

ポスト「京」重点課題 2

個別化・予防医療を支援する統合計算生命科学

NEWS LETTER

Vol. 5

Contents

• Research Report

何してるの?なぜ?どうやって?ちょっと解りやすく
教えて!に研究者が応える

創薬を加速する心毒性スクリーニングシステム
の開発

• Information

お知らせやイベント情報

INTEGRATED
COMPUTATIONAL
LIFE
SCIENCE
TO SUPPORT
PERSONALIZED AND
PREVENTIVE MEDICINE



ポスト「京」
重点課題2
個別化・予防医療を支援
する統合計算生命科学



■ Research Report

Subtheme **C**

UT-Heart 活動だより 創薬を加速する心毒性スクリーニングシステムの開発

サブ課題C

株式会社 UT-Heart 研究所 代表取締役会長／課題責任者

久田 俊明

東京大学大学院薬学系研究科 ヒト細胞創薬学寄付講座 客員教授／研究協力者

澤田 光平

(左から)



タンパク分子、つまり遺伝子の変化が最終的に臓器レベルにどのような影響を及ぼすかを物理的に解明することができれば、その応用は無限に広がります。サブ課題Cでは、ポスト「京」のパワーを活かし、世界で初めて心臓シミュレーションと分子シミュレーションを融合させた真のマルチスケールシミュレーションを実現することを目指しています。これにより計算科学の歴史に新たなマイルストーンを築くと共に、現実の医療・創薬にブレークスルーをもたらしたいと考えています。

私達は具体的に二つの目標を掲げていますが、今回のUT-Heart活動だより※では、その内の一つである「創薬を加速する心毒性スクリーニングシステムの開発」についてご紹介したいと思います。

※サブ課題Cは、「UT-Heart活動だより」と題してResearch Reportに活動をご報告していきます。今回は第2回目(初回Vol.1)になります。

薬ができるまでに乗り越える多くの課題

昔から「薬は諸刃の剣」と言われています。諸刃は剣の両側に刃がついていて、敵を倒すために振り上げた剣の一方の刃で自分を傷つける可能性があることから、切れ味のよい有効性を示す薬は、他方、副作用など有害作用が起こる可能性があることの例えに使われています。

薬を作る時は、まず対象とする疾患を決め、薬の作用相手となるタンパク質などの分子を選びます。一般に薬はその分子に結合して効果を発揮する訳ですが、先ずはその分子に結合する化合物が実際に存在するのか、様々な化学構造を持った化合物を用いて化合物探しを行います。運よく目的の分子と結合する化合物が見つかったら、病気モデルとなる細胞や小動物で、実際に効果が得られるか検討を行います。この段階では、有効性のある化合物がありそうだと判断できま

すが、人に投与できる薬に仕上げるためには、まだまだ多くの課題を乗り越えなくてはなりません。

多くの薬は人工的に作り出されたもので、人の身体から見れば異物として認識されます。異物は有害作用をおよぼす可能性もあり、体内に入ると有害作用を起こさないように、腸管での吸収/代謝、肝臓での代謝、腎臓などからの排泄機能によって体内に蓄積しないように制御する必要があります。有効性が期待された化合物も、十分な血中濃度が確保できず、このステップで振り落とされることが多々あります。体に取り込まれて有効性を示すと判断された化合物にとって、次の課題が副作用の回避です。副作用のメカニズムは大きく分けて2つあります。1つは薬効のメカニズムそのものが、副作用のメカニズムにもなる場合です。がん細胞の増殖を抑制して抗腫瘍作用を示す抗がん剤が、正常な組織でも細胞増殖を抑

制し副作用として血液、消化管障害を示す場合などがこの例となります。もう1つは、薬が目的のたんぱく質だけに作用すればよいのですが、他のたんぱく質に対する作用も合わせ持ち、予想外の副作用が出る場合です。このような副作用は心臓、肝臓、中枢神経系に多く見られます。そこで、副作用の低い薬を得るために、臨床試験に入る前に細胞や動物を用いて実験することが求められています。

