

# 次世代医療を支えるバイオITの取組み

## Project on Bio-IT for Next-generation Healthcare

● 山下辰博 ● 紙谷 希 ● 朝永 惇 ● 松本俊二

### あらまし

富士通では、科学分野におけるコンピュータ利用技術、シミュレーション技術の一環としてコンピュータで医薬品候補となる化合物情報を創出するIT創薬の研究開発に取り組んできた。2011年度からは、東京大学先端科学技術研究センター様、および製薬企業との共同研究を実施し、医薬品候補として有望な結合活性を持つ、これまでにない新しい化合物を実際に合成することに成功した。この背景には、スーパーコンピュータ「京」をはじめとする計算能力の向上と、それらを活用したシミュレーション技術の改良がある。一方、次世代医療の実現に貢献すべく新たな取組みも始めている。その一つが、細胞1個というごく微量のサンプルからそこに含まれる物質を測定・分析し、健康状態のチェックなどへの活用が期待される一細胞分子診断システムの開発である。もう一つは、将来の個別化医療の実現において重要と考えられているゲノムデータなどの解析技術の開発である。いずれも、大学や研究機関との共同研究により技術開発を進めていこうとしている。

本稿では、富士通のバイオITの技術開発への取組みについて紹介し、これからの医療のスタイルを変える可能性を示す。

### Abstract

As part of its computing and simulation technologies in science, Fujitsu has been engaging in R&D of IT-based drug discovery that makes it possible to generate compound information and search for potentially efficacious materials. A joint research study started in FY2011, conducted with Research Center for Advanced Science and Technology, the University of Tokyo and some pharmaceutical manufacturers. It successfully composed a new compound with high avidity that held promise in terms of having possible medical potency. This development was made possible by the improvement of computing capacities such as Japan's supercomputer "K," together with enhanced computer simulation technology. New initiatives are already underway to realize the next-generation healthcare system. One such initiative is a project to develop a single-cell diagnostic system. It takes a minute sample of a single cell and manages to measure and analyze component materials, and it has potential to be applied to health check-ups and other areas. Another case is the development of analytical technology for genome data, which is expected to occupy a significant place in future personalized medicine. These projects aim to develop technologies by joint studies with academic and research institutes. In this paper, we introduce some initiatives at Fujitsu in relation to the development of bio-IT technology, and describe the potential to change future healthcare.

## ま え が き

2014年は、エボラ出血熱やデング熱など、これまで日本人に馴染みのない病気への感染のニュースが相次いだ。その背景には、地球温暖化などの環境変化や経済活動のグローバル化といった要因が考えられる。更には高齢化社会の進展など、我々を取り巻く環境や生活スタイルの変化に応じて、医療現場において従来とは違った対応が要求されるケースが現れている。エボラ出血熱では、開発中のインフルエンザ治療薬から効果が期待できる薬が見つかり治療に使われたが、必ずしも既存薬からこうした有効な薬が見つかるとは限らない。一方、新薬の開発は、成功率が3万分の1とも言われているが<sup>(1)</sup>更に近年では、その承認において従来の医薬品を超える薬効が求められるようになり、難しさを増している。

富士通では「バイオIT」としてタンパク質、遺伝子、医薬品などの生体を制御する物質に関する情報を取り扱う技術開発に取り組んできた。この中で、創薬研究のブレークスルー実現を目指して、コンピュータ上で医薬品の候補化合物を仮想的に設計し、その薬効の強さを計算によって評価する「IT創薬」技術を開発した<sup>(2)</sup> IT創薬を実施するためには、スーパーコンピュータなどを利用した大規模計算が必要である。近年、スーパーコンピュータ「京」<sup>(注)</sup>に代表されるようにコンピュータの計算性能が向上し、大規模計算を基盤とする本技術が実用化されるようになってきた。一例として、2011年から開始した東京大学先端科学技術研究センター様（以下、東大先端研）および製薬企業との共同研究では、がんを標的とするテーマに対し目標の薬効を持つ新規化合物創出を実現した。

