



— ロボット創薬で医薬品探索の自動化目指す —

機械学習を組み合わせて候補化合物を創出 / 産業技術総合研究所様

国立研究開発法人 産業技術総合研究所（産総研）の生命工学領域バイオメディカル研究部門の石原司主任研究員らの研究グループ（構造創薬研究グループ）は、医薬品探索を自動化する“ロボット創薬”の実現を目指し、機械学習による自動設計と、機械化技術による自動合成を融合させたシステムの開発を進めています。医薬候補化合物の設計と合成を 24 時間 / 365 日体制で自動的に行うもので、すでに有望な成果も得られつつあります。このシステムの一部にオーストリアの YASARA バイオサイエンス社が開発した分子モデリングシステム「YASARA」が採用されました。今回は、「YASARA」の活用事例とともに、ロボット創薬の現状と展望について石原さんにうかがいました。

—まず、バイオメディカル研究部門についてご紹介ください。

石原さん：産総研自体の取り組み分野は非常に幅広いのですが、とくに医薬や創薬・医療産業振興に求められる新しい基盤技術の開発に関連する研究グループが集まっているのがバイオメディカル研究部門です。そのなかでも、低分子創薬の入り口に位置する探索合成研究を加速するための研究体制を整備したのが、わたしが所属する構造創薬研究グループです。この“構造”は生体内のタンパク質の構造を意味しており、2016年5月に新設されました。わたしは、2015年10月に客員研究員として産総研に招かれ、2017年4月から正式な職員になりました。前職の製薬会社で新薬の創出を目指す研究をしていたわけですが、産業界の経験を生かして研究職につく人は欧米に比べるとそう多くはないと思います。

—最近のご研究についてお聞かせください。

石原さん：産総研は、「技術を社会へ」をスローガンに研究活動を進めております。実際に医薬品をつくることはもちろんですが、わたしとしては創薬支援技術を開発することを大きな研究テーマにしています。とくに、医薬候補化合物を自動で探索するシステムの開発を進めています。クスリを“つくる”という意味は二つあって、一つは production、つまり生産で、もう一つは creation、つまり創出です。わたしが狙っているのは後者の自動化で、最近では“ロボット創薬”という言葉でイメージを伝えるようにしています。

少子高齢化が進む人口減少社会である日本の将来を考えると、創薬研究も効率をもっと上げていかなければなりません。そこで注目したいのが機械学習です。また、日本の産業界の強みとしてロボット技術があります。これらの技術を融合すれば、まさにロボットが創薬研究をする“ロボット創薬”が実現できます。『どんな化合物を創るかを考え、どう創るかを考え、実際に化学合成する』という創薬化学の自動化に取り組んでいます。

機械学習とロボットを融合、物質特許出願を検討

—なるほど。興味深い発想ですね。いつごろからこのご研究に取り組まれたのですか。

石原さん：思い立ったのは数年前ですね。「こういうことはできないの？」みたいな会話の中から生まれてきたようなものなのですが、実際に創薬研究でやっていることをよく考えてみると、機械で置き換えられるところが相当あるなということに気づきました。その後、産総研でのプロジェクトに、最初は客員研究員のかたちで参加させていただいたのが経緯です。

ロボット創薬を実現するためには、候補化合物を設計する自動化と、化合物を化学合成する自動化という二つの自動化が必要になるのですが、学会・展示会でフローリアクターの技術を持つ中村超硬さんと良い出会いがありまして、共同研究として大きく前進することになりました。

—わかりました。現在、ロボット創薬はどのくらい完成しているのでしょうか。

石原さん：そうですね、すでに実践段階にあります。アカデミアで創薬をしておられる先生と連携してまして、ある化合物を物質特許として出願しようかと検討している段階です。これはいわばロボットがつくり出した化合物です。すでにここまで進んでいるということですね。

—わずか数年でその成果ですか。これはものすごいスピードですね。

石原さん：確かに製薬企業の人にも驚かれますが、創薬化学という分野で培われたノウハウをロボットに教え込んでいるわけですから、驚くことではないようにも思っています。まあ、実際にクスリになるのはまだまだ先ですが、その候補物質をロボットがどんどん自動的につくり出すと