薬の副作用により生じる不整脈とリスク評価の動向

これらの副作用の中でも心臓の不整脈誘発の可能性に関しては特に注意深く調べるように特別なガイドラインが定められています。この発端となったのは、1990年代半ば花粉症や気管支ぜんそくに用いられた抗ヒスタミン薬で、数十名の方が重篤な不整脈を示すことが報告されたことにあります。抗ヒスタミン作用

■ Research Report

Subtheme C

に基づく副作用として眠気がよく知られていましたが、眠気の少ない抗ヒスタミン薬が開発され、非常に多くの方に処方されました。ただ抗ヒスタミン作用自体は不整脈を誘発するメカニズムにならないことから、この副作用は別のたんぱく質に対する影響と考えられ、後に hERG (human ether-a-go-go related gene) 遺伝子から作られるイオンチャネルタンパク質への作用が副作用のメカニズムであることが判明しました。hERG チャネルは心筋細胞膜に存在しカリウムイオンを通すチャネルとして働き、抗ヒスタミン薬以外にも非常に多くの種類の薬物が結合することが判明しました。臨床で使われている多くの薬剤においても、このチャネルを阻害し不整脈誘発の副作用につながる事が明らかとなりました。

今ではガイドラインに従って、ほとんどすべての薬物について細胞レベルでの hERG チャネルに対する作用、およびサルやイヌなどの大型の動物で心電図を調べることが行われています。このガイドラインが制定されてから、およそ 10 年が経ち、多くの薬物候補化合物に関し

て、この方法で得られた結果と臨床試験での心電図と比較が行われ、その結果、不整脈誘発リスクを過大評価していることが示唆されました。これを受けて、アメリカ食品医薬品局 (FDA) のメンバーを中心にガイドラインの見直しと不整脈リスクの新たな評価法が 2013 年に提案されました。この評価法の中心の 1 つが、hERG チャネルに加え心臓で重要な 6 つのイオンチャネルへ及ぼす薬物の影響の検討、ならびに心筋細胞の数値モデルを用いたコンピュータ シミュレーションでの不整脈誘発リスクの予測となっています。これらについては次の段落で多少補足説明しますが前者については図 1 をご覧下さい。更に、その結果の妥当性を確認する目的でヒト iPS 細胞から分化させた心筋細胞を用いた実験を実施することが提案されています。現在、この新しい方法について世界的規模で検証実験が進められています。この方法が導入されると、臨床での不整脈誘発リスクがより正確に予測できると期待されていますが、1 つの細胞の評価結果から不整脈という心臓全体の現象を予測するのは必ず

しも容易ではありません。このギャップを埋める方法として UT-Heart のようなコンピュータ上で構築されたヒト心臓モデルを用いて不整脈誘発リスクを予測することに期待が寄せられています。

不整脈とは心臓で起こる現象

心臓シミュレータ UT-Heart は 2000 万個以上の心筋細胞数値モデルを接続されることにより作られています。ここで細胞数値モデルとは、各種のイオンチャネルの動的な電氣的抵抗の変化ひいてはチャネルを流れる電流を、細胞膜を挟んだ電位差(膜電位)の関数として刻々計算するための微分方程式のことで、神経細胞に関する活動電位の研究で 1963 年にノーベル賞を受賞したホジキンとハクスレーが提案した理論が原型になっています。現在に至るまで電気生理学と呼ばれる学術領域で多くの研究が行われ、国際的に認知されているモデルが幾つか存在します。UT-Heart にはそれらが実装され選択することが可能になっています。なお FDA のメンバーを中心に 2013 年に提案された新たな評価法とは、この細胞

