

## 研究事業評価調書(平成20年度)

作成年月日	平成20年4月 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	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

## 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:創造的な産業活動を育む、活力ある長崎県づくり 重点プロジェクト:産業の高度化・高付加価値化の促進 主要事業:新企業創出及び新分野進出、産業構造の高度化・多様化の促進
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】

伝統的な実験創薬技術に特化した閉塞的現状

(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 17 年度から平成 19 年度まで 3 年間

3 事業規模 総事業費 17,200(千円)(総人件費 11,700(千円)、総研究費 5,500(千円))

4 研究の目的を達成するために必要な研究項目

- ① 生体高分子シミュレーションの新手法開発
- ② 生体高分子シミュレーションソフトウェアの開発
- ③ 生体高分子シミュレーションの実行と有効性確認

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、モデル系のシミュレーション評価
- ② 東京大学生産技術研究所 役割:タンパク質シミュレーションソフトウェア「Protein DF」の提供と共同開発、商品化

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

## ① 研究の必要性

### 1 社会的・経済的背景

標的となる酵素やレセプターの構造が不明なままランダムスクリーニングによる偶発的発見に頼った従来の創薬手法に関して、大量の候補化合物を合成し(Combinatorial Chemistry :CombiChem)、それらの薬理活性を迅速に測定する技術(High Throughput Screening :HTS)が発展している。しかし、CombiChemやHTS等の絨毯爆撃的手法は膨大なコスト負担を要し、華々しい宣伝効果の割には期待した画期的新薬の開発につながっていない。ヒトゲノム解析が終了して遺伝子情報からコードされるタンパク質へのスキームが明らかになり、遺伝子情報をベースにした創薬技術が注目されている現状で、近年急速に発展しているシミュレーション技術を用いた創薬技術に期待が集まっている。創薬に関わるコスト削減は、製薬関連企業の大きな関心の的となっており、タンパク質シミュレーション技術は従来から高い関心を集めている。そのためシミュレーションソフトウェアの開発は世界各国で試みられているが、未だに実用的製品は開発されていない。本研究で用いる手法(QCLO法)は、タンパク質の全電子状態計算を2000年に世界に先駆けて実現した点で、技術的には世界最先端に並ぶレベルにあり、独自性は高いと考えている。

### 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。そのいっぽう、現在市販されているバイオ分子を対象としたソフトウェア(情報統計処理に基づく手法や古典動力学法)は、計算精度の信頼性が低いため薬剤探索の現場で有効性を発揮していない。バイオ分子を対象とした量子シミュレーションを利用することで、薬剤開発のコストダウンを実現することができる。このような高精度計算シミュレーションソフトウェアは、製薬関連業界で以前から強く望まれており、潜在的に大きなニーズがある。

### 3 国、他県、市町、民間での実施の状況または実施の可能性

革新的な成果が得られる可能性があるいっぽうで、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る。同様な理由により、民間企業での取り組みは遅れている。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。これら諸条件から、県研究機関で主導しつつ、産・学・官の連携を通じて実施するのが望ましいと考える。ソフトウェア分野は、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	17 年度		18 年度		19 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 受容体タンパク質-阻害剤複合体のドッキングシミュレーションと新規阻害剤の分子設計	シミュレーション環境構築、ブチルオキサジンに対するシミュレーション、有効性評価と新規阻害剤の提案	1	1	2	1	1	0	シミュレーションによる薬理活性判定
② 受容体タンパク質-阻害剤複合体の三次元構造の実験的推定と新規阻害剤の開発	プロリルアミノペプチダーゼとブチルオキサジン複合体の構造推定			1	1			実験から得られる創薬情報
③ シミュレーションソフトウェアの開発	Kohn-Shamルーチン、励起ルーチン、量子古典混合ルーチン開発	1	1	1	1	2	1	ソフトウェアの開発

- 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：シミュレーションを円滑に遂行するため、必要な環境構築・有効性評価・検証をシームレスに行うため。
  - ②を設定した理由：シミュレーションの検証を行うため、実験から得られる詳細な三次元構造情報が必要。
  - ③を設定した理由：独立した機能のを効率的開発に行うため。
- 3 研究実施体制について  
創薬技術の先鋭化と創薬コストの低減を目的としたタンパク質量子シミュレーションシステム構築は、革新的かつ大規模なものであり、一機関単独で遂行するのは現実的でない。工業技術センターが有するシミュレーション手法(CIS法、TDDFT法)を核として、以下の機関が連携することで、それぞれの長所を生かして研究を加速する。
1. 東京大学生産技術研究所：バイオ分野のシミュレーション構想は、文部科学省が主導するITプロジェクト「戦略的基盤ソフトウェアの開発」で推進されており、東京大学生産技術研究所はこのプロジェクトを通じて、「Protein DF」ソフトウェアを開発中である。
  2. 株式会社アドバンスソフト：東京大学生産技術研究所と共同参画して上記プロジェクトを推進している。研究終了後、ソフトウェア商用化の窓口にもなる。
  3. 長崎大学薬学部：シミュレーションの有効性を検証するための実験データを提供する。

