

情報計算化学生物学会誌

CBI 学会誌



第 6 卷第 3 号

2018 年 8 月 31 日発行

目次

(1) CBI 学会 2018 年大会のお知らせ	
フォーカストセッションのご紹介	1
(2) CBI ジャーナル便り (14)	6
(3) 講演会報告・予告	8
(4) 委員会報告	16

Annual Meeting

CBI 2018 年大会のお知らせ

創薬と育薬のレギュラトサイエンス ～ AI 創薬時代の新展開～

日時：2018 年 10 月 9 日（火）－ 11 日（木）
会場：タワーホール船堀（東京都江戸川区船堀 4-1-1）
オーガナイザー：大会長 西島 正弘（国立医薬品食品衛生研究所名誉所長）
大会実行委員長 石田 誠一（国立医薬品食品衛生研究所）
大会プログラム委員長 上村 みどり（帝人ファーマ株式会社）
大会ホームページ：<http://cbi-society.org/taikai/taikai18/index.html>

フォーカストセッションのご紹介

今年度の大会でも 18 のフォーカストセッションを企画しています。
本号では、大会中に開催されるフォーカストセッションの詳細をご紹介します。

FS-01 第 2 回 オミックスを原理的なところから考える — 「生命」と生物多様性を生み出す原理は？ —

ヒトという種内のパーソナルゲノムには多くの変異による多様性がある。また、地球上の生物種には非常に大きな多様性がある。従って、ゲノム配列の大きなバラエティは、生物の基本的性質の一つとなっている。しかし、これとは対照的に、生物は多様性を超えた《生命》という状態を保持している。つまり、ゲノム配列は、《生命》という状態の一様性と、極めて大きな多様性の両方を書き込むことができる非常に優れた情報メディアとなっているのである。フォーカストセッション「オミックスを原理的なところから考える」では、私たちは昨年全生物に共通の「生命」がゲノム配列にどう書き込まれているかについて議論した。これに対して今年のフォーカストセッションでは、私たちは生物の極めて大きな多様性を可能にする原理について議論してみたいと考えている。主な疑問は以下のとおりである。「生物進化は、生物種の出現（あるいは分岐）のときにゲノム配列に何が起きているだろうか?」、「非常に大きな多様性にもかかわらず《生命》という状態を保持するために、ゲノム配列はどのような保存則を用意しているのだろうか?」ゲノム配列に対してトップダウンアプローチで解析すれば、これらの疑問に対して回答できるということを示したいと考えている。

モデレーター：美宅 成樹（名古屋大学名誉教授）、 広川 貴次（産業技術総合研究所）
荻島 創一（東北大学 東北メディカル・メガバンク機構）

FS-02 「創薬・医療 AI」分野 口頭発表

FS-03 計算毒性学 - 基本技術編 (ケモトリックス・QSAR・メタボロミクス)

計算毒性学は多種多様な研究分野や技術から構成される典型的な複合研究となる。今回は計算毒性学の基本となる研究分野より以下の3分野を選択し、これら計算毒性学分野の基本について講演いただく。

1. ケモトリックス
2. QSAR (構造 - 活性相関)
3. メタボロミクス

以上の3分野の基本を学ぶことで、毒性学との連携や適用に役に立ててほしい。

本大会のフォーカストセッション (FS-08) では、計算毒性学の適用・応用研究に関する最新のご講演をいただく。また、計算毒性学研究会では、今後計算毒性学に関する様々な研究に関する基本を講演いただく予定である。

モデレーター：湯田 浩太郎 (株式会社インシリコデータ)、多田 幸雄 (CBI 学会)
根本 直 ((独) 産業技術総合研究所)

FS-04 第7回個別化医療研究会「抗がん剤の個別化医療のための新たな試み」

抗がん剤治療は、遺伝子情報やバイオマーカーの活用、投与量の最適化などの個別化医療により推進される。製薬企業は個別化医療の進展を踏まえた抗がん剤の開発戦略をとっている。一方、上市された抗がん剤の治療現場での薬剤効果および安全性の評価には市販後調査研究が有用である。今回は、抗がん剤治療について製薬企業および臨床の立場から議論を深める。

モデレーター：中村 光浩 (岐阜薬科大学)