ころまではすでに到達しているということですね。

鑄型となる結合様式を反映、外部プログラムから制御

—よくわかりました。先生のロボット創薬の中で YASARA をお使いいただいているわけですが、YASARA の導入の経緯についてお話をください。

石原さん：ロボット創薬を進めるに際して、医薬分子を設計するための技術がいくつか必要です。とくに、生体のタンパク質と小さな化合物がカギとカギ穴のようにうまく合うかどうかというのが基本的な考え方で、Structure-based Drug Design (SBDD)あるいは Fragment-based Drug Design (FBDD)と呼ばれる設計手法です。この機能を持つソフトはたくさんあるのですが、今回、二つの条件を重視しました。一点目に、ロボット創薬なので外部プログラムで全体を制御したいということ、そして二点目に、解析ソフトとしての基本性能が信頼できるということです。これらの条件に照らすと、YASARA はタンパク質と薬物との複合体解析に定評がある AutoDock および AutoDock VINA を内包し、かつ Python に類似したスクリプト言語で外部から動作をコントロールできる機能を備えています。われわれの利用シーンにまさに合致する仕様でした。また、いろいろな先生方が気軽に入手できるソフトであれば、アカデミア創薬を活性化する大きな後押しにもなります。

—YASARA は新しいソフトですが、どこでお知りになったのですか。

石原さん：ある関係で名前を知りまして、YASARA Biosciences GmbH の国内代理店であるアフィニティサイエンスさんから情報を提供いただきました。こちらの要求通りの機能がありそうだということで、

必要な手続きを経て導入することとなりました。

—それはありがとうございました。実際にどのように活用しておられるのでしょうか。

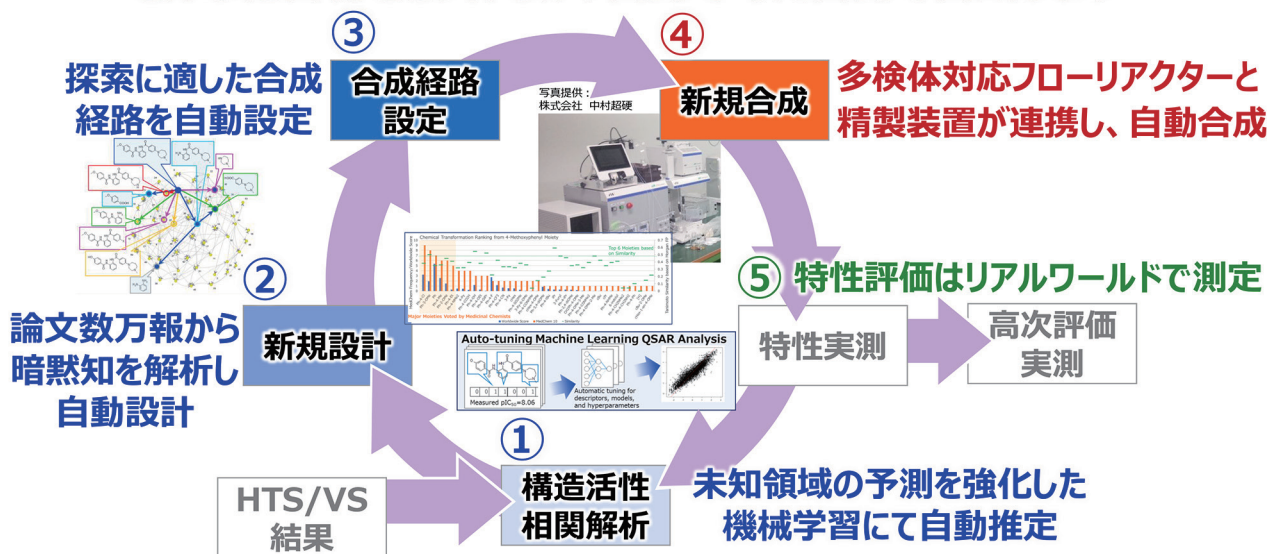
石原さん：最近の創薬研究では、FBDD がよく使われています。複数のタンパク質とリガンドの複合体構造をもとに、新しい医薬候補化合物の構造を生み出す手法です。これは、Fragment と呼ばれる、環が数個程度の小さな化合物を起点とします。このため、通常のドッキングソフトだと、分子が小さいので結合がフリップ(反転)してしまって、実際とは異なる結合様式が提示されるという問題がしばしば生じます。これは他のドッキングソフトでも起こりうることで、YASARA も例外ではありません。そこでわれわれは機械学習を利用し、鑄型となる複合体における結合様式を反映するように、外部から YASARA を制御するプログラムを独自に作成しました。これにより、もとの情報をうまく使った結合様式を推定できるようになりました。これまで、研究者は画面上でドッキング結果を見て、適切な様式で結合しているかを判断していたのですが、このシステムはそれを自動化・ロボット化したものです。YASARA そのものには機械学習機能はないので、別のソフトと連携させています。