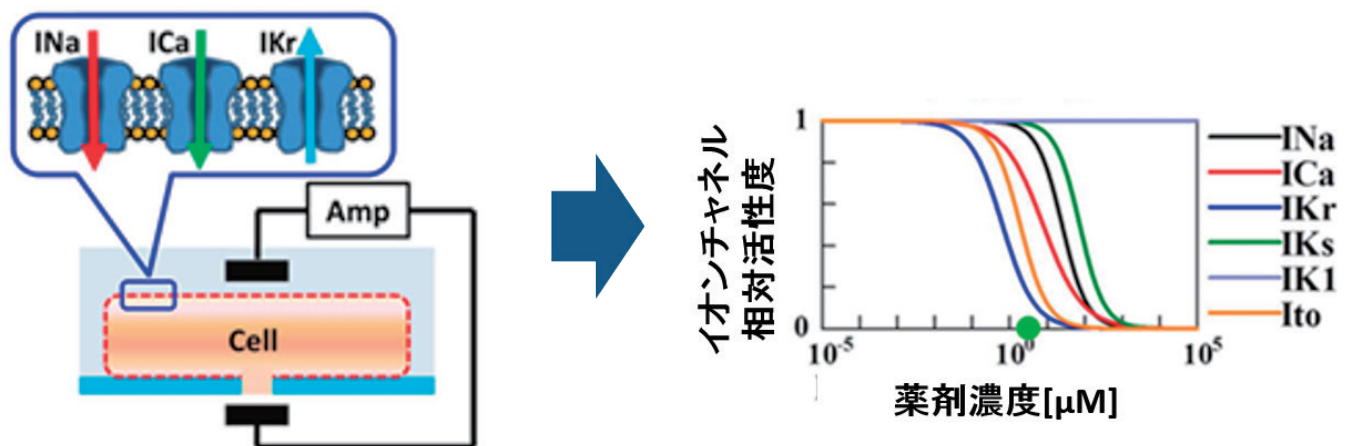


図1: イオンチャネルへの薬剤の影響を測定する細胞パッチクランプ実験
(特定のチャネルを過剰発現させた細胞の膜電位を制御しチャネルを透過する電流を計測する。
バスの薬剤濃度を変えてチャネルの阻害率を求める)

■ Research Report

Subtheme C

数理モデル1個を用いるものです。

ヒトの心臓では普通は1秒に1回程度細胞の膜電位が急速に上昇（電氣的に興奮）し、その結果細胞内のカルシウムイオン濃度が上昇して収縮タンパクの運動が活発になり、細胞ひいてはその集合体である心筋が収縮します。そして次に膜電位が元に戻って心筋も弛緩することで1回の拍動となり、血液を体中に送っています。この電氣的興奮が大雑把に言うと心臓壁の内側から外側に向けていっせいに伝播することで、心臓の収縮が同調し血液をたくさん拍出することが出来ます。しかし、もし電氣的興奮が乱れて、最悪の場合興奮波が渦を巻き止まらなくなってしまうと、心臓は収縮できず細動と呼ばれる状態に陥り血液の拍出が停止します。これは致死性不整脈と呼ば

れます。

先に述べた薬の副作用によってこのような深刻な不整脈が生じるかどうかを、図1に示すパッチクランプ実験の結果（各イオンチャネル阻害率）を反映させた細胞モデルから成る UT-Heart を用いて調べてみました。図2は Cisapride という過去に発売中止になった消化管運動調整の薬を、常用量（1x）及び、その10倍と30倍投与した場合の心電図を示したものです。Control とは薬を投与していない場合を意味します。なお、ここでは心電図もシミュレートするため、胴体も心臓と同様有限要素法という数理的方法でモデル化し、その中に心臓モデルを埋め込んでいます。有限要素モデルの節点は全体で5000万程度にのぼります。薬の量が増えると共に、心電図の鋭いとい

