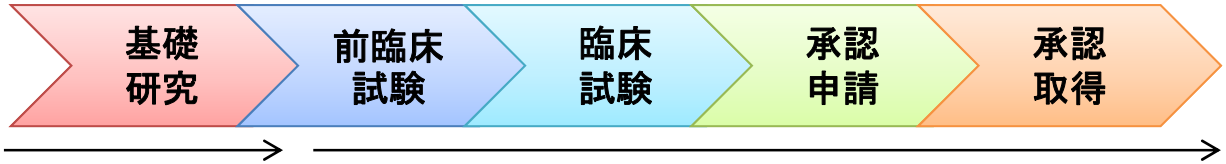
重点課題1
生体分子システムの機能制御による革新的創薬基盤の構築

理化学研究所　生命システム研究センター
京都大学　大学院医学研究科
奥野恭史

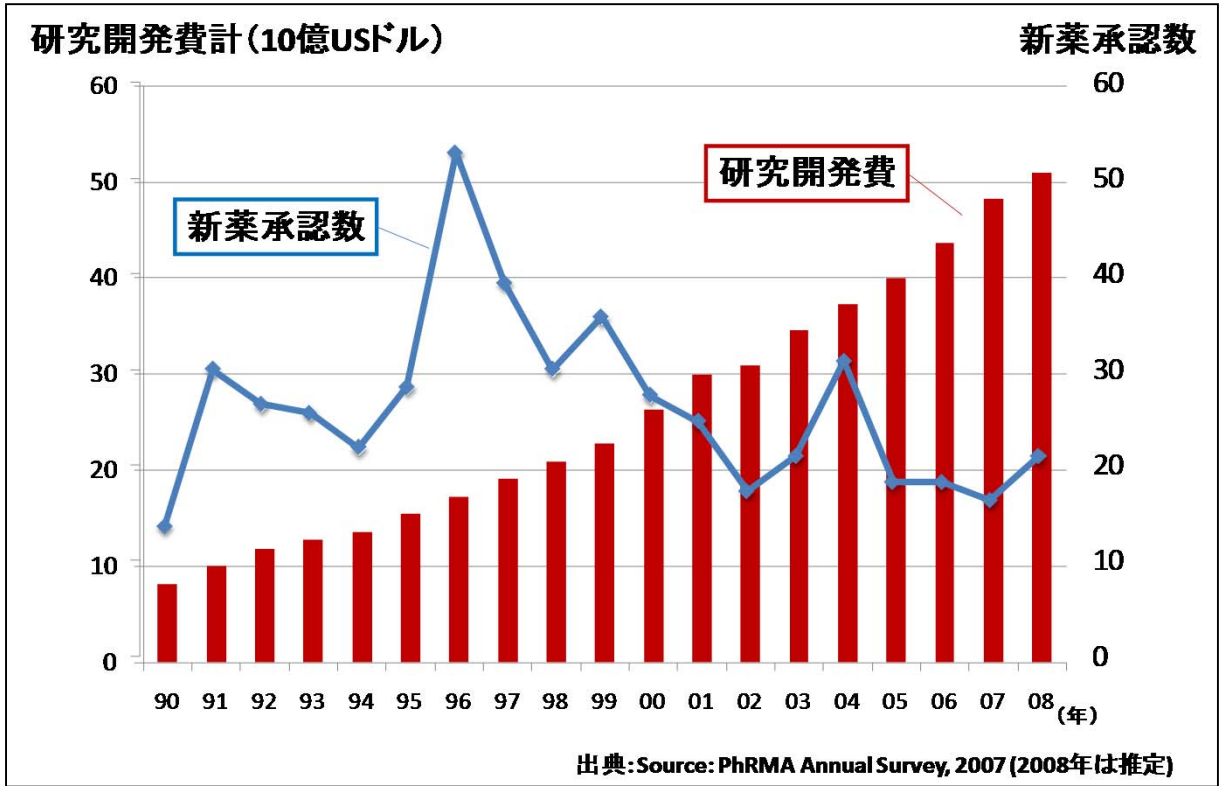
