

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K11523

研究課題名(和文) ヒューマンコンピューテーションと計算創薬の融合的実装による創薬計算科学の深化

研究課題名(英文) Integrated implementation of human computation and computational drug discovery

研究代表者

山本 一樹 (Yamamoto, Kazuki)

東京大学・アイソトープ総合センター・特任助教

研究者番号：90758301

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：化学系ソフトウェアツールとソーシャルネットワーキングサービスとの連携機能を、自前のポータルサイト chemical.space に実装し、一般提供した。当該機能を連携した bot 群を SNS 上にて運用し、オンライン創薬知共有プラットフォームとしての普及を図った。サービスは引き続き研究代表者が自費にて維持し、有用なツールについては内外問わず今後も随時追加してゆく。

研究成果の学術的意義や社会的意義  
機械的な探索だけでは効率的に網羅し難い創薬探索空間を、人智を活用したヒューマンコンピューテーション(HC)技術と計算創薬との融合的実装によって開拓することを目的として、新規化合物構造を人智から創出・収集し、幅広く蓄積・シェアできるオンライン創薬知プラットフォームを実装した。これにより、現在の計算創薬の限界の打破に向けての端緒的基盤を提供した。

研究成果の概要(英文)：We implemented the integration between chemistry software tools and social media on our own portal site chemical.space, and offered it to the public. We have been operating several bots interfacing these functions on social media to promote the service as an online drug discovery knowledge sharing platform. The service will continue to be maintained by the principal investigator at his own expense, and useful tools will be added as needed, both domestically and internationally.

研究分野：創薬計算化学

キーワード：ケムインフォマティクス ソーシャルネットワーキングサービス 分子構造 可視化 化合物空間 オープンサイエンス シチズンサイエンス 創薬知

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

実験主導でハイコストな旧来の創薬研究を、計算科学によって効率化・加速する薬剤設計支援 (IT 創薬) が注目されている。IT 創薬手法の中でも、特にタンパク質立体構造情報に基づく薬剤設計 (Structure-Based Drug Design; SBDD) は、創薬標的と結合しうる化合物の構造とその結合様式を予測する生体分子の構造予測問題の 1 つと言える。

既存の多くの薬剤は Rule of 5 (Lipinski, 1997) に従うような分子量 500 程度までの低分子が主体であり、創薬標的側としても低分子が結合可能なポケット構造を有するタンパク質が “druggable” とされてきた。しかし近年、タンパク質間相互作用に代表される新たな創薬標的群が注目され、中分子サイズの化合物設計が要求される場面も増えてきており、創薬標的・化合物共に探索空間の拡大が迫られている。Rule of 5 に従うものだけでも化合物空間は  $10^{60}$  程度と見積もられている (Reymond, 2015) が、分子量 500 を超える中分子も視野に入れるとなると探索空間サイズはさらに爆発し、包括的な探索は現在の計算機科学や特殊ペプチドライブラリ技術等を以ってしても困難である。

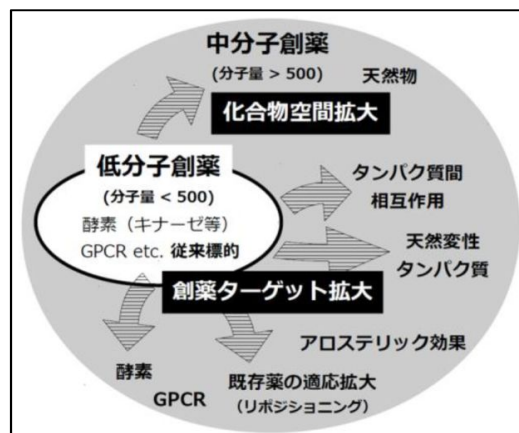
構造予測問題では広大な探索空間を効率良く処理する必要があるが、計算機による予測が中心となるが、一方で人間の認知機能を活かした研究も現れている。タンパク質の立体構造予測問題を一般人も操作可能なゲームとした foldit (Cooper, 2010) の他、タンパク質複合体の構造 (Levieux, 2014) や RNA 二次構造 (Lee, 2014) といった対象が取り扱われている。これらは人力と計算機の協調により問題を解決するヒューマンコンピューテーション技術 (Human Computation; HC) に基づいており、計算のみでは困難な問題の解決に貢献している。

### 2. 研究の目的

本研究では HC を IT 創薬に適用する。即ち、  
・人智に基づいた新規化合物構造式の創出  
・人間の認知機能を活用した結合様式予測  
これらを促進するプラットフォームを開発し、特に分子量が 500~1000 程度の中分子化合物における探索空間の拡大および SBDD の精度改善をもたらすことを目的とする (右図)。

計算機だけでは探索をショートカットしにくく、処理が非効率的になりがちな広大な構造探索空間を、人間の認知能力によって大幅に減じることで、今までは計算量・精度的に IT 創薬で取り扱うことが困難であった創薬標的・化合物空間に現実的に切り込むことができるようになると期待される。具体的には、

