

# ◇第二の夢 化合物合成関連

株式会社 インシリコデータ  
湯田 浩太郎

# 本日のプログラム:

1. 自己紹介: 株式会社 インシリコデータ 湯田浩太郎
2. ◇第一の夢 AI(人工知能)関連
  - \* 人工知能の歴史(ルールベース型と機械学習型)
  - \* 機械学習型人工知能の現状
  - \* 近未来型人工知能の形
3. ◇第二の夢 化合物合成関連
  - \* 合成関連支援システムと合成ロボット
  - \* 近未来型人工知能の形
4. ◇第三の夢 創薬と医療の統合関連
  - \* AIによる、高度かつ迅速、正確な治療への展開
  - \* 近未来型創薬と医療の形

# 創薬における実化合物の重要性

創薬において薬理活性／ADME／毒性／物性等の  
評価実験には総て**実化合物**が必要

上記総ての実施には、ある程度の量が必要で、時間、  
費用がかかり、実化合物を使うことは極めて困難

**実化合物が無い場合は合成するしかない**

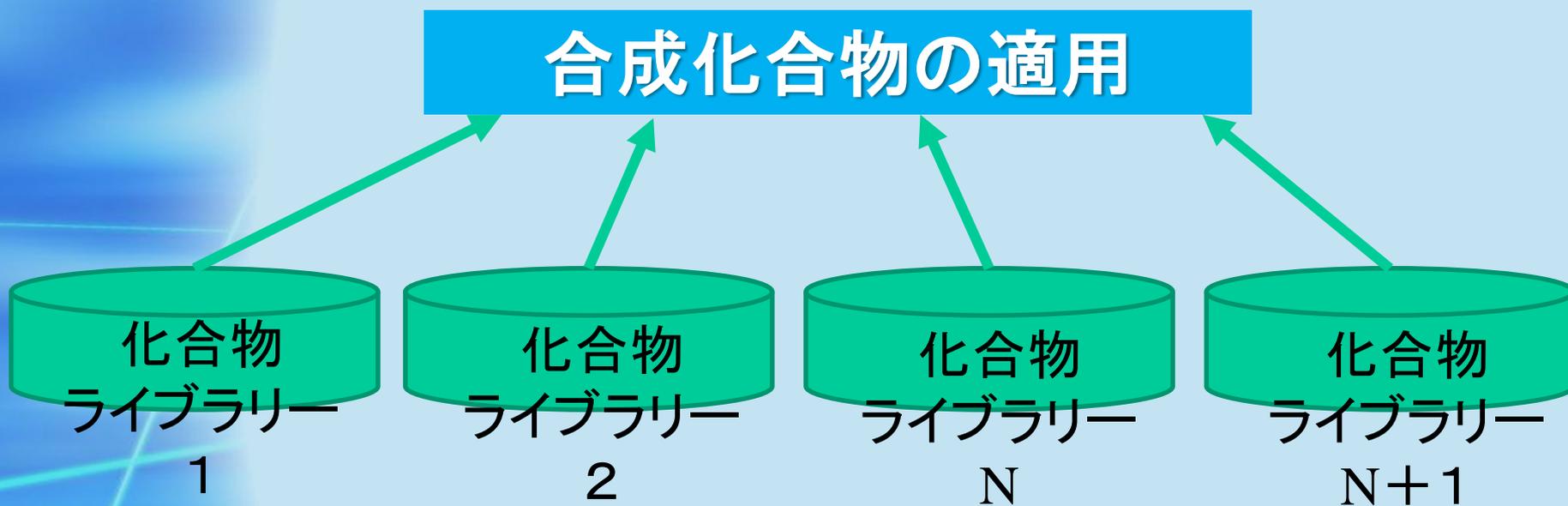
実化合物が無い場合は合成するしかない  
インシリコ技術の適用

合成化合物数の最少化

インシリコ関連技術

インシリコ技術は単なる最適化手段であり、  
最終的な決定には実化合物の存在が必要

# 実化合物が無い場合は合成するしかない 化合物ライブラリーの活用



\* 化合物ライブラリーにより、化合物の種類が大きく変化

実化合物が無い場合は合成するしかない  