重点課題1で挑戦する医薬業界が抱える問題



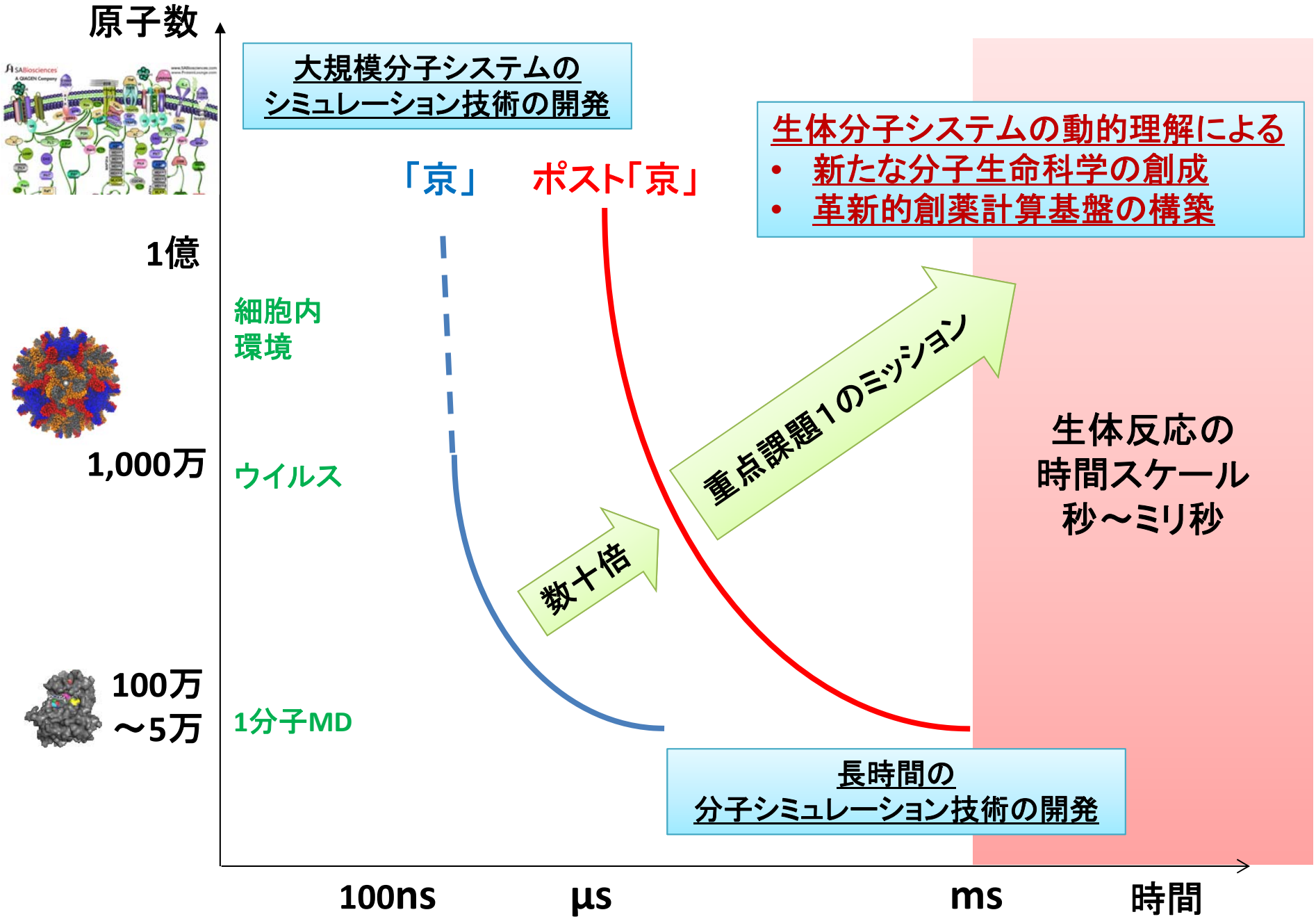
開発期間:	2年～3年	＋	9年～12年	→	11年～15年
成功確率:	2500分の1		8分の1		20,000分の1
開発費用:	約200億円		約800億円		約1000億円 （開発中止品の費用含）