FS-05 * 都合により中止になりました

FS-06 計算科学と構造生物学による神経変性疾患克服への挑戦

近年の高齢化社会において、アルツハイマー病やパーキンソン病といった神経変性疾患は重大な社会問題の一つとなっている。また、希少疾患であるクロイツフェルト・ヤコブ病は、患者数こそ少ないが、その治療法は皆無であり、大学のような公的研究機関が率先して取り組まなければならない研究対象といえる。これらの神経変性疾患の多くは、タンパク質の異常凝集によって引き起こされると考えられているが、その分子メカニズムの詳細は未解明のままであり、それ故、効果的な治療法や薬の開発が遅々として進まないのが現状である。このような異常凝集を微視的に理解するためには、構造生物学による研究が中心となるが、それに加えて、様々なモデルを用いた計算科学によるアプローチも非常に重要である。そこで本セッションでは、構造生物学および計算科学の分野から、タンパク質の異常凝集の研究を進めているお二人の先生をお呼びし、最近の研究についてご講演頂くと共に、神経変性疾患克服の可能性について議論する。

モデレーター：石川 岳志 (長崎大学)、山岸 賢司 (日本大学)

FS-07 「インシリコ創薬」分野 口頭発表

FS-08 計算毒性学 - 実践・適用編

計算毒性学が極めて多数の研究分野より構成されることより、その適用分野も様々な分野にて展開される。計算毒性学研究会は FS-03 において計算毒性学の基本研究分野についてご講演をいただいた。本フォーカストセッションでは、計算毒性学の応用 / 適用計算毒性学について 3 人の先生よりご発表をいただく。最初の講演は Mestres 博士よりプレジジョン・メディシンに関する最新の研究発表をいただく。また、二番目のご講演は法医学分野への適用事例について、坂先生が行った研究 3 事例について発表いただく。三番目のご講演は Prous 博士より、化合物の安全性に関する “safety maps” に関する詳細なご講演をいただく。

モデレーター：湯田 浩太郎 (株式会社インシリコデータ)、狩野 敦 (株式会社モルシス)
緑川 淳 (株式会社ワールドフュージョン)

FS-09 幹細胞を用いた化合物リスク情報共有化コンソーシアム scChemRISC への招待

2016 年に報告した ES 細胞を用いた高性能な化合物毒性予測の論文 * に基づいたコンソーシアムが設立され、現在、100 名超の会員を保有する団体へと発展した。本コンソーシアムでは、「速く、安く、正確な」毒性予測法の確立を目指しており、会員で 1,000 化合物の反応データベースを構築するという目標を共有している。また、本コンソーシアムは未分化幹細胞で高性能予測が可能な手法の確立に加え、細胞の標準化との三本柱で、未来的・実用的な思考に基づいた理念を掲げている。本セッションでは、様々な方面から本コンソーシアムにご貢献いただいている方々にそれぞれの立場でのご講演を依頼した。*Yamane et al. Nucleic Acids Res. 2016.

モデレーター：藤渕 航 (京都大学 iPS 細胞研究所)

FS-10 人工知能 (AI) およびビッグデータ (BD) 統合による「化学データサイエンス」
— 計算毒性学、創薬、物性評価、他への展開 (1) —

情報関連では AI、IoT、IT、そしてビッグデータとそれぞれが急速に拡大、発展し続けており、今後はさらにこの拡大傾向が続いてゆく。現在は急速に発展し続けるこれらの技術について様々な適用研究が実施され、多くの発表がなされている。本来、AI、IoT、IT、そしてビッグデータといった項目はそれぞれが深く関与しており、これらをまとめて研究することで、より高度な解析を実現することが可能となる。

最近、これらの学問分野を総合的に扱うための研究分野として「データサイエンス」分野が急速に注目を集めている。このデータサイエンスは様々な分野に適用できる汎用的な技術を基本として構成されている。化合物を扱う研究分野では多くのデータが化合物関連で占められている。従って化合物分野では「化学データサイエンス」という新たな研究分野が必要となる。

日々拡大し続ける AI、IoT、IT、そしてビッグデータを総合的に扱い、その集積効果を発揮することで、従来にはない新たな発見や展開につながる次世代型研究の実施が可能となる。本フォーカストセッションでは、現在大きなテーマとなっている AI (人工知能) に関する研究発表と一般的な事項での人工知能の基本事項等に関する発表をいただく。また、今後 AI、IoT、IT、そしてビッグデータ時代の大きな研究トレンドとなる「化学データサイエンス」に関する討論を行い、その展開型である「創薬データサイエンス」、「毒性データサイエンス」、「物性データサイエンス」等について考察する。

