

# 情報計算化学生物学会誌

CBI 学会誌



第 3 卷第 4 号

2015 年 11 月 30 日発行

## 目次

(1) CBI 学会 2015 年大会報告	
CBI 学会 2015 年大会を終えて 片倉 晋一 (CBI 学会 2015 年大会 大会実行委員長、 第一三共 RD ノバーレ株式会社) ……………	1
講演演題一覧 ……………	2
フォーカストセッション報告 ……………	3
科研費新学術領域研究「分子ロボティクス」公開シンポジウム ……………	11
市民講座「地域医療のイノベーションと ICT(情報通信技術) – 災害時にも対応できる医療情報を –」……………	12
FMO チュートリアル ……………	14
「安全性 (毒性) 評価支援システム」勉強会 ……………	14
企業展 ……………	15
ポスター発表 ……………	16
(2) 解説論文	
「高精度量子化学計算による 弱い水素結合の研究」 高橋 修 (広島大学 サステナブル・ディベロップメント実践研究センター) ……………	17
(3) CBI ジャーナル便り (3) ……………	22
(4) 講演会予告 ……………	23
(5) 委員会報告 ……………	24

# CBI 学会 2015 年大会

## 創薬のオープンイノベーション—新領域と *in silico* の接点— iPS 創薬・アカデミア創薬・ビッグデータ

日時：2015 年 10 月 27 日(火) - 29 日(木)

会場：タワーホール船堀（東京都江戸川区船堀 4 - 1 - 1）

CBI 学会 2015 年大会 大会長： 堀内 正（慶應義塾大学）

CBI 学会 2015 年大会 大会実行委員長： 片倉 晋一（第一三共 RD ノバーレ株式会社）

## CBI 学会 2015 年大会を終えて

CBI 学会 2015 年大会 大会実行委員長 片倉 晋一（第一三共 RD ノバーレ株式会社）

CBI 学会 2015 年大会は 10 月 27 日(火)から 29 日(木)の 3 日間にわたり、タワーホール船堀にて開催されました。本大会では「創薬のオープンイノベーション—新領域と *in silico* の接点—」をテーマとして、慶應義塾大学の堀内大会長のもと、iPS 創薬、アカデミア創薬、ビッグデータという 3 つのトピックを取り上げました。

1 日目の iPS 創薬での慶應義塾大学の福田恵一先生、京都大学の高橋良輔先生、2 日目のアカデミア創薬での医薬基盤・健康・栄養研究所の米田悦啓先生、株式会社東京大学 TLO の山本貴史先生、3 日目のビッグデータでの塩野義製薬の北西由武先生、北海道大学の田中譲先生のプレナリー講演は、参加者の皆様より大変好評を頂きました。ご講演頂きました先生方に感謝申し上げます。また、招待講演の先生方にも厚く御礼申し上げます。

今回は、昨年まで分野ごとに企画されていた大会企画セッションをやめフォーカストセッションに統一し、フォーカストセッションを従来の講演会形式にとらわれず研究者同士が自由に企画して専門分野の議論を深める場となるよう企画しました。それにより 2015 大会は各トピックについて最先端のお話を聞くプレナリー講演、招待講演と、CBI の母体である計算化学を中心に深く掘り下げた議論の場としてのフォーカストセッションの 2 つの柱からなる形式となりました。

このような新たな試みのもと、470 名を超える方々に参加いただき大盛況のうちに大会を終えることができま

した。特にフォーカストセッションは予想を超える参加者のため部屋の変更を余儀なくされ、参加を希望される皆様にご不便をおかけしてしまいました。大会の主催者としては嬉しい限りですが、今後、プログラムの構成等、そのようなことのないよう今回の反省を活かしていきたいと考えています。

また、新たな領域であり更なる発展が期待される科研費新学術領域研究「分子ロボティクス」の公開シンポジウム、企業の視点から最新の技術紹介やご講演をいただいたスポンサーセッション、そして江戸川区より後援いただいた市民講座が合わせて開催され、より多様な内容として本会を盛り上げていたことをご報告したいと思います。

最後に、今回はオープンイノベーションと計算化学に携わる研究者がお互いに意見を交換し、ネットワークを形成する「交流の場」となることを意図して大会を企画いたしました。しかしながら、全てがうまくいったわけではありません。今後も参加された皆さんにとって有意義な大会となるよう運営していきたいと思っておりますので、企画、運営に関してご意見をいただければ幸いです。

次回は 10 月 25 日(火) から 10 月 27 日(木) まで同じくタワーホール船堀にて「*in silico* 創薬の将来—生体分子シミュレーション、構造生物学、ビッグデータの連携からアカデミア創薬へ」というテーマで開催されます。今大会同様、多数の皆様のご参加をお待ちしております。



# 講演 演題一覧

\*講演の要旨は大会 HP からダウンロードできます  
<http://cbi-society.org/taikai/taikai15/index.html>

## 10月27日(火) 大会1日目

### <大会長講演>

堀内 正 (慶應義塾大学) 「アカデミア創薬とオールジャパンのオープンイノベーション」

### <プレナリー講演> 「iPS 創薬」

福田 恵一 (慶應義塾大学) 「iPS 由来再生心筋細胞を用いた心臓創薬システムの開発」

高橋 良輔 (京都大学) 「iPS 細胞でパーキンソン病の臨床はどう変わるか」

### <招待講演> 「iPS 創薬」

水口 裕之 (大阪大学/医薬基盤・健康・栄養研究所) 「ヒト iPS 細胞由来肝細胞の創薬研究への応用」

妻木 範行 (京都大学 iPS 細胞研究所) 「iPS 細胞モデルによる骨系統疾患の病態解明と創薬」

浅見 麻乃 (武田薬品工業株式会社) 「製薬企業におけるヒト iPS 細胞技術の確立と応用」



堀内正先生



福田恵一先生



高橋良輔先生



水口裕之先生



妻木範行先生



浅見麻乃先生

## 10月28日(水) 大会2日目

### <プレナリー講演> 「アカデミア創薬」

米田 悦啓 (医薬基盤・健康・栄養研究所) 「日本におけるアカデミア創薬～医薬基盤・健康・栄養研究所の役割～」

山本 貴史 (株式会社東京大学 TLO) 「日本では産学連携で創薬は実現するか？」

### <招待講演> 「アカデミア創薬」

片岡 徹 (神戸大学) 「ras がん遺伝子産物を分子標的とした抗がん剤のインシリコ創薬」

松本 俊二 (富士通株式会社未来医療開発センター) 「IT 創薬の現状と今後」

奥野 恭史 (京都大学) 「京大発ベンチャーから生まれたスパコン創薬コンソーシアム」



米田悦啓先生



山本貴史先生



片岡徹先生



松本俊二先生



奥野恭史先生

## 10月29日(木) 大会3日目

### <プレナリー講演> 「ビッグデータ」

北西 由武 (塩野義製薬株式会社) 「データ駆動型の医薬品研究開発を目指して」

田中 譲 (北海道大学) 「ビッグデータ：ブームから挑戦へ」

### <招待講演> 「ビッグデータ」

船津 公人 (東京大学) 「医薬品創薬から製造までのビッグデータからの知識創出基盤の確立」

玉谷 卓也 (P5 株式会社/順天堂大学) 「ゲノム情報活用による個別化がん医療」

鈴木 蘭美 (エーザイ株式会社) "Preventative Precision Medicine Through Public Private Partnership"



北西由武先生



田中譲先生



船津公人先生



玉谷卓也先生



鈴木蘭美先生

# フォーカストセッション報告

## 第 2 分野 (インシリコ創薬) 口頭発表

◇ 10 月 27 日 (火) 14:00-15:30 4 階研修室

CBI 学会では、様々な関心領域が増えてきていますが、MD 計算の普及や化合物データベースの充実により、構造活性相関やモデリングなどのベーシックなインシリコ創薬への関心も更に高まっています。本セッションでは、口頭発表を通じてインシリコ創薬に取り組む若手研究者をもっと露出させ、分野全体を盛り上げる機会にしたいと考え、ポスター発表から興味深い研究内容を 3 件選定し、筆頭の先生方に口頭発表をお願いしました。

九州大学の澤田隆介先生には、「化合物・タンパク質間インターラクトーム情報とオミックスデータに基づくドラッグリポジショニング」をテーマに、薬物に関するケミカル情報や薬理作用情報、インターラクトーム情報、疾患に関するフェノタイプ情報などのオミックスデータを融合解析し、ドラッグリポジショニングを行うためのインシリコ手法の開発について発表いただきました。また、日欧米の全ての既存薬に適用し、様々な疾患に対する既存薬の新規効能を予測した事例についても紹介いただきました。薬物を標的タンパク質情報を介して疾患に結びつけることが実際に可能になってきたことを実感させる刺激的な内容でした。

東京大学の佐山美紗先生には、「GPCR と脂質リガンドの結合モデルに基づくリガンドの構造展開」をテーマに、GPR34 を例に合成アゴニストとの結合モデルの構築、構造活性相関の考察、モデルに基づくアゴニストの構造展開について発表いただきました。GPCR のモデリングにおける注意点、Induced Fit Docking や MD 計算を活用したリガンド結合構造の構築と評価は、GPCR を標的としたインシリコ創薬に携わ

る研究者に大変参考になる内容でした。また佐山先生自らアゴニスト合成とモデル構造を用いた考察も行っており、ウェットからインシリコまで幅広く展開した内容に、製薬企業の研究者からも質問も多く、よい議論が行われました。

北海道大学の五十嵐学先生には、「インフルエンザウイルス HA 亜型間交差反応性抗体の抗原認識機構の計算科学解析」をテーマに、16 種類の亜型に分類されるインフルエンザウイルス HA と中和活性を持つモノクローナル抗体 S139/1 の亜型間交差反応の原子レベルでのメカニズム解明に計算科学的手法を適用した例について発表いただきました。HA と抗体の複合体モデリングと MD 計算を通じた自由エネルギー計算を用いることで、選択的相互作用を定量的に評価することに成功した事例や、更に抗原認識機構における各アミノ酸の相互作用の寄与についての詳細な解析を行った結果など、今後、感染症研究におけるインシリコのアプローチが非常に有用であること印象づける内容でした。

お陰様で、本セッションは、立ち見が出るほどの盛況となりました。各発表に会場から多くの質問をいただき、良い議論の場となりました。また、佐山先生は、ベストポスター賞、澤田先生は、エクセレントポスター賞を受賞いたしました。3 名の先生方、そしてセッションに参加された全ての方々にお礼申し上げます。

(モデレーター: 福澤薫 (日本大学)、広川貴次 (産業技術総合研究所)、高岡雄司 (ダッソー・システムズ・バイオピア株式会社)、多田幸雄 (東京工業大学))

## 第 3 回計算毒性学研究会「dry と wet の毒性研究インターフェイス (Interface between dry and wet studies on toxicity)」

◇ 10 月 27 日 (火) 14:00-15:30 401 号室

これまでに、計算毒性学研究会は、2つの講演会 (第1回目 計算毒性学研究会キックオフミーティング 2013 年 10 月 27 日 (月) 13:25-17:30 タワーホール船堀 研修室、第2回目 第1回計算毒性学研究会「計算毒性学と ADME/T スクリーニング」2013 年 10 月 29 日 (水) 14:00-15:30 4 階研修室) を開催し、今回、2015 年大会のフォーカストセッションとして、第3回計算毒性学研究会: dry と wet の毒性研究インターフェイス (Interface between dry and wet studies on toxicity) と題して第3回目を開催した。

開催趣旨は、計算毒性学研究会が発足して、いよいよ2年目に入ったが、計算毒性学研究会の大きな目的の一つは、毒性学における wet study と dry study のフュージョンである、と筆者は考えている。そこで、この場を提供するインターフェイスとなればと思いを巡らせ、湯田浩太郎 (インシリコデータ) 氏とともに世話人として企画した。

はじめに、筆者から、「薬物毒性研究における dry と wet のインターフェイスとして」と題して、これまでの CBI における活動および講演の内容を紹介しながら、開催趣旨の説明を

行った。続いて、苗代一郎先生（医薬品医療機器総合機構 新薬審査第一部）より、「規制当局における Computational Toxicology の現状」と題した講演があり、日米間におけるこの領域の進展度の大きな開き、日本の遅れを実感する内容であった。この段階で、参加者が会場から溢れたため、急遽会場を変えるという“嬉しい誤算”（世話人の一人である湯田先生の言葉）があった。より広い会場へと場を移した後、「インビトロ・インシリコ融合型の毒性予測システムの開発」と題し、吉成浩一先生（静岡県立大学薬学部 衛生毒性学分野）から、wet および dry の研究を通した内容の講演があった。さらに、吉成先生と共同研究をされている竹下潤一先生（国立研究開発法人産業技術総合研究所 安全科学研究部門）より、「構造方程