開発費の高騰

新薬創出の低迷



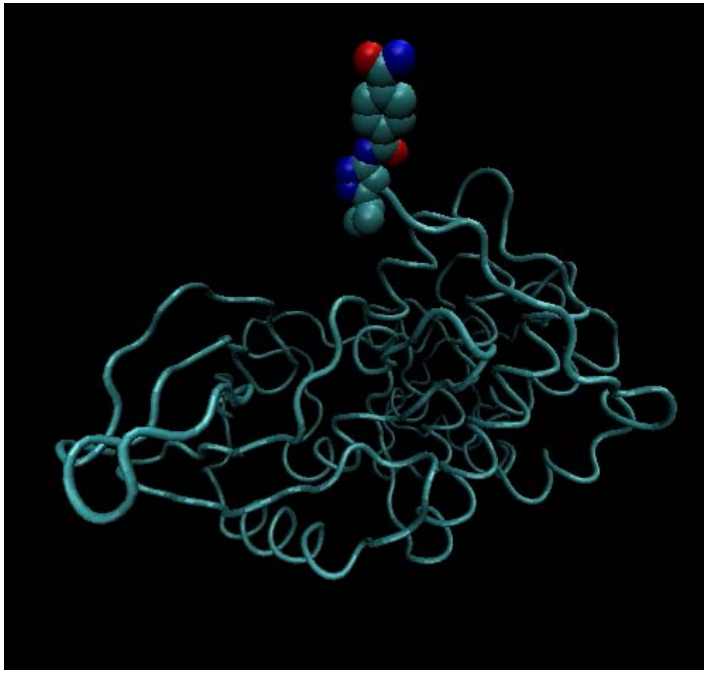
ポスト「京」で目指す「創薬イノベーション」と「新たな分子生命科学」



ポスト「京」による世界最高峰の計算創薬

より長く

薬剤とタンパクの結合シミュレーション



より大きく

DNA-ヒストンタンパク複合体のシミュレーション

ポスト「京」を用いることで、**1週間で数百万種類**の候補化合物の結合活性が高精度に予測

より多く

「京」を用いることで、**1週間で数百種類**の候補化合物の結合活性が高精度に予測

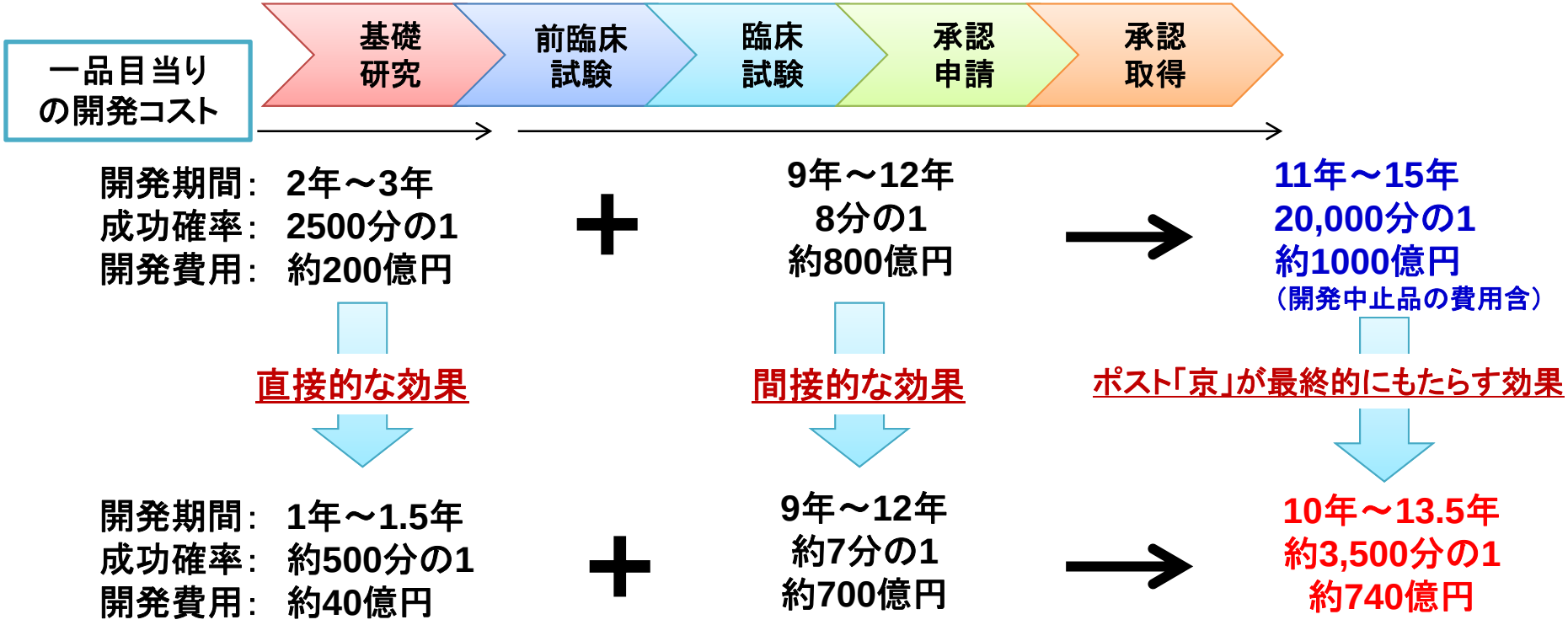
ポスト「京」で目指す医薬業界の社会的・経済的効果

1. 社会的な観点　－　医薬品開発の革新

- ポスト「京」により、がん、認知症、精神疾患、希少疾患など今まで困難であった薬の開発に新たな道を拓く。さらに、薬の副作用を予測したり、個人個人の体質に最適な薬を選択することが可能になる。

