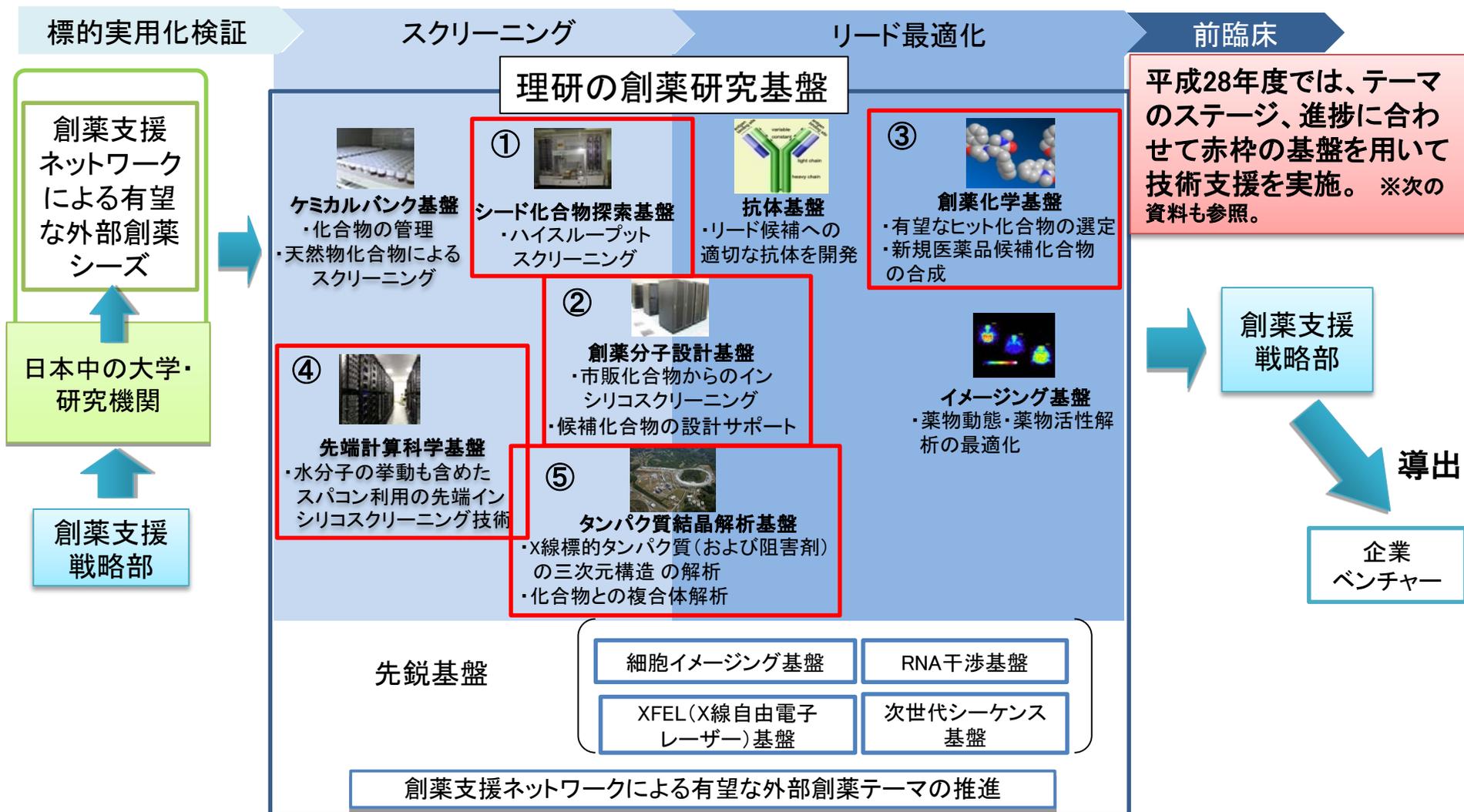


理化学研究所における支援活動状況

国立研究開発法人 理化学研究所
平成28年9月30日



※ケミカルバンク基盤、シード化合物探索基盤は、[環境資源科学研究センター](#)に設置。

※先端計算科学基盤は、[生命システム研究センター](#)に設置。

※抗体基盤は、[統合生命医科学研究センター](#)に設置。

※創薬分子設計基盤、タンパク質結晶解析基盤、創薬化学基盤、イメージング基盤は、[ライフサイエンス技術基盤研究センター](#)に設置。

創薬支援NW運営会議にて、理研が支援するテーマ、支援計画・方法などを決定し、それによって支援を進めている。

-創薬支援ネットワークのテーマのうち理研による支援テーマ(15テーマ)-

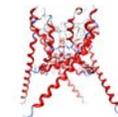
採択年度	課題名	代表研究者/所属/役職	支援方法* (理研の基盤)	ステージ
平成25年度	閉塞性動脈硬化治療を目的とした血管新生促進剤の探索	池田 宏二 神戸薬科大学	①	標的実用化検証
平成26年度	組織再生に向けた表皮幹細胞制御分子発現調節剤の探索	西村 栄美 東京医科歯科大学難治疾患研究所	①	標的実用化検証
平成25年度	神経再生促進作用を持つ脊髄損傷治療の探索	武内 恒成 愛知医科大学医学部	①	スクリーニング
平成25年度	先天性乏毛症治療薬の探索	青木 淳賢 東北大学大学院薬学研究科	①	スクリーニング
平成25年度	がん細胞の酸化ストレス防御機構を標的とする新規抗がん剤の探索	中別府 雄作 九州大学生体防御医学研究所	①②③④⑤	スクリーニング
平成26年度	活性型Ras変異体に作用する新規抗がん剤の探索	片岡 徹 神戸大学大学院医学研究科	②④	スクリーニング
平成26年度	新規血液凝固阻害剤の探索	沢村 達也 信州大学医学部	①	スクリーニング
