

研究事業評価調書(平成20年度)

作成年月日	平成20年12月17日
主管の機関・科名	工業技術センター 応用技術部 工業材料科

研究区分	経常研究(基盤)
研究テーマ名	シミュレーション技術を活用した分子構造基盤薬物設計の研究

研究の県長期構想等での位置づけ

構 想 等 名	構 想 の 中 の 番 号 ・ 該 当 項 目 等
ながさき夢・元気づくりプラン (長崎県長期総合計画 後期 5か年計画)	重点目標：Ⅱ 競争力のあるたくましい産業の育成 重点プロジェクト：5 明日を拓く産業育成プロジェクト 主要事業：③産学官連携による共同研究と事業化の推進
長崎県科学技術振興ビジョン	(2) 活力ある産業社会の実現のための科学技術振興

研究の概要

1 研究の目的

(1) 本事業で誰(何)の【対象】

創薬ベンチャー企業、薬理情報企業(ソフトウェア解析)、創薬関連学術機関

(2) 何(どのような状態)を【現状】

研究者の勘と経験に頼った実験創薬技術

(3) どのようにしたい。【意図】

シミュレーション技術を核とした情報創薬技術の導入による創薬技術の先鋭化・強化

2 事業実施期間 平成 21 年度から平成 23 年度まで 3 年間

3 事業規模 総事業費 14,556(千円)(総人件費 8,352(千円)、総研究費 6,204(千円))

4 研究の目的を達成するために必要な研究項目

① レセプタータンパク質-阻害剤複合体のドッキングシミュレーション

② レセプタータンパク質-阻害剤複合体の三次元構造の実験的解析

③ バイオシミュレーションソフトウェアの有効性検証

5 この研究成果による社会・経済への波及効果の見込み

情報科学と薬理学の学際領域に新たな学術的知見を見出す。薬理活性予測にシミュレーション技術を導入して、新たな創薬へ結びつけ、情報創薬分野の新たなビジネスモデルを構築する。

6 参加研究機関等

① 長崎県工業技術センター 役割：シミュレーション技術の開発、ソフトウェア化、シミュレーション評価

② 長崎総合科学大学 役割：実験データ(酵素、基質の立体構造情報)の提供、シミュレーション評価、

③ 長崎大学 役割：シミュレーションモデルとなる実験データ(酵素、基質の立体構造情報)の提供

④ 京都大学、産業技術総合研究所 役割：タンパク質シミュレーションソフトウェア「Fragment MO 法」の提供と性能評価

① 研究の必要性

1 社会的・経済的背景

計算機の飛躍的性能向上と情報処理技術の進展により、複雑な生命現象が計算機技術による解析対象となりつつある。将来的には、標的となる酵素受容体や基質の分子構造情報を元にしたシミュレーション創薬手法が、有効な手法として活用されると期待されている。このような見地から、シミュレーション手法の生体高分子への適用および計算手法の探索研究として、「薬理活性物質の効率的探索に関するシミュレーション技術の研究」（平成17-19年経常研究）を実施し、タンパク質やDNAのような巨大分子を効率良く扱う手法や水中の揺らぎを考慮したランジュバン方程式に基づく解析法について研究を行った。並行して「先端的医療・創薬の開発に向けた細胞生体機能等シミュレーション研究」（H19：医工連携拠点形成支援事業）を実施して、長崎大学を中心とする実験創薬技術を有する機関との連携を深め、創薬ターゲットを模索してきた。本提案ではこれら前段研究で得られた成果を発展させ、生体高分子を高速かつ高精度に取り扱うシミュレーション手法を現実系に適用する。具体的ターゲットとして、（1）パーキンソン疾病に関連する受容体タンパク質（MAO-B）とその阻害剤（デプレニール）との相互作用（2）アルツハイマー疾病に関連する受容体タンパク質（DJ-1）とその阻害候補化合物（Compound A, B, C）を解析し、シミュレーションによって薬候補と考えられる化合物を選び出す。本研究を通じて、コンピューター創薬技術を実用レベルまで発展させ、長崎大学や創薬ベンチャー企業等による新薬開発へつなげる。

2 県民又は産業界等のニーズ

製薬関連企業では、薬理物質探索に要する膨大なコストの削減が強く望まれており、計算機シミュレーションによる探索に期待が集まっている。長崎県内に目を移すと、長崎大学をはじめとした製薬系学部が豊富に存在し、実験技術のポテンシャルは高く、人材も豊富である。既存の実験創薬技術にシミュレーション技術を加味することで、他に先駆けた先端的創薬技術を切り開く可能性がある。

3 国、他県、市町、民間での実施の状況または実施の可能性

コンピューター創薬分野には大きな潜在的市場が存在するが、先端的な基礎研究要素が多く長期的な技術改善を要するため、国プロが散発的に立ち上がっている段階であり、民間企業での体系的取り組みは遅れている。他地域に先駆けて、県内の産・学・官の連携を通じて実施するのが望ましいと考える。創薬業界への直接インパクトに加えて、バイオ関係ソフトウェア技術の振興は、長崎県の地理的条件にもマッチする。