一方、医療現場では、患者一人ひとりが生まれつき持っている特性や、日々の状況に合わせたきめ細かな医療を実施する個別化医療への期待が高まっている。遺伝子配列を読み取るシーケンサー、血液などのサンプルに含まれる物質の分析装置、ウェアラブル端末に使われる各種センサーなどの装置の開発がその背景にある。個別化医療の実現に向けて、これらの装置から得られる様々な情報を組み合わせてどのように活用するかが重要であ

(注) 「京」は理化学研究所の登録商標。

る。そこで筆者らは、このような情報の解析および活用技術を開発するための取組みを新たに開始した。

本稿では、富士通のIT創薬の概要とその取組みを述べるとともに、次世代医療に向けたデータ解析技術の開発について紹介する。

## 富士通のIT創薬

近年、コンピュータを活用した創薬という意味で、広くIT創薬という言葉が使われるようになってきた。富士通では、OPMF (Optimum Packing of Molecular Fragments) によるコンピュータ上での仮想的な医薬品候補化合物の設計と、設計した化合物の薬効の強さに相当する結合活性を予測するMAPLECAFEE (Massively Parallel Computation of Absolute Binding Free Energy with well-Equilibrated System)<sup>(3)</sup> の二つのソリューションを組み合わせるIT創薬に取り組んでいる (図-1)。

### ● OPMFによる医薬品候補化合物の設計

人間の体内に存在する数万種類のタンパク質は、生体を構成・維持するための様々な役割を担っている。この役割は、タンパク質の特定の部位にほかのタンパク質などの物質が結合することで発揮される。このような特定の部位に別の物質を結合させ、病気に関係するタンパク質が働かないようにすることが医薬品の設計の基本的な考え方である。OPMFは、対象となる部位の立体的な形状に合わせて医薬品候補となる化合物を自動的に設計するシステムである。

図-2に示すように、OPMFではまず周囲の原子との間に働く力を考慮し、フラグメントと呼ぶ化合物を構成する特徴的な部分構造を標的タンパク質の安定した位置に配置する。例えば、六角形の環（六員環）の各頂点が炭素であるベンゼンは、フラグメントの代表例である。更に、配置されたフラグメントをつなぐことで、一つの化合物に仕立て上げていく。しかし、六員環には、ベンゼンの炭素のいくつかを窒素などのほかの原子に置き換えた様々な種類がある。これら全てを使って化合物を設計すると計算量が膨大になる。このため、OPMFでは炭素や窒素などの原子種を特定しない抽象フラグメントとして設定することによって、