モデレーター：湯田 浩太郎 (株式会社インシリコデータ)、植沢 芳広 (明治薬科大学)
生島 高裕 (株式会社数理先端技術研究所)

FS-11 「分子認識と分子計算」分野 口頭発表

FS-12 *In silico* ADME-TOX / 創薬活用の現状と課題 – 製薬企業における取り組み –

創薬ターゲットの枯渇は、評価系構築の高難度化や研究開発期間の長期化による研究開発費の増大をもたらし、今や医薬品開発の生産性向上が製薬企業における喫緊の課題となっている。製薬企業のコア技術のうち、低分子化合物を医薬品に仕立て上げる創薬プロセスでは、各社とも膨大な ADME-TOX 関連のデータとナレッジを蓄積しており、近年の進歩が著しい IT 技術を活用することで、大幅な省力化と期間短縮が可能になると期待されている。

本セッションでは、製薬企業からの 4 名の演者より、各社における *in silico* ADME-TOX のプラットフォームや取り組みを紹介して頂き、その創薬活用の現状と課題を共有したい。この機会が、アカデミアや IT 企業が保有する技術との組み合わせによる、産学あるいは産産連携の起点となれば幸いである。

モデレーター：久米 俊行 (田辺三菱製薬株式会社)、松下 まゆみ (株式会社富士通九州システムズ)

FS-13 先端的計測技術

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、その計測や評価モデル系構築が鍵となる。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く。前半は高感度・高精度な生体計測に関して、後半は細胞の操作に関して、広く御討論いただきたい。

前半の 4 題は、高感度・高精度な検出について、ご発表いただく。はじめの 3 題は、生体観察のフルデジタル化の為の技術について、ご発表いただく。小関泰之先生 (東京大学) からは、誘導ラマン散乱を用いた高速ラマンイメージング法について、ご発表いただく。続いて、神谷真子先生 (東京大学) より、シグナル ON/OFF の制御が可能な蛍光プローブを用いた微小がんの検出について、ご紹介いただく。そして、取得画像のコンピューターを用いた画像処理に関して、堀崎遼一先生 (大阪大学) よりご発表をいただく。最後に、マイクロデバイスを用いた DNA のメチル化修飾の高感度・迅速検出について栗田僚二先生 (産総研) から、ご紹介いただく。

後半の 2 題は、新規の薬物動態・安全性の評価系として生体計測と連携が期待される細胞操作技術について、ご発表いただく。はじめに境慎司先生 (大阪大学) より、酵素反応を用いた細胞定着化インクを用いた 3D バイオプリンティングのご発表をいただく。続いて、福田淳二先生 (横浜国立大学) より、微細加工や電気化学反応を利用した細胞脱離技術と、立体組織構築への応用について御紹介いただく。

前半でご紹介いただく高感度・高精度な生体計測技術と、後半の細胞操作による立体組織構築との連携と、新規の薬物評価系への展開に関して広くご討論いただきたい。

モデレーター：石田 誠一 (国立医薬品食衛生研究所)、多田隈 尚史 (大阪大学蛋白質研究所)

藤田 聡史 (産業技術総合研究所)

FS-14 「バイオインフォマティクスとその医学応用」分野 口頭発表

FS-15 創薬と育薬から適薬へ

この幾年か、ICA は CBI 学会の大会時に、どちらかと言えば CBI 学会の現在よりは未来を想定した研究集会を企画するように心掛けてきた。そこで本年も、「創薬と育薬のレギュラトリエンス」という大会テーマに沿った、他の催しとは相補的な集まりを提案したいと考えている。

薬づくりに関わる環境は、それが使われる医療が Precision/Personalized Medicine を目標にするようになってきたことから、大きな変革の時代に突入している。また、その医療全体が、AI や IoT が相乗した大きな変革の波に呑み込まれている。今や、薬をめぐる研究開発においてもサービスにおいても、ゲノム解読と ICT の進歩を基盤にしたイノベーションが課題になっている。本年の CBI 学会の大会は、まさにその流れに沿うものであるが、ICA としては、そこに「医薬品の適正使用の研究の強化とそのサービスに対処できる次世代ヘルスケアで活躍できる薬剤師のイメージを探る機会」を提供したいと考えている。