② 効率性

1 研究目標

必要な研究項目と期間、年度ごとの活動目標値（定量的目標値）とその意義

研究項目	活動指標	21 年度		22 年度		23 年度		目標値の意義
		目標値	実績値	目標値	実績値	目標値	実績値	
① レセプタータンパク質-阻害剤複合体のドッキングシミュレーション	シミュレーション環境構築、デプレニールに対するシミュレーション	1		1		1		シミュレーションによる薬理活性判定
② レセプタータンパク質-阻害剤複合体の三次元構造の実験的解析	MAO-Bの三次元立体構造の実験的推定			1		1		実験から得られる創薬情報

③ バイオシミュレーションソフトウェアの有効性検証	FMO法による基質-タンパク質モデル系に対するテスト計算	1		1		1		ソフトウェアの有効性評価
---------------------------	------------------------------	---	--	---	--	---	--	--------------

2 活動指標を設定した理由

(他の活動指標と比較して、効率よく研究成果を得られると見込んだ理由)

- ①を設定した理由：具体的ターゲットとして、デプレニールとDJ-1を選び、シミュレーションの有効性評価を行うため。
- ②を設定した理由：シミュレーションの検証に必要な、実験から得られる詳細な三次元構造情報を取得するため。
- ③を設定した理由：タンパク質を解析する専用ソフトウェアであるFMO法の有効性を検証するため

3 研究実施体制について

工業技術センターは有機光材料に関する計算化学技術の実績があり、長崎総合科学大学は理論化学に関して世界的業績を有する人材とノウハウを有している。両者が連携して、パーキンソン疾病とアルツハイマー病の原因となっている受容体に対するシミュレーション解析を行い、コンピュータ上で薬理候補化合物を探索する。京都大学と産総研が開発した、タンパク質シミュレーションを高速かつ高精度に遂行するための専用ソフトウェアの有効性を検証し、導入を検討する。受容体の立体構造に関する実験的知見は、長崎総合科学大学および長崎大学より入手する。

4 予算

研究予算 (千円)	計	人件費	研究費	財源			
				国庫	県債	その他	一財
				全体予算	14,556	8,352	6,204
21年度	4,988	2,784	2,204				2,204
22年度	4,784	2,784	2,000				2,000
23年度	4,784	2,784	2,000				2,000

※：過去の年度は実績、当該年度は現計予算、次年度以降は案

③ 有効性

1 成果目標

研究項目ごとの期間、年度ごとの成果目標値（定量的目標値）とその意義

研究項目	成果指標	21年度		22年度		23年度		目標値の意義
		目標値	実績値	目標値	実績値	目標値	実績値	
① レセプタータンパク質-阻害剤複合体のドッキングシミュレーション	デプレニールに対するドッキングシミュレーションと有効性評価	0		1		1		創薬シミュレーションの有効性検証
② レセプタータンパク質-阻害剤複合体の三次元構造の実験的解析	MAO-Bの三次元構造の実験的解析	0		1		1		創薬に対する実験的知見

③ バイオシミュレーションソフトウェアの有効性検証	FMO法の有効性検証	1		1		1		専用ソフトウェアの有効性検証
<p>2 各研究項目における解決すべき課題及び想定される解決方法</p> <p>研究項目①：シミュレーション環境の構築が必要となり、ハードウェア/ソフトウェアを整備する。</p> <p>研究項目②：高精度な立体構造情報が必要となり、長崎大学のX線構造解析装置を使用して解決する。</p> <p>研究項目③：タンパク質に対する大規模計算を遂行するため、専用ソフトウェア(FMO法)の導入を検討する。</p> <p>3 従来技術・先行技術と比較した新規性、優位性</p> <p>研究項目①：三次元情報を使用しない従来手法と比較して信頼性が高い。</p> <p>研究項目②：信頼性の高い三次元構造を実験的に入手する。</p> <p>研究項目③：従来法より高精度なタンパク質情報を得ることができる。</p> <p>4 成果の社会・経済への還元シナリオ</p> <p>(1)社会的還元：先進的なコンピューター創薬技術を開発することで実験創薬の大幅な効率化を実現し、新薬開発に寄与する。</p> <p>(2)経済的還元：シミュレーションを通じて新薬開発に直接的に貢献する。コンピューター創薬技術の基盤であるソフトウェア技術を商用化することにより、ビジネス展開を図ることができる。</p>								

