

IT 創薬コンテスト
「コンピュータで薬のタネを創る 4」
ルールブック

特定非営利活動法人 並列生物情報処理イニシアティブ (IPAB)

IT 創薬コンテスト：「コンピュータで薬のタネを創る 4」運営委員会

2017年5月9日 第一版公開

IT 創薬コンテスト「コンピュータで薬のタネを創る 4」

「薬を一つ創る」、このためには十数年に渡る期間と一千億円以上に及ぶ膨大な費用が必要であり¹、加えて近年はこの研究開発費がますます増加しています。そのため、創薬のための新しい技術が世界的に模索されており、こうした中で、コンピュータを利用した効率的な創薬方法（IT 創薬）に高い関心が寄せられています。

非営利活動法人 並列生物情報処理イニシアティブ（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してきました。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。また、コンテストと銘打ってはいますが、勝敗を決めるのは二の次で、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。

過去に行われた第 1 回（2014 年）²、第 2 回（2015 年）、第 3 回（2016 年）の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・学生グループなど十数グループの参加がありました。このような多様な参加グループが同じ課題に対して取り組み、議論をすることで色々なことを学ぶ機会を提供でき、結果として IT 創薬に関する人材育成に貢献できたと考えています。加えて、第 1 回と同一の標的蛋白質をテーマにした第 2 回では、第 1 回と比較して多くのヒット化合物を見つけることができました。これは参加者が前回の経験を活かすことができた結果といえます。

今回の第 4 回では、第 3 回と同一の蛋白質を標的に設定し、前回の経験を活かすことのできるような実りの多いコンテストになるように企画しております。第 3 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、コンテスト運営委員会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。

¹ DiMasi *et al.*, Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs, *Journal of Health Economics* 47, 20–33 (2016)

² Chiba *et al.*, Identification of potential inhibitors based on compound proposal contest: Tyrosine-protein kinase Yes as a target, *Scientific Reports* 5, 17209 (2015)

- 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。参加に際して、参加費等の費用は一切かかりません。また、参加者は匿名での応募も可能です。ただし、運営委員内での管理のために参加登録時には氏名、所属機関、役職を運営委員会に連絡して頂く必要があります（匿名を希望された場合、氏名等は外部には公開されません）。また、参加は複数のメンバーからなるグループ単位で行って頂きますが、各メンバー（参加者）は複数グループに重複して所属することはできませんのでご注意ください。

【参加要件】

- 化合物を評価するために用いた手法を英語または日本語で記述し、提案化合物 ID と併せて提出すること。

再現実験が可能の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。

- 提出した予測手法、結果とそれに対するアッセイ結果が、公開されることに同意すること（2017年11月上旬頃の公開を見込んでいます）。
- 結果は論文にまとめられ学術雑誌に投稿される予定ですが、その際に執筆にご協力いただくこと。通常、用いた手法について英文数百 words を目安にご執筆を依頼いたします。匿名で参加のグループを含めた全参加グループに対して執筆をお願いします（匿名で参加された場合は、論文上では本名を掲載するか著者リストから外すかのいずれかをお選びいただきます）。

- 標的蛋白質

Human NAD-dependent protein deacetylase sirtuin 1 (Sirtuin 1) を標的蛋白質とします。この蛋白質の脱アセチル化を阻害する化合物の探索が今回のテーマとなります。アッセイのための Sirtuin1 の発現には、NCBI Reference Sequence: NP_036370.2 の配列が用いられます。詳細は以下の URL をご参照ください。

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/7657575?report=genbank&log\\$=protaln&blast_rank=2&RID=8RK80PJA015](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/7657575?report=genbank&log$=protaln&blast_rank=2&RID=8RK80PJA015)

標的タンパク質の発現の際、末端の残基がデリーションされ、リコンビナントタンパク質が使用される場合がございます。なお、この標的蛋白質については阻害剤に加えて多数の活性化剤が知られています。今回のコンテストでは、阻害活性を有すると思われる化合物の探索を目的としておりますのでご注意ください。

- 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 250 万化合物を収載したものを本コンテスト用に編集（2017 年 4 月 17 日時点で BindingDB、ChEMBL に登録されていた Sirtuin ファミリーに薬理活性を持つ化合物、及び第 3 回コンテスト時にアッセイ試験を実施した化合物を除去）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。

ContestLibrary_2017.sdf.zip

(570655028 Byte, MD5sum: 0ab4a8a222d27d199bac735ae47f9add)

