

ヒトコンピュータモデル(VPH)開発

ミッション:

ヒトのしくみをコンピュータに再現し、**製薬・バイオ企業の研究開発(R&D)をイノベーション**する。

ビジョン: 人類の福祉と健康をめざした**コンピュータによる医療革命**

バリュー:

我々の開発した**CADLIVE**(<http://www.cadlive.jp/>)に基づいて、創造的、合理的、効率的な創薬・診断/細胞合成/製造プロセスを提案し、**R&Dコストを削減、動物試験臨床試験の負担を軽減、高速化**する。**生体分子ネットワークのシミュレーションの世界最高レベルの技術**を提供する。

事業内容:

- 1) **ヒトのコンピュータモデルVirtual Physiological Human (VPH)**を開発し、医薬品投与による細胞、組織、個体の表現型を予測
- 2) 情報技術とシステム科学の観点から、創薬・診断/製造プロセスに係る研究開発問題を解決
- 3) 合成生物学

過去の事業例

大手食品会社: 微生物代謝システムのダイナミックモデルの構築

大手製薬会社: 脂質の代謝ネットワークマップの構築

国家プロジェクト: 抗体医薬品を生産する動物細胞の代謝コンピュータモデルの構築や、細胞のコンピュータモデルを作るために必要なソフトウェアの開発

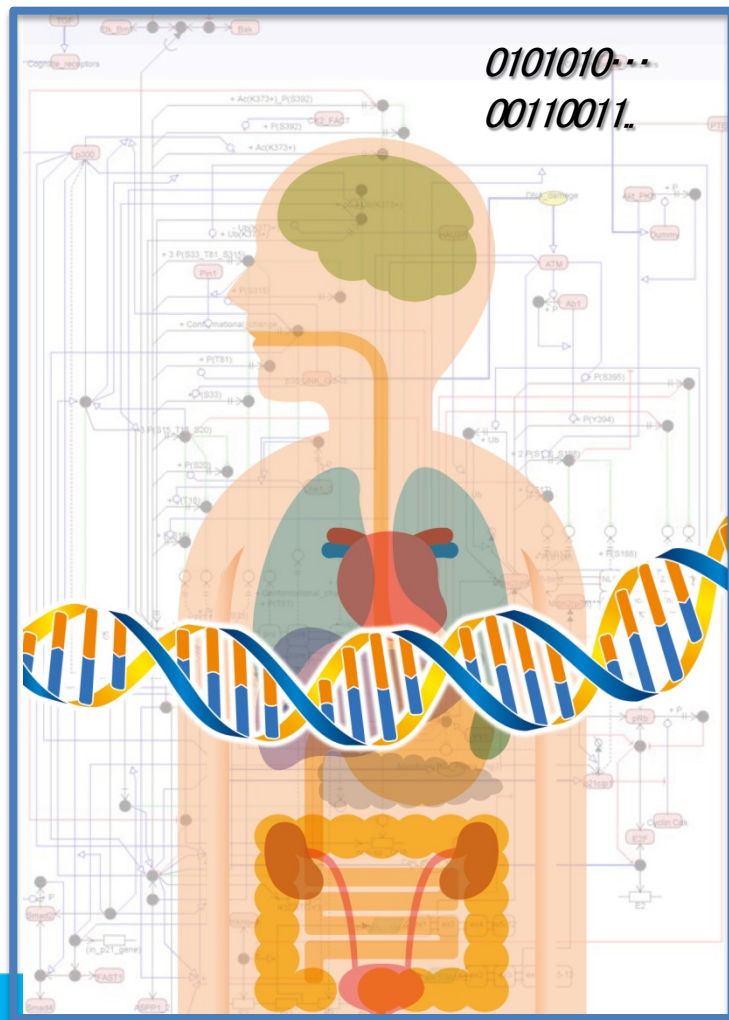