式モデリングを用いた有害性推論手法の開発」と題した dry study の講演があった。両先生の講演を通して、あらためて、本研究会が dry と wet の協働的研究を促進させる場となるようにと願う思いを強くした。

最後に、湯田浩太郎先生（株式会社インシリコデータ）より、「計算毒性学研究の潮流：EUROTOX2015 参加発表報告」と題した世界の潮流の紹介があり、キーワードとしての「in silico」が非常に目立ったが、実体の無いものが多いとのことであった。参加者数は 40 名強。本研究会は、機会を捉えて今後も活動して行く予定である。

（モデレーター：湯田浩太郎（株式会社インシリコデータ）、水間俊（松山大学）

## 第 10 回 FMO 研究会「異分野に広がる FMO 法の活用」

◇ 10 月 27 日（火）16:30-17:45 4 階研修室

参加者：65 名

講演者と演題：

- (1) 鶴田宏樹（神戸大学）  
GPCR 構造解析と創薬における FMO 活用の提案
- (2) 杉本学（熊本大学）  
電子状態インフォマティクスによる生体分子機能解析
- (3) 嶋根康弘（海洋研究開発機構）  
耐熱性 $\beta$ -フルクトフラノシダーゼの開発

日本発の理論手法であるフラグメント分子軌道（FMO）法の普及に伴って、FMO 法が生命科学の幅広いタンパク質の理論的な解析に有効であることが判ってきています。これまでの FMO 研究会ではシミュレーション研究の専門家や創薬化学の研究者にご講演いただくことが中心でしたが、第 10 回となる今回は、実験的手法やインフォマティクス手法との融合によって開ける、FMO 法の新たな研究領域への展開について議論する場を設けました。3名の先生方にご登壇いただき、それぞれのご専門分野における FMO 法の有効活用について、実例や今後の展望を交えながらご紹介いただきました。

鶴田先生には、ご専門の X 線結晶構造解析と計算科学とを融合した産学官連携でのソリューション創出に関する取り組み状況についてご解説いただくとともに、抗 GPCR 抗体を用い

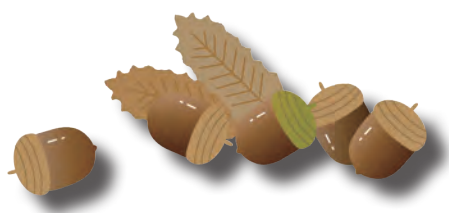
た GPCR 構造解析と FMO 計算法などを組み合わせた構造ベース創薬の実効性や課題についての話題をご提供頂きました。非経験的電子状態計算手法である FMO 計算によって実験値を補完していく可能性を示していただきました。

杉本先生には、電子状態計算で得られる数値データから様々な情報を獲得するためのケモインフォマティクス手法についてご紹介いただきました。FMO 計算の利用としては、フラグメント間の相互作用エネルギーを用いて、タンパク質からリガンドが受ける場の類似性について表現するユニークな試みと今後の可能性について議論いただきました。

嶋根先生には、産業応用を目的とした酵素の耐熱化についてご発表いただきました。まずは、実験的にランダム変異で熱安定性が向上した変異酵素を分離し、次にその耐熱化機構を古典分子動力学と FMO を用いて明らかにし、その知見に基づいてさらに熱安定性を上げる酵素の設計に成功した、とのことでした。実験と計算を有効に組み合わせた、タンパク質工学のモデルとなるような研究例でした。

会場からもさかんにコメントや質問が出て、FMO 法が、実験とのコラボにより、ますます発展していくことを感じさせるセッションになりました。

（モデレーター：福澤薫（日本大学）、古明地勇人（産業総合研究所）



## ゲノムコホートが拓くゲノム・オミックス医療

◇ 10 月 27 日 (火) 16:00-17:30 4 階研修室

バイオインフォマティクスの医学応用として、ゲノムコホートが拓くゲノム・オミックス医療というフォーカストセッションを開催した。

米国ではオバマ大統領が 2015 年 1 月 20 日に一般教書演説にて精密医療 (Precision Medicine) のプログラムを発表するなか、わが国においては内閣官房 健康・医療戦略室のゲノム医療実現推進協議会が 7 月 15 日に中間とりまとめ (案) を発表するなど、国内外でゲノム・オミックス医療の実現に向けた動きが急である。これまで本フォーカストセッションでは、第 1 回は「バイオインフォマティクスと医療情報学」、第 2 回は「ゲノム電子カルテ」について取り上げ、非常に活発で有意義な議論を行うことができました。第 3 回ではゲノムコホートに焦点を当て、国内外のゲノムコホートの動向や、ゲノムコホートによるゲノム・オミックス医療などを中心に、現状の課題と将来展望などについて、2 人の演者にご講演いただいた。

「わが国のゲノム・オミックス医療の実現と東北メディカル・メガバンク機構の取り組み」

田中 博 (東北大学東北メディカル・メガバンク機構)

「ゲノム医療の実現に向けた BiobankJapan の取り組み」

松田 浩一 (東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻クリニカルシーケンス分野)

田中博特任教授は、ゲノム・オミックス医療を基軸概念として、第 1 世代 (生得的) ゲノム医療、第 2 世代 (後天的) オミックス医療、第 3 世代システム分子医療の 3 つの世代に分類して、2007 年の次世代シーケンスの革命から、米国での 2010 年からの原因不明先天的疾患の原因遺伝子の診療の現場での診断

等の第 1 世代 (生得的) ゲノム医療の開始、eMERGE プロジェクトによる EMR に基づく GWAS、医療ビッグデータまで米国での状況をレビューいただき、精密医療の 3 つの要点として、精密医療における遺伝要因と環境要因の相互作用の解明、日常モニタリング情報の包摂、そして、ゲノムコホートの重要性についてご講演いただいた。

松田教授は、バイオバンクジャパン、オーダーメイド医療実現プロジェクトについて、2003 年から第 1 コホート 47 疾患 20 万人、2013 年から第 2 コホート 38 疾患 10 万人が形成され、DNA と血清、臨床情報がバンクされていること、非来院の患者を中心に、厚労省の人口動態統計を参照しながら生存調査を実施しており、94.7% もの高い追跡率での追跡調査を実施しているなどバイオバンクジャパンの状況についてレビューいただいた。こうして構築されているバイオバンクジャパンの試料・情報を用いての GWAS について、食道がんと十二指腸潰瘍での解析例をご講演いただいた。食道がんでの解析の結果、ADH1B1、ALDH2、喫煙、飲酒で相乗的にがんのリスクが 190 倍高まること、十二指腸潰瘍での解析の結果、疫学において十二指腸潰瘍の患者は胃がんリスクが低いことが知られていたが、その分子メカニズムが rs2294008 の機能解析により明らかになり、PSCA を標的とした抗癌薬の開発も検討されたことをご講演いただいた。

35 名の方々にご参加いただき、お 2 人の演者のご講演に基づき、問題意識の共有やブレイクスルーの可能性についての議論する場となった。ご講演いただいたお 2 人の先生にご参加いただいた方々に深く感謝したい。

(モデレーター: 荻島創一 (東北大学東北メディカル・メガバンク機構))

## 計算毒性学関連研究、Tox21 DATA Challenge 2014

### 参加入賞報告およびシステム実施例

◇ 10 月 27 日 (火) 16:00-17:30 401 号室

本セッションは、FS-02「dry と wet の毒性インターフェイス」に引き続き、計算毒性学分野における最新の話題について 3 名の方にご講演をいただきました。会場は、延べ 60 名以上の予想を超えた参加者により熱気につつまれておりました。これは、如何にこの分野が急速に重要性を増し、様々な立場の方々が必要としている解析技術であるかを示しています。

最初の演者である Josep Prous Jr 氏 (Prous Institute for Biomedical Research、スペインバルセロナ市) からは、In-silico off-target pharmacology profiling について、医薬

開発においては、有益な作用メカニズムを同定するだけではなく、潜在的な安全性につながる望ましくない非標的活性メカニズムの探索と予測も重要であり、これらの作用を予測するソフトウェアを自社開発したことを述べられました。そのシステムには、1 種の分子について予測解析する場合、200 種の安全性影響を含む 850 種の異なる分子メカニズムを予測することができる技術が搭載されていることを示されました。

次いで、国立環境研究所・環境リスク研究センター古濱彩子主任研究員からは、「環境分野の毒性予測研究の海外動向と

生態毒性予測研究の紹介」の講演がありました。今年 6 月にギリシアで開催された CMTPI-2015 において、PBT(難分解性・生体蓄積性・毒性) 指標の主成分分析のような多変量解析による分類予測研究や、古濱氏が発表した芳香族アミンとフェノール類の定量的構造・活性・活性相関(QSAARs) による生態毒性予測研究について興味深い事例を述べていただきました。

最後に植沢芳広先生(明治薬科大学臨床薬剤学研究室)からは、米国 NIH 主催による「毒性予測コンペティション“Tox21 DATA Challenge 2014”参加報告」の講演をいただきました。そのコンペにおいて、先生はエストロゲン受容体活性化化合物を最高精度で予測することに成功され、分子構造の記述子情報と Tox21 で提供されるバ

イオアッセイ値の情報とについて、ランダムフォレスト法を駆使した解析手法により栄光をつかみ取られました。他の上位チームでは、ディープラーニング法の活用もあったとのこと、今後、人工ニューラルネットワークの活用が毒性予測の要になる可能性があることも示唆されていました。

このように、計算毒性学は様々な研究分野に深く関係しています。今回のセッションが、参加された皆様方の研究や業務の一助になればと願っております。ご協力いただいた関係者の皆様及びご参加いただいた皆様に、末筆ながら感謝申し上げます。

(モデレーター: 湯田浩太郎(インシリコデータ)、曾根秀子(国立環境研究所)、狩野敦(株式会社変化システム))

### 第 3 回 オミックス解析における実務者意見交換会

◇ 10 月 28 日(水) 14:00-15:30 401 号室

ゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム・メタボロームをはじめとするオミックス解析は、分子生物学・医学・薬学・農学などの分野に、大きな発展をもたらしている。2013 年度の大会から始まった本フォーカストセッションは、今年で 3 年目を迎えた。2015 年は、1 月 20 日のオバマ米大統領による精密医療に関する一般教書演説から始まり、7 月には本邦でも内閣官房の健康・医療戦略室が推進する「ゲノム医療実現推進協議会」の中間とりまとめが発表されるなど、世界各国での精密医療の本格的な幕開けを予感させる動きが目立っている。

さて、今年度では遺伝情報の産出と利活用のプロセスに焦点を当て、最新のシーケンシング解析技術や、次世代シーケンシングを用いた診療・診断への取り組み(クリニカル・シーケンシング)などを中心に、現状の課題と将来展望などについて広くご議論いただくことを目標とした。毎回議論が盛り上がり、時間の超過が課題となっていたため、今回は演者を 2 人に絞ることで演者・参加者・モデレーターが十分なディスカッションができるように配慮した。

最初の話提供は、「臨床情報とゲノム情報の接続について」をテーマに、Genomedia 株式会社 代表取締役社長 山田智之氏よりご講演をいただいた。まず、ヒトゲノム解析とその結果を利用した社会実装についての各国の動向についてのご紹介があった。欧米各国や日本のみならず、中国でも精密医療に向けた取り組みが始まっているなど、世界的な現状についてお話をいただいた。また、Genomedia 社が考えるゲノム情報の臨床応用についてのビジョンと製品についてご紹介をいただいた。さらに会場に向けた議論のポイントとして、対象者の同意

のあり方や偶発的所見の取り扱いなど、倫理的な配慮についても課題の提起をいただいた。

次に、慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センターの小崎健次郎先生より、「未診断疾患研究における臨床情報の標準化・共有の重要性」についてのご発表をいただいた。小児科の医師として、希少疾患や診断がつかない疾患に特有の研究の難しさについて、ご自身が直面している課題に基づくお話をいただいた。疾患原因遺伝子としての確立のためには、少なくとも家系的に独立な 2 例以上で極めて高い症状の類似性を証明する必要があるが、現状では患者の紹介は医師同士の個人的なネットワークに依存している。これを効率化して希少疾患・未診断疾患の研究および治療を加速するために、患者の症状をデータベース化して患者のマッチングを行うための環境整備の重要性や、日本でのマッチング用データベースの構築についてのご提案をいただいた。また、症状を体系化して検索可能な形で提供するための Human Phenotype Ontology についてのご紹介をいただいた。

今回は約 20 名のご参加をいただいた。会場に挙手アンケートをとったところ、製薬企業 4 割、IT 企業 4 割、アカデミア 2 割(生物・情報・医学系など)となっており、企業の方々にも強いご関心をお持ちいただいていることに気付くことができた。今後は、製薬企業の現場でオミックス解析に関わる方にお話しをいただくなど、CBI 学会の特色を生かした取り組みも企画していきたい。