2. 経済的な観点　－　新薬開発による日本経済の牽引

- 医薬品開発の期間短縮（約2年間短縮）と費用削減（一品目当たり約200億円削減）



ポスト「京」のパワーを創薬に直結する研究体制

創薬は総合力が勝負。総合力で世界に勝つ！

ポスト京での コデザイン → 生体分子の 構造ダイナミクス → 生体分子機能 の理解 → 機能制御部位 の同定 → 候補化合物 デザイン

ポスト京を用いた超高速 分子シミュレーション

生体分子システムの時間的空間的機能 解析による新たな構造生命科学の開拓

ポスト京MDを機軸とした 革新的創薬計算基盤の構築

長時間ダイナミクス法
東大・北尾

拡張アンサンブル法
理研・杉田

ポスト「京」でのMD高度化
理研・杉田、（横市大・池口）

QM/MM Free Energy法
京大・林

粗視化モデリング
京大・高田（名大・篠田）

自由エネルギー計算法
（横市大・池口）

動的分子機能制御
横市大・池口

タンパク質間相互作用
東大・藤谷

核酸-タンパク質間
原研・河野

細胞内環境標的
原研・河野（理研・杉田）

ウイルス標的
名大・篠田

機能制御部位DB
産総研・広川

高精度薬剤デザイン
京大・奥野

創薬関連ビッグデータ
東大・津田

標的分子ネットワーク
（東大・北尾）

マルチスケールモデリング
東大・寺田

サブ課題A（理研・杉田）：ポスト京でのMD高度化とアルゴリズム深化

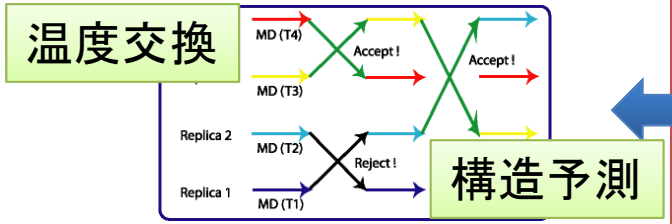
サブ課題B（横市大・池口）：次世代創薬計算技術の開発

サブ課題C（京大・奥野）：創薬ビッグデータ統合システムの開発

