

第 2 回 IPAB コンテスト：
「コンピュータで薬のタネを創る 2」
ルールブック

非営利活動法人 並列生物情報処理イニシアティブ (IPAB)

IPAB コンテスト：「コンピュータで薬のタネを創る」運営委員会

2015 年 1 月 15 日

第 2 回 IPAB コンテスト：「コンピュータで薬のタネを創る 2」

「薬を一つ創る」、このためには十数年に渡る期間と数百億円に及ぶ膨大な費用が必要であり、加えて近年はこの研究開発費がますます増加しているため、創薬のための新しい技術が世界的に模索されています。こうした中で、コンピュータの利用する方法（IT 創薬）に高い関心が寄せられています。

IPAB では IT 創薬を広く浸透させること、IT 創薬の裾野を広げることを目的として、創薬プロセスの上流であるヒット化合物（薬のタネ）の探索をテーマにコンテストを実施いたします。このコンテストでは、化合物ライブラリの中から、課題とした標的蛋白質の機能を強く阻害する化合物を参加グループに予測・選択してもらい、実際にそれらの化合物の阻害活性をアッセイ・ランキングし、“良い”化合物を提案したグループを表彰します。コンテストと銘打ってはいますが、勝敗を決めるのはこの次で、むしろ、大学生・大学院生・創薬にかかわる研究者に、「自分たちで化合物を選択する。そのアッセイ結果が実際にフィードバックされる」という過程を経験してもらうことで IT 創薬に関わる人材の育成をしていくことを目的としています。

2014 年 1 月から 7 月にかけて「コンピュータで薬のタネを創る」と題して実施した第一回 IPAB コンテストでは、産業界・学界から、IT 創薬のプロフェッショナル・IT 創薬に関しては素人を名乗るグループ・学生グループなど 10 グループ参加がありました。この多様な参加グループが同じ課題に対して議論し色々なことを学ぶ機会を提供でき、IT 創薬に関する人材育成に対して貢献できたと考えています。

今回の第二回では、前回の経験を踏まえ、アッセイ化合物数の増加や化合物の“良さ”を評価する新たな軸の導入などを検討し、参加される皆様に実りの多いコンテストになるように企画しております。前回に引き続き、多くの方々に御参加を頂ければ幸いです。

● コンテスト概要

参加者に標的蛋白質に対して阻害活性を有すると思われる化合物を指定した化合物ライブラリから予測して頂き、その化合物の ID を提出して頂きます。その後、IPAB でそれらの化合物について実際にアッセイを行い、その結果で化合物の阻害活性をランキングし、予測結果を評価します。

● 参加資格

以下の項目に同意して頂ければどなたでもコンテストへの参加が可能です。参加時に氏名、所属機関を明らかにして頂く必要はなく、連絡先を明記して頂ければ匿名での応募も可能です。また、参加に際して、参加費等の費用は一切かかりません。

【参加要件】

- 化合物を評価するために用いた手法を、応募時に提出すること。再現実験が可能なように正確に手法を記述して下さい。ただし、計算プログラムを用いた場合は、その実行時の設定や詳細が記述してあれば、プログラムのソースコードの提出は不要です。また、計算ではなく visual inspection（目視など経験に基づく手法）によって評価を行った場合は、その旨と用いた評価基準を記述して下さい。

➤ 提出した予測結果とそのアッセイ結果が、公開されることに同意すること（2015年6月頃の公開を見込んでいます）。

- 標的蛋白質

Human c-Yes kinase を標的蛋白質（第1回大会と同一）とし、このリン酸化活性を阻害する化合物の探索をテーマとします。このキナーゼは、チロシンキナーゼのなかの、Src ファミリー（Blk, Fgr, Fyn, Hck, Lck, Lyn, Src, Yes, Yrk）の一つです。

- 標的蛋白質のアミノ酸配列

アッセイのための c-YES の発現には、NCBI NM_005433 の cDNA 配列が用いられます。対応するアミノ酸配列は NP_005424 となります。詳細は以下 URL をご参照ください。

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_005424

- 化合物ライブラリ

化合物探索に用いる化合物ライブラリは、Enamine 社提供の約 240 万化合物を収載したものを本コンテスト用に編集（Srcファミリーの既知阻害剤などを除去）したものとします。以下リンクからダウンロードが可能です。

[IPABcontest.sdf.zip](#)

(507408884 Byte, MD5sum: 8b1c50b3de56a669353ccc62d5bbf69e)