- ・タンパク質間相互作用といった低分子では阻害困難な標的も、新たな化合物空間を駆使して介入できる可能性。とりわけ、現在再び脚光を浴びている天然物も視野に入る。
  - ・創薬の効率化の観点から期待の大きいリポジショニング (既存薬に関して元来の標的以外の作用対象を発見する研究) のように市販薬を扱う場合も分子量が大きくなりがちなため、創薬 HC の格好の対象であり、研究を加速できる可能性。
  - ・クラウドソーシング化によって将来的にはオープンサイエンスに乗せる社会実装をすることで、希少疾患や顧みられない熱帯病など、企業の行動原理では開発対象にならない標的も対象とし、大きく公益に資することができる可能性。
- といった創造的成果が見込まれる。



### 3. 研究の方法

- 1) オープンソースの分散型 SNS をベースとした創薬特化 SNS 開発、リリース
- 2) 上記を運用し化合物空間探索をクラウドソーシング
- 3) 手動補助ドッキング機能追加
- 4) 結合様式探索のクラウドソーシング

上記 1)~4) を当初の予定としたが、1) で活用を予定していたオープンソースソフトウェアである Mastodon はその後のユーザー動向として過疎化が見込まれたため方針を転換し、既に大規模なユーザー基盤があり、創薬分野のユーザーも多い SNS である Twitter への機能連携という形で実装を図ることとした。

### 4. 研究成果

初年度は、Twitter 上に化学構造式を投稿・2D 描画できる機能および生体高分子を立体表示できる機能を実装し、誰でも容易に分子構造を SNS 上で直接取り扱える環境を提供した。

次年度は、前年度に実装した IUPAC 名もしくは SMILES 式を介して化学構造式を既存 SNS 上に投稿・2D 描画できる機能および生体高分子を立体表示できる機能に加え、2D 構造式エディターからも分子構造を SNS 上に投稿・保存できる機能を追加し、誰でも容易に分子構造を SNS 上で直接取り扱える環境を拡充した。サービスの持続性とユーザーの流入・エンゲージメントのしやすさを考慮し、当面自前のサーバー運用は最小限として極力既存の大規模 SNS (Twitter) 上にデ

ータを記録する方針とした。1 投稿には字数制限(140 文字)があるが、投稿内の URL の字数については最長 4000 字程度まで許容されることを利用し、データを URL 文字列に変換することで構造式情報の取り扱いの実用性を改善した。

最終年度には、これまでに実装した機能群を統合したウェブサイト chemical.space の実装について、機能モジュールの追加を容易とする構成に見直し、今後の継続的機能追加の基盤とした。機能追加の一例として、海外グループによって実装された逆合成解析機能の Twitter 連携について、chemical.space 下のモジュールとして追加した。

当初の目標である結合様式探索とヒューマンコンピューテーション・クラウドソーシングとの融合については、今後さらにそれを実現する機能の追加実装が必要である。本研究において開発した chemical.space ウェブサイトは、引き続き研究代表者が私費にて維持・開発継続し、ヒューマンコンピューテーションと計算創薬の融合的実装による創薬計算科学の深化に向けて運用してゆく。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 山本一樹	4. 巻 9
2. 論文標題 ソーシャル創薬プロジェクト 人智（創薬知）と計算（IT創薬）の融合，創薬エコシステムの社会実装を目指して	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 デジタルプラクティス	6. 最初と最後の頁 842-858
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 山本 一樹	4. 巻 29
2. 論文標題 ソーシャル創薬のススメ	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 MEDCHEM NEWS	6. 最初と最後の頁 139 ~ 139
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14894/medchem.29.3_139	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yoshikawa Naruki, Kubo Ryuichi, Yamamoto Kazuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Twitter Integration of Chemistry Software Tools	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ChemRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.26434/chemrxiv.14394302.v1	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 2件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山本一樹
2. 発表標題 Drug Discovery Raid Battle 2018: an open challenge to discover PD-1/PD-L1 small-molecule inhibitors
3. 学会等名 CBI 学会 2019 年大会「構造生物学と情報科学の真の融合を目指して ~AI 時代の新創薬化学~」
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本一樹
2. 発表標題 ソーシャル創薬プロジェクト: 人智(創薬知)と計算(IT創薬)の融合、創薬エコシステムの社会実装を目指して
3. 学会等名 第397回CBI学会講演会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本一樹
2. 発表標題 ソーシャル創薬プロジェクト - 人智(創薬知)と計算(IT創薬)の融合、創薬エコシステムの社会実装を目指して -
3. 学会等名 第17回情報科学技術フォーラム(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本一樹
2. 発表標題 創薬における計算と人智の融合、群衆リソース活用の動向
3. 学会等名 第43回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>ソーシャル創薬補助ウェブサイト: chemical.space  <a href="https://chemical.space/">https://chemical.space/</a>          分子構造表示 bot 機能付きSNSアカウント  <a href="https://twitter.com/souyakuchan">https://twitter.com/souyakuchan</a>          創薬レイドバトル  <a href="https://gist.github.com/souyakuchan/7f9add656d9d6b91f02f6939b88aa2c8">https://gist.github.com/souyakuchan/7f9add656d9d6b91f02f6939b88aa2c8</a></p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	大上 雅史  (Ohue Masahito)  (50743209)	東京工業大学・情報理工学院・助教    (12608)	
研究 分 担 者	森脇 由隆  (Moriwaki Yoshitaka)  (70751303)	東京大学・大学院農学生命科学研究科(農学部)・助教    (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
カナダ	University of Toronto			