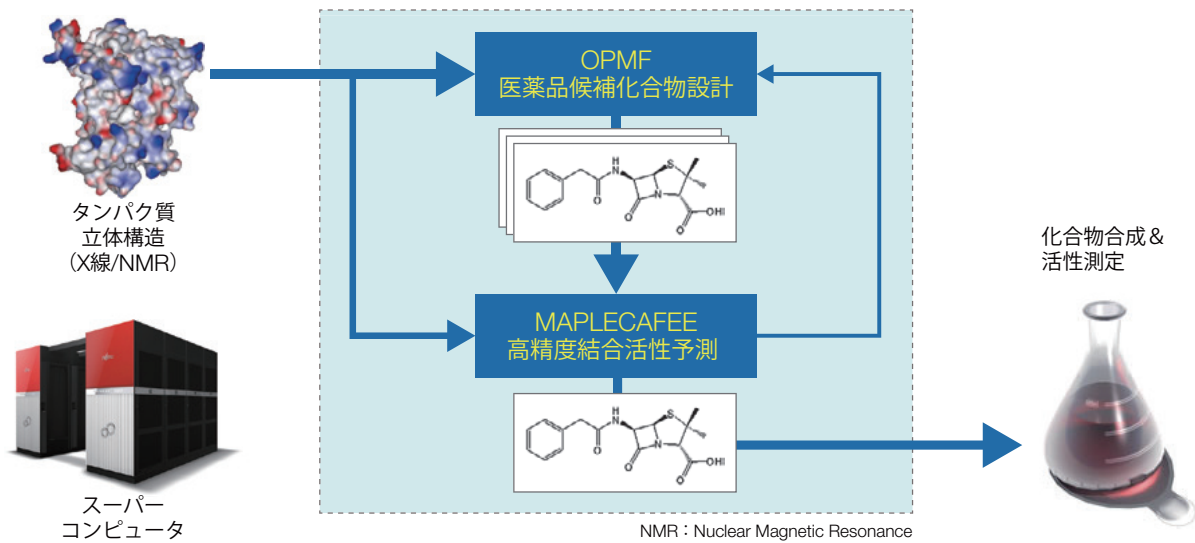


図-1 富士通のIT創薬への取組み

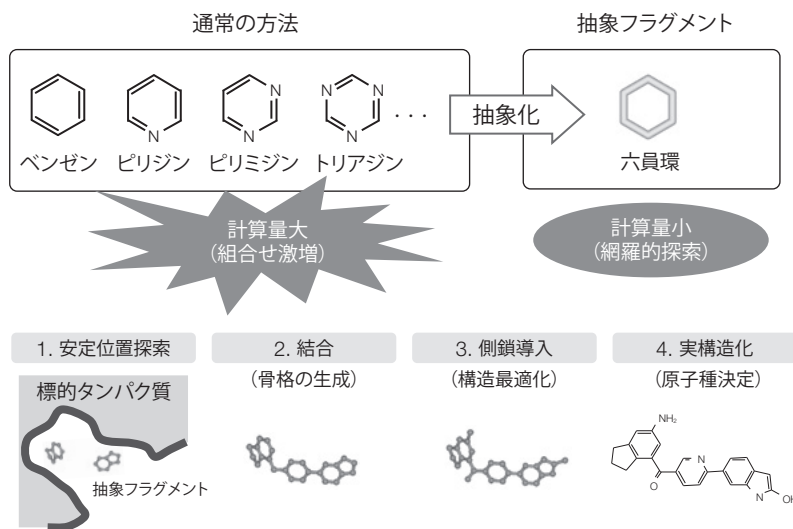


図-2 OPFMによる化合物設計手順

計算量の削減や多様な構造の網羅的探索を可能にしている。

● MAPLECAFEEによる結合活性の予測

設計した医薬品候補の化合物が標的のタンパク質と結合したままとどまり、そのタンパク質の働きを抑えられるかどうか薬効の重要な指標となる。タンパク質と結合した化合物を引き離すために必要なエネルギー（結合自由エネルギー）は、実験によって求めることができる。MAPLECAFEEは、分子動力学（MD：Molecular Dynamics）シミュレーションに基づいてこの結合自由エネルギーを計算し、化合物とタンパク質との間の結合活性を

予測するシステムである。

結合自由エネルギーを正確に予測するためには、タンパク質と化合物だけでなく、実際の生体内の状態に合わせて、それらの周辺に存在する水分子の振る舞いをも考慮する必要がある。シミュレーションでは、全ての原子の間に働く力を計算するため、その計算量は膨大となる。MAPLECAFEEは、1台の計算機では何年かかるこれらの計算を並列化することによって、数日で計算できるようにした（図-3）。この計算手法は、「京」などのスーパーコンピュータと相性が良い。更に、MDシミュレーションで使われる原子間に働く力を定義する力

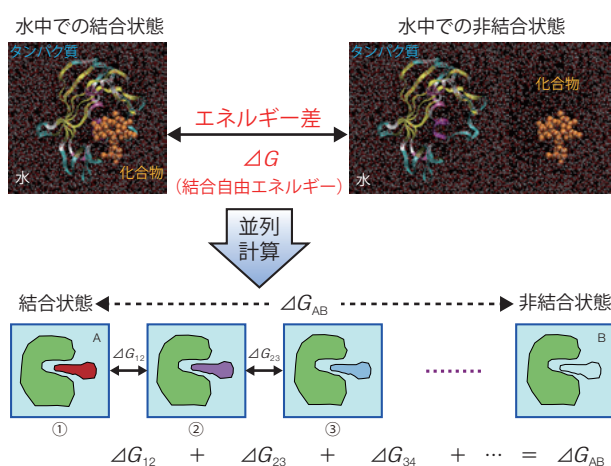


図-3 MAPLECAFEEによる結合自由エネルギーの計算

場パラメーターに、富士通研究所で独自に生成したパラメーターセットを加えることで、結合活性の予測精度向上を図っている。このパラメーターセットの生成には、富士通研究所が開発した精緻力場アサインプログラムFF-FOM (Force Field Formulator for Organic Molecules) を利用している。