また、Src ファミリーの既知阻害剤としては以下のリストを除外しました。

[Eliminated.sdf.zip](#)

(1244093 Byte, MD5sum: 872877b9a0fc5511ebf531d1a114ef1b)

なお、このライブラリに存在しても Enamine 社の在庫状況の変化により生じた在庫切れにより、アッセイが行えない可能性もありますので、予めご了承ください。また、構造、Id number、Link 以外に併記されている値（LogP など）は計算値です。

※Enamine 社の詳細については、以下 URL をご参照ください

<http://www.enamine.net/>

- ルール

- 提案化合物数

各グループには 400 個以内（できれば 400 個）の候補化合物の ID を、それぞれに優先順位を付けて提出して頂きます。この化合物数の上限は在庫切れによる欠品をカバーするために、大目に設定されています。全ての化合物がアッセイされるわけではありませんので、ご了承ください。

➤ グループのグレード分けとアッセイ数

アッセイが可能な数には限界があるため、応募グループが多数となった場合には、審査員の判断によって各グループのアッセイを行う化合物の数を制限いたします。実際にアッセイされる化合物は、各グループがあらかじめ指定した優先順位に従って決定いたします。また、これらの評価化合物に入っていない化合物から、審査員が選出しこれらもアッセイに回す分「審査員評価枠」を設ける場合があります。以下の表は5グループが参加した場合の例です。グレードに対応する化合物数は審査員により決定されるためこれらの数値から変動いたします。アッセイ総数も変動する場合がございますのでご了承ください。

グループ名	Alpha	Beta	Gamma	Delta	Epsilon
審査員が決定したグレード	B	A	A	A	B
評価化合物数	200	400	400	400	200
小計 (a)	1600				
審査員評価枠	10	20	20	20	30
小計 (b)	100				
合計 (a+b)	1700				

なお、応募者多数の場合は、グレード C（評価化合物数=0、審査員評価枠は制限なし。）を設ける場合があります。

また、異なるグループからの応募でも手法の差異が小さいと認定された場合は、それらのグループは同一グループであるとみなす場合がありますのでご了承ください。

➤ アッセイの手法

アッセイは、Bienta が担当し、Promega 社の ADP-Glo kinase assay platform で poly(Glu-Tyr) substrate を使用した YES kinase スクリーニングのキットが用いられます。アッセイは以下の順序で行われます。

1. (プライマリアッセイ) まず、全ての化合物に対して、10 μ M の固定された濃度で、阻害率測定を HTS 用のプレート上で 4 試験 (quadruplicate(n=4)) 実施します。Bienta によりプライマリヒットと定義された化合物、すなわち「その化合物の阻害率 > プレートのポジティブコントロール・ネガティブコントロールを除いた阻害率の平均値 + その標準偏差 \times 3」に該当する化合物をプライマリヒットとします。
2. (バリデーション) プライマリヒット化合物に対して、プライマリアッセイと同様の阻害率測定を 6 試験 (sextuplicate(n=6)) 実施し、活性があった化合物をヒット化合物とします。
3. ヒット化合物の上位の数化合物および審査員の判断により、IC₅₀ の測定を実施いたします。

※Bienta は Enamine 社のバイオロジー部門です。詳細は以下 URL をご参照ください。

<http://bienta.net/>

- 化合物の評価方法

化合物のアッセイ結果（阻害率または IC_{50} ）に基づき、以下の項目それぞれについて独立に評価いたします。

- ヒット化合物数

- 化合物の新規性

ChEMBL や BindingDB などの化合物データベースに存在する既知 Src 阻害化合物との類似性が低いヒット化合物を評価いたします。

- 化合物のリガンドエフィシエンシー

阻害活性の強さ（阻害率または $\log(IC_{50})$ など）を重原子数で割った値を計算し、重原子数が比較的小さいにもかかわらず高い阻害活性もつ化合物を評価いたします。

- 今後のスケジュール

- 2015 年 3 月 20 日（木）：参加者による提案化合物の提出締切り。

- 2015 年 6 月頃：アッセイ結果の公表。

- 2015 年 7 月頃：IPAB にて、コンテストの講評。

- 運営体制、審査体制

- 運営委員会

関嶋政和（委員長、東京工業大学／IPAB 理事・創薬情報 WG 担当）、石田貴士（東京工業大学）、大野一樹（(株)カタリスト／東京工業大学）、千葉峻太郎（東京工業大学）

- 審査委員会

広川貴次（委員長、産業技術総合研究所）、本間光貴（理化学研究所）、池田和由（(株)レベルファイブ）