実際に合成する

## 化合物合成の実施



合成研究者



合成ロボット

# 化合物合成へのアプローチ

実化合物を合成することが創薬の基本

化合物  
ライブラリー

より少ない化合物を合成

合成技術の  
向上/拡大

インシリコ関連技術

コンビナトリアルケミストリー

合成化合物の成功率向上  
薬理活性、ADME、毒性、物性

合成化合物数を増やす

# 人工知能(知識ベースシステム)による 有機合成ルート支援システム

## LHASA:

Logic and Heuristics Applied to Synthetic Analysis

### LHASA後に開発された 有機合成設計支援システム

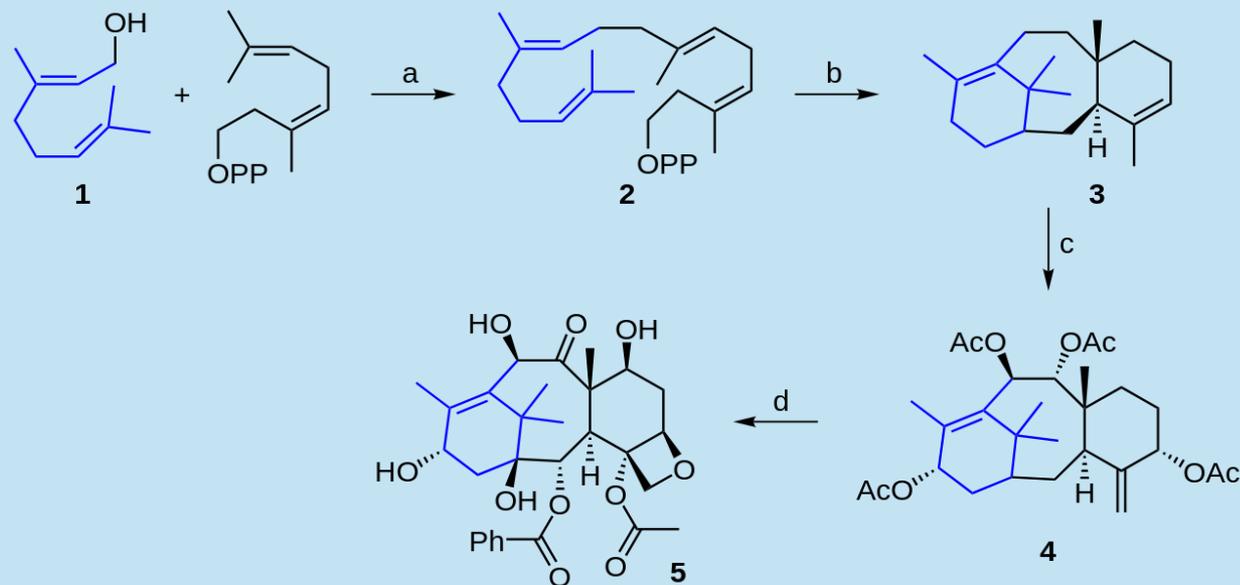
SECS, PASCOP, CASP, SYNLMA,  
SYNCHEM, SYNCHEM2, SYNGEN,  
SYNSUP-MB, CAOSP, RESYN, SOS,  
MARSEIL, CONAN, GRAAL, AIPHOS,  
Chiron, CICLOPS, EROS, WODCA, PIRE<sub>x</sub>S,  
COSYMA, CAMEO, others.

# 合成関連支援システムと合成ロボット

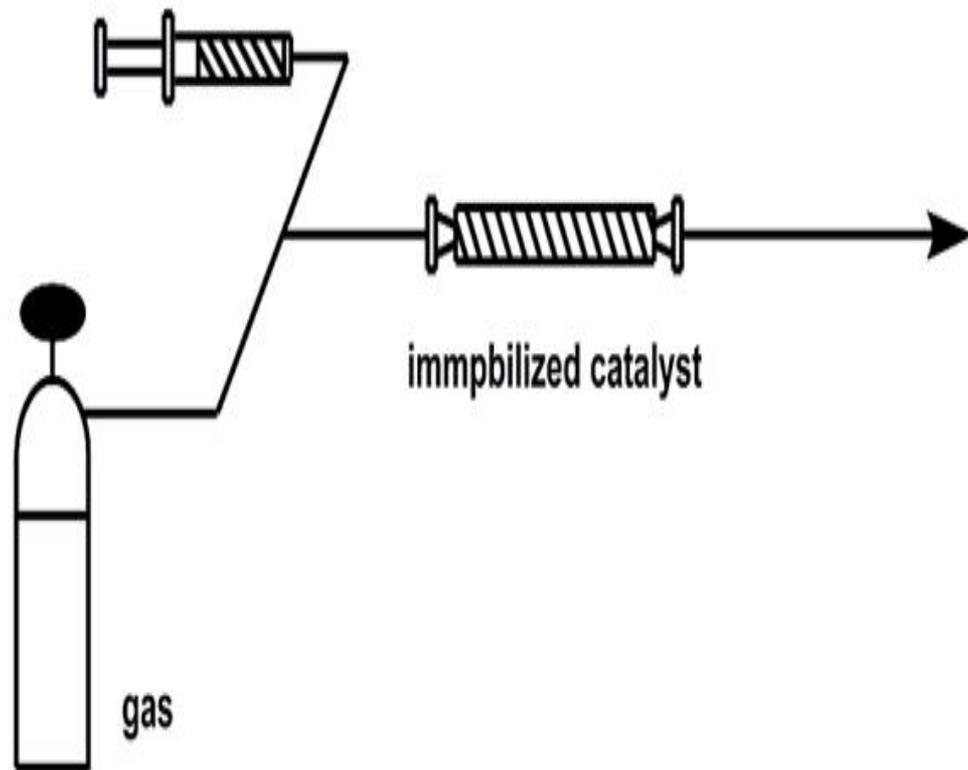
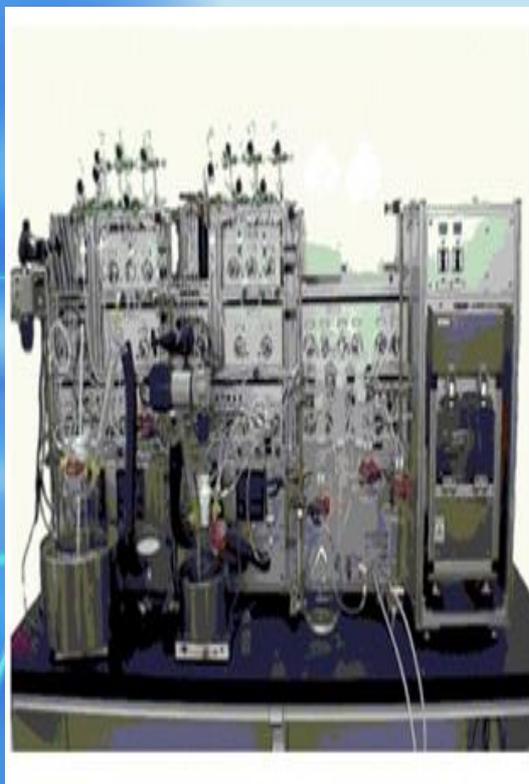