バイオインフォマティクスやシステム生物学の先端科学技術教育



<コンピュータによる医療革命>

ニュートン法則で宇宙を理解するように、

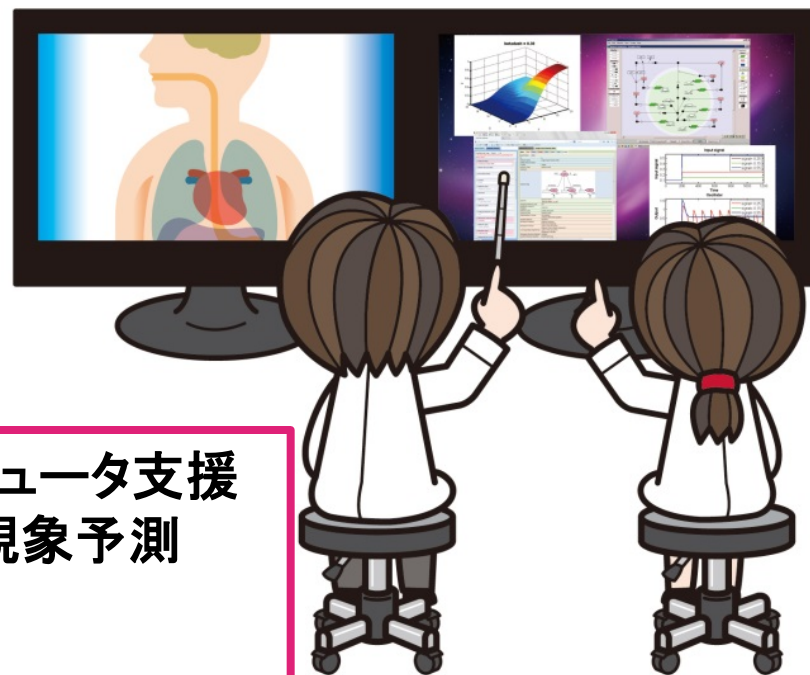
ゲノム法則で**ヒト**の生命現象を**コンピュータ**に再現



ヒトの全化学反応の数式化

・基本方程式の組合せ

$$\frac{dP}{dt} = \frac{V_{\max} S}{K_m + S}$$

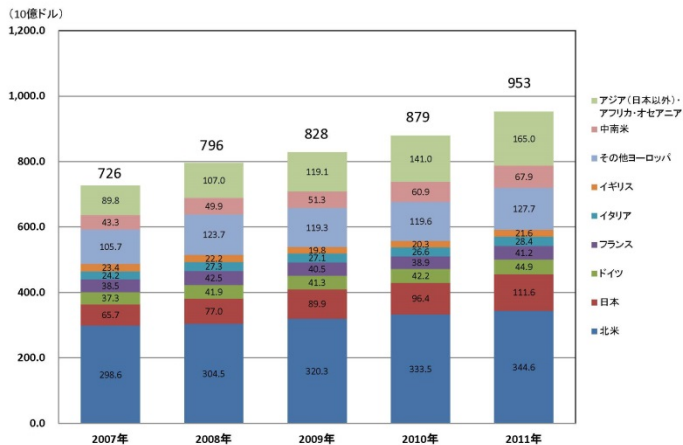


コンピュータ支援
生命現象予測

- ・診断
- ・創薬
- ・臨床実験代替

研究背景 (研究の意義と必要性, 一般論)

2. 医薬品市場規模 (世界) の推移 <販売額>



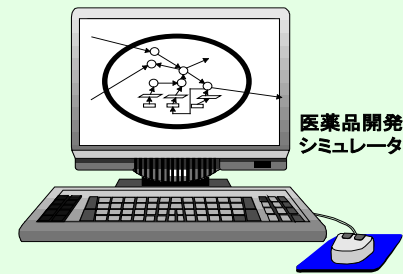
日本の医薬品市場
10兆円

世界で
100兆円

出所: ©2012 IMS Health, IMS WorldReview (転写・複製禁止)
出典: 日本製薬工業協会「DATABOOK 2013」

日本の33兆円の医療費のうち、
7兆円が薬剤費用(新薬4兆円)
(2006年中医協)

VPHの開発により、
医薬品(新薬)開発費用・期間を大幅に効率化。



医薬品開発シミュレータ
コンピュータ援用設計 (CAD) (CADLIVE)