図-4は、2009年にMAPLECAFEEで結合活性予測のブラインドテストを実施した結果である。製薬企業から提供された五つの化合物情報（既にタンパク質との結合活性が確認されているもの）を使用して、実験による測定値とMAPLECAFEEの予測値とを比較したものである。グラフの横軸が実験による測定値、縦軸が計算による結合活性の予測値である。グラフ上にある2本の点線の中に計算結果がプロットされれば、正確に予測されたことになる。当初、5化合物中一つの予測値が外れていたが、この化合物には実験で正しく測定できていないという疑いがあったため、このブラインドテストの結果を受けて、後日再測定を行った。その結果、計算値に近い値へと実験結果が修正され、製薬企業からMAPLECAFEEに対する高い評価をいただくことができた。

### IT創薬共同研究

富士通は、2010年頃よりOPMFとMAPLECAFEEによるIT創薬の実証に向けて、対象とするタンパク質の選定から、設計した化合物の合成・評価までを独自に試行していた。この取組みを踏まえ、2011年に東大先端研と富士通は、製薬企業3社それ

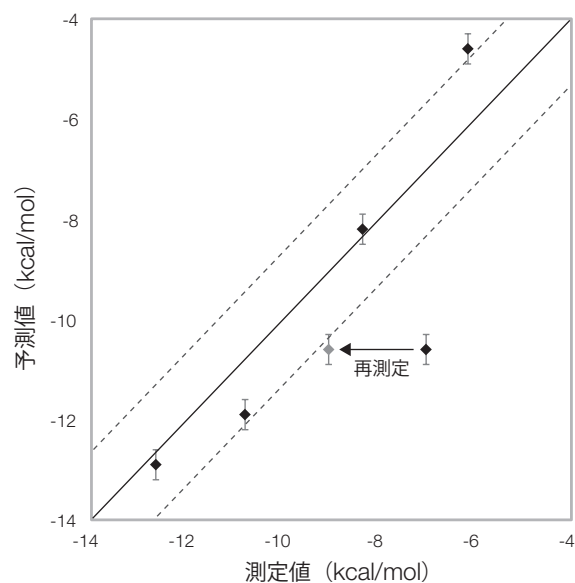


図-4 ブラインドテストの結果

ぞれとのIT創薬共同研究に着手した(図-5)。本共同研究では、以下のテーマを掲げて活動している。

- (1) IT創薬の研究開発を実行するための大規模な計算機環境と必要なソフトウェア群を集約したIT創薬プラットフォームの構築
- (2) IT創薬プラットフォームによる新規医薬品候補化合物(リード化合物)創出

本章では、本共同研究活動の主な取組みについて述べる。

### ● 大規模計算機環境の構築と利用

MDシミュレーションは、対象とする分子や原子の間に働く様々な力を考慮し、それらの位置関係がどのように推移していくかを計算によって推定する手法である。この計算は、1フェムト秒(1秒の1兆分の1の更に1000分の1)という非常に短い時間での変化を、時間を追って積み重ねることで行われる。タンパク質の大局的な動きを観測するには、1マイクロ秒(1秒の100万分の1)から1ミリ秒(1秒の1000分の1)の時間経過が必要なため、10億回ないし1兆回という膨大な計算が必要になる。また、医薬品候補化合物を効率良く創出するためにも同時に多数の化合物に対して計算する必要があるため、大規模な計算環境を確保することがIT創薬の研究開発を実施する上での重要課題であった。