平成26年度	がん細胞DNA脱メチル化酵素を分子標的とするFirst-in-classのがん治療薬の探索	辻川 和丈 大阪大学大学院薬学研究科	①	スクリーニング
平成26年度	シスプラチン作用増強剤の探索	本田 一文 国立がん研究センター研究所	②③⑤	スクリーニング
平成26年度	新規ミトコンドリア病治療薬の探索	高島 成二 大阪大学大学院医学系研究科	②	スクリーニング
平成26年度	小胞体ストレス応答を活用した抗癌剤・抗ウイルス剤の探索	森 和俊 京都大学大学院理学研究科	①④	スクリーニング
平成26年度	トランスポータータンパク質を標的とした自己免疫疾患治療薬の探索	反町 典子 国立国際医療研究センター	①②③⑤	スクリーニング
平成27年度	Ras活性化因子Sos1とRasの細胞内での相互作用を標的としたRas活性化阻害剤の探索	松田 道行 京都大学大学院医学研究科	①	スクリーニング
平成26年度	Ras/Rafシグナル伝達を阻害する新規抗がん剤の探索	島 扶美 神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科	②	スクリーニング
平成26年度	筋変性疾患治療薬の探索	岩田 裕子 国立循環器病研究センター研究所		スクリーニング

- *
 ①シード化合物探索基盤
 ②創薬分子設計基盤
 ③創薬化学基盤
 ④先端計算科学基盤
 ⑤タンパク質結晶解析基盤

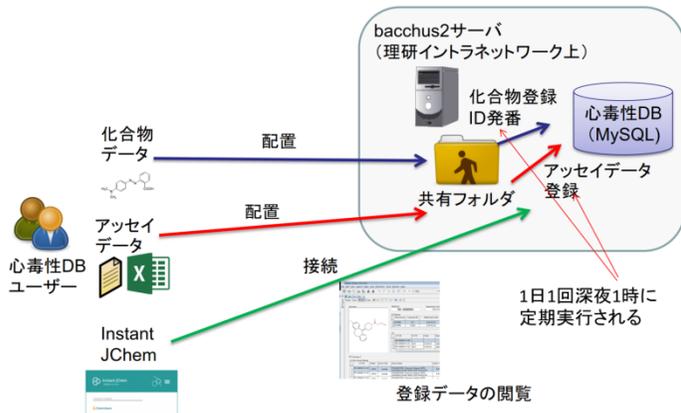
理研
新規支援テーマ

理研
支援終了テーマ

創薬支援推進事業—創薬支援インフォーマティクスシステム構築— 「心毒性予測システムの構築」進捗状況の紹介(1)



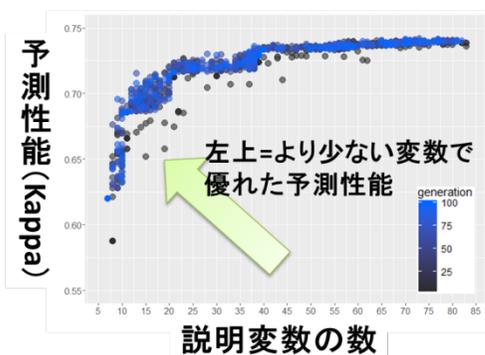
- 公共データベースの心毒性情報を収集・整形し、心毒性データベースを構築した。現在、約32万件のデータを収載している。