高橋 孝志 教授 (現横浜薬科大学)

自動合成ロボットを活用した(±)-Baccatin IIIの全合成  
 土井 隆行, 布施 新一郎, 宮本 滋, 中井 一宙, 廣瀬 洋一郎, 流石 大輔, 高橋 孝志



## パルトキシン全合成に使われた 高橋研究室の合成ロボット



□新しい分野の提案

## 2. 創薬ロボット工場の提案

単位反応的ロボットや全合成的ロボットは単体で動くことを想定。

創薬工場への展開



単体合成ロボット⇒多数のロボットを同時に稼働

次世代型  
化合物合成の形

## ヒトゲノム計画 (Human genome project)

- 1990年より開始された国際プロジェクト
- 米国を中心に3000億円を投下、ヒトの標準的なゲノム配列を解読することが目標
- 2000年にヒトゲノム概要(ドラフト)の解読完了
- 2003年にヒトゲノム解読が「完了」した



<https://www.slideshare.net/YuSawai/share-31524674>

2006年、ヴェンターが設立したTIGRその他の財団は統合されてJ・クレイグ・ヴェンター研究所 (J. Craig Venter Institute) となり、彼が現会長である。

ゲノムのドラフトは2000年6月に発表されたが、その詳細な情報についてはセセラ社もHGP(ヒトゲノム計画)側も翌年2月まで公表されなかった。2001年2月に、HGP側はNature誌の特別号で<sup>1</sup>、セセラ社はScience誌で<sup>2</sup>その配列に対する分析と、そのドラフトの構築に用いた手法の詳細が発表された。

こうした解析によって、ヒトゲノム全体に含まれる遺伝子数は、2万2287個と結論づけられた。

# J. Craig Venter Institute

<https://www.jcvi.org/>

**JCVI** J. CRAIG VENTER INSTITUTE™

[About](#) [Research](#) [Publications](#) [Donate](#) [News](#) [Careers](#) [Contact](#)

## NO MORE NEEDLES!

Using Microbiome and Synthetic Biology Advances to Treat Type 1 Diabetes

[Learn More](#)

[Donate Now](#)

### PRESS >

09-JUL-2019 **COLLABORATOR RELEASE**  
Combining Antibiotics, Researchers Deliver One-Two Punch against Ubiquitous Bacterium

17-JUN-2019 **NEWS ALERT**   
J. Craig Venter will deliver the Mendel Lecture June 18th at the European Human Genetics Conference.

04-JUN-2019 **COLLABORATOR RELEASE**  
Zymo Research Recognized by NASA for its Support of Research Aboard the International Space Station

08-APR-2019 **COLLABORATOR RELEASE**  
Oral bacteria 'battle royale' helps explain how a pathogen causes hospital infections

25-OCT-2018 **COLLABORATOR RELEASE**  
Rainbow Around The Son Book Chronicles a Mother's Love and the Mutant p53 Gene

11-OCT-2018 **COLLABORATOR RELEASE**

### SPOTLIGHT

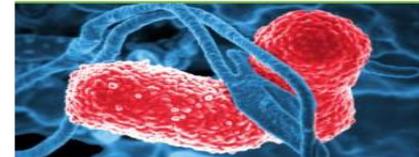


#### Scientist Spotlight: Lauren Oldfield

Since high school, Lauren Oldfield, PhD found that science was her calling. It started with a love of reading encouraged by her mom and grandmother, both avid readers, and weekly trips to the public library. Books by Michael Crichton and Richard Preston were staples in her grandmother's collection.