ICA が想定している次世代ヘルスケアの特徴は、患者や生活者の特性と状況に応じて薬が適切に使われることに努力が払われていることだ。そこで浮上してくるのが、抗がん剤の選択で問題になるような生殖系列細胞の遺伝子変異だけでなく、体細胞の変異を検査すること、HLA 多型の判定、腸内細菌に象徴される共生細菌叢とその代謝生成物や生体のリズムによる影響など、これまで関心がもたれていても計測が難しかった「体の状態」の把握とその薬物応答への影響である。もちろん、それらのベースには、性差、年齢、食事を含む生活様式の影響がある。

臨床において薬が適切に使われるためには、今爆発的に増大している新しい知見を迅速に吸収しながら、チーム医療の中で薬の専門家として適切な助言ができる薬剤師の育成と、その働きを支える ICT を活用した知識環境の構築が必要だ。AI や IoT に象徴される ICT の先端的な技術は、急速に社会全体に浸透している。このセッションでは、それにどう対応するかを、とくに薬に関わる研究とサービスの「新しい専門家の育成が必要だ」という目標を掲げて、具体的な事例で議論する機会を提供したい。

モデレーター：神沼 二真（サイバー絆研究所）

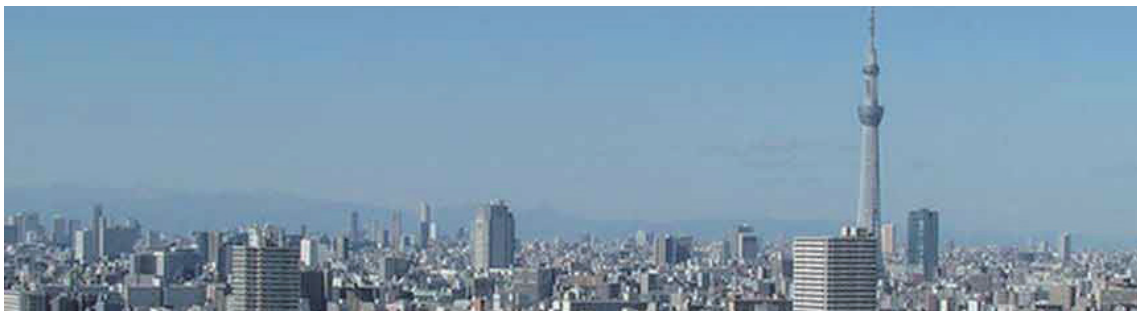
FS-16 生命の起源：その現状と展望

いま「生命の起源」研究は、20 世紀を支配した「オパーリン・ホールデン・ミラーのパラダイム」からの脱却が進み、急展開を見せている。今後 CBI 学会においても「既存の分野に属さない先進的研究」領域の一つとして「生命の起源と人工生命」に関する研究発表や学術交流を活発化させたいと考えており、そのキックオフ的な意味合いで、「生命とは何か」について深く考えておられる 3 名の先生方に「生命の起源」研究の現在の状況と将来の展望を語っていただく。

モデレーター：田中 成典（神戸大学）

FS-17 「医薬品研究と ADMET」「レギュラトリエンス」分野 口頭発表

FS-18 「上記に属さない先進的研究」分野 口頭発表



CBI ジャーナル便り (14)

◆ シミュレーションのみの論文も積極的に受理しております

CBI ジャーナルは「分子認識と分子計算」「インシリコ創薬」「バイオインフォマティクスとその医学応用」「医薬品研究と ADMET」「上記に属さない先進的研究」の分野で、Original、Review、Communication、Opinion 論文の投稿を募っております。ジャーナルへの特徴として、シミュレーションのみの論文も積極的に受理しております。新たなアイデアや問題などについてできる限り早く報告し、研究の新規性と独創性を主張するポジションペーパーとしても CBI ジャーナルをご活用下さい。