(モデレーター: 茂樺薫(順天堂大学大学院医学研究科)、神田将和(埼玉医科大学ゲノム医学研究センター))



## 製薬企業の創薬分子設計戦略とビッグデータの利用

◇ 10 月 28 日 (水) 14:00-15:30 4 階研修室

大会 2 日目の 10 月 28 日 (水) 14:00-15:30 にタワーホール船堀 4 階研修室にて、「製薬企業の創薬分子設計戦略とビッグデータの利用」と題してフォーカストセッションを開催しました。当初、会場を 406 (定員 40 名) に設定していましたが、参加希望者多数のため研修室に移動しました。最終的に 71 名と多くの参加者にお集まりいただき、この分野への関心の高さを改めて感じました。

セッションでは、アステラス製薬の石原先生、帝人ファーマの佐々木先生、杏林製薬の橋本先生の 3 人の話題提供者に、創薬の現場におけるビッグデータの取り扱い、予測や設計への利用法について紹介していただくとともに、現場で日々感じている問題を提起いただきました。代表的な問題としては、化合物の活性値として複数のグループから報告されている異なるアッセイ系の値をどのように扱うか、予測モデルを作成する際に企業内データと公知データをどのように統合するかなどがありました。それらの問題について、モデレーターを含めた 4 人

で議論するとともに、適宜、会場からのコメントや挙手によるアンケート調査をお願いして、活発な意見交換が行われました。最後に、モデレーターから、AMED で最近スタートした体内動態と毒性のデータベース拡充とそれに基づいた予測プラットフォーム開発のプロジェクト (創薬インフォマティクス支援プロジェクト) の紹介がありました。さらに、このような国家プロジェクトを呼び水として、産官学が協力してオールジャパンの創薬情報データベースを構築する構想と、それを実現する際に解決しなければならない課題について議論が行われました。

最後にその構想に対して現場の研究者としてどのように思うか聞いたところ、約半数くらいの参加者から賛意を得ることができました。この構想の実現は、日本国内すべての企業と研究機関の創薬に関わる非常に重要な課題だと思いますので、来年度以降も同じテーマでのセッションを継続的に開催したいということになりました。

(モデレーター: 本間光貴 (理化学研究所))

## 創薬オープンイノベーションにおける Big Data プラットフォーム

◇ 10 月 28 日 (水) 16:00-17:30 4 階研修室

大会 2 日目の 10 月 28 日 (水) 16:00-17:30 にタワーホール船堀 4 階研修室にて、標記のフォーカストセッション (以下 FS) を開催し 12 名のご参加者にお集まりいただきました。最近では Bill & Melinda Gates 財団の MM4TB や NIH Blueprint のような国境を越えたオープンイノベーションのプロジェクトが進行しており、効果的にデータを活用することが、この様な形態のプロジェクトの進行を左右することは明確です。今回こうした課題を解決する手段としてクラウドベースのプラットフォーム (CDD VAVULT) を紹介し、創薬オープンイノベーションにおけるビッグデータ処理や解析に求められるプラットフォームについて討論することを目的としました。

初めに本 FS のモデレーターである本間光貴 (理化学研究所) より創薬イノベーションを取り巻くこうした状況を述べ、次いで CDD VAVULT の開発元である Collaborative Drug Discovery 社 CEO の Barry A. Bunin より、現代の創薬環境を取り巻く課題と解決法について提起いただきました。化学やバイオの分野では目まぐるしい技術革新により、画期的な合成手段や生物工学的な手法が開発されている。こうした変化に対応し、創薬研究を効果的に推し進めるためには、ソフトウェアは複雑に見える科学的な事象を簡略化したり、データを可

視化するといった相乗効果が求められるようになってきていることを示していただきました。更に、CDD VAVULT を使用することによって、インターネット環境と Web ブラウザのみでデータの共有や可視化ができることをご紹介いただきました。

その後会場より多くのご発言をいただき、時間を延長するほど活発な討論をいただくことができました。クラウドサービスは利便性やコストパフォーマンスが高い一方で、特に国内企業ではセキュリティ面でのリスクを懸念し敬遠される傾向にあり、研究者のニーズの高さに反して、導入に際しては承認を得られにくいとのご意見をいただきました。そのため、こうした環境上で研究情報を解析し、共有するためには、システムそのものの信頼性に加えてリスク判定なども合理的に判断できる情報が必要とのご意見もいただきました。研究用クラウドシステムのあり方を理解するための有用な場になりました。

ご講演いただきました CDD 社 Barry A. Bunin 氏、ご参加いただきました皆様、CBI 学会 2015 年大会関係者および CBI 学会事務局の皆様、末筆ながら深くお礼を申し上げます。(モデレーター: 本間光貴 (理化学研究所)、岡崎泰典 (株式会社変化システム))

## in silico によるポリファーマコロジー創薬

◇ 10 月 28 日 (水) 16:00-17:30 401 号室

従来の *in silico* 創薬では、標的蛋白質の立体構造をベースとした Structure Based Drug Design (SBDD) とリガンドベースの Ligand Based Drug Design (LBDD) により、主に単一の蛋白質に対して選択的に作用して機能を制御する化合物の獲得を目指してきた。これに対し、複数の蛋白質との相互作用によりこれらを同時に制御するポリファーマコロジーの重要性が指摘されている。ポリファーマコロジーでは、化合物と複数の蛋白質の膨大な相互作用についての解析が必要とされるため、ChEMBL, PubChem 等の公共データベースを利用することで *in silico* からの強力なアプローチが可能だと考えられる。

本フォーカストセッションでは、ポリファーマコロジーを専門とする3名の方にご講演をお願いした。一件目は、計算システム生物学によるポリファーマコロジーへのアプローチと新たな合理的創薬パラダイムと題して医薬基盤・健康・栄養研究所の水口賢司が講演し、ゲノム科学とハイスループット技術の



進展に伴い、薬効・毒性に関係する多様で大量の実験データの利用が可能となり、従来型の枠組みは変革を迫られていること、単に LBDD と SBDD の組み合わせを越えた計

算システム生物学的アプローチが重要となってきたことを Bosutinib の複数のキナーゼに対する作用などを例に提示した。二件目は、データマイニングとしての多重標的相互作用解析と題して北海道大学の瀧川一学准教授より、医薬品化合物の臨床有効性や安全性は個々の標的に対する作用のみではなく、生体内に存在する多数のタンパク質に対する横断的な活性プロファイルによって規定されること、one drug, one target ではなく one drug, many targets を考えることを目指して、データマイニングを駆使した大規模な低分子化合物とタンパク質の一次情報に基づく網羅的な多重標的相互作用プロファイリングに関する研究事例に関して講演を頂いた。三件目はポリファーマコロジー的アプローチに基づく機械学習を用いた薬剤副作用予測と題して理化学研究所の佐藤朋広研究員より、オフターゲット相互作用に起因する薬剤副作用に着目し、機械学習を用いて低分子化合物 - タンパク質間相互作用を網羅的に予測することでポリファーマコロジーに基づいて薬剤副作用の予測を行う新規手法、及び、構築された副作用予測モデルを解析することで逆に副作用の原因となるタンパク質を予測する試みについてご講演を頂いた。

参加者は立ち見を含めて 73 名にも及び、本分野への興味の高さが伺えた。

(モデレーター： 水口賢司 (医薬基盤・健康・栄養研究所)、関嶋政和 (東京工業大学))

## アクセラレータを用いた生命科学計算

◇ 10 月 29 日 (木) 13:30-15:00 4 階研修室

大会 3 日目の午後に、フォーカストセッション「アクセラレータを用いた生命化学計算」が開催されました。本セッションでは、特定の計算に特化した演算装置であるアクセラレータを利用することで、通常の CPU を用いた計算に比べ、大幅に計算効率を高める研究をされている二人の先生方に、生命科学への応用を踏まえてご講演頂きました。専門的な内容なので、プログラム開発などに携わる限られた方への参加を予想しておりましたが、当日は、応用計算を行っている方や企業の研究者にもお集まり頂き、総勢 25 人の参加者と共にセッションを開始することができました。

最初に、筑波大学計算科学研究センターの梅田宏明先生に「GPGPU 化 OpenFMO プログラムの開発」というタイトルでご講演頂きました。梅田先生は、フラグメント分子軌道 (FMO) 法を超並列で実行できる OpenFMO と呼ばれるプログラム

の開発者の一人で、このうち最も時間を要する二電子積分の GPU 化を中心に、詳しく解説して下さいました。次に、理化学研究所生命システム研究センターの森本元太郎先生に「タンパク質全原子モデルのミリ秒シミュレーションに向けて」というタイトルでご講演頂きました。森本先生は、分子動力学専用計算機 MDGRAPE-4 の開発者の一人で、ハードウェアの設計からプログラム開発、さらには応用計算の可能性までをわかりやすく解説して下さいました。

それぞれの講演では、会場からも複数の意見や質問が出て、活発な議論が展開された共に、生命科学分野におけるアクセラレータへの期待を伺い知ることができる有意義な講演会となりました。最後に、本セッションの開催にご尽力くださった大会事務局の皆様にご心より感謝申し上げます。

(モデレーター：石川岳志 (長崎大学))

## 先端的計測技術

◇ 10 月 29 日 (木) 13:30-15:00 401 号室

近年、抗体医薬品、核酸医薬品などのバイオ医薬品の開発が盛んである。生体高分子をベースにしたこれらの医薬品はより複雑な分子作用機序や分子動態を示すので、開発においては、その計測が鍵となる。本フォーカストセッションでは、気鋭の研究者に御発表いただいた。前半は高感度・高精度な生体計測に関して 5 名の若手研究者に、後半は培養細胞を利用した人工人体代謝系の計測に関して 2 名の日本をリードする研究者に御発表いただいた。

開催趣旨説明が多田隈によりなされたあと、渡邊力也先生(東大・工 / さきがけ)より、「マイクロチップを利用した膜輸送体の超高感度活性計測システム」と題して、トップダウン技術によって作られるマイクロチャンバー(1枚のチップに10万個のチャンバー)を用いた、様々な膜蛋白質に応用可能な迅速・高精度な測定に関しての御発表いただいた。1分子レベルでの検出・活性測定が可能とのことである。ついで、遠藤慧先生(東大・新領域9より、細胞内のmiRNA活性を用いた細胞のプロファイリングと分画についての御発表をいただいた。5箇所のmiRNA結合部位を持つmRNAを細胞内に導入する事で、30-60種類の細胞を現実的なレベルで分けることが可能であり、細胞状態のモニターにも使えるとの事である。

3番目は、加藤竜司先生(名大・創薬科学)より、機械学習を用いた細胞の非染色フェノタイプスクリーニングに関する御発表をいただいた。現時点では細胞を集団として扱うと、細胞品質の定量値を安定して得ることが可能とのことである。4番目は、小口祐伴先生(東大・理)より、1細胞からのDNA/RNAサンプルを非増幅にシークエンスする手法に関する御発表をいただいた。確立した技術を用いることで、1細胞に全部で30万本あるとされるmRNAの解析が可能であると見込まれるとのことである。

5番目は、荒木徹平先生(阪大・産研)より、有機トランジスタを用いた超軽量・超薄膜生体センサに関する御発表をいただいた。1-2 $\mu$ mの極薄フィルムを用いる事で、ウェアラブルのみならず、インプラントでの生体計測が可能となりつつあるとのことである。後半2題は、Body/Organs on-a-Chipに関する御発表で、6番目の金森敏幸先生(産総研)からは、なぜ今Body/Organs on-a-Chipなのかの背景等に関する御紹介をいただいた。世界では様々な大プロジェクトが動いており、日本でも産業界からの要望を汲み取り、早急な対応が望まれるとのことである。

最後の酒井康行先生(東大・工)からは、Body/Organs on-a-Chipに関する具体的なお話をいただいた。生体内組織の階層構造を再構成することにより、医薬品等の体内動態を反映したより詳細な解析が可能になるとの展望をお示しいただいた。Body/Organs on-a-Chipで解析することで、1+1=2以上の相乗効果の解析を可能とすることができるが、その点からすると、多数の臓器を連結するのではなく、2,3の臓器を一つにまとめることが最初の取り組み対象との見解であった。最後に石田よりまとめの言葉があった。

各分野で活躍されている研究者が集い、全体的に非常に活発な議論であった。今後、先端的な計測がBody/Organ on-a-Chipと組合さり、バイオインフォマティクスの基盤的なデータとなる事を期待したい。最後に御講演いただいた先生方、御参加いただいた皆様、CBI学会2015年大会関係者ならびに、CBI学会事務局の皆様がこの場をお借りし、厚く御礼を申し上げます。