年々増大する医薬品開発コスト
たとえば、一新薬につき、10年、500億円

- 基礎研究
- 動物実験
- 臨床試験
- 申請等



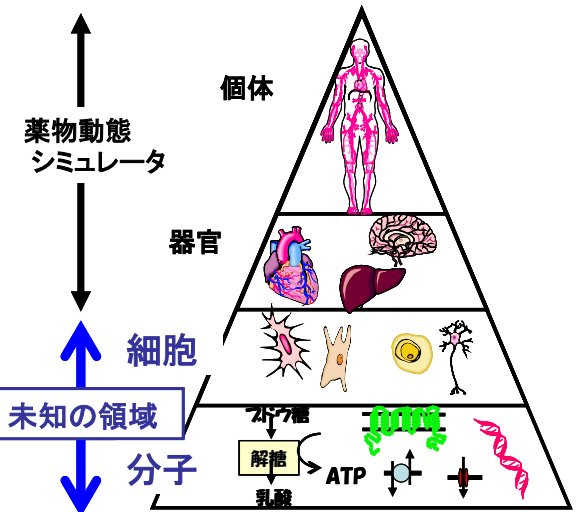
70%超の開発費用と開発時間をVPHのコンピュータシミュレーションで節約。

VPHの世界の潜在的市場規模は、
3500億円

商用の薬物動態シミュレータ

製剤設計用。
問題点: 分子ネットワークを考慮しないので、創薬はできない。

生体分子ネットワークレベルから、シミュレーションする VPH (ヒトコンピュータモデルのソフトウェア) が必要



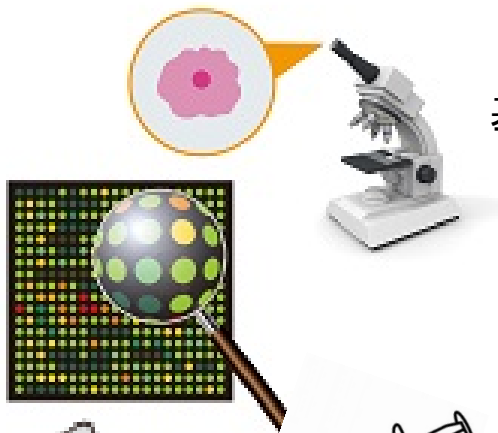
(砂川賢二 図改編)