現在、CBI 学会会員の投稿基本料金は無料です。

◆ Web of Science: Emerging Sources Citation Index(ESCI) に掲載

ESCI は、地域的に重要なジャーナルや新しい注目分野のジャーナルをカバーする Web of Science Core Collection のファイルであり、Science Citation Index(SCI) の掲載基準には及ばないが、ジャーナルとして国際的な基準に達しており、かつ今後、質の向上が見込まれるジャーナルを集めたデータベースです。従って、よりグローバルな投稿を期待しています。

◆ 論文受付から掲載までの期間短縮への対応

博士論文等、早急に論文掲載を要望される場合には、CBI ジャーナル事務局までご連絡下さい。

これまでに、論文受付から掲載まで1か月で対応した事例があります。

連絡先 : editor@cbi-society.org



◆ CBI ジャーナル新掲載論文

Original

「付加的相互作用の導入が可能な散逸粒子動力学 (DPD)
シミュレーションのための軽量コード」土居英男¹、奥脇弘次¹、内藤貴充¹、齊藤天菜¹、望月祐志^{1,2*}¹立教大学理学部化学科、²東京大学生産技術研究所

私達は、散逸粒子力学 (DPD) シミュレーションのための軽量なコードを開発しました。この Fortran プログラム CAMUS には、注目すべき機能が二つほどあります。一つは、いわゆる隣接粒子リストの生成を省略することで、1 ステップ当たりの処理時間を短縮し、さらに粒子数に比例して計算コストがほぼ直線的に増加するスケール性を示す点です。もう一つは、タンパク質構造を記述するのに重要な付加的な (1-3, 1-5 の Morse 結合などの) 相互作用を容易に導入出来る点です。DPD の実例として、モデルタンパク質を使って α -helix および β -sheet の形成を示しました。現在、CAMUS は GitHub サイトで自由に入手可能となっています。

Opinion

「軌道効果神話」

西尾 元宏¹、河野 雄次²¹ CHPI 研究所、² 横浜国立大学大学院工学研究院

シクロヘキサン誘導体においては、置換基と隣接する水素原子の立体反発が少ない equatorial 配座が axial 配座より優勢である。これが通常立体化学的要請だ。ところが、環内に酸素原子を含む 6 炭糖では、 α -アノマー (axial 置換基) の方が β -アノマー (equatorial 置換基) より安定で、アノマー効果と呼ばれる。立体化学的な直感に両立せず、しかも広範に成立するこの現象は、いったいなぜ起きるのだろう。Edward が報告していらい 60 年以上になるが、原因の解明に至っていない。現在、アノマー効果の説明として主流を占めているのは、酸素上の孤立電子対と C-R 結合の反結合性軌道 (σ^*) との相互作用によるものとするものである。本稿では、この説明が成り立たないことを論証する。

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



Meeting

講演会報告・予告

第 394 回 CBI 学会 講演会

「分子ロボティクス：これまでの成果と創薬応用への可能性について」

日時：2018 年 5 月 18 日（金）13:30-17:30

場所：グランフロント大阪 ナレッジキャピタル（大阪市北区大深町 3-1）北館タワー C 9 階 VisLab OSAKA

世話人：小長谷 明彦（東京工業大学）

プログラム：

- (1) 13:30-14:10 「分子ロボティクス：これまでの成果と将来構想」
小長谷 明彦（東京工業大学）
- (2) 14:10-14:50 「RNA 分子ロボティクスの iPS 細胞への活用」
齋藤 博英（京都大学）
- (3) 14:50-15:30 「非環状型人工核酸による分子演算の拡張と核酸医薬への展開」
浅沼 浩之（名古屋大学）
- (4) 15:50-16:30 「インテリジェンス DDS キャリア・3 次元培養基材としてのインジェクタブル DNA ヒドロゲル」
葛谷 明紀（関西大学）
- (5) 16:30-17:10 「DNA オリガミを用いた反応場制御」
多田隈 尚史（大阪大学）
- (6) 17:10-17:30 総合討論



開催報告：

分子ロボティクスは、「感覚」、「知能」および「アクチュエータ」を備えたロボットを生体分子で創成することを目的としている。新学術領域研究「分子ロボティクス」(2012-2016)では、リポソームを用いたアメーバ型ロボットおよびゲルを用いたスライム型ロボットの開発に注力した。分子ロボット開発の過程において、DNA および RNA からなる分子機械を自由自在に設計する技術が開発された。本研究講演会では、世話人である小長谷（東京工業大学）による分子ロボティクス研究全体の紹介に加え、創薬との関連性が深い下記の4つの技術について講演を頂いた。