(モデレーター:石田誠一(国立医薬品食品衛生研究所)、多田隈尚史(京大・iCeMS))

## 粗視化シミュレーションの創薬への応用

◇ 10 月 29 日 (木) 15:30-17:00 4 階研修室

本年2月に「粗視化による生体系のシミュレーション」と題した研究講演会を開催したところ大変好評でしたが、限られた時間の中で議論が深まらなかつたと感じており、今回少し小さめの部屋でのより活発な議論を期待し、本フォーカストセッションを企画しました。

大会最終日最後のセッションであり、また計算科学のスポンサーセッションと重なったため参加者が少ない事が想定さ

れましたが、講師を除いて27名の方にご参加頂きました。高岡からの簡単なイントロダクションの後、まずは本年2月の研究講演会でご講演頂いた名大笹井先生および京大高田先生の研究室に在籍した経験があり、CafeMolの開発者でもある検崎先生にご登壇頂きました。前半はCaffeMolの概要と応用例の紹介、後半は現在先生が取り組んでいらっしゃるという核酸とタンパク質から成る系のシミュレーションについてご

講演頂きました。

続いて2月の講演会でもご講演頂いた寺田先生から、Martini ポテンシャルを用いたタンパク質と低分子リガンドのドッキングシミュレーションについてご紹介頂きました。一口に粗視化シミュレーションと言っても両先生方のアプローチは異なっており、またいずれの場合においてもタンパク質の形をX線構造に留めるためのポテンシャルを加える必要があるなど、all atom シミュレーションに比べるとまだハードルが高いという印象でしたが、それだけに得られる知見は新鮮なものであり、今後さらに研究が進むことを期待しております。末筆になりましたが、手弁当にも関わらず快く講師をお引き受けくださった両先生、また議論に加わってくださった多くの参

加者の皆様にお礼申し上げます。

「Introduction」

高岡雄司 (ダッソー・システムズ・バイオビア)

「生体分子粗視化シミュレータ CafeMol と DNA/ タンパク質複合体のシミュレーション」

検崎博生 (理化学研究所情報基盤センター)

「粗視化分子動力学シミュレーションで探るタンパク質・リガンド結合過程」

寺田透 (東京大学大学院農学生命科学研究科)

(モデレーター：高岡雄司 (BIOVIA))

## 個別化医療研究会「個別化医療と医療情報」

◇ 10月29日(木) 15:30-17:00 406号室

2015年10月29日(木)、標題のフォーカストセッション(以下FS)を開催し、29人の参加者にお集りいただきました。本FSは、個別化医療研究会の活動の一環として行われたものです。個別化医療研究会はCBI学会の研究会として設立され、2015年5月15日にキックオフミーティングを岐阜薬科大学で開催しました。キックオフミーティングでは、(独)医薬品医療機器総合機構、基礎研究、臨床研究および企業の講師の先生方より個別化医療をそれぞれの立場から俯瞰した講演をしていただきました。

今回のFSでは、製薬企業のバイオマーカー戦略、企業内でのModel and simulation事例、東北で行われている疫学研究など、上述のキックオフミーティングと相補的な内容を企画いたしました。今回、CBI学会にご参加の先生方と一緒に、情報計算化学生物学の枠にとらわれず、広く臨床分野も含めた「個別化医療」をキーワードとした諸問題、アイデア、展望などを討議する場を提供することができたのではないかと考えます。各講演者には、基礎的な事項から実際の経験を交えた具体的な事例までお話いただくことができました。会場からの質問・コメントも活発で、参加者の方々がこの領域に興味をお持ちであることを感じさせられました。

なお本FSでは以下の方々に講演いただきました(敬称略)。

1. 劉世玉(小野薬品工業(株)トランスレーショナルメディシンセンター)  
「製薬企業における個別化医療の取り組み」
2. 高井貴子(東北メディカルバンク・メガバンク機構 医療情報ICT部門)

「個別化医療を目指した大規模前向きコホートと健常人バイオバンク」

3. 鈴木昭之(ファイザー株式会社)

「個別化医療とModeling & Simulation」

4. 中村光浩(岐阜薬科大学医薬品情報学研究室)

「ビッグデータと個別化医療の実際」

劉先生のご講演は、製薬企業のバイオマーカー戦略の現状と課題について、医薬品開発の効率化とPGx、コンパニオン診断薬などの現状を解説していただきました。高井先生には、東北メディカル・メガバンク計画のバイオバンクおよびコホート調査による、個別化医療の研究基盤構築の将来ビジョンを解説していただきました。鈴木先生には、医薬品開発の定量的意思決定手法(Modeling & Simulation)を、変動要因の探索などの個別化医療への応用を説明していただきました。中村は、医療現場で個別化医療に用いられる解析ツール使用時のピットフォール、大規模有害事象副作用データベース(JADER)からのエビデンスの事例を説明いたしました。

本FSで個別化医療と医療情報の現状を知ることができました。また、CBI学会参加者の知識とスキルを広く国民あるいは臨床現場に反映させていくことの必要性が浮き彫りとなり、これらの課題を参加者の間で共有できたことは有意義であったと思います。最後に、ご講演くださった先生方、ご参加いただきました皆様、CBI学会2015年大会関係者および事務局の皆様にご心より御礼申し上げます。

(モデレーター：中村光浩(岐阜薬科大学 実践薬学大講座 医薬品情報学研究室))

# 科研費新学術領域研究「分子ロボティクス」公開シンポジウム

## - 折り紙工学および群知能との接点を探る -



CBI 学会 2015 年大会の一環として開催した分子ロボティクスシンポジウムですが、多くの方の協力により無事成功裏に終わらせることができました。今回は、「折り紙工学および群知能との接点を探る」をシンポジウムテーマとし、27 日に 2 件の招待講演と 6 件の一般講演、28 日には 5 件の招待講演と総合討論を企画しました。また、30 件のポスター発表がありました。

学際的なテーマは大勢の研究者の関心を呼び、27 日は 79 名、28 日は 72 名の参加者が集いました。この場を借りて講演者ならびに関係者に御礼申し上げます。

### プログラム

#### 10 月 27 日 (火)

##### 14:00-14:30 オリガミ工学と分子ロボティクス

村田 智 (東北大学) 「DNA オリガミ〜構造 DNA ナノテクノロジーの最前線」

萩原 一郎 (明治大学) 「折り紙工学の現状と課題」

##### 16:00-17:30 一般公募講演セッション

角五 彰 (北海道大学) 「DNA を用いた生体分子モーターの集団運動制御」

菅原 研・土井 洋平 (東北学院大学) 「粉体の動力学をモチーフとした搬送ロボットシステムの提案」

Anissa Lamani (九州大学) 「Self-oscillation in population protocols」

安井 真人 (理化学研究所) 「ゆらぎの大きい環境下で細胞が電場を認識するメカニズム」

遠藤 政幸 (京都大学) 「分子ロボットの感覚となる DNA オリガミ構造体と脂質二重膜との相互作用」

鈴木 泰博 (名古屋大学) 「鎖置換反応をもちいた化学反応ネットワークの力学的特徴と分子ロボットの知能への応用」

##### 17:30-19:30 ポスター発表 (CBI 学会大会ポスター会場)

#### 10 月 28 日 (水)

##### 14:00-15:30 分子ロボットにおける「知能」とは? パート1

萩谷 昌己 (東京大学) 「分子ロボットあるいは learnion と computon による知能モデルの提案」

Olaf Witkowski (Univ. of Tokyo) 「Signal-Driven Swarm Intelligence and Evolutionary Robotics」

郡司 ペギオ 幸夫 (早稲田大学) 「群れにおける内部予期」

##### 16:00-17:30 分子ロボットにおける「知能」とは? パート2

木賀 大介 (東京工業大学) 「生命の起源と初期進化における、情報と「知能」の出現」

中島 秀之 (公立はこだて未来大学) 「知能と環境」

小長谷 明彦 (東京工業大学) (モデレーター) および講演者—総合討論「分子ロボットにおける『知能』とは?」

##### 17:30-18:30 ポスター発表 (CBI 学会大会ポスター会場)



# 市民講座

## 「地域医療のイノベーションと ICT（情報通信技術）」

### －災害時にも対応できる医療情報を－

今回の市民講座「地域医療のイノベーションと ICT」は、江戸川区民を含む参加者に対して「個人向け健康情報管理サービスシステム」について最新の情報を提供し、同時に現状の問題点と将来展望について議論できるオープンな場をセットした。江戸川区の後援という理由で、多くの市民が今回の市民講座に参加して、活発な質疑応答が繰り広げられた。中には、大腸がんの治療を受けて 10 年以上経過した市民や、人工肛門を付けている方も参加されて、自らの経験に基づいた具体的な質問が出された。



#### 石川 智久（NPO 法人地方再興・個別化医療支援 理事長）

「妻のガン闘病から学んだこと：個別化医療の重要性」

患者間における薬物応答性の違いは、その人の生活習慣に加えて、ゲノム配列の個人差（遺伝子多型）によるものと考えられる。遺伝子多型に基づく効果的な医療「個別化医療」の実現が今求められている。個別化医療を実現するために遺伝子多型と薬効および副作用の関係を明らかにする必要がある。薬物の副作用に関係する遺伝子多型を診断し、薬物療法の安全性を向上させるためのインフラ整備が緊急に求められている。妻(石川直子)の卵巣がんの闘病生活で経験した分子標的薬アバスチンによる重篤な副作用（消化管穿孔と腹膜炎）を説明して、癌治療における個別化医療の重要性を訴えた。



#### 北岡 有喜（国立病院機構・京都医療センター医療情報部 部長）

「個人向け健康医療福祉履歴管理（PHR）サービス『ポケットカルテ』

- 臨床研究基盤としてのこれまでの取組と今後の展開について -」

阪神・淡路大震災や東日本大震災では、多くの医療機関での診断記録が喪失し、服用中の薬剤や治療経過、検査値などのデータが失われたために、避難所等における患者への医療対応が困難になった事実がある。そのような苦い事実を踏まえ、**「患者自身のデータは自ら守る」と「診療記録の電子保存」**および**「クラウド ICT ネットワークの活用」**というコンセプトのもとに、京都医療センターとその近郊の病院は、個人向け健康情報管理サービスシステムを開始した。その経緯と潜在している問題点、並びに解決方法を詳しく説明した。さらに、「ポケットカルテ」の将来展開および IBM ワトソンの医療への応用に関して、魅力的な動画を紹介した。



**岡崎 光洋（一般社団法人スマートヘルスケア協会 代表理事）**

「“あなたをよく知る手帳” お薬手帳の効用、電子化でもっと活用！」

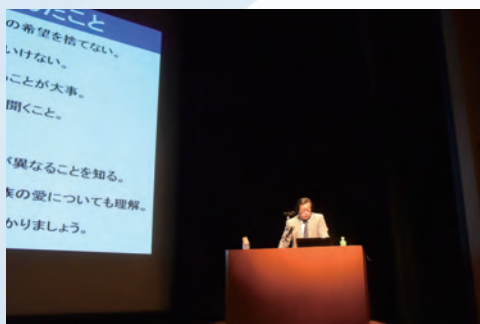
数年前に、個人の医療や健康に関する情報を電子的に蓄積し、効果的に健康管理を実現するための「どこでも MY 病院」構想が示された。その構想において、お薬手帳の電子化が本格的に検討され、災害時におけるお薬手帳の重要性が認識されるようになった。

現在では、日本薬剤師会や薬局を運営する会社が、使いやすいお薬手帳アプリを作成し、スマートフォンでも利用できるようになってきている。今回の市民講座では、お薬手帳の利便性と重要性を市民に知ってもらうことと、インターネットやスマートフォンで利用する電子化お薬手帳のメリットを説明した。そして地域包括ケアにおいても、その真価が発揮されるケースを紹介した。

**塚原 祐輔（株式会社理研ジェネシス 代表取締役社長）**

「遺伝子検査・体質に基づく医療と健康管理」

日本社会においては歴史的に類を見ない少子高齢化が進行している。2025年には全人口の35%以上を65歳以上の高齢者が占めることになると推測されている。高齢者においては、脳血管疾患、虚血性心疾患、癌、糖尿病、骨粗鬆症などの生活習慣病の患者数が増加しており、地方における経済力と健全な生活基盤の低下は深刻な課題である。患者間における薬物応答性の違いを予測するために、副作用に関係する遺伝子多型を診断し、薬物療法の安全性を向上させるための技術的進歩を、ゲノムの基本的な知識から順序たてて市民に分かりやすく説明した。



## FMO チュートリアル

創薬研究に役立つ機能の紹介と 新開発の FMO 計算支援ソフト "FU" と GAMESS を用いた計算実習

2015 年 10 月 26 日 (月) 13:30-17:30 401 号室

講師: 北浦和夫 (神戸大学)、Dmitri G. Fedorov (産業技術総合研究所)