究極の目標: ヒトのコンピュータモデル

基礎研究、動物試験、臨床試験を コンピュータシミュレーションで代替

従来の実験による研究開発
多大なコストと時間

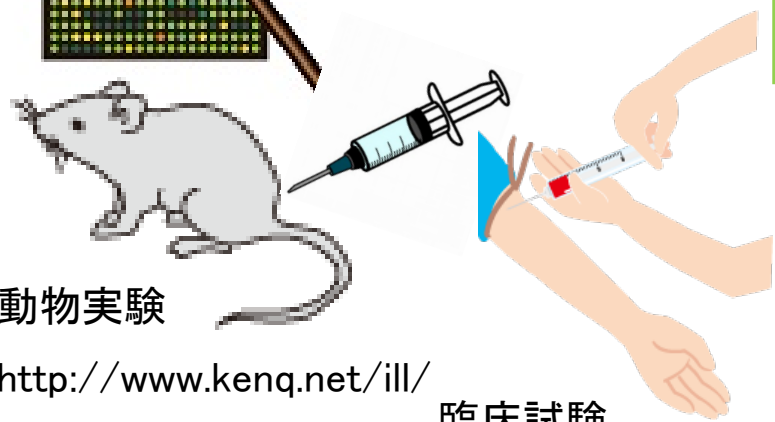
基礎実験



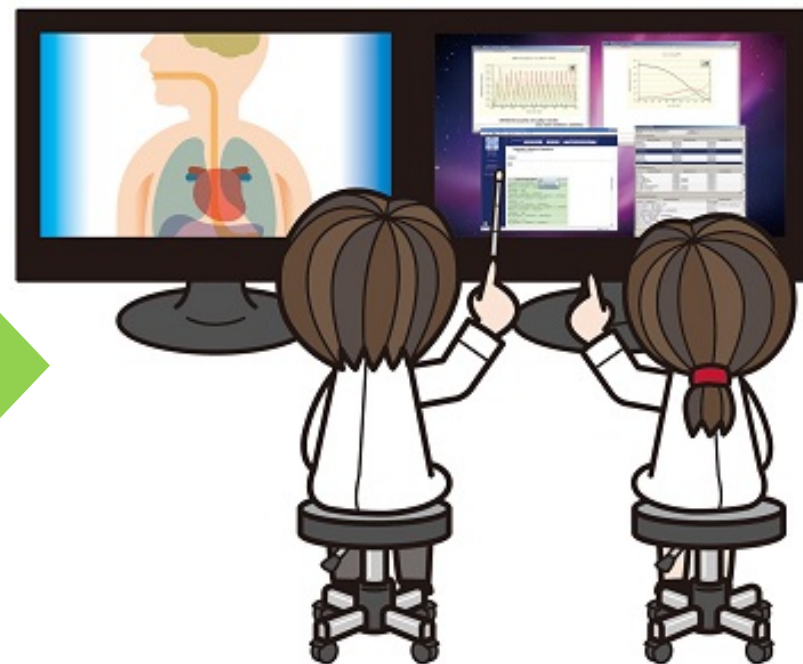
動物実験

<http://www.kenq.net/ill/>

臨床試験



新しい研究スタイル
高速、費用節減



CAD for VPH

CADの生物医学版

CADで創薬

○工学技術(CAD)

設計図を作成 → 工場等で製品が完成

創薬
複数医薬品投与効果の予測



○医薬品開発
生体分子ネットワーク中の分子標的探索

多剤併用投薬
複数医薬品投与後の表現型変化を実験で調べる
(多大なコストと時間)

数学モデル

$$\frac{dy(1)}{dt} = 0$$

$$\frac{dy(2)}{dt} = km(2) \cdot \frac{y(1)}{K(2) + y(1)} - kd(1) \cdot y(2)$$

$$\frac{dy(3)}{dt} = km(3) \cdot OR(y(1), y(2), K(1), K(2)) - kd(1) \cdot y(3)$$

ダイナミックモデル (数学モデル)
多数の動力学的パラメータ

ネットワークマップ
生物回路構造

シミュレーション
生物機能

設計原理

VPH技術の特長(独自技術)