サブ課題A：ポスト京でのMD高度化とアルゴリズム深化

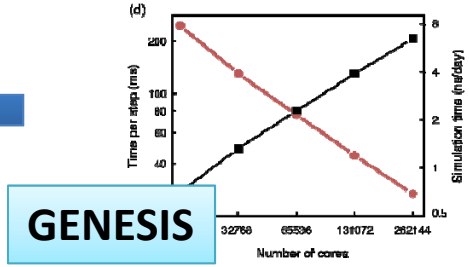
コデザインによって分子動力学計算（MD計算）を超高速化するとともに、
高精度かつ超高速の創薬計算基盤を実現する新しい方法論開発を行う。

拡張アンサンブル法
理研・杉田



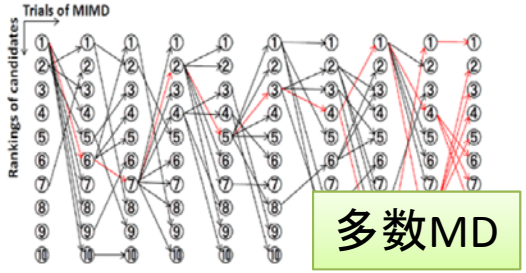
複数のMD計算の温度等を交換して障壁を乗り越え、リガンド結合構造を予測

ポスト京でのMD高速化
理研・杉田



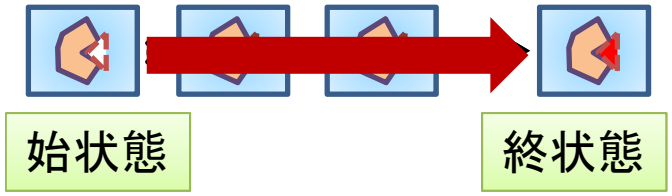
ポスト京に最適化されたMDアルゴリズムの開発

長時間ダイナミクス法
東大・北尾



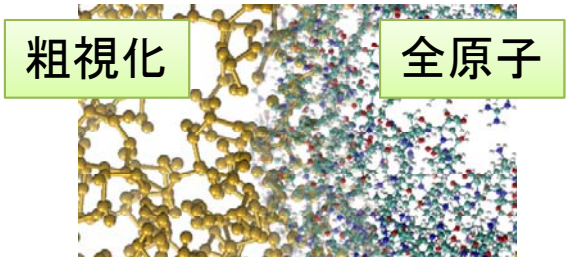
多数の個別のMD計算を統合した長時間ダイナミクス

自由エネルギー計算法
（横浜市大・池口）



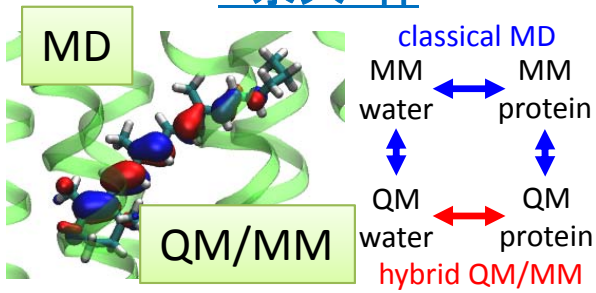
中間状態を使わない高速な結合自由エネルギー計算

粗視化モデリング
（名大・篠田）



粗視化・全原子のハイブリッド計算

QM/MM自由エネルギー法
京大・林



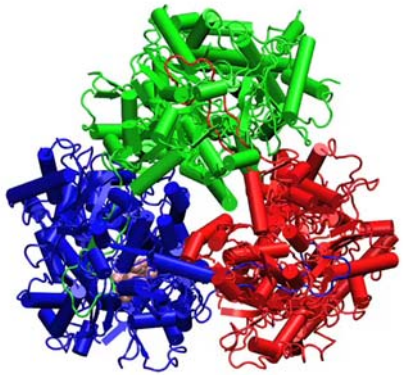
量子（QM/MM）と古典的MDのハイブリッド計算

サブ課題B：次世代創薬計算技術の開発

生体分子システムの動的な機能発現や、巨大な生体分子システムの機能解析 に資する新たな計算生命科学を開拓することで、次世代の創薬アプローチを切り拓く計算技術の開発を目指す。