[Read more](#)

[Inspiring the Next Generation of Scientific Leadership](#)



#### When Starved, Dangerous Oral Bacteria Hang On

J. Craig Venter Institute (JCVI) post-doctoral fellow, Jonathon Baker, PhD and a team of researchers from JCVI, University of Washington, the University of California, Los Angeles, and The Forsyth Institute recently published their findings from the first study to examine the ecological dynamics of the oral microbiome during long-term starvation.

[Read more](#)

[Support Innovative Science](#)

# J. クレイグ・ヴェンター研究所 (J. Craig Venter Institute)



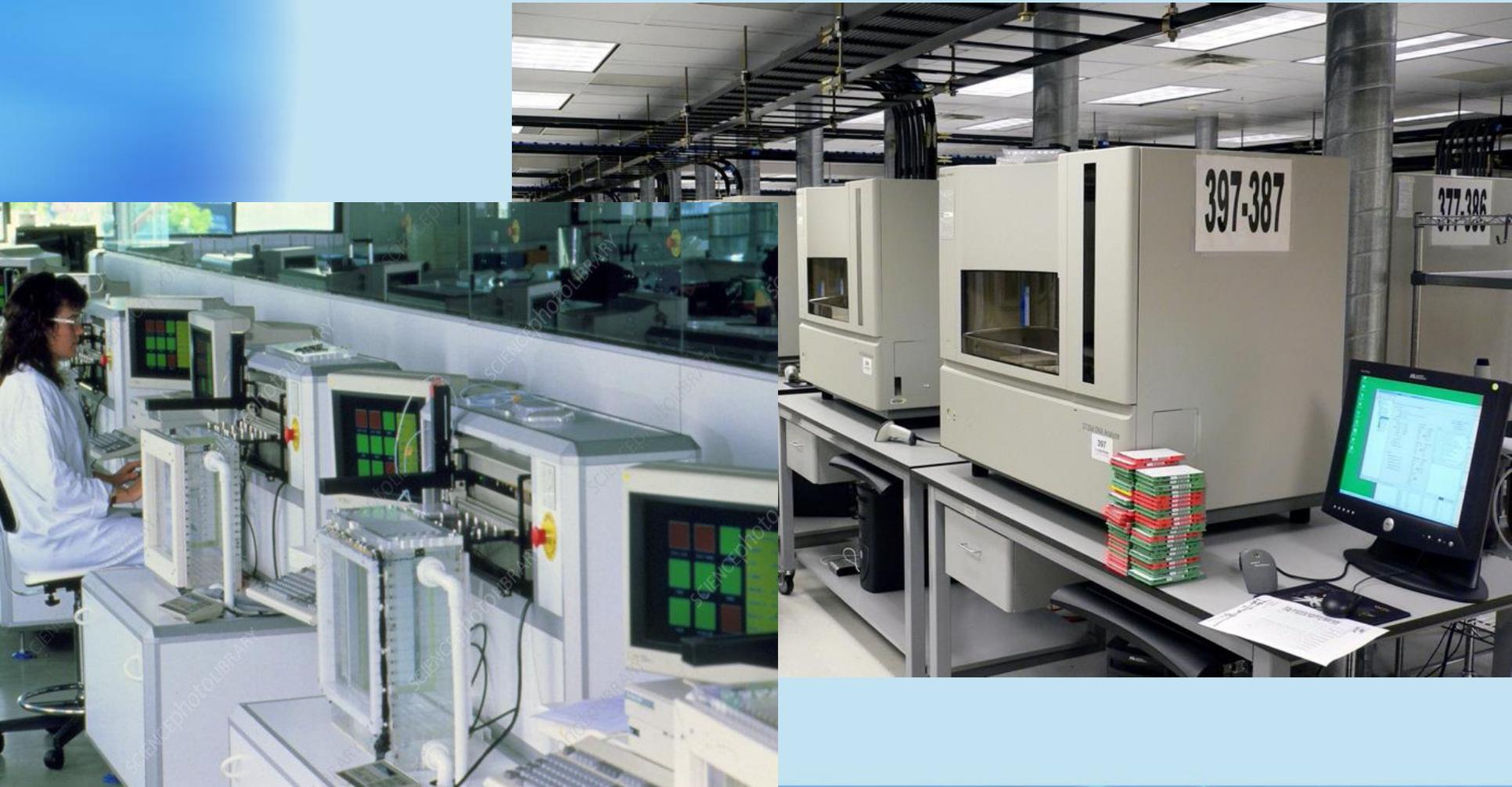
# 遺伝子解析工場（1）

## ■多数のシーケンサーを投入

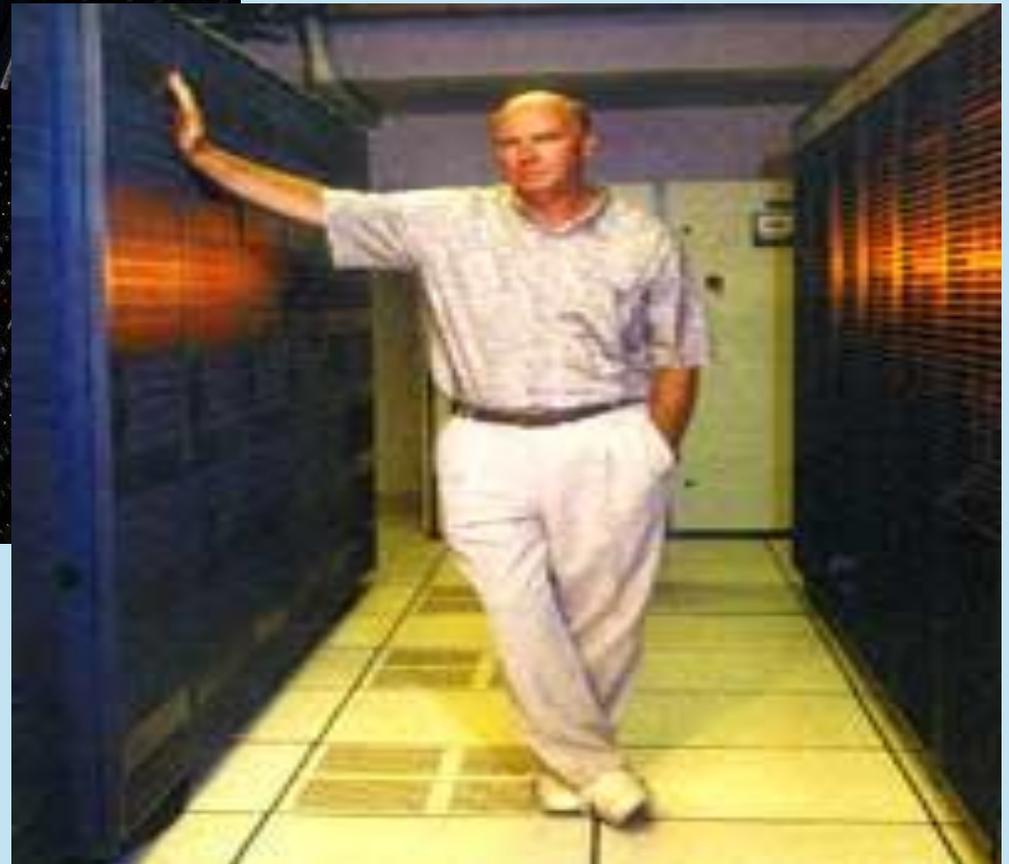
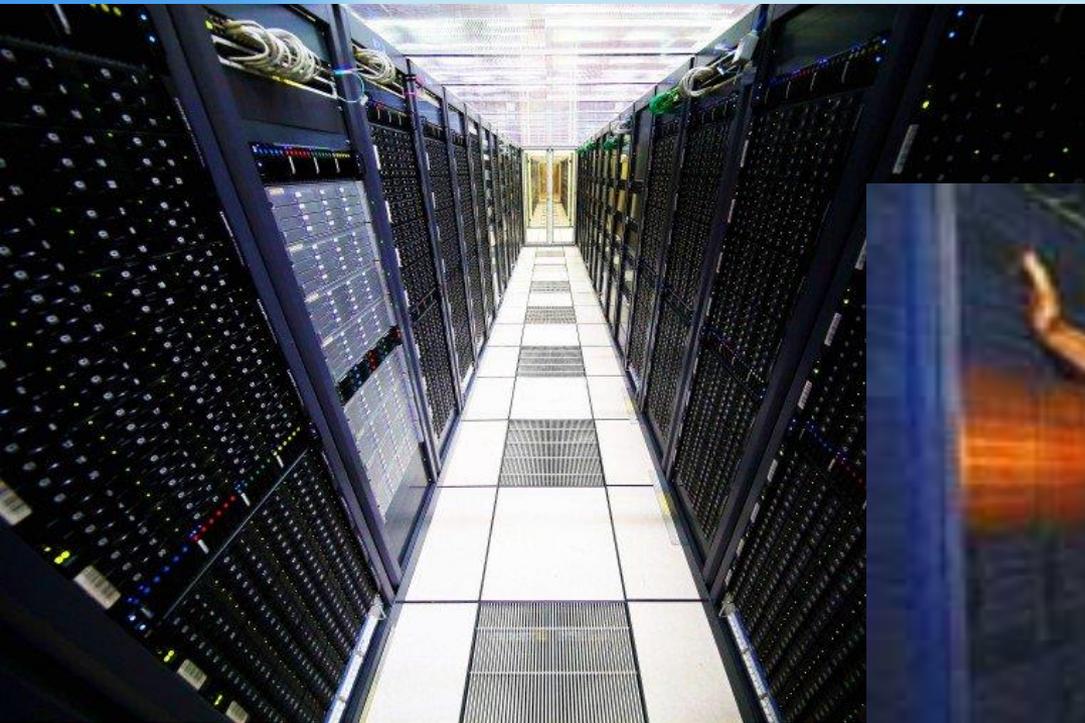