プログラム: 1. 講義 (13:30-15:10)

FMO 法の説明

創薬で役立つ機能 (部分構造最適化、溶媒モデル等) の説明

GAMESS-FMO の説明

2. 実習 (15:20-17:00)

FMO 計算支援ソフトウェア「FU」の機能と使い方

モデル系を用いた様々な FMO 計算の実習

タンパク質 - リガンド複合体モデルの計算と結果のグラフ化

3. 質疑応答 (17:00-17:30)

## 「安全性 (毒性) 評価支援システム」勉強会

2015 年 10 月 26 日 (月) 12:45-17:00 4 階研修室

開催趣旨: 現在、化合物に関係する殆ど総ての分野で「安全性 (毒性) 評価」の重要性が高まっている。創薬におけ

る毒性や副作用、一般化合物における REACH 等で代表される化合物規制、環境分野における環境毒性、実験動物に代わるバーチャル実験としての適用。このように様々な研究分野で、安全性評価の重要性が増大している。「安全性 (毒性) 評価」自体は、安全性 (毒性) の特徴から、実データ主義が取られていたが、時代の進展とともにインシリコによる化合物安全性評価を積極的に採用するという流れが定着しつつある。これに従い、現実的に「安全性 (毒性) 評価支援システム」を利用する事が必要となりつつある。現在、比較的多数の「安全性 (毒性) 評価支援システム」が大学、研究機関、ソフト関連企業等で開発されている。日本でも、最新の「安全性 (毒性) 評価支援システム」が販売/展開されている。これらのシステムを十分に活用し、その力を十分に発揮できるようにするにはシステムの内容を十分に理解する事が必要であるが、そのような事を学ぶ機会が殆ど無い。今回は、日本で販売されている多くの商用システムの方々や企業のご協力を得て、日本で展開されている殆どの「安全性 (毒性) 評価支援システム」のご講演をいただけることになった。様々なシステムを一堂に会して、勉強できる貴重な機会を生かし、安全性評価のなんたるかを学んでほしい。

プログラム:

12:45-13:00 挨拶および安全性評価システムの概要: 湯田浩太郎

13:00-13:30 ADMEWORKS: 株式会社富士通九州システムズ、古賀裕美

13:30-14:00 Derek Nexus: CTC ライフサイエンス株式会社

14:00-14:30 Leadscope: CTC ライフサイエンス株式会社

14:30-15:00 CASE: 構造活性相関による毒性予測ソフトウェア CASE Ultra インフォコム株式会社

15:20-15:50 Percepta: より効率的な意思決定のためのインシリコ物性・ADME・毒性 予測を備えた  
自社ポータルサイトの構築 富士通株式会社、古田一匡

15:50-16:30 SYMMETRY: 創薬研究・医薬品開発のための包括的支援システム 株式会社菱化システム、狩野敦

16:30-17:00 討論および名刺交換会

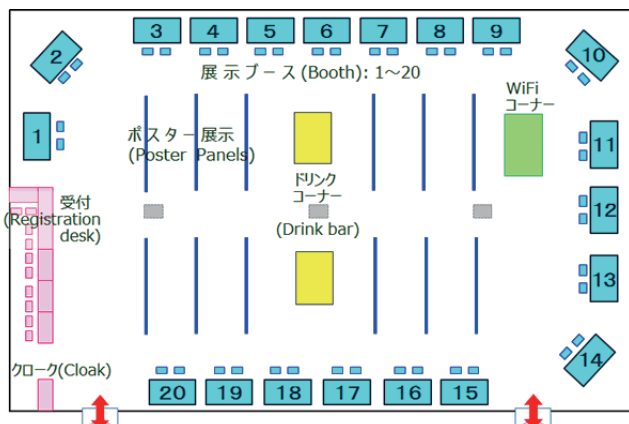




# 企業展

## 出展企業一覧

< スポンサーセッション >		場所	日時
株式会社 iPS ポータル / iPS ビジネス促進拠点		福寿桃源 (2F)	27 日 16:00-17:30
理化学研究所 HPCI 計算生命科学推進プログラム		福寿桃源 (2F)	28 日 16:00-17:30
株式会社レベルファイブ		福寿桃源 (2F)	29 日 15:30-17:00
< ランcheonセミナー >		場所	日時
エルゼビア・ジャパン株式会社		研修室 (4F)	27 日 12:00-13:30
サターラ合同会社		401 (4F)	27 日 12:00-13:30
株式会社菱化システム		研修室 (4F)	28 日 11:30-13:00
パトコア株式会社		401 (4F)	28 日 11:30-13:00
CBI 学会総会		研修室 (4F)	29 日 12:00-13:30
株式会社ワールドフュージョン		401 (4F)	29 日 12:00-13:30
< スポンサー企業企画枠 >		場所	日時
みずほ情報総研株式会社		402 (4F)	29 日 13:30-15:00
< ブース >		ブース番号	
エルゼビア・ジャパン株式会社		1	
株式会社菱化システム		2	
株式会社ナベ インターナショナル		3	
株式会社タロウ		4	
株式会社クロスアビリティ		5	
株式会社フィアラックス		6	
株式会社富士通九州システムズ		7	
科研費新学術領域研究「分子ロボティクス」		8	
コニカミノルタ株式会社		9	
エディテージ (カクタス・コミュニケーションズ株式会社)		10	
みずほ情報総研株式会社		11	
株式会社レベルファイブ / ディスカヴァリソース株式会社 / 株式会社情報数理バイオ		12	
株式会社 iPS ポータル / iPS ビジネス促進拠点		13	
株式会社ワールドフュージョン		14	
理科研株式会社		15	
神戸市 / 計算科学振興財団 (FOCUS)		16	
HPC システムズ株式会社		17	
CTC ライフサイエンス株式会社		18	
株式会社 BB ブリッジ		19	
コンプレックス株式会社		20	
< 広告掲載 >			
化学情報協会			
みずほ情報総研株式会社			
株式会社菱化システム			
株式会社カモソフトウェアジャパン			
オープンアイ・ジャパン株式会社			
株式会社レベルファイブ			
< カタログ設置 >			
オープンアイ・ジャパン株式会社			



# ポスター発表

## ポスター賞

### Best Poster

◆ P2-06 Misa Sayama

Title: Ligand-Guided Approach to Validate Computational Hydrophobic Binding Pocket Models of Lipid GPCRs

Author: Misa Sayama, Tomohiko Ohwada, Takatsugu Hirokawa, Sho Nakamura, Sejin Jung, Masaya Ikubo, Yuko Otani

### Excellent Poster

◆ P1-05 Shota Uehara

Title: Incorporation of Water Displacement Effect into Scoring Functions for Protein-ligand Docking

Author: Shota Uehara, Shigenori Tanaka

◆ P2-02 Ryusuke Sawada

Title: Target-based Drug Repositioning Using Large-scale Chemical-protein Interactome Data

Author: Ryusuke Sawada, Hiroaki Iwata, Yoshihiro Yamanishi

◆ P4-02 Atsuko Sato

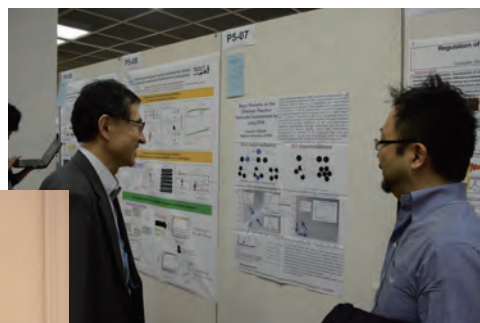
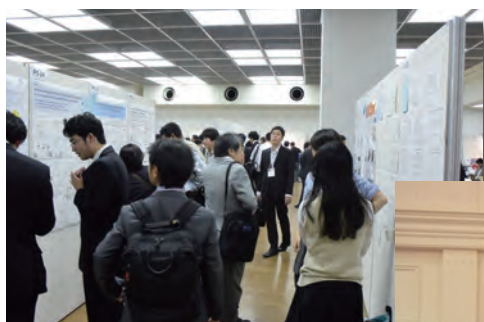
Title: The site of CYP3A4 metabolism prediction of tolterodine using MD and its application to compound design

Author: Atsuko Sato, Hitomi Yuki, Chiduru Watanabe, Jun-ichi Saito, Teruki Homma

◆ P4-07 Yuki Asako

Title: High-Performance Prediction for Estrogenic Compounds based on the Tox21 10K Compound Library

Author: Yuki Asako, Yoshihiro Uesawa



# 高精度量子化学計算による 弱い水素結合の研究

高橋 修

広島大学サステナブル・ディベロップメント実践研究センター

〒739-8526 東広島市鏡山 1-3-1

E-mail: shu@hiroshima-u.ac.jp

(論文受付日 November 5, 2015 ; 公開日 November 30, 2015)

**要旨:** 弱い非共有結合型の水素結合の1つである  $\text{CH}\cdots\pi$  相互作用は物理,化学,そして生物において重要な役割を演じている。ここでは水素結合の定義を紹介し,  $\text{CH}\cdots\pi$  水素結合の位置づけを確認する。次にいくつかの  $\text{CH}\cdots\pi$  水素結合の実験的な証拠を述べる。次に有機化学において重要な配座, 反応性, 分子認識のような問題に対して最近の研究例を紹介する。

**Abstract:**  $\text{CH}\cdots\pi$  interaction, which is one of weak non-covalent hydrogen bonds (H-bonds), plays an important role in physics, chemistry, and biology. First, definition of the H-bond is introduced, and a position of the  $\text{CH}\cdots\pi$  H-bond is confirmed. Next, several experimental evidence of the  $\text{CH}\cdots\pi$  H-bond are described. Then, consequence of the  $\text{CH}\cdots\pi$  H-bond in organic chemistry such as conformation, reaction selectivity, and molecular recognition is discussed especially from recent results.

**キーワード:**  $\text{CH}\cdots\pi$  水素結合,  $\text{CH}\cdots\text{O}$  水素結合, 高精度分子軌道計算

## 1. 弱い水素結合

### 1.1 水素結合の定義

分子は原子から構成されており,様々な種類の化学結合で結び付けられている。共有結合は,原子間に2つもしくはそれ以上の電子を共有し結び付けられることで強い結合を構成するのに対し,非共有結合は弱い,様々な化学現象に対して重要な役割を演じている[1][2]。

水素結合の定義は化学の発展とともに拡張されてきた。Paulingによると,水素結合は2つの極性原子(X,Y)の間に水素が入り込むことによって生じるクーロン相互作用もしくは双極子-双極子相互作用である。水素供与体である XH は正に分極しており,一方水素受容体である Y は孤立電子対を有し,負に分極している。

現代的な定義は Pimentel と McClellan[3]によって

与えられた。さらに最近,IUPACはその技術レポート[4]に以下のように記している。*This is an attractive interaction between a hydrogen atom from a molecule or a molecular fragment X-H in which X is more electronegative than H, and an atom or a group of atoms in the same or a different molecule, in which there is evidence of bond formation.* このレポートでは6つの水素結合の特徴が列挙されている。本解説で説明する  $\text{CH}\cdots\pi$  結合はじめ,種々の弱い水素結合ももちろんこの範疇に入る。

### 1.2 水素結合の内訳

水素結合はその強さによって分類できる。結合の性質を理解するため,エネルギー分割法が用いられてきた。古くは Hatree-Fock 近似に基づく,いわゆる“北浦-諸熊分割”[5]がある。彼らの先駆的な手法に続く形で,いくつかエネルギー分割法が提案されている。最近 symmetry adapted perturbation theory (SAPT)法[6]が広く用いられている。SAPT法による

いくつかの典型的な水素結合のエネルギー成分を表1に示す。相対的には強い水素結合では静電エネ

ルギーが支配的であるのに対し、弱い水素結合では分散力の寄与が大きい。

Table 1. Energy decomposition for various types of hydrogen bonds using SAPT method (in kcal mol<sup>-1</sup>).