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（log*P* 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、多め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。また、質量分析(MS)や核磁気共鳴(NMR)スペクトルなどの機器測定によって、化合物の構造や保存状態に異常が検知された場合、その化合物のアッセイ試験を中止する場合がございます。

- グループのグレード分けとアッセイ数

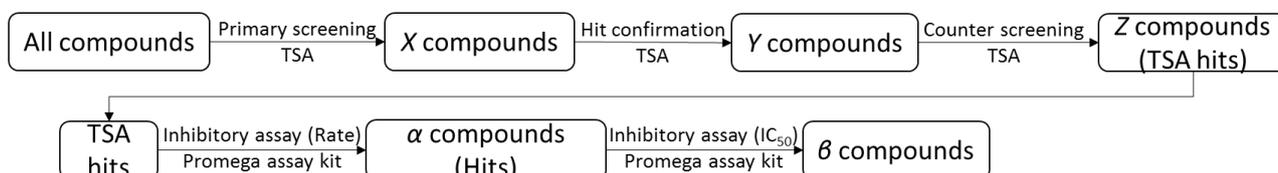
アッセイが可能な数には限界があるため、応募グループが多数となった場合には、審査員の判断によるグレード分けによって各グループのアッセイを行う化合物の数を制限いたします（以下表はグレード分けの例）。実際にアッセイされる化合物は、各グループがあらかじめ指定した優先順位に従って決定いたします。

グループ名	Alpha	Beta	Gamma	Delta	Epsilon
審査員が決定したグレード	A	A	A	B	B
評価化合物数	200	200	200	100	100
合計	800				

なお、応募者多数の場合は、グレード C（評価化合物数 = 0）を設ける場合があります。

➤ アッセイの手法

アッセイは Bienta が担当し、化合物の添加による Sirtuin1 の熱安定性の変化の測定 (Thermal shift assay, TSA) を行い、TSA によるヒット化合物について阻害活性の測定を実施します。以下にそのフローと詳細を示します。



1. 【Primary screening】まず、固定された濃度（化合物 10 μM , Sirtuin1 300 $\mu\text{g/mL}$ ）^注で TSA を 1 試験実施し、条件「positive shift \geq 0.45 K または negative shift \geq 1.5 K」^注 に該当する化合物を抽出いたします。

【Hit confirmation】次に、3 つの濃度（5 μM , 10 μM , 20 μM ）^注 で TSA をそれぞれ 4 試験実施し、化合物の作用の濃度依存性を確認します。

【Counter screening】濃度依存性が確認できたら、Sirtuin とは異なる蛋白質 2 種（Carbonic anhydrase および Abl kinase の SH2 ドメイン）^注 を用いて同様の TSA を実施し、Sirtuin1 特異性を確認します。特異性まで確認できた化合物を TSA ヒットと定義します。ただし、ゆがんだカーブ・通常の融解カーブとは異なる曲線を呈する化合物は除外されます。

第 3 回のコンテスト時は、 NAD^+ は添加されていない条件で実施されましたが、

第 4 回のコンテストでは以上のアッセイを NAD^+ を添加した条件で実施いたします。

2. 【阻害活性測定】TSA ヒットに対して、Promega 社の SIRT-Glo platform のアッセイキット（Promega G6450）を用いて固定された化合物濃度（10 μM ）^注 で阻害率測定を 4 試験（ $n=4$ (quadruplicate)）実施し、阻害活性があった化合物をヒット化合物とします。

3. 【 IC_{50} 測定】ヒット化合物の上位化合物および審査員の判断により IC_{50} の測定を実施する場合があります。

注) これらの値および蛋白質を予定していますが、実際のアッセイ結果や状況によっては変更される場合がございます。

※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/>

また、アッセイ結果や状況により、上記のアッセイ手順に変更が加わる場合がございます。

- 化合物の評価方法
化合物のアッセイ結果（阻害率または IC₅₀）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 Sirtuin 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(IC₅₀)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。

なお、審査委員会により上述の基準とは異なる観点を用いた評価も行われる場合があります。

- 今後のスケジュール
 - 2017 年 5 月 9 日（火）：化合物ライブラリのダウンロード開始・参加登録開始
 - 2017 年 7 月 9 日（日）：参加者による提案化合物の提出締切り
 - 2017 年 11 月上旬頃：アッセイ結果の参加者への公表
 - 2017 年 12 月 15 日（金）（予定）：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）、大上雅史（東京工業大学）、吉野龍ノ介（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、筑波大学／IPAB 理事）、本間光貴（理化学研究所）、池田和由（慶應義塾大学）