型の間の構造転換メカニズムやアゴニスト、アンタゴニスト結合によるGPCRの活性調節機構にもアプローチできるため、将来的に極めて重要な創薬シミュレーション基盤となることが期待されます。

2017(H29)年度は、標的蛋白質から化合物を離れた計算システムを数百種類用意し、これらの1つ1つに対して100ns程度のMD(分子動力学)計算を実施しました。その結果、Kon実験値が比較的大きい蛋白質(例:DHFR(Dihydrofolate reductase))においては化合物が蛋白質に結合する現象が観測できたため、MSM解析によってKonの算出に成功しました。

2018(H30)年度は、これらの知見やノウハウを元に以下の3つを主なテーマに開発を行いました。

① 化合物結合過程に関わる情報を正確かつ効率的に取得するためのシミュレーション・MSM解析手法の開発

化合物結合パスウェイを網羅的に探索した場合(非拘束条件下)と、化合物結合パスウェイを限定した場合(拘束条件下)での結果を比較し、より効率的かつ正確にパスウェイ情報を取得するための手法を検証しました。

② 汎用性の向上(高難度の蛋白質(HSP90)での実行)

結合速度定数(Kon)が小さい蛋白質に対する計算手法を検証しました。

③ 精度向上のための効率的な初期構造探索手法の開発

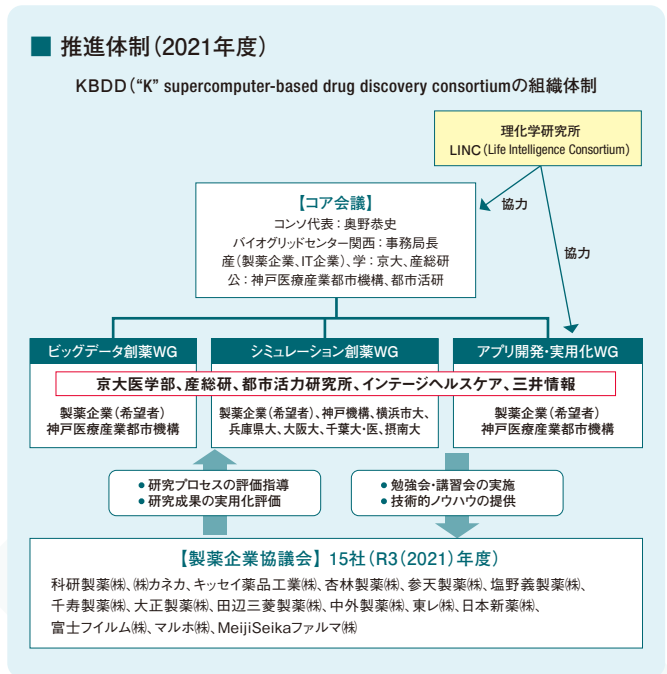
マルチカノニカル分子動力学法(McMD)などの拡張アンサンブル法による初期構造探索手法を確立しました。

2019(R01)年度は、HPCIの産業利用枠(スパコン「京」、東工大TSUBAME3.0)で膜蛋白質(GPCR)の $\beta 2AR$ の検証と計算効率の高いPaCS-MD法の検証を行いました。

2020(R02)年度は、HPCIの産業利用枠(東工大TSUBAME3.0)でPaCSMD法で確率の低い構造サンプリングをすることで網羅的にパスウェイを探索しKonKoffを求める手法を開発しました。

なお、本プロジェクトは、HPCIの産業利用枠(富岳)に2021年度も

採択され、データ蓄積があるCDK2を計算対象として計算効率の向上を目指して引き続きプロジェクトを継続します。このプロジェクトの狙いは、HPCのアプリの産業利用の可能性の検証、製薬企業に対するHPCの習熟訓練、インシリコ創薬という新たな産業の創造で、2021年度も15社の製薬企業と京大、産総研、兵庫県大、横浜市大、阪大、千葉大、摂南大、都市活研、神戸医療産業都市推進機構、IT企業としてインターゲヘルスケア、三井情報が参画します。



開発された技術の教育普及事業

バイオグリッド研究会2020

— コロナ後のバイオとITの活用 —

日時: 2020年7月2日(木) 17:00~19:00
形式: Zoom会議
主催: NPO法人バイオグリッドセンター関西
参加料: 無料

●プログラム

特別講演「症例データベースのコンセプトと展望」
永井良三氏(自治医科大学 学長)