# 遺伝子解析工場（2）

■ 多数のシーケンサーを投入し、世界初の人ゲノム解析実現



# 遺伝子解析工場（コンピューター）



## 2. 創薬ロボット工場の提案

単位反応ロボットや全合成ロボットは単体で動くことを想定。

創薬工場への展開



単体合成ロボット⇒多数のロボットを同時に稼働

次世代型  
化合物合成の形

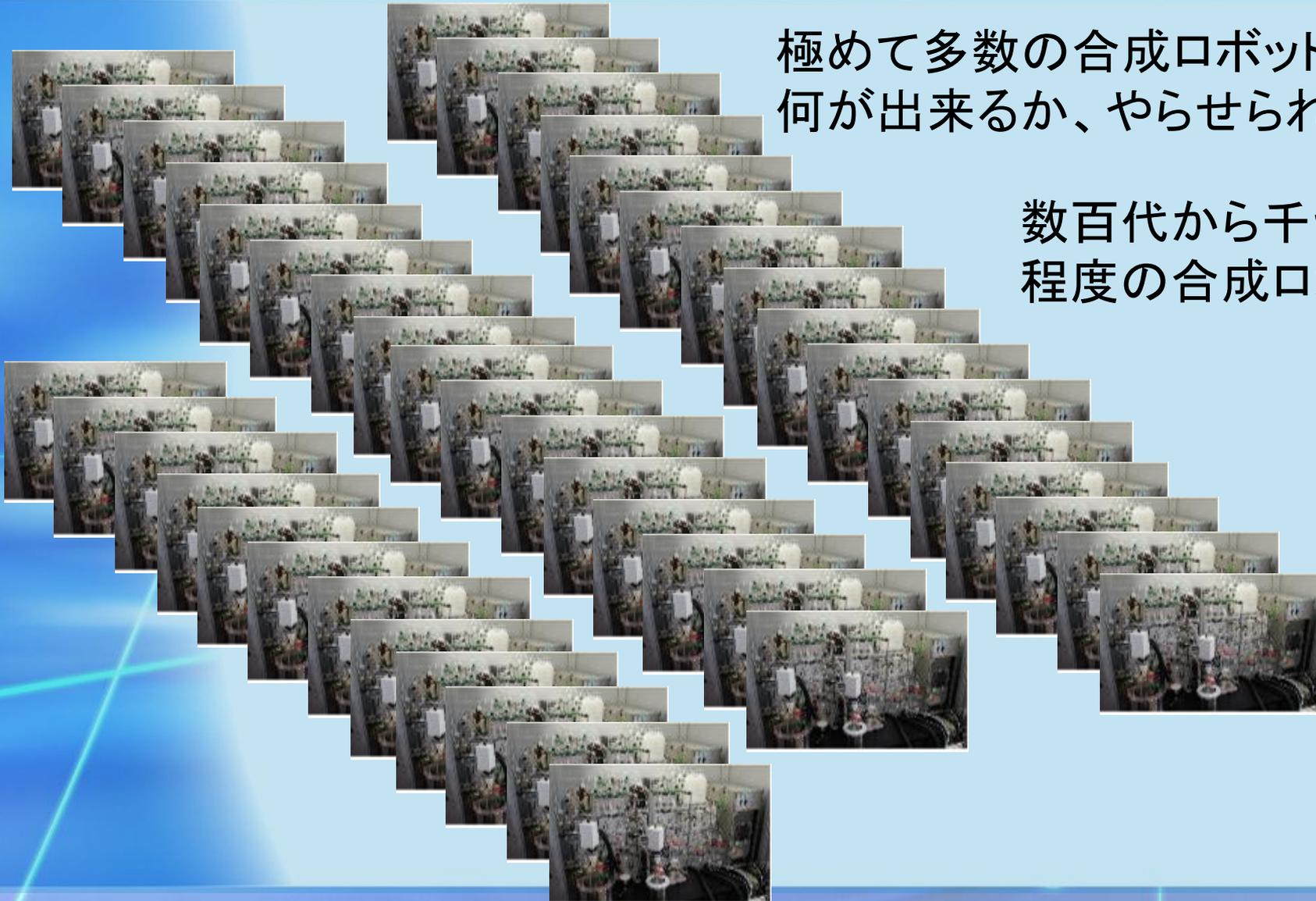
# □創薬工場ロボットの提案

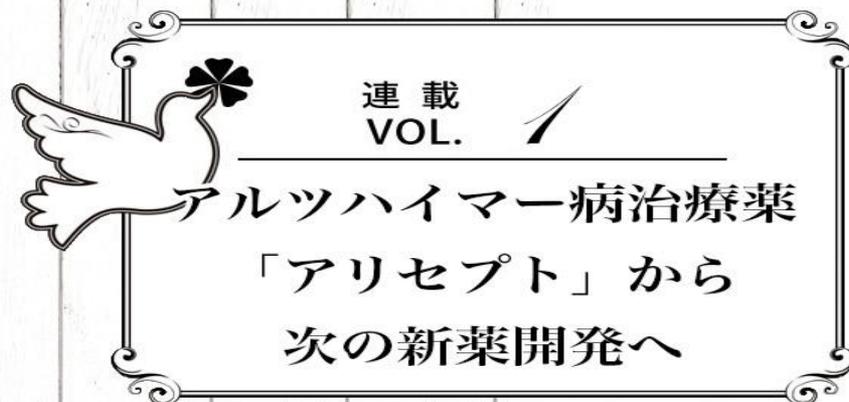
## ■合成ロボットとコンピューター



極めて多数の合成ロボットで  
何が出来るか、やらせられるか

数百代から千台  
程度の合成ロボット





同志社大学生命医科学部 客員教授  
杉本 八郎 氏 (薬学博士)



創薬に携わる者には「ファーマドリーム」という言葉があります。医師が一生かかって治せる患者さんの数には限りがありますが、しかし、1つの新薬を開発することで数えきれない人数の患者さんを助けることができる。そういう、創薬の夢と希望...光を表す言葉です。もちろん、新薬開発の成功率はあまりにも低く、困難なことの連続ではあるのですが.....。

アリセプト開発までに15年を要したとか。1つの創薬のために1000を超える化合物を合成されたと聞いています。新薬を世に送り出すには血の滲むような努力の日々があったのですね。

## 杉本 八郎アプローチによる新薬開発

ひたすら化合物の合成を続けてアリセプトを見出した。合成化学者を数人？率いて、何年も引き続き合成させて新薬発見するコンセプトは、存在する化合物ライブラリーをスクリーニングすることに等しい。