Type of H-bond	example	E <sub>total</sub>	<sup>a</sup> E <sub>es</sub>	<sup>a</sup> E <sub>er</sub>	<sup>a</sup> E <sub>ind</sub>	<sup>a</sup> E <sub>disp</sub>	<sup>a</sup> E <sub>other</sub>	<sup>a</sup> E <sub>es</sub> /E <sub>total</sub>	E <sub>disp</sub> /E <sub>total</sub>
OH...O <sup>b</sup>	H <sub>2</sub> O...H <sub>2</sub> O	-4.60	-8.22	8.30	-1.38	-2.36	-0.94	1.79	0.51
OH...N <sup>b</sup>	H <sub>2</sub> O...NH <sub>3</sub>	-6.10	-11.15	11.76	-2.10	-3.05	-1.55	1.83	0.5
OH...π <sup>b</sup>	H <sub>2</sub> O...C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	-2.57	-3.82	4.96	-0.78	-2.24	-0.68	1.49	0.87
NH...O <sup>b</sup>	NH <sub>3</sub> ...H <sub>2</sub> O	-2.15	-3.81	4.14	-0.50	-1.61	-0.37	1.77	0.75
NH...N <sup>b</sup>	NH <sub>3</sub> ...NH <sub>3</sub>	-2.75	-5.14	5.84	-0.79	-2.05	-0.60	1.87	0.75
NH...π <sup>b</sup>	NH <sub>3</sub> ...C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	-1.34	-1.79	2.55	-0.23	-1.59	-0.28	1.33	1.19
CH...O <sup>b</sup>	CH <sub>4</sub> ...H <sub>2</sub> O	-0.45	-0.89	1.61	-0.10	-0.98	-0.09	2.00	2.18
CH...N <sup>b</sup>	CH <sub>4</sub> ...NH <sub>3</sub>	-0.65	-1.32	2.32	-0.30	-1.17	-0.18	2.03	1.8
CH...π <sup>b</sup>	CH <sub>4</sub> ...C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	-0.81	-0.57	1.45	-0.03	-1.58	-0.07	0.71	1.95
OH...π <sup>c</sup>	H <sub>2</sub> O...C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	-2.86	-2.94	3.78	-1.05	-3.18	--	1.03	1.11
NH...π <sup>c</sup>	NH <sub>3</sub> ...C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	-2.08	-2.05	3.40	-0.60	-3.32	--	0.98	1.60
CH...π <sup>c</sup>	CH <sub>4</sub> ...C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	-1.27	-0.86	2.23	-0.10	-2.4	-0.16	0.68	1.89
CH...π <sup>d</sup>	C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> ...C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	-2.54	-2.89	5.46	-0.55	-3.75	-0.72	1.14	1.48

<sup>a</sup> The total interaction (E<sub>total</sub>), electrostatic (E<sub>es</sub>), exchange repulsion (E<sub>er</sub>), induction (E<sub>ind</sub>), dispersion (E<sub>disp</sub>), and other effects (E<sub>other</sub>) energies, respectively.

<sup>b</sup> This work.

<sup>c</sup> Reference [7].

<sup>d</sup> Reference [8].

### 1. 3 結晶構造データベース解析

弱い水素結合の決定的な証拠を与えたのはケンブリッジの結晶構造データベース[9]解析であろう。梅沢ら[10]は上のデータベースを用いて分子内および分子間CH...π結合を検索した。すると分子内では、芳香族間とCHの間の距離がvan der Waals距離よりも短くなっているものが全体の約29%ヒットした。これは他のOH...π, NH...π結合が1.4%, 2.7%であったものと比べると圧倒的に多い。分子間では、さらに差が広がり、CH...π, OH...π, NH...πの順に75.1%, 5.1%, 9.3%であった。もちろんこれらの割合はデータベースのエントリー数が変われば変わってくると思われるが、傾向はあまり変わらないであろう。あきらかに結晶中で分子内、分子間CH...π結合は重要である。

水素結合は方向性を示す。XH...Yの3つの原子はほぼ直線になる傾向にある。CH...π結合も同様の傾向が認められる。このことは計算化学的にも分光学的にも示された[11]。CH...π結合は主には分散力であるが、方向性を有し、方向性を示さない分散力とは性格が異なる。

## 2. 弱い水素結合系に対する高精度量子化学計算

以下ここ十数年にわたり、我々のグループで行ってきた弱い水素結合系に対する量子化学計算を紹介する。

### 2.1 配座解析

配座の安定性は分子構造を決めるためのキーポイントのひとつである。*n*-ブタンはメチル基の位置によりアンチ、ゴーシユ形をとり、エネルギー的には

アンチ系の方が安定である。これは一般に2つのメチル基間の立体反発によって理解されている。しかしながら、一方のメチル基を他の官能基に置換した分子の場合は必ずしもアンチ形が安定ではない。我々は分子内  $\text{CH}\cdots\text{O}$ ,  $\text{CH}\cdots\text{N}$ ,  $\text{CH}\cdots\pi$  水素結合のモデルとして、 $\text{CH}_3\text{-Y-CH}_2\text{-X}$  分子 ( $\text{X}=\text{OH}$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CCH}$ , and  $\text{C}_6\text{H}_5$ ;  $\text{Y}=\text{O}$ ,  $\text{CH}_2$ ) に対して高精度理論計算を行った[12]。アンチ, ゴーシュ配座の自由エネルギー差を表2に示す。MP2/6-311++G(3df,3pd), G3 レベルにおいて, 全ての分子に対してゴーシュ系の方が安定である。Y=O の場合のほうが Y=CH<sub>2</sub> のときよりもエネルギーが大きくなるのは官能基間の距離が短くなり相互作用が強くなるためである。このことから, これらの分子において官能基間に引力がはたらいっていることがわかる。

Table 2. Difference in the Gibbs energy (in kcal mol<sup>-1</sup>) between the anti- and gauche conformers of  $\text{CH}_3\text{-Y-CH}_2\text{-X}$  ( $\text{X}$ : OH,  $\text{OCH}_3$ , F, Cl, CN, CCH, and  $\text{C}_6\text{H}_5$ ;  $\text{Y}=\text{O}$ ,  $\text{CH}_2$ ) at MP2/6-311++G(3df,3pd) with thermal corrections and G3 theory.

X	Y=O		Y=CH <sub>2</sub>	
	MP2	G3	MP2	G3
OH	2.35	2.20	0.04	0.06
OCH <sub>3</sub>	2.86	2.45	1.30	0.11
F	4.02	3.76	0.12	0.12
Cl	4.00	3.71	0.17	0.10
CN	1.68	1.26	0.24	0.14
CCH	0.98	0.94	0.09	0.05
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1.09 <sup>a</sup>	--	0.07 <sup>a</sup>	--

<sup>a</sup> MP2/6-311G(d,p) level of approximation.

次にもう少し大きな分子に対し,  $\text{CH}\cdots\pi$  水素結合の関係する分子内相互作用を議論する。ターゲットは  $\text{Ph-CH}_2\text{-X-R}$  と  $\text{Ph-CHMe-X-R}$  ( $\text{X}=\text{CO}$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{O}$ ,  $\text{S}$ ,  $\text{SO}$ ,  $\text{SO}_2$ ;  $\text{R}=\text{H}$ ,  $\text{Me}$ ,  $\text{Et}$ ,  $i\text{-Pr}$ ,  $t\text{-Bu}$ ) である[13][14][15][16][17]。これらの系は西尾らによって  $\text{CH}\cdots\pi$  水素結合の存在が指摘された分子でもある。当時 MM モデル計算も行われていたが, 配座のエネルギー順序までは正確に再現できなかった。われわ

れの高精度分子軌道計算により, 配座の順序まで正確に再現でき, 分子内の引力的な  $\text{CH}\cdots\pi$  水素結合がこれらの分子において支配的に作用していることがわかる。

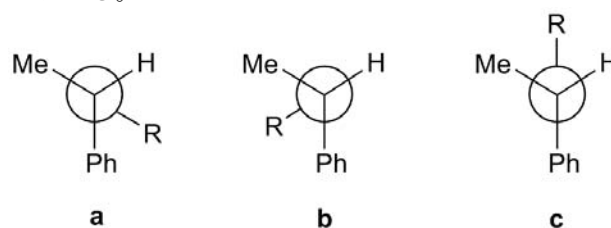


Fig.1. Stable rotamers of  $\text{Ph-CHMe-X-R}$  ( $\text{X}=\text{CO}$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{O}$ ,  $\text{S}$ ,  $\text{SO}$ ,  $\text{SO}_2$ ;  $\text{R}=\text{H}$ ,  $\text{Me}$ ,  $\text{Et}$ ,  $i\text{-Pr}$ ,  $t\text{-Bu}$ ).

$\text{CH}\cdots\pi$  水素結合は環状分子に対しても作用する。1-置換シクロヘキサンはアキシャル形よりエクソトリアル形の方が安定である。しかしイソメントン, イソカルボメントンのようなイソプロピル基を有する不飽和シクロヘキサン誘導体はアキシャルの方が安定である。この異常なふるまいは  $\text{C}=\text{O}$  の  $\pi$  軌道と  $\text{CH}$  の間の引力的な  $\text{CH}\cdots\pi$  水素結合によって理解することができる。我々は高精度分子軌道計算を行い, このことを確かめた[18]。

さらに大きな分子に対する応用例を示す。ステロイド骨格分子においてしばしば folded 配座が観測される。Burgstahler らは, レボピマリン酸は folded 配座として観測されると報告した。高精度分子軌道計算を2つの配座に対して行った結果, 予想通り folded 配座のほうが安定であった。これは 10b に位置するメチル基の中と  $\text{CH}$  と共役しているジエン環の  $sp^2$  炭素の間にはたらく引力的な  $\text{CH}\cdots\pi$  水素結合が示唆される。

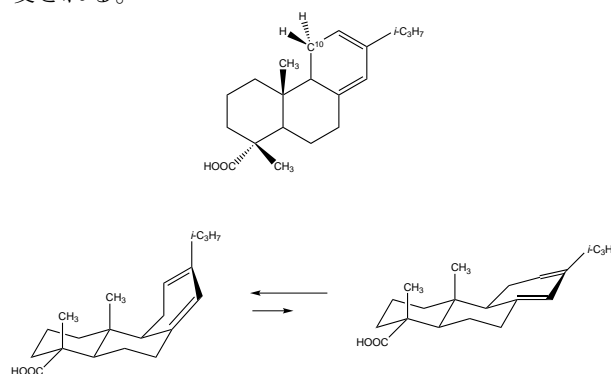


Fig.2. Folded and extended conformations of levopimaric acid.

## 2.2 アノマー効果

次に弱い水素結合の1つである  $\text{CH}\cdots n$  結合の寄与する系を紹介する。通常の立体化学とは異なり、糖のような環状化合物において、C1 位に電子吸引基がある場合、エカトリアルよりもアキシアルの方が優位になるのがアノマー効果である。この現象は炭水化物に限らず、オキサン、ジオキサンのような六員環状化合物の立体化学へ拡張される。

アノマー効果の説明のために、いくつかの説が提案されている。エドワード[19]は endocyclic 酸素の孤立電子対と pyranoside の exocyclic CO 結合の双極子の間の相互作用によって説明できるとした。また他の解釈として、軌道相互作用を基にした説明もなされている[20]。

我々はモデル分子としてオキサン、ジオキサンを用い、アキシアル-エカトリアル配座に対して理論計算を行った。結果を Table 3 に示す。全ての場合においてアキシアルの方が安定である。置換基の孤立電子対と 1,3 位にあるアキシアル水素との間の分子内  $\text{CH}\cdots n$  結合が寄与しているのではないかと解釈している。

Table 3. Difference in the Gibbs energy (in kcal mol<sup>-1</sup>)<sup>a</sup>, calculated at the MP2/6-311++G(d,p) level, between the axial and equatorial conformers of 2-substituted oxanes and 1,3-dioxanes.