東大先端研は、HPCI (High Performance Computing Infrastructure) が募集した「京」の

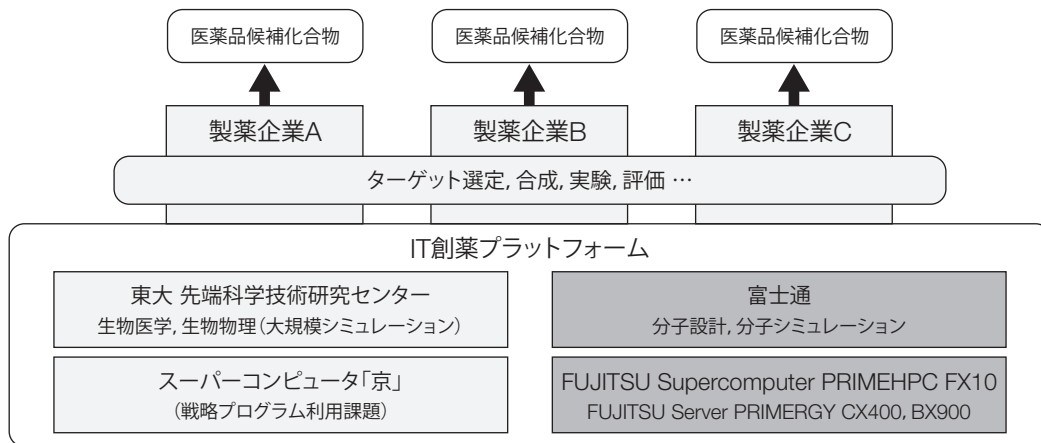


図-5 共同研究体制

戦略プログラム利用課題に選出されており、大規模シミュレーションの実施・検証として活性予測を行っている。一方、富士通は社内でもIT創薬用の計算環境を強化し、「京」の約100分の1の性能に相当する100 TFLOPS規模のコンピュータを確保した。これによって、一度に十数個の化合物の計算を同時に実行できるようになった。

### ● がんを標的とするテーマへの適用

共同研究のテーマは、製薬企業各社からそれぞれ提案されたが、いずれも「がん」を標的とするものであった。MAPLECAFEEによる結合活性予測は、図-3に示したようにタンパク質と化合物の結合状態と乖離状態に対してそのエネルギー差を求めるものである。そのため、精度良く結合活性を予測するには、体内での薬効状態、すなわちタンパク質と化合物が結合している状態を数値として正確に求める必要がある。

既存の物質を対象とする場合には、X線結晶構造解析などあらかじめ結合状態を確かめたり、公開されている情報から推測したりすることが可能である。しかし、IT創薬は世の中に存在しない新しい物質を仮想的に設計するもので、このような既存の情報が存在しない。本共同研究においても、高い結合活性を持つと予測された化合物が、実験では活性が見られなかったものもあった。しかし、大規模計算が可能になったことで、これらの「はずれ」の原因を探るための多くの情報を得られるようになり、新規化合物設計のノウハウ蓄積やシステムの改良につなげることができた。

### ● 新規化合物の創出

興和株式会社様（以下、興和）との共同研究では、IT創薬によって富士通が設計したおよそ100個の新規医薬品候補化合物に対し、合成の可能性などを考慮して最終的に8個の化合物が興和により合成された。このうち1個の化合物が目標とする結合活性を達成した。一方、既存の化合物から高い活性を示す化合物を探索する、従来手法による化合物探索もIT創薬と並行して実施した。その結果、目標とする結合活性を示したのは0.4%であった。これにより、IT創薬の驚異的な成功率の高さ（8個中1個）が実証された。ほかのプロジェクトでも、IT創薬によって設計された少数の合成化合物の中から目標とした結合活性を示す化合物を創出している。

IT創薬により創出された化合物は、新規性と結合活性の高さが期待されるが、現時点では「医薬品らしさ」の評価手法が十分ではない。IT創薬と従来の実験による創薬それぞれの長所を生かした使い方をすべきと考える。また、IT創薬の過程で実施するMDシミュレーションでは、タンパク質と化合物の振る舞いを可視化することや、特定の位置の原子に働く力の種類と大きさを把握することができる。これらの情報が創薬研究者に化合物改良へのヒントを与えてくれる。