状の第1のピークとそれに続く第2の山のピークの間隔（QT 間隔）が延長する傾向にあることが分かります。そして30倍になると心電図が乱れ不整脈が発生します。その際の心臓各所の膜電位と体表面の電位の様子を示したものが図3です。これまでのガイドラインでは動物実験においてQT 間隔の延長が観測されると不整脈誘発リスクがあるとみなされ候補薬は脱落して来ましたが、本シミュレーション結果はその思想に矛盾しません。しかし同様のシミュレーションを12種類の既存の薬について行った結果、QT 間隔が延長しても不整脈が発生しない場合があることが分かりました[1]。その理由は色々考えられますが、既に触れましたように、不整脈とは一つの細胞でなくそれが構造的に組み合わされた心臓で初めて

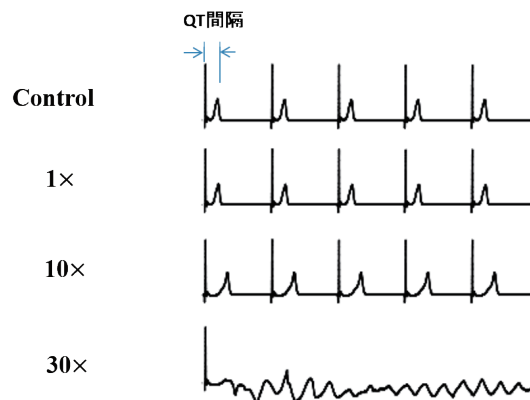


図2: Cisaprideの濃度を増した場合の心電図の変化

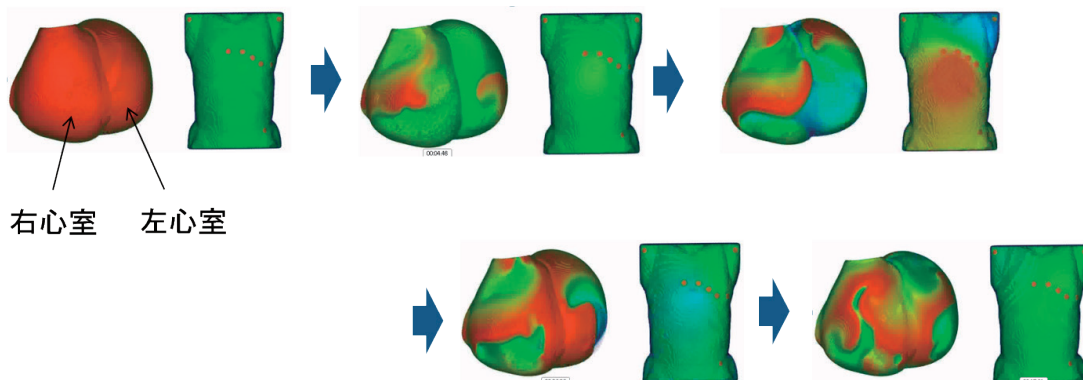


図3: Cisaprideを常用量の30倍投与した場合の電氣的興奮伝播シミュレーション（心臓の色は膜電位、胴体の色は体表面電位を表す。また胴体表面の赤い点は心電図計測用の電極位置を示す）
動画サイト http://advances.sciencemag.org/content/advances/suppl/2015/04/27/1.4.e1400142.DC1/S-movie_S2.mpg

■ Research Report

Subtheme C

生じる現象ですから、やはり臓器レベルでの分析とリスク評価が必要になって来る訳です。計算機の進歩の歴史を振り返れば、ガイドラインが早晚心臓シミュレーションまで含むものになると予測することは自然です。

ポスト「京」で支えるこれからの不整脈誘発リスク予測

さて、このポスト「京」プロジェクトで何をするかですが、一口で言えば図1に示した細胞パッチクランプ実験を分子シミュレーションで置き換えます。図4はその説明図です。イオンチャネルのタンパク分子構造は、イオンが通過するポアドメインと、それを囲む形で対称的に配置された電位センサードメインからなります。電位センサードメインは主には5