講演「大阪府・大阪市 新型コロナ対策におけるICT活用」
中道忠和氏(大阪市ICT戦略室ICTイノベーション担当課長)

●総合討論

座長 坂田恒昭(理事・塩野義製薬(株) シニアフェロー)

参加者数: 30名

CBI学会 第416回研究講演会

日時: 2020年9月7日(月) 13:00~17:30
形式: Zoomウェビナー開催
主催: CBI学会関西支部会
共催: NPO法人バイオグリッドセンター関西

●プログラム

「ライフコース疫学:自治体と連携したコホート研究によるリアルワールドデータの活用」
磯博康(大阪大学大学院医学系研究科)

「リアルワールドデータを用いた小児循環器疾患の早期発見・実態解明」
三谷義英(三重大学大学院医学系研究科)

「医療データのAI・システムバイオロジー解析、PBPKシミュレーションなど」
浅井義之(山口大学大学院医学系研究科)

「神経変性疾患のリアルワールドデータの課題:精密医療とAI医療を目指して」
渡辺宏久(藤田医科大学脳神経内科学)

「非ヒト霊長類を対象とした創薬研究で見えてきた有用性と課題」
池田和仁(大日本住友製薬(株))

●総合討論

参加者数: 305名

バイオグリッド研究会2020

— バイオコミュニティの形成に向けて —

日時: 2020年12月12日(土) 13:00~15:00

形式: Zoomウェビナー

主催: NPO法人バイオグリッドセンター関西

共催: (公社)都市活力研究所、NPO法人近畿バイオインダストリー振興会議

後援: (公社)関西経済連合会

協力: (特非)日本バイオインフォマティクス学会 関西地域部会

●プログラム

パネルディスカッション — バイオコミュニティの形成に向けて —

コーディネータ:

下條真司(理事長:大阪大学サイバーメディアセンター教授)

パネリスト(50音順、敬称略)

奥野恭史(理事、LINC代表、京都大学大学院医学研究科教授)

坂田恒昭(理事、塩野義製薬(株)シニアフェロー、大阪大学サイバーメディアセンター 招聘教授)

森幸子(内閣府政策統括官(科学技術・イノベーション担当 参事官))

諸富隆一((公社)関西経済連合会 ベンチャー・エコシステム委員会 副委員長)

阪急阪神不動産(株)代表取締役社長)

参加者数: 75名

CBI学会 第419回研究講演会

「もっと見たいホントの姿 — 蛋白質の結合電子構造,相互作用,動的挙動」

日時: 2021年1月22日(金) 13:00~17:30

形式: Zoomウェビナー

主催: CBI学会関西支部会

共催: NPO法人バイオグリッドセンター関西

世話人: 木下誉富(大阪府立大学)、植松直也(大塚製薬(株))、志水隆一(都市活力研究所)

●プログラム

「超高分解能X線構造解析、結合電子密度が見えた」

平野優(量子科学技術研究開発機構)

「高速AFMで観える細胞増殖因子・受容体の動的活性化と創薬」

松本邦夫(金沢大学がん進展制御研究所)

「結晶構造だけではわからない。」

X線溶液散乱が明らかにするタンパク質の構造変化と機能の関係」

松本崇(株)リガク)

「LINC-1/ AIによる分子動力学計算における特徴量変化の自動抽出」

坂牧隆司(株)X-ability)

「LINC-2/ 3D-CNNを用いた実験データからの構造評価AIの開発」

宮口郁子(田辺三菱製薬(株))

「LINC-3/ AIを使ったドッキング計算」

谷村直樹(みずほ情報総研(株))

●パネルディスカッション — 実験と計算の融合から見えてくるもの —

司会: 木下誉富

参加者数: 166名

基盤整備事業

NPO法人バイオグリッドセンター関西は、大阪大学サイバーメディアセンターのスーパーコンピュータをNPOの会員向けに利用できるように致しました。

特定非営利活動法人 バイオグリッドセンター関西 (BioGrid Center Kansai)

〒530-0011 大阪市北区大深町3-1 グランフロント大阪ナレッジキャピタル タワーC 7F

TEL:06-6359-1322(代表) FAX:06-6359-1329 URL:http://www.biogrid.jp