X	Oxane	1,3-dioxane
OCH <sub>3</sub>	1.25	1.94
F	2.47	3.42
Cl	2.57	4.31
Br	3.08	5.45

$$^a \Delta G_{\text{eq-ax}} = G_{\text{eq}} - G_{\text{ax}}$$

## 3. 終わりに

ここ十数年にわたり、筆者らが行ってきた弱い相互作用系の理論計算の結果の一部を紹介した。この解説は以前我々のグループが執筆した総説にもっと詳しい記述がある[21][22]。興味のある方はそちらも参照いただきたい。

本論文では水素結合の定義を確認するところからはじめた。CH と  $n$  (非共有電子対)、 $\pi$  ( $\pi$ 軌道) との間には電子密度の勾配が生じるため、相互作用があることは万人が認めるところであろう。また上

の官能基間の相互作用は化学を語る上で重要であることは今までの膨大な研究成果からよく認識されていると思われる。官能基で化学を語る方がやりやすい。上で述べたように、現代では弱い相互作用も全て水素結合に含めるようだ。

化学的精度の要求される分野では、電子相関を含め構造を決め、さらに官能基間の相互作用を語る必要があることは共通認識となったと言えよう。電子相関エネルギーは一電子軌道描像では捕らえることができない。今後は一電子描像の上で描かれていた理論および解釈は問い直す必要が生じるかもしれない。

また、電子相関を入れた計算をたんぱく質のような巨大系にそのまま適用するのは現実的ではなく、また場合によっては非効率である。現代では、FMO法のような巧みな手法を用いることで相互作用を議論することができる。今後の巨大系への電子状態計算の適用により、分子デバイスの設計、生体機能発現機構の解明、新薬開発などに高精度分子軌道計算の活躍する分野が広がっていくことであろう。

## 参考文献

- [1] Scheiner, S. *Hydrogen bonding*. Oxford University Press: New York, 1997
- [2] Nishio, M.; Hirota, M.; Umezawa, Y. *The CH/ $\pi$  Interaction*, Wiley-VCH: New York, 1998
- [3] Pimentel, G. C.; McClellan, A. L. *The Hydrogen Bond*, Freeman: San Francisco, 1960
- [4] Arunan, E.; Desiraju, G. R.; Klein, R. A.; Sadlej, J.; Scheiner, S.; Alkorta, I.; Clary, D. C.; Crabtree, R. H.; Dannenberg, J. J.; Hobza, P.; Kjaergaard, H. G.; Legon, A. C.; Mennucci, B.; Nesbitt, D. J. Defining the hydrogen bond: An account (IUPAC Technical Report). *Pure Appl Chem.* **2011**, *83*, 1619. doi:10.1351/pac-rep-10-01-01
- [5] Kitaura, K.; Morokuma, K. A new energy decomposition scheme for molecular interactions within the Hartree-Fock approximation. *Int J Quantum Chem.* **1976**, *10*(2), 325-340. doi:10.1002/qua.560100211
- [6] Jeziorski, B.; Moszynski, R.; Szalewicz, K. Perturbation Theory Approach to Intermolecular Potential Energy Surfaces of van der Waals Complexes. *Chem Rev.* **1994**, *94*(7), 1887-1930. doi:10.1021/cr00031a008
- [7] Bloom, J. W. G.; Raju, R. K.; Wheeler, S. E. Physical Nature of Substituent Effects in XH/ $\pi$  Interactions. *J Chem Theory Comput.* **2012**, *8*(9), 3167-3174. doi:10.1021/ct300520n
- [8] Mishra, B. K.; Karthikeyan, S.; Ramanathan, V. Tuning the C-H $\cdots\pi$  Interaction by Different Substitutions in Benzene-Acetylene Complexes. *J Chem Theory Comput.* **2012**, doi:10.1021/ct300100h

- [9] Allen, F. The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising. *Acta Crystallographica Section B* **58** (3 Part1), **2002**, 380-388. doi:10.1107/S0108768102003890
- [10] Umezawa, Y.; Tsuboyama, S.; Takahashi, H.; Uzawa, J.; Nishio, M. CH/ $\pi$  interaction in the conformation of organic compounds. A database study. *Tetrahedron* **1999**, *55*(33), 10047-10056. doi:10.1016/S0040-4020(99)00539-6
- [11] Takahashi, O.; Kohno, Y.; Iwasaki, S.; Saito, K.; Iwaoka, M.; Tomoda, S.; Umezawa, Y.; Tsuboyama, S.; Nishio, M. Hydrogen-bond-like nature of the CH/ $\pi$  interaction as evidenced by crystallographic database analyses and ab initio molecular orbital calculations. *Bull. Chem. Soc. Japan* **2001**, *74*(12), 2421-2430. doi:10.1246/bcsj.74.2421
- [12] Takahashi, O.; Yamasaki, K.; Kohno, Y.; Ueda, K.; Suezawa, H.; Nishio, M. The origin of the generalized anomeric effect: possibility of CH/ $n$  and CH/ $\pi$  hydrogen bonds. *Carbohydr Res* **2009**, *344*(10), 1225-1229. doi:10.1016/j.carres.2009.04.011
- [13] Takahashi, O.; Yasunaga, K.; Gondoh, Y.; Kohno, Y.; Saito, K.; Nishio, M. The conformation of 2-phenylpropionaldehyde and alkyl 1-phenylethyl ketones as evidenced by ab initio calculations. Relevance of the CH/ $\pi$  and CH/O interactions in stereochemistry. *Bull Chem Soc Jpn* **2002**, *75*(8), 1777-1783. doi:10.1246/bcsj.75.1777
- [14] Takahashi, O.; Gondoh, Y.; Saito, K.; Kohno, Y.; Suezawa, H.; Yoshida, T.; Ishihara, S.; Nishio, M. The alkyl/phenyl-folded conformation of alkyl 1-phenylethyl sulfides and sulfones as evidenced by ab initio MO calculations. Implication for the 1,2-asymmetric induction. *New J Chem* **2003**, *27*(11), 1639-1643. doi: 10.1039/B303268J
- [15] Takahashi, O.; Kohno, Y.; Gondoh, Y.; Saito, K.; Nishio, M. General preference for alkyl/phenyl folded conformations. Relevance of the CH/ $\pi$  and CH/O interactions to stereochemistry as evidenced by ab initio MO calculations. *Bull Chem Soc Jpn* **2003**, *76*(2), 369-374. doi:10.1246/bcsj.76.369
- [16] Takahashi, O.; Kohno, Y.; Saito, K.; Nishio, M. Prevalence of the alkyl/phenyl-folded conformation in benzylic compounds C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>-X-R (X = O, CH<sub>2</sub>, CO, S, SO, SO<sub>2</sub>): Significance of the CH/ $\pi$  interaction as evidenced by high-level ab initio MO calculations. *Chem Eur J* **2003**, *9*(3), 756-762. doi:10.1002/chem.200390084
- [17] Takahashi, O.; Saito, K.; Kohno, Y.; Suezawa, H.; Ishihara, S.; Nishio, M. The conformation of 1-alkyl-2-phenylpropan-1-ols studied by ab initio MO calculations. Relevance of the CH/ $\pi$  and OH/ $\pi$  hydrogen bonds. *Bull Chem Soc Jpn* **2003**, *76*(11), 2167-2173. doi:10.1246/bcsj.76.2167
- [18] Takahashi, O.; Yamasaki, K.; Kohno, Y.; Kurihara, Y.; Ueda, K.; Umezawa, Y.; Suezawa, H.; Nishio, M. The conformation of alkyl cyclohexanones and terpenic ketones. Interpretation for the 'alkylketone effect' based on the CH/ $\pi$ (CO) hydrogen bond. *Tetrahedron* **2008**, *64*(10), 2433-2440. doi:10.1016/j.tet.2007.12.052
- [19] Edward, J. T. *Chem. Ind.* London, 1955, pp 1102.
- [20] Romers, C.; Altona, C; Buys H R, Havinga E. *Top. Stereochem.*, 1969; Vol.4, pp 39.
- [21] Takahashi, O.; Kohno, Y., Nishio, M. Relevance of weak hydrogen bonds in the conformation of organic compounds and bioconjugates: Evidence from recent experimental data and high-level ab initio MO calculations. *Chem Rev* **2010**, *110* 6049-6076. doi: 10.1021/cr100072x
- [22] Takahashi, O. CH... $\pi$  Interaction in Organic Molecules, in: *Noncovalent Forces*; Scheiner, S. Ed.; Springer International Publishing, 2015; pp.47-68. doi: 10.1007/978-3-319-14163-3

# CBI ジャーナル便り (3)

**CBI** Chem-Bio Informatics Journal  
Chem-Bio Informatics Society

## ◆ シミュレーションのみの論文投稿に期待

創業に於いてインシリコ科学は着実にその実績を収めておりますが、シミュレーションのみの論文は殆どないと思われまます。しかし、インシリコ科学のより一層の発展を期待して、今後 CBI ジャーナルはインシリコシミュレーションのみの論文を積極的に受理して行きたいと考えておりますので、宜しくお願い致します。今回、その先鞭として、東海大学の平山令明先生より HLA-A\*24:02 を認識する分子メカニズムに関する論文をご投稿頂いております。

## ◆ 論文分野の追加と CBI Journal Supplement Site 新設

論文の種類として、Original、Review、Communication に Opinion を加えました。また、インシリコシミュレーションで得られた PDB ファイル等のインシリコ科学で得られた結果が、関連分野で広く活用されることを目指して、CBI Journal Supplement Site を新設致しました。

>>> <http://cbi-society.info/supplement/10.1273/cbij-15-1/>

## ◆ 速報 CBI ジャーナル新掲載論文

「乳がんに対して抗ガン活性を有するペプチドが HLA-A\*24:02 を

認識する分子メカニズムに関する研究」

平山令明 (東海大学 糖鎖科学研究所)

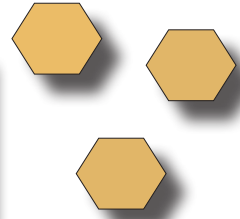
要旨: Her-2/neu を過剰発現する乳がんの治療において、トラスツズマブを用いた受動免疫治療法は大きな成功を収めてきた。しかし、耐性出現等による再発の問題が深刻な問題として起こることも分かってきた。そこで、ペプチド・ワクチンを用いる能動免疫治療法の試みがされている。これまでに何種類かの有効なペプチドが見いだされ、少なくとも E75 と GP2 という 9 量体ペプチドが治験に進んでいる。また、20 量体の CH401MAP というペプチドも乳がん・ワクチンとして使用することに期待が寄せられている。これらのペプチドの免疫活性発現において、ペプチドが HLA 分子と結合することが第一の必須段階である。次に、ペプチドが T 細胞受容体 (TCR) に提示される。しかし、これらのペプチドがどのように HLA と結合して TCR に提示されるか、その分子メカニズムはこれまで解明されていない。そこで、本研究では、日本人に最も普遍的にみられる HLA-A\*24:02 をこれらのペプチドがどのように分子認識するかをドッキング・シミュレーションにより解析した。20 量体の CH401MAP については、すべての 9 残基と HLA-A\*24:02 との相互作用を解析し、DTILWKDIF という配列を持つ 9 量体ペプチドが相互作用上重要であることを示した。本研究の結果、分子認識機構に関して二つの重要なことが明かになった。第一は、これらの 3 種類のペプチドが結合する HLA-A\*24:02 の抗原ペプチド結合溝には、これらのペプチドを認識する共通のアミノ酸残基があることである。第二は、TCR との相互作用には、これらのペプチドに共通に見られる 3 種類の類似原子団が関与していることである。これらの知見は、より治療効果の高いペプチド・ワクチンを今後分子設計する上で非常に重要な手がかりになると思われる。

CBI ジャーナルは J-STAGE にて論文を公開しています  
<https://www.jstage.jst.go.jp/browse/cbij/-char/en>

CBI ジャーナル編集委員会



# 講演会



## 今後の講演会 予定

### 第 367 回 CBI 学会講演会

「薬物動態分野における *in vitro* 実験法およびヒト動態予測のための解析法：  
実験条件の違いにより生じる予測結果の相違を理解する」

日時：2015 年 12 月 15 日（火）10:30-18:00

場所：東京大学山上会館 2 階 大会議室（東京都文京区本郷 7-3-1）

世話人：杉山 雄一、吉門 崇（理化学研究所）

### 第 368 回 CBI 学会講演会

「『京』からポスト『京』へー革新的創薬基盤の構築に向けた取り組み」

日時：2016 年 1 月 13 日（水）13:00-16:50

場所：東京大学山上会館 2 階 大会議室（東京都文京区本郷 7-3-1）

世話人：大元 和之（小野薬品工業株式会社）、石川 誠（日産化学工業株式会社）、谷村 直樹（みずほ情報総研株式会社）

### 第 369 回 CBI 学会講演会

「ゲノム医療 – 個別化医療に向けた研究の最前線 –」

日時：2016 年 2 月 5 日（金）13:10-16:45

場所：東京大学山上会館 2 階 大会議室（東京都文京区本郷 7-3-1）

世話人：松本 俊二（富士通株式会社）、谷村 隆次（東レ株式会社）、大軽 貴典（田辺三菱製薬株式会社）

### 第 370 回 CBI 学会講演会

「分子イメージングと創薬」

日時：2016 年 3 月 3 日（木）13:20-17:30

場所：東京大学山上会館 2 階 大会議室（東京都文京区本郷 7-3-1）

世話人：上村 みどり、松本 由之（帝人ファーマ株式会社）、相良 武（大鵬薬品工業株式会社）、緑川 淳（株式会社ワールドフュージョン）



# 委員会報告

## 【総会】

日時：2015 年 10 月 29 日 (木) 12:00-12:30  
 場所：タワーホール船堀 4 階 401 号室 (東京都江戸川区船堀 4-1-1)  
 参加人数：48 名  
 議題：CBI 学会の事業活動に関する報告