「ヒトでもできる」か「機械でもできる」か

—先生のグループでは、機械学習を随所で使用されているようですね。

石原さん：そうですね。いまご説明したのは YASARA を使って候補化合物を設計する場面で使っている機械学習のことですが、設計した化合物の活性も機械学習で予測しています。最新の深層学習(ディープラーニング)はもとより、古典的な機械学習手法も自動で動かし、最適な手法を

自動設計 x 自動合成 = ロボット創薬 ～どんな化合物をどう作るか、自動で考え自動で合成します～





自動的に選択します。加えて、最近の機械学習はパラメータ調整が難しいですが、われわれのグループではパラメータ調整も機械学習で行っています。設計した化合物の合成経路も自動で考えさせます。そして、実際に合成するのもロボットが中心です。つまり、かなりのところが機械でできてしまいます。もちろん、あらゆることが機械でできるわけではありません。逆に、できることに特化しているのが強みだと思っていて、すべてを機械でやるうとはしていません。

—なるほど、そういうことですか。

石原さん：はい。医薬品の探索によく用いられる化学構造がどのようなのか、データとして持っていて、実施している研究とのパターンマッチングから「次の一手」を考え出します。約6万5000の文献から自動設計装置がみずから知識を抽出して設計しています。自動合成機と直結させるので、リアクターが対応できる反応を中心に考えればよいのです。そうすると問題が解きやすくなります。人間が考えもつかないような化合物を産み出そうとはしていません。

—そうなのですか。合成経路設計ですよ。かつてのAIブームの時に研究されましたが、既知の反応しか出てこないために、最終的にあまり普及しなかったとかがっています。

石原さん：視点の違いではないでしょうか。「合成経路探索」という言葉は同じでも、立ち位置により求めるものがヒトそれぞれですから。機械に何でもやらせようとすると、これはたいへん困難です。合成経路探索のための逆合成解析にも大きく二つの見方があり、一つはあらゆる反応を知っていて、あらゆる化合物に対応できる、例えばタキソールのような複雑な天然物でも合成方法を簡単にみつめてくれるような汎用的なものへの期待があります。一方で、もっとシンプルなもの機械につくらせても良いのではないのでしょうか。例えば、わたしも二十数年有機合成をしてきましたが、過去一度もやったことがない反応はいっぱいあります(笑)。そういうのは除外してもかまわないかもしれません。われわれの取り組んでいる問題は、複雑な天然物の合成方法を考えるのとは、似て異なる問題です。

—発想の転換ですね。実際にびっくりするような合成経路が出てくるわけではないのですね。



石原 司 主任研究員

石原さん：そうですね、合成経路も設計化合物も、熟練した創薬化学者が普通に思いつくようなものしか出ません(笑)。「そんなことなら人でもできる」といわれてしまうこともあるのですが、それでは『人にできないことを機械にやらせよう』という考え方になるわけで、創造性で機械が人間より上だということになってしまいます。わたしは創造する能力は人間の方が上だと信じています。むしろ、『機械にやれることを人間がしなくても良い』と思っているのです。