今回、良好な結果が得られた新規化合物については、引き続き結合活性の向上を目指し、併せてシステムの改良を進めていく。しかし、IT創薬発の医薬品実現にはまだ道のりは長い。今後も新たなテーマへの展開とともに、富士通とともにIT創

薬に取り組んでいただけるパートナーを増やしていきたい。

### 次世代医療に向けた新たな取組み

次世代医療として、とりわけ個別化医療に対する期待が高まっている。その背景には、ゲノム情報を読み取る次世代シーケンサーなどの装置の高速化や劇的なコスト低下により、個人のゲノム情報が入手しやすくなってきたことがある。ゲノム情報のみならず、様々な装置から出力される多種多様なデータをどのように処理し、どう活用していくか、すなわち医療系データの解析技術の開発がこれからの課題である。そこで筆者らは、生命情報を取り扱う「バイオIT」の観点から、以下2件の新たな取組みを開始した。

#### (1) 質量分析装置による物質情報の解析技術開発

質量分析装置は、血液などのサンプルに含まれる物質の分子量（質量）とその量を測定し、どのような物質がどれだけ含まれているかを解析する装置である。理化学研究所様で開発された「一細胞質量分析法」は、1個の細胞に対して顕微鏡で確認しながら、そこに含まれる物質を取り出し分析できる手法で、血液1滴程度の微量サンプルを使って数分で処理ができるという特徴があり、様々な応用が期待されている。筆者らは共同研究を通じ、「一細胞分子診断システム」として、この装置から出力されるデータの解析技術の開発に取り組んでいる。

#### (2) ゲノム情報の解析技術開発

ゲノム情報については、がんを中心に疾患に関係するゲノム情報のデータベース構築が世界各地で進められている。更に、エピゲノムと呼ばれる後天的にゲノムに加わった変化が、がんなどの疾患にも関係すると考えられており、個別化医療を行う上で重要な情報となる。しかし、エピゲノム

を含むゲノムデータは、非常に巨大なデータであり、ある情報がどの情報とどのように関係しているか、また、影響を及ぼしているかを見極めなければならない。そのため、データマイニングや機械学習といった、20年以上前に開発された技術が改めて注目されている。富士通は保有するこれらの技術を活用し、各疾患分野の専門家との共同研究を通じて、ゲノム情報の解析技術の開発を進めている。

### む す び

本稿では、IT創薬、および医療系データ解析技術開発に向けた富士通の取組みについて紹介した。バイオITとして取り組む対象は、タンパク質、遺伝子、医薬品など生体を制御する目に見えないものである。これらを可視化し、定量化することによって、次世代医療の基盤となる情報を生み出していきたいと考えている。更に、それらの情報によって、将来の健康社会の実現に貢献できれば幸いである。

本稿で掲載した一細胞分子診断システムの開発は、2013年度採択の科学技術振興機構（JST）の「研究成果展開事業（5カ年）」により実施したものである。

### 参考文献

- (1) 日本製薬工業協会：製薬協DATABOOK 2012.
- (2) 松本俊二：ITが切り拓く創薬研究の新時代.  
*FUJITSU*, Vol.59, No.5, p.583-587 (2008).  
<http://img.jp.fujitsu.com/downloads/jp/jmag/vol59-5/paper17.pdf>
- (3) H. Fujitani et al. : Direct calculation of the binding free energies of FKBP ligands. *J. Chem. Phys.*, 123, 084108 (2005).

著者紹介



**山下辰博** (やました たつひろ)  
未来医療開発センター研究開発統括部  
所属  
現在, バイオIT関連技術の開発に従事。



**朝永 惇** (ともなが あつし)  
未来医療開発センター研究開発統括部  
所属  
現在, IT創薬技術の研究開発に従事。



**紙谷 希** (かみや のぞむ)  
未来医療開発センター研究開発統括部  
所属  
現在, IT創薬技術の研究開発に従事。



**松本俊二** (まつもと しゅんじ)  
未来医療開発センター 所属  
現在, バイオIT関連技術の開発に従事。