	データベース	値タイプ	化合物数	hERG active	hERG inactive
1.	ChEMBL(20)	IC50	7,689	3,897	3,792
2.	GOSTAR	IC50	3,414	1,513	1,901
3.	NCGC	IC50	1,136	141	995
4.	ChEMBL(20)	% inh	1,799	587	1,212
5.	GOSTAR	% inh	799	243	556
6.	hERG Central	% inh	302,372	230	302,142
合計			317,232	6,619	310,613

- 現時点のデータに基づき、心毒性(hERG)の判別予測モデルを構築した。遺伝的アルゴリズムでパラメータを選択することにより、90%弱の正答率 (accuracy) を達成した。

全世代の結果



○ 学習セット(5-fold CV)

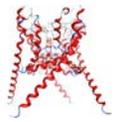
記述子数	ECFP_4 追加	accuracy	Kappa
9	有	0.881	0.762
	無	0.861	0.722
13	有	0.884	0.768
	無	0.869	0.738
23	有	0.884	0.767
	無	0.876	0.753
38	有	0.886	0.771
	無	0.876	0.751

○ テストセット

記述子数	ECFP_4 追加	accuracy	Kappa
9	有	0.895	0.789
	無	0.858	0.716
13	有	0.862	0.725
	無	0.895	0.791
23	有	0.895	0.790
	無	0.873	0.747
38	有	0.896	0.791
	無	0.875	0.750

創薬支援推進事業—創薬支援インフォマティクスシステム構築—

「心毒性予測システムの構築」 進捗状況の紹介(2)

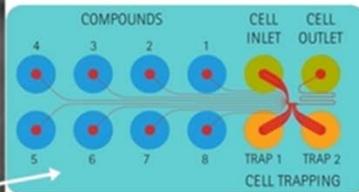
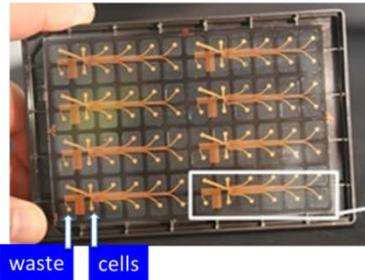
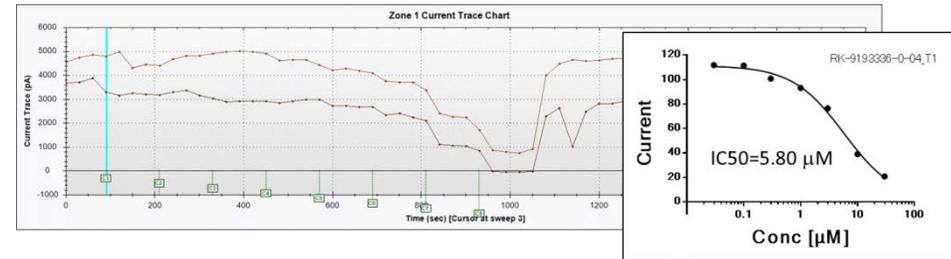


- 理研において心毒性指標(hERGチャンネル阻害活性)を実測する系を構築した。予測モデル改善のための新規データ取得の他、今後のAMEDにおける創薬推進のために活用できる。

Whole cell patch clamp system
 Micron-scale fluidic channel
 Ensemble plate
 (20 channels x 2)
 8 サンプルセット / plate

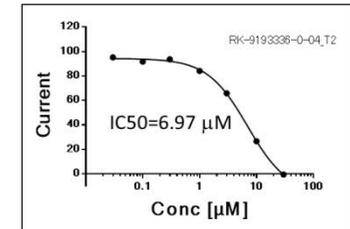


制御用PC
 加圧ポンプ
 減圧ポンプ



Molecular Devices

4 parameter logistics
 (Top, Bottom, LogEC50, Hill Slope)
 GraphPad Prism6
 Non-linear regression
 Dose-response-Inhibition
 Log(inhibition) vs. response - Variable slope



- 平成29年度のインハウス予算としては、創薬支援ネットワークの強化として、**約43億円**（創薬に資する技術開発を含む）が計上されている。
- 平成29年度支援方針
 - テーマのステージ、進捗に合わせ、下図に示す8つの創薬研究基盤を活用して適切な技術支援を行う。
 - AMEDの創薬支援インフォーマティクスシステムの構築（代表機関：医薬基盤・健康・栄養研究所）として、心毒性予測システムの構築（平成29年度においては、データベースの公開、hERG予測モデルの構築）を行う。薬物動態予測システムの構築にも参画。