現在のコンビナトリアルケミストリーとHTSの統合、仮想化合物とインシリコスクリーニングの統合等のアプローチに等しい。

合成化学者を何人も集めて、何年も合成続けることは現在の一般的な環境では実施困難となっている。

そこで、現在の技術を駆使した新たなアプローチが必要と考える。

## 杉本 八郎アプローチの基本は正しい

しかし、近年の状況は多数の合成化学者を長期にわたって使い続けることはかなり厳しい状況である。

もし、合成化学者を多数雇って働かせることが出来れば、杉本アプローチを達成できる。

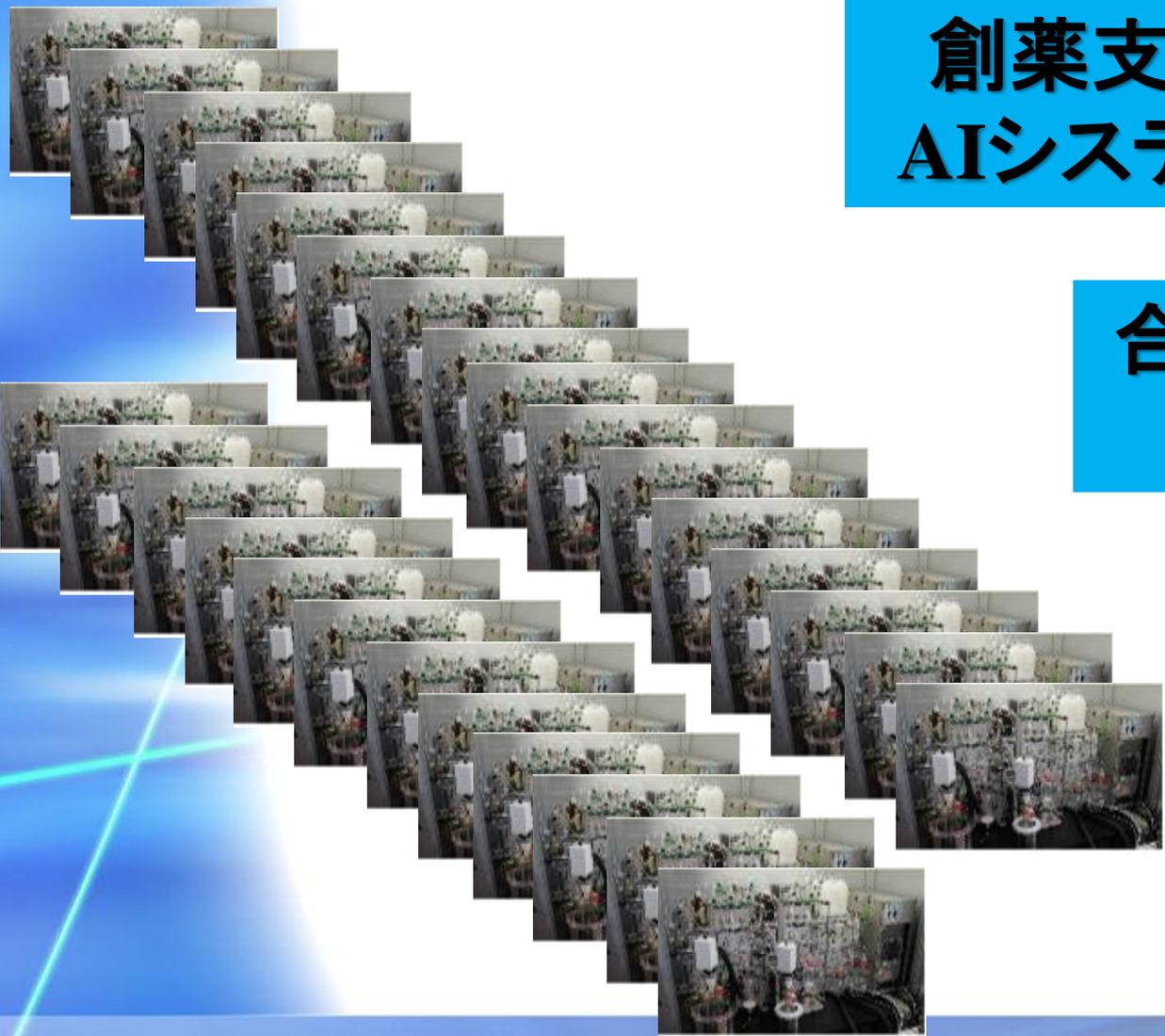
ここに、合成ロボットが活躍できる基本がある。

1. **完全合成ロボット(ロボットの数=合成研究者数)**
2. **合成研究者支援型合成ロボット**  
**合成研究者の数を実質的に増やしたことになる**

# □合成ロボットの形態

- 1. 完全合成ロボット(ロボットの数=合成研究者数)**  
実現には時間がかかる
- 2. 合成研究者支援型合成ロボット**  
合成研究者の数を実質的に増やしたことになる  
様々なレベルのロボットを開発する(合成化学者の支援)
- 3. 合成ロボットを意識したインシリコシステムの構築**
  - ・ターゲット化合物の創出
  - ・多種の合成ロボットを使い分けて合成するルート構築  
総ての合成反応を意識するLHASA型と異なり、  
合成ロボットの機能を最大限化するルートを創出

# □創薬から合成、HTS実施までの統合型AIシステム



創薬支援  
AIシステム

合成ルート支援  
AIシステム

HTS支援  
AIシステム

# 新たな未来型化合物合成工場

数百から千台レベルの合成ロボットで、