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	17,200	11,700	5,500
17 年度	5,400	3,900	1,500				
18 年度	5,720	3,900	1,820				
19 年度	5,780	3,900	1,880				

※：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	17 年度		18 年度		19 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 受容体タンパク質-阻害剤複合体のドッキングシミュレーションと新規阻害剤の分子設計	タンパク質、基質、複合体各々のシミュレーション実行					3	1 (揺らぎモデル)	創薬シミュレーションの有効性検証
② 受容体タンパク質-阻害剤複合体の三次元構造の実験的推定と新規阻害剤の開発	プロリルアミノペプチダーゼとブチルオキサジン複合体の構造推定			1	1			創薬に対する実験的知見
③ シミュレーションソフトウェアの開発	対外的な成果発表(学会、論文、特許)	5	9	5	9	5	7	研究内容に対する客観的指標

#### 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

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。

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。

研究項目③：新規なシミュレーション理論の開発が必要であり、専門家との情報交換を通じて解決する。

#### 3 従来技術・先行技術と比較した新規性、優位性

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。

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ことが可能となった。

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。

#### 4 成果の社会・経済への還元シナリオ

(1)社会的還元:基質-酵素の相互作用に揺らぎ因子を導入することで、新たな基礎的知見を得ることができ、より信頼性の高いシミュレーション技術を開発することが可能となった。

(2)経済的還元:東京大学と共同で作成したシミュレーションソフトウェア「Protein DF」を商用化する。今後継続的なソフトウェア機能強化を行い、ビジネスモデルの構築に努める。また県内のソフトウェア企業と連携して、特定機能に特化した商用化を検討する。

【研究開発の途中で見直した内容】

当初、長崎大学薬学部から提供されたデータ（酵素（プロリルアミノペプチダーゼ）-基質（ブチルオキサジン）複合体三次元構造情報）を利用して、シミュレーション有効性を検討する予定であった。2年目に研究方針の変更を行い、時間揺らぎ特性を考慮した新手法の開発に着手し、当初計画を変更した。この結果、新たなシミュレーション手法の開発に成功したが、実在系に対するシミュレーション有効性の検討まで到達せず、この点は今後の課題として残った。

研究評価の概要

種類	自己評価	研究評価委員会
事前	（ 17 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	（ 17 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	対応
途中	（ 18 年度） 評価結果 (総合評価段階： ) ・必要性 4 ・効率性 4 ・有効性 4 ・総合評価 4	（ 18 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	対応

事後	<p>( 19 年度)</p> <p>評価結果 (総合評価段階： )</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・必要性 A</li> </ul> <p>製薬関連企業は創薬コスト削減の為にシミュレーション技術に高い関心。創薬ソフト開発分野の振興は長崎県の地理的条件にも合致。創薬関連企業の誘致等のための受け皿技術の構築が必要である。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・効率性 B</li> </ul> <p>共同研究機関がシミュレーション手法、ソフトウェア作製技術、実験技術を提供・分担し、ソフトウェア性能評価 (Protein DF) はほぼ予定通り実施できた。ソフトウェア化が実現されなかったものが一部あるが、一方、動的ゆらぎ計算法は当初の計画にはなかったが、本研究を通じて予想外な手法発展が実現できた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・有効性 A</li> </ul> <p>シミュレーション手法の核となる量子計算技術の開発に関してはほぼ予定通りのペースで進み、学会発表や学術論文を通じてその成果を発表した。動的ゆらぎ計算法は、今後の継続的改善によって独創性の高い技術として結実する見込みがある。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・総合評価 A</li> </ul> <p>基盤技術が出来た。今後、外部競争的資金等を獲得して成果拡大と商用化を促進すると共に、県内当該企業の参画に配慮する。創薬研究は市場拡大が期待されており、またソフトウェア産業は長崎の地理的ハンディもなく、推進したい。</p>	<p>( 19 年度)</p> <p>評価結果 (総合評価段階： A )</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・必要性</li> <li>・効率性</li> <li>・有効性</li> <li>・総合評価</li> </ul>
	対応	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。