1) 自動数学モデル構築

生体分子ネットワークマップから、自動的に数学モデルを作成するシミュレータ (CADLIVE)。

2) 自動パラメータ最適化

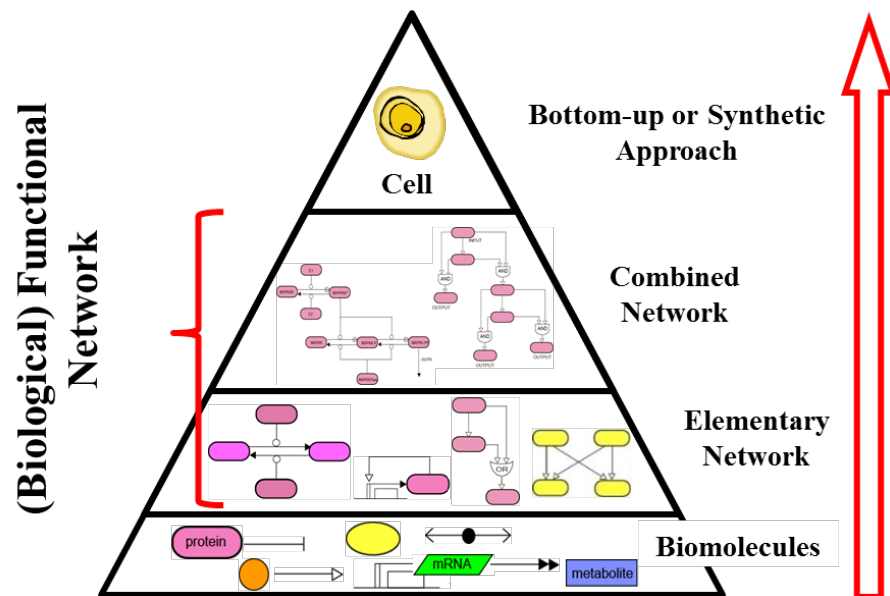
定性的な生物学的データを用いて、数学モデルのパラメータを推定する最適化技術。

3) 分解と合成の技術

細胞全体を基本回路 (BioFNet) に分解したのち、研究対象となる大規模生体分子ネットワークをコンピュータで合成する (合成生物学)。生体分子ネットワークが生物機能を生み出すメカニズムを理解する。

4) 多様なモデリング技術

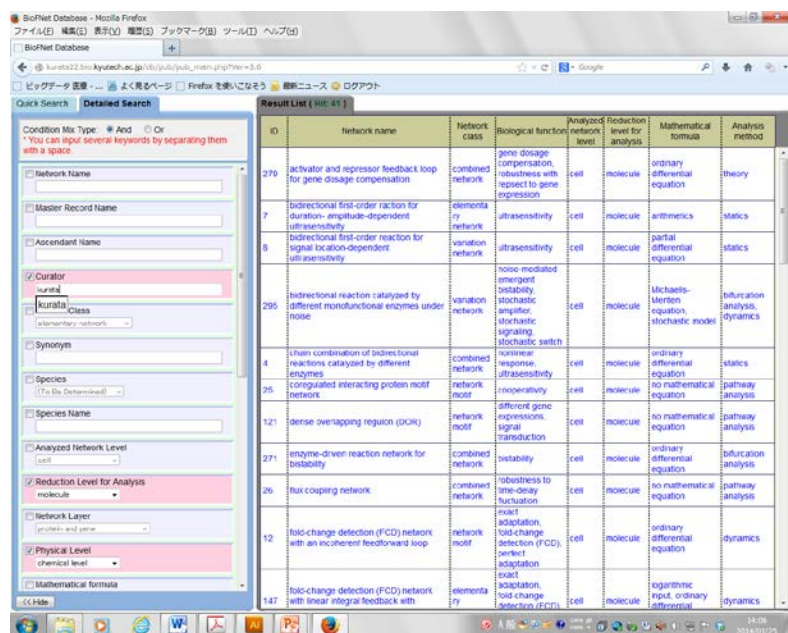
生物学的データや知識の解像度に応じて、微分方程式を用いた動力的モデル、線形代数を用いた反応経路 (パスウェイ) 解析、統計モデルを使い分ける。



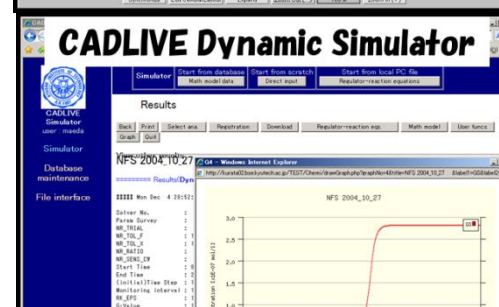
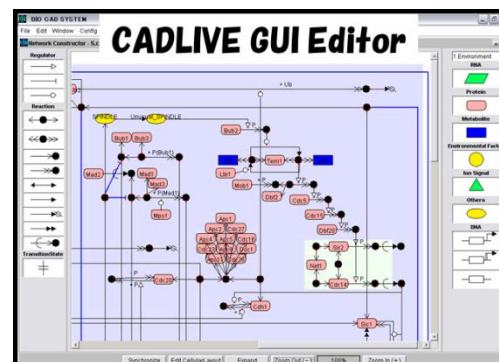
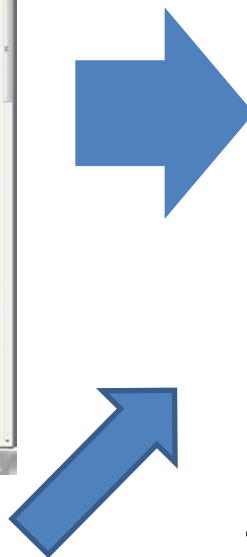
VPHの商品イメージ