【研究開発の途中で見直した内容】

研究評価の概要		
種類	自己評価	研究評価委員会
事前	<p>(20 年度)</p> <p>評価結果 (総合評価段階：)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・必要性 A 長崎県として新分野への進出として、長崎大学、長崎総合科学大学の医学、薬学ベンチャーへの技術支援を行うことは時間がかかるが重要である。医療－工学の連携の動きも漸く整いつつあるので、ここで高い創薬シミュレーション技術の構築を目指す。 ・効率性 A H17-19の研究を踏まえ、原子数600レベルで鍵(薬)－鍵穴モデルの量子化学シミュレーションで解析する。計算と実験の比較検証は大学の実験データを参考に進めていく予定であり、研究の体制は整っている。 ・有効性 A 現在扱える計算モデルの原子数には制約があるが、今回FMO方法(フラグメント分子軌道法)を活用することを考えている。当面は大学ベンチャーに完成した計算のコードを供給することを目標としている。 ・総合評価 A 長崎県に創薬関連企業を最終的にはねらっているが、その基盤技術を構築して十分対応がとれることを示す。当面は大学ベンチャーと連携して解析コードの構築を進める。 	<p>(20 年度)</p> <p>評価結果 (総合評価段階： A)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・必要性 創薬分野のシミュレーション技術が完成すれば大きな飛躍につながるの、創薬の為の合理的手法と思われる。新薬商品化迄の時間短縮が可能となりコストの低減に繋がるだろう。 長期的課題としては評価できるが、今後のポジションをもつことが課題と考えられる。長崎県における普及について検討して欲しい。 ・効率性 各大学との連携は取られているが、実質的であることが必要であり、今後さらに深めていって欲しい。創薬シミュレーションソフトの開発は大変だと思う。 ・有効性 アルツハイマー病やパーキンソン病に特化すると、完成度が高くなるのではないか。他の研究へも応用できると思われる。実用化につながるデータについても蓄積してほしい。 ・総合評価 実用化されれば大きな成果につながるが、目標設定を着実にやって欲しい。シミュレーションにより得られる物質の効果を確認する機関との協力が必要と思われる。
	対応	<p>対応</p> <p>短期的目標としてアルツハイマー疾病とパーキンソン疾病に的を絞り、コンピューター創薬技術の有効性を検証する。本課題は現場問題解決型テーマではないが、創薬・ライフサイエンス分野は長期的な市場拡大が見込まれており、創薬技術の全体的底上げを図りつつ県内学術機関との連携を通じて新薬開発へ向けた先駆的技術を開拓したい。</p>

途中	(22 年度) 評価結果 (総合評価段階：) ・必要性 ・効率性 ・有効性 ・総合評価 対応	(22 年度) 評価結果 (総合評価段階：) ・必要性 ・効率性 ・有効性 ・総合評価 対応
	(23 年度) 評価結果 (総合評価段階：) ・必要性 ・効率性 ・有効性 ・総合評価 対応	(23 年度) 評価結果 (総合評価段階：) ・必要性 ・効率性 ・有効性 ・総合評価 対応

■ 総合評価の段階

平成20年度以降

(事前評価)

- S＝積極的に推進すべきである
- A＝概ね妥当である
- B＝計画の再検討が必要である
- C＝不相当であり採択すべきでない

(途中評価)

- S＝計画以上の成果をあげており、継続すべきである
- A＝計画どおり進捗しており、継続することは妥当である
- B＝研究費の減額も含め、研究計画等の大幅な見直しが必要である
- C＝研究を中止すべきである

(事後評価)

- S＝計画以上の成果をあげた
- A＝概ね計画を達成した

- B＝一部に成果があった
- C＝成果が認められなかった

平成19年度以降

(事前評価)

- S＝着実に実施すべき研究
- A＝問題点を解決し、効果的、効率的な実施が求められる研究
- B＝研究内容、計画、推進体制等の見直しが求められる研究
- C＝不相当であり採択すべきでない

(途中評価)

- S＝計画を上回る実績を上げており、今後も着実な推進が適当である
- A＝計画達成に向け積極的な推進が必要である
- B＝研究計画等の大幅な見直しが必要である
- C＝研究費の減額又は停止が適当である

(事後評価)

- S＝計画以上の研究の進展があった
- A＝計画どおり研究が進展した
- B＝計画どおりではなかったが一応の進展があった
- C＝十分な進展があったとは言い難い

平成18年度

(事前評価)

- 1：不相当であり採択すべきでない。
- 2：大幅な見直しが必要である。
- 3：一部見直しが必要である。
- 4：概ね適当であり採択してよい。
- 5：適当であり是非採択すべきである。

(途中評価)

- 1：全体的な進捗の遅れ、または今後の成果の可能性も無く、中止すべき。
- 2：一部を除き、進捗遅れや問題点が多く、大幅な見直しが必要である。
- 3：一部の進捗遅れ、または問題点があり、一部見直しが必要である。
- 4：概ね計画どおりであり、このまま推進。
- 5：計画以上の進捗状況であり、このまま推進。

(事後評価)

- 1：計画時の成果が達成できておらず、今後の発展性も見込めない。
- 2：計画時の成果が一部を除き達成できておらず、発展的な課題の検討にあたっては熟慮が必要である。
- 3：計画時の成果が一部達成できておらず、発展的な課題の検討については注意が必要である。
- 4：概ね計画時の成果が得られており、必要であれば発展的課題の検討も可。
- 5：計画時以上の成果が得られており、必要により発展的な課題の推進も可。