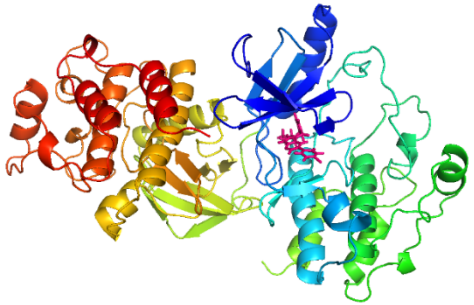
動的分子機能制御　横浜市大・池口

長時間ダイナミクス計算により、タンパク質の動的構造変化機構を解明し、その薬物制御方法を開発



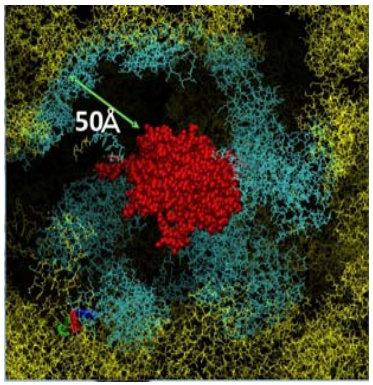
タンパク質間相互作用　東大・藤谷
核酸・タンパク質相互作用　原研・河野

複数の生体分子間相互作用を制御する創薬設計法の開発
タンパク質間相互作用(PPI)を制御する疾患治療薬の開発



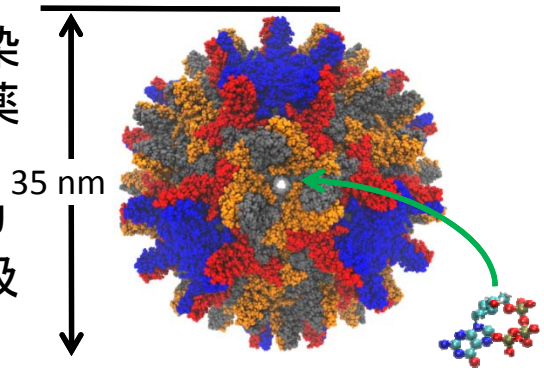
細胞内環境標的　原研・河野（理研・杉田）