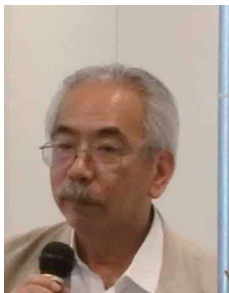
京都大学 iPS 細胞研究の齋藤博英先生より、「RNA 分子ロボティクスの iPS 細胞への活用」と題して、RNA スイッチを用いた標的細胞の選別および運命制御について紹介頂いた。マイクロ RNA に結合するアンチセンス配列を導入した合成 miRNA スイッチを用いることにより、心筋細胞、幹細胞およびインスリン産生細胞を高効率で選別できるという。

名古屋大学大学院生命分子工学専攻の浅沼浩之先生からは、「非環状型人工核酸による分子演算の拡張と核酸医薬への展開」と題して、天然の D-DNA とは二重らせんを形成しない L-DNA を用いた分子演算、微量 RNA 検出および核酸医薬への応用について話して頂いた。人工核酸 (D- α TNA, L- α TNA) とアキラルな骨格を持つ SNA) を組み合わせることにより、SNA を介してしかクロストークしない2種の完全に直交した分子演算回路を設計できるという。

関西大学化学生命工学部の葛谷明紀先生からは、「インテリジェント DDS キャリア・3次元培養基材としてのインジェクタブル DNA ヒドロゲル」と題して、Na⁺ イオンや K⁺ イオンの添加に应答して瞬時にゲル化する DNA ヒドロゲルについて話して頂いた。DNA は二重螺旋構造だけでなく、特殊条件下では、グアニン四重鎖構造や i-motif 構造と呼ばれるシトシンの繰り返し配列を用いた四重鎖構造を構成する。このような四重鎖ゲルは、DNA の配列情報を利用したインテリジェントなゾル-ゲル転移が可能で、生分解性や自己修復性を有し、ナノゲル化すれば抗がん剤デリバリーへの応用も可能という。

大阪大学蛋白質研究所の多田隈尚史先生からは、「DNA オリガミを用いた反応場制御」と題して、転写反応系を集積した転写ナノチップについて紹介頂いた。ナノスケールでは分子間の反応は分子同士の衝突頻度に依存する。DNA ナノ構造上に生化学的な反応を集積化することにより特徴的な性質を持つナノ反応場を構築できるという。

尚、本会は講師を含めて 56 名のご参加を頂き、分子ロボットという創薬分野とは大きくかけ離れた研究にも関わらず活発な質疑が交わされた。講師ならびに質疑に参加された方々に改めて御礼申し上げます。



小長谷 明彦先生



齋藤 博英先生



浅沼 浩之先生



葛谷 明紀先生



多田隈 尚史先生

第 395 回 CBI 学会 講演会

「第二回ゲノム医療－臨床応用と全ゲノム解析への前哨－」

日時：2018 年 5 月 25 日（金）13:30-17:30

場所：東京工業大学キャンパスイノベーションセンター（CIC 田町） 国際会議室（東京都港区芝浦 3-3-6）

世話人：松本 俊二（富士通株式会社）、嶋根 みゆき（中外製薬株式会社）、熊澤 啓子（帝人ファーマ株式会社）

プログラム：

- (1) 13:30-13:40 はじめに
- (2) 13:40-14:20 「全国規模のがんゲノムスクリーニングと臨床開発」
土原 一哉（国立がん研究センター先端医療開発センター）
- (3) 14:20-15:00 「製薬企業の立場からみたゲノム医療」
根東 攝（中外製薬株式会社）
- (4) 15:00-15:40 「がんゲノム医療に向けた情報改正と知識データベース」
西村 邦裕（株式会社テック）
- (5) 16:00-16:40 「未病社会におけるプレジジョン・メディシンの重要性～世界の動向と日本」
佐藤 孝明（筑波大学プレジジョン・メディシン開発研究センター）
- (6) 16:40-17:20 「クラウドコンピューティングによるゲノムビッグデータ解析」
上田 宏生（東京大学先端科学技術研究センター）
- (7) 17:20-17:30 総括