## 【評議員会】

日時：2015 年 10 月 29 日 (木) 12:40-13:30  
 場所：タワーホール船堀 4 階 403 号室 (東京都江戸川区船堀 4-1-1)  
 出席者 (敬称略)：田中 博 (東北大学東北メディカル・メガバンク機構 / 東京医科歯科大学)、新井 好史 (大正製薬)、石川 岳志 (長崎大学)、石田 誠一 (国立医薬品食品衛生研究所)、岡部 隆義 (東京大学)、粕谷 敦 (第一三共)、片倉 晋一 (第一三共 RD ノバーレ) 河合 隆利 (エーザイ)、小長谷 明彦 (東京工業大学) 高岡 雄司 (ダッソー・システムズ・バイオピア)、多田 幸雄 (東京工業大学) 田中 成典 (神戸大学)、本間 光貴 (理化学研究所)、水口 賢司 (医薬基盤・健康・栄養研究所) 水間 俊 (松山大学)、宮本 秀一 (崇城大学)、茂榎 薫 (順天堂大学)  
 欠席者 (敬称略)：相田 美砂子 (広島大学)、石川 智久 (NPO 法人地方再興・個別化医療支援)、磯野 克己 (かずさ DNA 研究所)、一石 英一郎 (国際医療福祉大学病院)、岡本 正宏 (九州大学)、荻島 創一 (東北大学東北メディカル・メガバンク機構)、坂田 恒昭 (塩野義製薬 / 大阪大学)、菅原 秀明 (国立遺伝学研究所)、杉山 雄一 (理化学研究所) 中馬 寛 (徳島大学)、藤 博幸 (関西学院大学)、富田 勝 (慶應義塾大学)、中井 謙太 (東京大学医科学研究所) 中田 吉郎 (群馬大学)、西沢 元仁 (日本 OTC 医薬品協会)、広野 修一 (北里大学)、福澤 薫 (日本大学)、船津 公人 (東京大学)、美宅 成樹 (豊田理化学研究所)、山内 あい子 (徳島大学)、湯田 浩太郎 (インシリコデータ)  
 議題：(1) 評議員会の位置づけについて  
 (2) 次期会長選挙について  
 資料：(1) 関西部会報告  
 ① CBI 学会の現状と課題  
 ② 施策 (案)  
 ③ 体制 (案)  
 ④ 会長選挙 (案) について



## 【創薬研究会運営委員会】

### 第 19 回創薬研究会運営委員会

日時：2015 年 9 月 8 日 (火) 10:00-12:00  
 場所：東京大学山上会館 会議室 001 (東京都文京区本郷 7-3-1)  
 出席者 (敬称略)：大元 和之 (小野薬品工業)、大軽 貴典 (田辺三菱製薬)、片倉 晋一 (第一三共 RD ノバーレ)、狩野 敦 (菱化システム)、小長谷 明彦 (東京工業大学)、相良 武 (大鵬薬品工業)、佐藤 秀行 (オープンアイ・ジャパン)、嶋根 みゆき (中外製薬)、高岡 雄司 (ダッソー・システムズ・バイオピア)、高土居 雅法 (杏林製薬)、田上 宇乃 (味の素)、多田 幸雄 (東京工業大学)、谷村 直樹 (みずほ情報総研)、谷村 隆次 (東レ)、中嶋 久士 (興和)、新美 達也 (アステラス製薬)、松本 俊二 (富士通)、松本 由之 (帝人ファーマ)、矢城 美代子 (大正製薬)、塚田 優子 (CBI 学会事務局)

欠席者(敬称略)：岡部 隆義(東京大学)、石川 誠(日産化学工業)、田中 博(東京医科歯科大学)、本間 光貴(理化学研究所)、緑川 淳(ワールドフュージョン)、水間 俊(松山大学)

議題：(1) 2015 年大会について 片倉大会実行委員長より

- ①プログラム、出展企業ブース、フォーカストセッションの大枠の説明
- ②参加登録数(9/7 現在) 150 名弱、ポスター投稿 50 件と少なめ、企業からの投稿をお願いしたい。
- ③企業からのポスター投稿をアカデミアも含めた問題共有の場として活用してほしい。
- ④市民講座のチラシについて…江戸川区後援、江戸川区公共施設の掲示及び区内医院 200 箇所に配布
- ⑤分子ロボシンポジウムチラシ説明

(2) 関西部会報告 小長谷理事

- ①年 4 回実施 10 名程度の出席
- ② AI 創薬研の立ち上げ計画有り

(3) 執行部会報告 小長谷理事

- ① 2015 年度講演会実績報告 参加者増加傾向
- ②海外からの入会者向け英文ページ見本
- ③会費はクレジット決済、講演会、ジャーナル投稿料のメリット有り

(4) 講演会企画進捗状況の報告

- ①講演会予定一覧参照

(5) グループ討議

(6) その他

- ① WebEX にて大会市民講座(10/29) を JSBi 大会(京大) に配信予定
- ②今後、講演会も WebEX にて法人企業に向けて配信(ライブのみ) を検討中

資料：(1) 関西部会報告

- (2) -1 2015 年上半期\_講演会参加者人数
- (2) -2 海外入会登録ページ
- (3) 講演会・研究会予定一覧



## 【関西部会】

### 第 7 回関西部会運営委員会

日時：2015 年 8 月 22 日(土) 13:00-15:00

場所：(財) 都市活力研究所セミナールーム(大阪市北区大深町 3-1 グランフロント大阪タワー C 7F)

出席(敬称略)：小長谷 明彦(東京工業大学)、森 浩禎(奈良先端大学)、坂田 恒昭(関西副部会長、大阪大学、塩野義製薬)、木下 誉富(大阪府立大学)、六嶋 正知(塩野義製薬)、山崎 一人(大日本住友製薬)、水口 賢司(医薬基盤・健康・栄養研究所)、志水 隆一(都市活力研究所)、田中 成典(関西部会長、神戸大学)、牛尾(書記、神戸大学)

欠席(敬称略)：石正城 敏博(大阪大学)、鶴田 宏樹(神戸大学)、奥野 恭史(京都大学)、田口 隆久(産業技術総合研究所)、森 一郎(神戸大学)、早乙女 周子(京都大学)

議題：(1) 次回(2015 年 11 月 5 日) の CBI 学会関西部会講演会について

- (2) 次々回(2016 年 4 月頃) の CBI 学会関西部会講演会について
- (3) 後の活動・CBI 学会関西部会講演会について意見交換
- (4) 次回関西運営委員会日程確認

## 【執行部会】

## 第 25 回執行部会

日時：2015 年 10 月 8 日（木） 18:15-19:45

場所：東京工業大学 田町 CIC 506 号室（東京都港区芝浦 3-3-6）

出席者（敬称略）：小長谷 明彦（東京工業大学）、片倉 晋一（第一三共 RD ノバーレ）、河合 隆利（エーザイ）、多田 幸雄（東京工業大学）、高岡 雄司（ダッソー・システムズ・バイオピア）、水間 俊（松山大学・スカイブ）、小澤 陽子（事務局）

欠席者（敬称略）：田中 博（東北メディカルメガバンク機構／東京医科歯科大学）、石川 智久（NPO 法人地方再興・個別化医療支援）、岡部 隆義（東京大学創薬機構）、田中 成典（神戸大学）、福澤 薫（日本大学）、本間 光貴（理化学研究所）

議題：(1) 2015 年大会進捗状況

(2) 次期会長について

(3) 次期創薬研究会運営委員会主査について

(4) アドバイザーについて

(5) 大会時の総会議題と資料について

(6) 大会時の評議員会議題と資料について

(7) 2016 年大会企画委員について

(8) レンタルサーバ（1台まるごと占有）の提案

(9) 2018 年大会会場予約について（報告）

資料：(1) 2015 年大会企業展申し込み状況

(2) 2015 大会ポスター投稿数と参加申し込み者数

(3) アドバイザーについて（小長谷先生案）

(4) 総会議題（案）と資料（案）

(5) 評議員会議題（案）と資料（案） <<保留>>

(6) 2016 年大会委員一覧

(7) レンタルサーバ（1台まるごと占有）の提案（小長谷先生）

(8) 2018 年大会日程と会場



## 【2016 年大会拡大実行委員会】

## 第 1 回 2016 年大会拡大実行委員会

日時：2015 年 10 月 28 日（水） 12:00-13:30

場所：タワーホール船堀 4 階 403 号室（東京都江戸川区船堀 4-1-1）

出席者（敬称略）：後藤 俊男（理化学研究所）、本間 光貴（理化学研究所）、広川 貴次（産業技術総合研究所）、横山 茂之（理化学研究所）、奥野 恭史（京都大学大学院）、相良 武（大鵬薬品工業）、田中 成典（神戸大学大学院）、岡部 隆義（東京大学）、小長谷 明彦（東京工業大学）、河合 隆利（エーザイ）、水間 俊（松山大学）、石川 智久（NPO 地方再興・個別化医療支援）、片倉 晋一（第一三共 RD ノバーレ）、小宮山 直美（事務局）、小澤 陽子（事務局）

欠席者（敬称略）：竹中 登一（(独) 医薬基盤研究所、(公財) ヒューマンサイエンス振興財団）、田中 博（東北メディカル・メガバンク機構／東京医科歯科大学）、高岡 雄司（ダッソー・システムズ・バイオピア株式会社）、多田 幸雄（東京工業大学）、福澤 薫（日本大学）

議題：(1) 各委員の自己紹介

(2) 2016 年大会の概要の説明

(3) 委員の構成

(4) 大会までのスケジュールについて

(5) スポンサー募集とポスター募集について

(6) プログラムの枠組みと部屋の使用について

(7) 講師選定に関して

資料: (1) 2016 年大会委員一覧

(2) 2016 年大会の概要 (2015 年大会予稿集より)

(3) 大会までのスケジュール

(4) 2016 年大会の仕事とスケジュール (事務局作成)

(5) タワーホール船堀 施設利用料金見積書

(6) プログラム枠 (案)

(7) 講演者候補

## 【CBI ジャーナル編集委員会】

### 2015 年第 1 回 CBI ジャーナル編集委員会

日時: 2015 年 10 月 27 日 (木) 18:15-19:45

場所: タワーホール船堀 4 階 403 号室 (東京都江戸川区船堀 4-1-1)

出席者 (敬称略): 多田 幸雄 (東京工業大学)、石川 岳志 (長崎大学)、福澤 薫 (日本大学)、河合 隆利 (エーザイ)、平山 令明 (東海大学)、広川 貴次 (産業技術総合研究所)、萩島 創一 (東北大学 東北メディカル・メガバンク機構)、茂樺 薫 (順天堂大学)、森岡 涼子 (国立環境研究所)、水間 俊 (松山大学)、石川智久 (NPO 地方再興・個別化医療支援)、石田 誠一 (国立医薬品食品衛生研究所)、粕谷 敦 (第一三共)、本間 光貴 (理化学研究所)、湯田 浩太郎 (インシリコデータ)、塚田 優子 (事務局)

欠席者 (敬称略): (敬称略、分野順): 宮本 秀一 (崇城大学)、森 寛敏 (お茶の水女子大学)、大田 雅照 (中外製薬)、片倉 晋一 (第一三共 RD ノバーレ)、高岡 雄司 (ダッソーシステムズ・バイオピア)、中馬 寛 (徳島大学)、Paul Horton (産業技術総合研究所)、一石 英一郎 (国際医療福祉大学病院)、門田 幸二 (東京大学)、小西 智一 (秋田県立大学)、田中 博 (東京医科歯科大学)、福島 敦史 (理化学研究所)、美宅 成樹 (豊田理化学研究所)、矢野 健太郎 (明治大学)、菅野 清彦 (東邦大学)、小長谷 明彦 (東京工業大学)、岡部 隆義 (東京大学)、木賀 大介 (東京工業大学)、萩谷 昌己 (東京大学)、福井 一彦 (産業技術総合研究所)、山村 雅幸 (東京工業大学)

報告事項:

- (1) 2015 年度 論文投稿の状況
- (2) 投稿料変更について
- (3) 学会ホームページの英文ページ開設について
- (4) 資料保存のためのレンタルサーバーについて

討議事項・提案事項:

- (1) 各委員の自己紹介
- (2) 投稿料の変更
- (3) ホームページ English HOME の改正
- (4) レンタルサーバーによる Supplementary Materials への対応
- (5) 論文の種類の変更
- (6) CBI ジャーナルの概要の改定
- (7) 投稿論文を増やすために
- (8) その他
- (9) 和文誌について
- (10) 次回の予定

添付資料:

- (1) 2015 年ジャーナル編集委員名簿
- (2) 2015 年度 CBI ジャーナル 論文投稿・刊行状況一覧
- (3) CBI ジャーナル編集委員会 報告、提案事項



---

## CBI 学会誌 第 3 卷 第 4 号

2015 年 11 月 30 日 発刊

制作責任：小長谷 明彦

制作：小澤 陽子 塚田 優子 高橋 まき 町田 規子

湯川 真澄 塩塚 真理 小宮山 直美

発行：CBI 学会

ISSN : 2189-7069

本著作物の著作権は著者にあり、CBI 学会は、本著作物に関する  
冊子および電子媒体による複製、配布、改変、再出版の権利を持つ。