ヒト細胞モデルと実験
データのデータベース

モデルのワンクリック
シミュレータ



| ID | Network name | Network class | Biological function | Analyzed network level | Reduction level for analysis | Mathematical formula | Analysis method |
|-----|---|--------------------|--|------------------------|------------------------------|---|-------------------------------|
| 270 | activator and repressor feedback loop for gene dosage compensation | combined network | gene dosage compensation, robustness with respect to gene expression | cell | molecule | ordinary differential equation | theory |
| 7 | bidirectional first-order reaction for duration- amplitude-dependent ultrasensitivity | elementary network | ultrasensitivity | cell | molecule | arbitrarily | statics |
| 8 | bidirectional first-order reaction for signal location-dependent ultrasensitivity | variation network | ultrasensitivity | cell | molecule | partial differential equation | statics |
| 295 | bidirectional reaction catalyzed by different monofunctional enzymes under noise | variation network | noise-mediated emergent stability, stochastic amplifier, stochastic signaling, stochastic switch | cell | molecule | Michaelis-Menten equation, stochastic model | stochastic analysis, dynamics |
| 4 | chain combination of bidirectional reactions catalyzed by different enzymes | combined network | nonlinear response, ultrasensitivity | cell | molecule | ordinary differential equation | statics |
| 26 | coupled interacting protein motif network | network motif | cooperativity | cell | molecule | no mathematical equation | pathway analysis |
| 121 | dense overlapping region (DOR) | network motif | different gene expressions, signal transduction | cell | molecule | no mathematical equation | pathway analysis |
| 271 | enzyme-driven reaction network for bistability | combined network | bistability | cell | molecule | ordinary differential equation | bifurcation analysis |
| 26 | flux coupling network | combined network | robustness to time-delay fluctuation | cell | molecule | no mathematical equation | pathway analysis |
| 12 | fold-change detection (FCD) network with an incoherent feedforward loop | network motif | input adaptation, fold-change detection (FCD), perfect adaptation | cell | molecule | ordinary differential equation | dynamics |
| 147 | fold-change detection (FCD) network with linear integral feedback with | elementary | input adaptation, fold-change detection (FCD) | cell | molecule | stochastic input, ordinary differential | dynamics |



多数の基本モデルと関連データの登録。
顧客の実験データを登録

顧客自身のモデルを作成。
複数医薬品投与の効果予測する
合成生物学

応用

シリコンバレーとの
医工情報連携

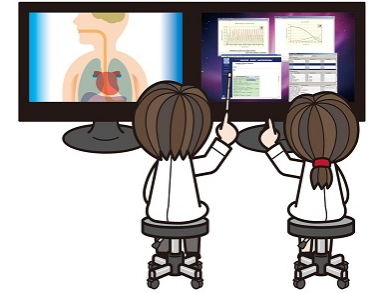
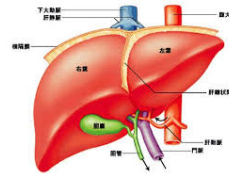
会社設立
VPHプロトタイプ開発
(多剤併用療法、創薬、合成生物学)
(肝臓代謝システムに注目)

VPH 商品化
医薬品開発費用低減
合成生物学

基礎研究(細胞)の開発費削減から開始

教育セミナー

企業ニーズ探索



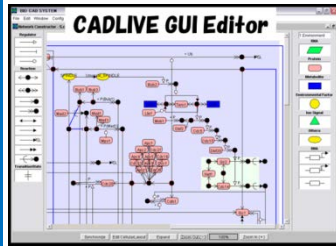
世界初のCAD for VPH
ボトムアップ最先端技術

モデリングの高速化と簡便化
各種データベース統合

モデル化に必要なデータベース開発

ソフトウェアとデータベースの
カスタマイズ

動物試験と臨床試験
(生体中の多様な細胞表現
型の総合)
の経費削減



CADLIVEシステム

基礎

H27

H28

H29

H30-

事業ロードマップ

市場規模 3500億円
医薬品の研究開発

ビジネスモデルと体制