実際、最近の機械学習技術の進歩はすごいですが、人ができることを機械化しています。自動運転はすごいですが、わたしもクルマは運転できます。アルファ碁は人間より強いですが、「囲碁を打つ」という点で人間ができないことをやっているわけではありません。人間にしかできないことをする時間をつくるために、機械にできることは機械にやらせようというのがわたしの考え方です。ここまで話すと少なからぬ方は納得してくださいませ(笑)。

—なるほど。でも、最初の時点では、人が思いつかないようなものが出てきますかと聞かれてしまうと(笑)。

石原さん：そうですね。ただ、実際には意外に思えるような化合物も提示できます。ポイントは時間なのです。多くの時間をかけさえすれば、必ず人が思いつくはずですが、機械はそれを数秒で行います。制限時間が短すぎてできないことってありますよね。その意味で、機械は人にできないことができます。システムには6万5000の論文が入っていて、次の一手を考え出すのに数秒です。わたしはそんなにたくさんの論文をすべて覚えていませんので、調査するのに多くの時間が必要であり、数秒で答えを出すことはできません。

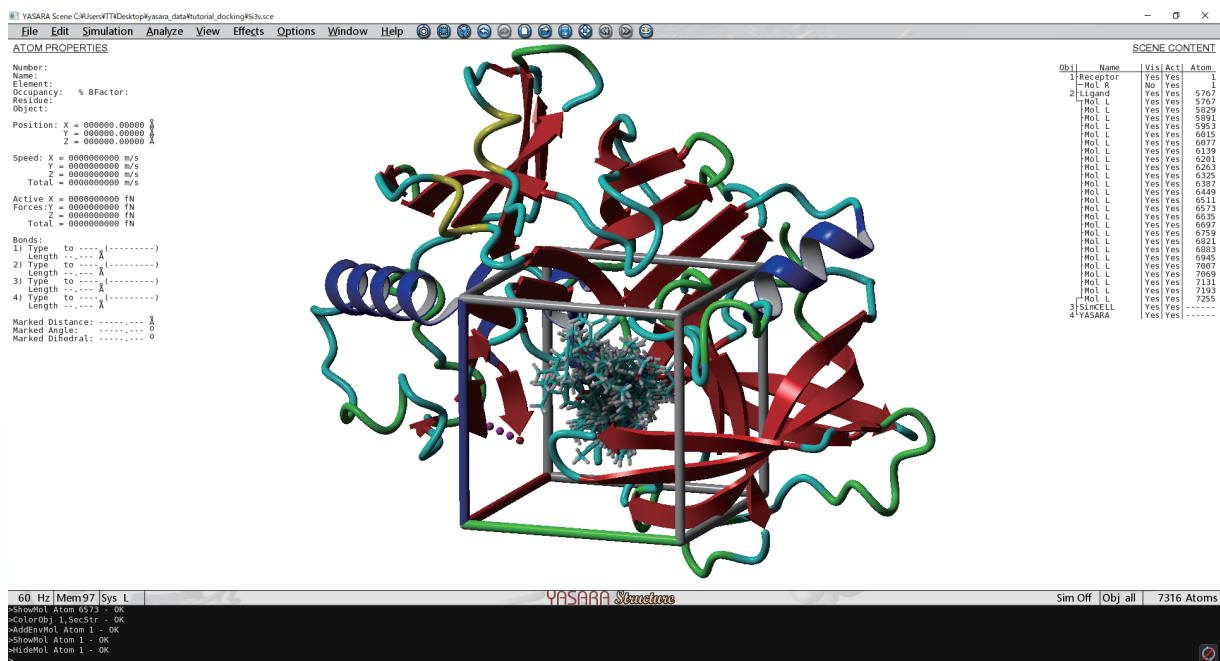
柔軟な使い方に対応、基本性能も高い

—そうなのですか。おもしろいですね。ところで、YASARAを実際に使われて、どんなところをご評価いただいていますか。GUI(グラフィカルユーザーインターフェース)のわかりやすさなどが特徴なのですか。