開催報告：

2018 年 5 月 25 日、東京工業大学キャンパスイノベーションセンターで開催した第 395 回 CBI 学会研究講演会について報告する。2016 年 2 月の「ゲノム医療－個別化医療に向けた研究の最前線－」に引き続きゲノム医療に関わる講演会として、最前線で活躍されている 5 名の講師の方々にご講演いただいた。土原一哉先生（国立がん研究センター）からは、分子標的薬の奏効例、承認状況、がんゲノム診断の臨床応用、SCRUM-JAPAN でのダイナミックなデータシェアリングの取り組み等現況と今後の展望について幅広くご講演いただいた。治療標的は見つかるが治験参加人数は限定的であり、適応外使用の検討等取り組むべき課題が多い状況等もご紹介いただいた。

根東攝先生（中外製薬株式会社）からは、ゲノム医療実現に向けた製薬企業の取り組みについてご講演いただいた。中外製薬で実施されている具体的なプロジェクトの例や、製薬企業がゲノム医療に取り組むにあたっての倫理面、制度面での課題、医療現場における、複数の測定方法の必要性や適切な薬剤が存在しない等の課題についてもご紹介いただいた。



土原 一哉先生



根東 攝先生



西村 邦裕先生

西村邦裕先生（株式会社デンクー）からは、情報を整理可視化しアクションにつなげるために開発されたソフトウェア「Chrovis」と現場での利用についてご講演いただいた。2018 年からは東大ゲノム医療プロジェクトの情報解析、システム部分をご担当されており、その内容もご紹介いただいた。

佐藤孝明先生（筑波大学）からは、世界の動向と日本の遅れ、オミックスと画像診断の統合解析の必要性、プレジジョン・メディシン開発センターの取り組みと今後の展望等についてご講演いただいた。次世代バイオマーカーの探索・同定に向けた課題や、非常に高額な NGS の課題への対応の他、日本人のゲノムは均質性が高く欧米の企業の需要が高いこと等をご紹介いただいた。

上田宏生先生（東京大学先端科学技術センター）からは、ゲノムビッグデータ解析を実施する上での問題点と、その解決策をふまえてがんゲノム解析のパイプラインについてご講演いただいた。ゲノムビッグデータは大量多種であり、クラウドコンピューティングの技術である分散処理、仮想化技術等を用いて、処理の高速化を進め、知識発見につながるシステム構築を検討していることについてご紹介いただいた。

105 名の参加をいただき、会場は満席の状態となり、質疑も活発に行われ、当分野への関心の高さが感じられた。ご講演いただいた先生方、ご助力いただいた皆様方に、この場をお借りして深くお礼申し上げます。



佐藤 孝明先生



上田 宏生先生

第 396 回 CBI 学会 講演会

「薬物動態領域における新しい解析ツール、クラスターニュートン法 (CNM) ; 薬物間相互作用、遺伝子多型の *in vivo* 解析およびバーチャルクリニカルスタディへの応用

日時 : 2018 年 6 月 7 日 (木) 10:30-17:30

場所 : 東京大学農学部 弥生講堂一条ホール (東京都文京区弥生 1-1-1)

世話人 : 杉山 雄一 (理化学研究所)、前田 和哉 (東京大学大学院薬学系研究科)

プログラム :

- (1) 10:30-10:40 「はじめに」
杉山 雄一 (理化学研究所)
- (2) 10:40-11:25 「薬物動態解析におけるモデルの有用性 ; とくに *in vitro* から *in vivo* への予測」
杉山 雄一 (理化学研究所杉山特別研究室)
- (3) 11:25-12:10 「クラスターニュートン法 (CNM) の紹介と最近の改良について」
青木 康憲 (Uppsala 大学)
- (4) 13:10-13:55 「多数のパラメーターを安定に求めるモデル解析の方法と応用」
樋坂 章博 (千葉大学大学院薬物研究院)
- (5) 13:55-14:40 「クラスターニュートンメソッド (CNM) による個体差要因解析を目指して :
イリノテカン全身整理学的薬物動態 (WB-PBPK) モデルへの CNM 適用の経験から」
小長谷 明彦 (東京工業大学)