つのヘリックス構造（アミノ酸残基の接続がらせん状になった構造）で構成され、この内S4と呼ばれる帯電したヘリックスが膜電位の上昇によって細胞外側に移動し、それに伴う分子構造全体の変化でポアが開きます。先に hERG 遺伝子から作られるカリウムイオンチャネルに関わる薬の副作用について触れましたが、遺伝子がイオンチャネルの分子構造を決定する訳ですから、その変異はイオンチャネル開閉の動特性を経て心臓の電氣的興奮ひいては拍動にも影響を及ぼすことになります。本研究では、イオンチャネルのタンパク分子構造から心臓の拍動までを計算科学の手法で繋げ、ミクロとマクロの関係を物理的に解明したいと考えています。また薬のチャネルへ及ぼす影響については、分子モデルと候補化合物と

のドッキングシミュレーションを行い、その結果からチャネルの阻害率を評価します。これにより将来は細胞のパッチクランプ実験を行うことなく、化合物の構造が定まれば総て計算機の中だけで心臓への副作用のリスクを予測することが出来るようになると考えられます。なおこの分子シミュレーションは重点課題1（奥野恭史課題責任者）・寺田 透博士との共同研究として行われています。その詳細については別の機会にご紹介したいと思います。

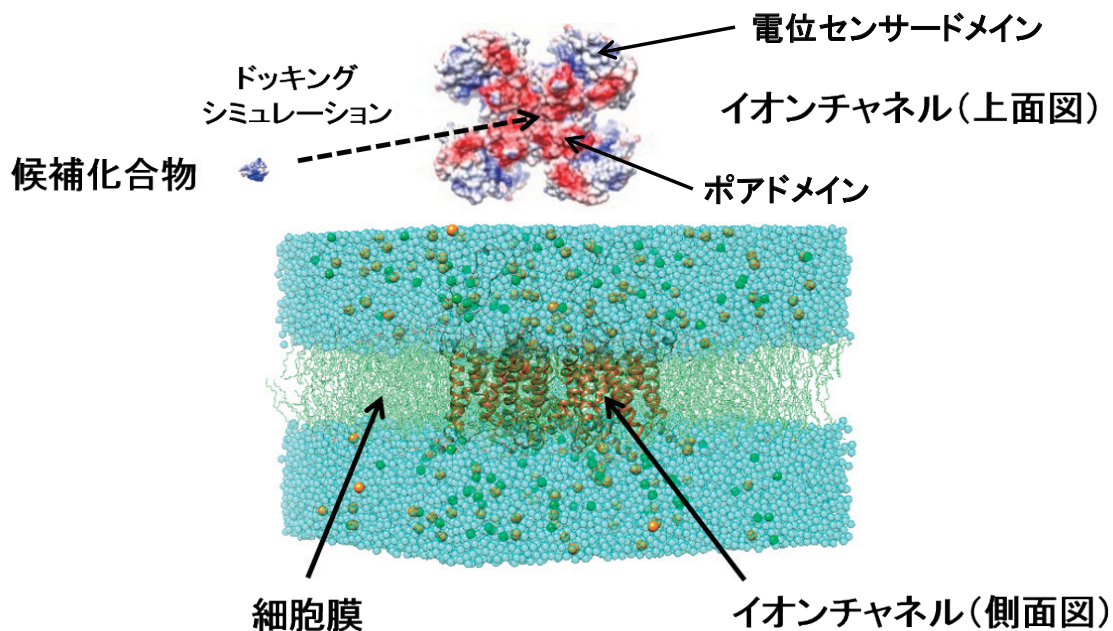


図4: イオンチャネルの分子モデルと薬のドッキングシミュレーション
(重点課題1(奥野恭史課題責任者)・寺田 透博士との共同研究)

<参考文献>

- [1] Okada J, Yoshinaga T, Kurokawa J, Washio T, Furukawa T, Sawada K, Sugiura S, Hisada T, Screening system for drug-induced arrhythmogenic risk combining a patch clamp and heart simulator, *Science Advances*, 1 (4), e1400142, 2015