石原さん：これはちょっと申し訳ないと言うしかないので、外部プログラムからすべてコントロールしていて、YASARAは常にバックグラウンドで動いていますので、YASARA自体の画面を目にすることはほとんどないのです。とにかく、黙々とよく動いてくれていますね(笑)。ロボット創薬として自動化を目指していますので、そもそもグラフィックを見て判断したりするというような作業が発生しないのです。最初にご説明したとおり、すでにロボット創薬の成果が出ており、医薬候補化合物の特許出願を検討している段階です。大きな初期投資を必要とせず、このような柔軟な使い方ができることが、YASARAの特徴の一つといえるかと思いますね。

—わかりました。先生ならではの使い方ですね。YASARAのコア機能をご評価いただいていることはうれしく思います。逆に、要望というか、気になることはございますか。

石原さん：こういうドッキングソフト全般にいえることですが、やはり基本性能が高いことがいちばんだと思っています。モデリングの精度であり、速度であり、そこはさらなる高みを目指していただければと思います。高性能なコンピューターを使えばいくらでも速くなるという考え



YASARA のサンプル画面

方もありますが、そういうマシンは誰でも使えるわけではありません。普段利用できる環境できちんとした基本性能を出していくことが重要だと考えます。あと、これも申し訳ないことですが、YASARAにはアニメのキャラが出てきてチュートリアルをしてくれる機能がありますよね。あれはわたしには必要ないかなと思います(笑)。

— ヤミー君ですね。YASARA のキーボードやマウスの操作を教えてください。アカデミアのユーザーさんには、学生からは評判がよいといわれることもあります。

石原さん：そうですね。ユーザーインターフェイスと基本性能の両方が更に向上していくことを一ユーザーとして期待しています。

チャレンジスピリットが重要、ロボット創薬の完成目指す

— 承知しました。では、YASARAに限らず、今後のご研究にどんなソリューションが必要になりますか。

石原さん：うーん、そうですね。とりあえず必要なものは揃っていますし、なければ自分でつくってしまいますので……。あえて言うならば、これは大きな話になってしまうのですが、民間の製薬会社の中にはかなりのデータがありますので、日本全体としてそういうデータを共有化できるような仕組みがあれば素晴らしいと思います。製薬企業同士の連携・協業は欧米に比べると遅れていますが、日本医療研究開発機構(AMED)を中心にそうした動きも出てきていますので、これからの深まりに期待したいです。創薬標的の枯渇に閉塞感を覚える方もいらっしゃるようですが、ライフサイエンスには『やってみなければわからないフロンティア』がまだまだ広がっています。精神論になりますが、やはり飽くなき挑戦者魂が重要ですから、研究者の創造的思考のための時間的余裕をつくり出すのに役立つソリューションが必要だと思いますね。

— なるほど、よくわかりました。最後になりますが、ロボット創薬プロジェクトの今後の展開についても教えてください。

石原さん：幸い、複数の製薬企業やアカデミアの創薬志向の先生方から興味を示していただくことができ、連携に向けていろいろ模索している状況です。現時点で、ロボット創薬が“完成”したわけではありませんし、実装できていない項目もありますが、それらはこれからの“のびしろ”でもありますのでがんばっていきます。例えば、ハードウェアの部分ですが、各装置群がまだ完全につながっていません。ここが自動化できると、システム全体が連続稼働できるようになり、24時間/365日でスリをつくり出す創薬ロボットが本格的に動き出すこととなります。競争(competition)と協奏(harmonization)を良いバランスで進める方向も模索したいと考えています。

— これらのご研究の進展を期待しています。今日は長時間ありがとうございました。

(インタビュー実施：2017年12月)



Affinity Science

株式会社アフィニティサイエンス (英語名 Affinity Science Corporation)
住 所 〒141-0031 東京都品川区西五反田 1-11-1 アイオス五反田駅前
電話番号 03-6417-3695 FAX 番号 03-6417-3696
電子メール info@affinity-science.com
<https://www.affinity-science.com/>