細胞環境中でのタンパク質動態の違いや複数のタンパク質の基質結合の競合などによる影響を解析



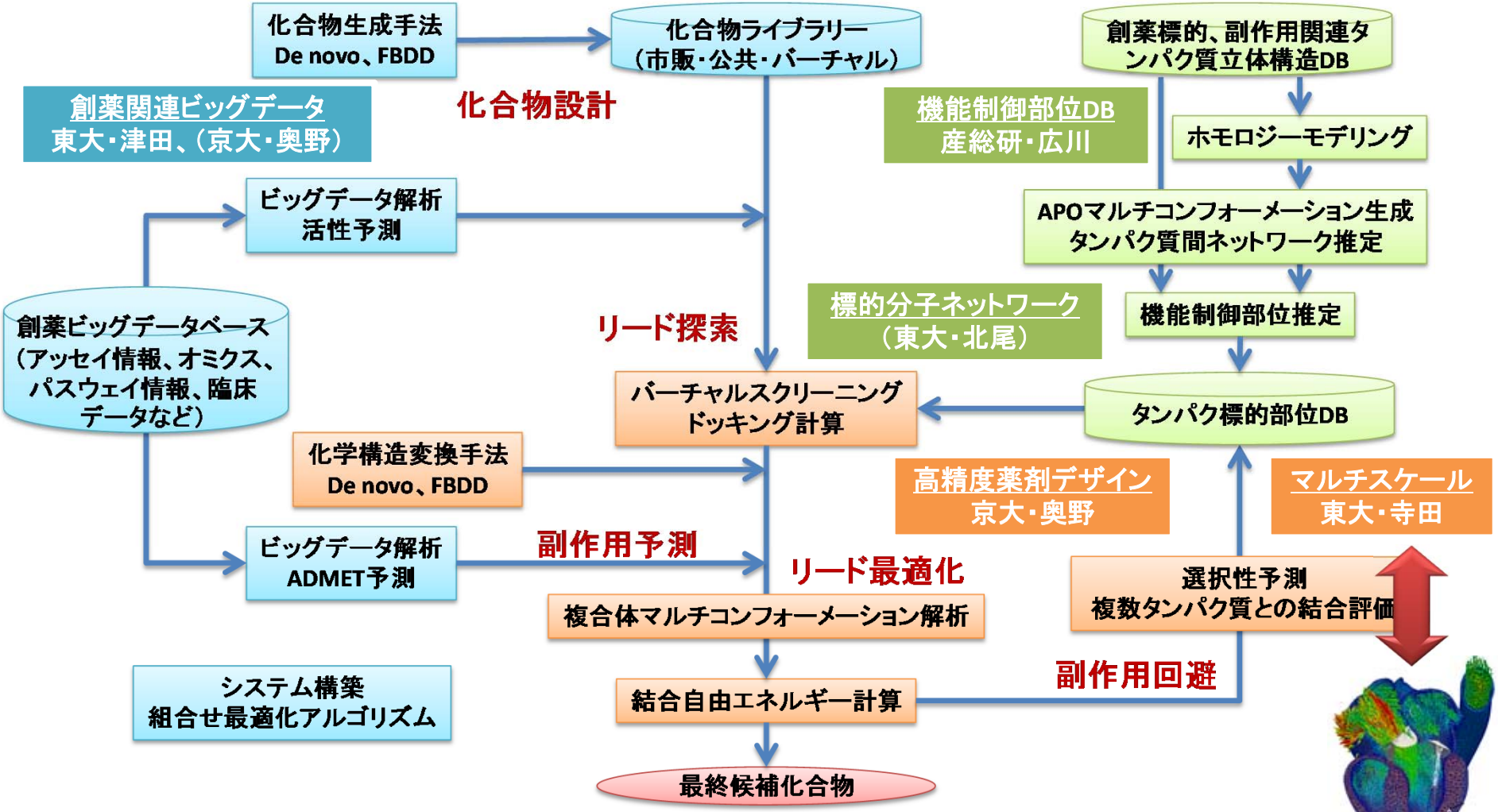
ウイルス標的　名大・篠田

ウイルスによる感染症を対象とした創薬計算技術の開発
B型肝炎ウイルスカプシドを例に薬剤吸収評価技術を開発



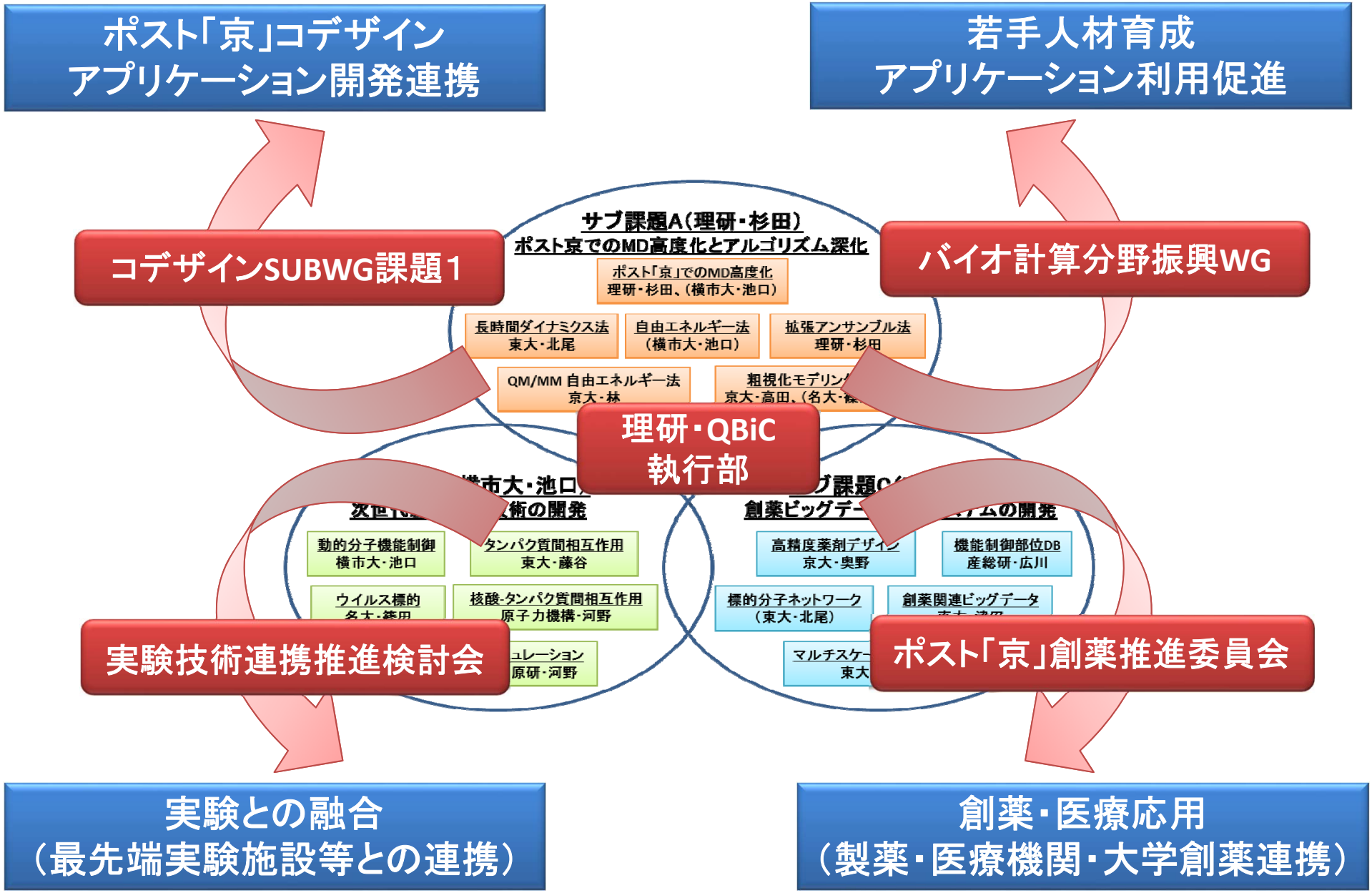
サブ課題C：創薬ビッグデータ統合システムの開発

サブ課題A とBで開発されたMD 計算ソフトおよび創薬計算手法を、創薬計算フローにそって連結した統合システムを開発し、製薬会社が現場利用できる創薬計算基盤を構築する。



重点課題2　UT-Heart

外部機関、研究者との協力体制



ポスト「京」への期待

1　性能・機能的な観点

・アプリに対する実行性能が高いこと
・コンパイラの充実（うまくSIMD化してくれるように）
・チューニング支援
・単精度の計算も、倍精度に比べてかなり速いこと。
（単精度の計算でも精度的に十分な箇所もある）
（「京」では単精度と倍精度は同じような速度。インテルやGPUでは単精度は倍精度よりかなり速い）

2　運用的な観点

・柔軟なジョブシステム。
（投入可能ジョブ数制限の緩和など；生命系では沢山のジョブを必要とする傾向あり）
・ステージングなど、ジョブの前後処理にかかる時間の低減
・システムの安定性、ファイルシステムの安定性