Information

News & Events

平成 29 年度 ポスト「京」重点課題 2 シンポジウム

その予防・医療、時代遅れです

ビッグデータ×シミュレーション×ポスト「京」= ∞

ホームページにすでにお知らせしておりますが詳細が決まりました。

皆さまのご参加をお待ちしております。

日時：2017 年 11 月 13 日 (月) 13:30 ~ 17:05 (受付開始 13:00)

場所：秋葉原 UDX ギャラリー 4F TypeS (JR 秋葉原駅電気街口徒歩 2 分)

参加費：無料 定員：200 名

詳細とお申し込み：

シンポジウムのホームページをご覧ください。

<http://postk.hgc.jp/sympo2017>



シンポジウムチラシ

- 13:30-13:40 開会挨拶 宮野 悟 (東京大学医科学研究所 教授)
- 13:40-14:30 【基調講演】
脳の血流低下が認知症を引き起こす？
～脳循環の 3D 顕微鏡イメージングで分かってきたこと～
正本 和人 (電気通信大学 脳科学ライフサポート研究センター 教授/サブ課題 B 課題協力者)
- 14:30-15:10 脳循環調節機構の解明に向けた全脳循環シミュレータの構築
～複雑構造を持つ循環系の再現～
伊井 仁志 (大阪大学大学院基礎工学研究科 特任准教授/サブ課題 B 課題参加者)
- 15:30-16:10 基礎医学と臨床医学をつなぐ夢の懸け橋
～ポスト「京」が必要なわけ～
久田 俊明 (株式会社 UT-Heart 研究所 代表取締役会長/サブ課題 C 課題責任者)
- 16:10-16:50 タイトル未定
小川 誠司 (京都大学大学院医学研究科 教授/サブ課題 A 分担責任者)
- 17:00-17:05 閉会挨拶

2017 年度理化学研究所計算科学研究機構 一般公開に出展

〇ブース出展

日程：10 月 14 日 (土) 10:00 ~ 16:00

場所：理化学研究所計算科学研究機構 6F 講堂 (神戸)

第 6 回生命医薬情報学連合大会

〇招待講演

日程：9 月 27 日 (水) 9:00 ~ 10:30

場所：北海道大学大学院情報科学研究科棟 S 会場 (鈴木章ホール)

「ゲノムデータ解析パイプライン Genomon とがん臨床シークエンス研究

～スパコンと人工知能による加速～」

演者：宮野 悟 (東京大学医科学研究所)



ゲノモンくに新しい仲間が加わりました。
理研一般公開 (神戸) で登場します。



文部科学省 ポスト「京」開発事業

重点的に取り組むべき社会的・科学的課題に関するアプリケーション開発・研究開発

重点課題 2 個別化・予防医療を支援する統合計算生命科学

Integrated Computational Life Science to Support Personalized and Preventive Medicine

■ 問い合わせ先

国立大学法人東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター DNA 情報解析分野

ポスト「京」重点課題 2 個別化・予防医療を支援する統合計算生命科学 事務局

〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1 TEL: 03-5449-5615 FAX: 03-5449-5442

E-mail: icls-office@hgc.jp URL: <http://postk.hgc.jp/>



ポスト「京」重点課題は、国家基盤技術としてスーパーコンピュータ「京」の後継機となるポスト「京」を活用し、国家的に解決を目指す社会的・科学的課題に戦略的に取り組み、世界を先導する成果の創出を目指す文部科学省の事業です。重点課題 2「個別化・予防医療を支援する統合計算生命科学」は、東京大学医科学研究所を代表機関として、ポスト「京」によって初めて実現できる「情報の技術」、「物理の原理の応用」、そして「ビッグデータの活用」により、病態の理解と効果的な治療の探索法の研究を行い、その成果を個別化・予防医療へ返す支援基盤となる統合計算生命科学を確立することを目的としています。