1. 毎日新規化合物の合成が出来る
  - ・5化合物/日 であれば、年間1825化合物合成できる
  - ・合成の効率が上がれば合成化合物数も急速に増える
2. ロボットであるので、24時間/365日稼働
3. 化合物構造式のデザインも可能  
化合物ライブラリーと異なり、化合物デザイン可能

合成  
ロボット



- ・化合物合成デザイン支援システム
- ・インシリコスクリーニングシステム
- ・合成スケジューリングシステム

# 新たな未来システムの提案

□化合物創薬開発における実化合物の重要性

1. 薬理活性、ADME、毒性、物性等の確認はWET実験のみ
  - ・上記スクリーニングにも時間と費用がかかるが、  
実化合物合成が出来ないと作業不可
2. リード候補化合物が出ると、最適化等で化合物修正必要
  - ・臨機応変に実化合物が必要となり、合成が求められる



□化合物創薬開発における実化合物の重要性

**合成の効率向上が創薬を行う上で極めて重要**

# 新たな未来システムの提案

## 1. 総合研究支援AIロボットの提案

専門AIシステムや関連機能／ツールを用いて、より強力／高度な機能を持つAIシステムの設計をサポートする上位のAIシステム

**総合研究支援AIロボット**⇒

専門AIシステムを複数連携し、より高度／複雑な仕事を行う**複合型AIシステム**を構築

## 2. 創薬工場ロボットの提案

現状：単位反応的ロボットや全合成ロボットは単体で動くことを想定。

**創薬工場ロボット**⇒

単位反応ロボットを多数用いて同時に稼働し、多数の化合物を大規模に合成する

ご清聴ありがとうございました

株式会社 インシリコデータ  
湯田 浩太郎