- (6) 14:40-15:25 「クラスターニュートン法の仮想臨床試験 (Virtual Clinical Study) への応用」
年本 広太 (理化学研究所)
- (7) 15:45-16:30 「CNM により実現した、親化合物・代謝物の血中濃度推移の同時あてはめによる代謝
酵素基質・阻害剤の特性値の抽出」
前田 和哉 (東京大学大学院薬学研究所)
- (8) 16:30-17:30 総合討論



杉山 雄一先生



青木 康憲先生



樋坂 章博先生



小長谷 明彦先生



年本 広太先生



前田 和哉先生

開催報告：

Cluster Newton 法 (CNM) は、数理モデル上に多数の未知パラメータが存在する場合に、初期値の設定を狭く縛ることなくして、複数の解候補を網羅的に探索することができる方法論の一つである。一方で、生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルは、医薬品の体内動態・臓器分布をリアルタイムに予測する上で汎用されているが、モデル上のパラメータ数は非常に多く、かつ *in vitro* 実験や動物実験からでは推定が困難なパラメータも多いことから、多くの未知パラメータを設定せざるを得ない。このような状況下において、CNM は強力なパラメータ推定ツールになりえることが期待できる。本講演会では、CNM の基礎から PBPK モデル解析への応用に至るまでのあらゆるフェーズに関わる先生方に講演をお願いするとともに、特別講演の位置づけとして、千葉大学の樋坂先生からは、数理モデル解析において多数のパラメータを安定に求める重要性について、一般論としてのご講演をお願いした。当初、CNM という特定の方法論を軸にした講演会ということもあり、聴衆の集まり具合に若干の心配を覚えたが、杞憂にも PBPK モデル解析に興味を持つ企業からの参加が予想以上に多く、結果として 87 名の多数のご参加をいただくに至った。

最初に、本講演会のオーガナイザーの一人である杉山雄一先生 (理化学研究所) から、本講演を開催した趣旨説明も兼ねて、「クラスターニュートン法 (CNM) の薬物動態解析における有用性」というタイトルでお話いただいた。旧来薬物動態を記述するために使われていたコンパートメントモデルのレベルであれば、パラメータ数も少なく、血中濃度推移への fitting は、旧来用いられてきたアルゴリズム (Gauss-Newton 法など) で対処可能であった。しかし、各コンパートメントを実体のある臓器と結びつけて生理学的パラメータと薬物特有のパラメータに基づき全身モデルを構築する生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルや、さらに薬理活性を分子一つ一つの発現・活性のリアルタイムな変動の集積として合理的に説明する quantitative

systems pharmacology (QSP) モデルのような場合は、パラメータ数が莫大に増加し、さらに *in vitro* 実験などから計測不能・困難なパラメータも増加する。それ故、限られた臨床データを説明可能なモデルパラメータのセットを求める際には、従来法を超えた新たなパラメータ推定法が必要とされてきた。CNM は、まさにそのニーズを満たしてくれるアルゴリズムであることを紹介された。さらに多様なアプリケーションとして、薬物間相互作用を再現するための PBPK モデルパラメータの推定による肝取り込みトランスポーター OATP 類の *in vivo* K_i 値の算出や、進行中の臨床研究であるタモキシフェンに関して、CYP2D6 の薬理遺伝学に基づくテーラーメイド投与設計が、最終的ながん治療効果に及ぼす影響の事前予測への活用などについて実例を示され、改めて薬物動態・薬効の定量的評価において、今後 CNM は極めて重要なツールとなるであろうことが示された。

次に、CNM の開発者の一人である Uppsala University の青木先生からは「クラスターニュートン法 (CN 法) の紹介と最近の改良について」という演題でお話いただいた。CNM の特徴として、初期値を設定することなく、パラメータの存在範囲を設定できること、解として、旧来の fitting アルゴリズムのように初期値に依存した一つの解を得るのではなく、複数の最適パラメータセットを得ることができる点、計算速度が高速である点などを、数式を極力使わず、実際の解析事例を用いながら、平易に説明していただいた。その後、CNM の改良の一環として、これまでの CNM では、血中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC) を目的関数として、モデルパラメータセットの最適化を行い、その解集団の中からさらに血中濃度推移までもが合致するようなパラメータセットを抽出するような 2 段階の操作を行ってきたが、改良法では、短い計算時間を維持したまま、直接、実測の血中濃度推移そのものを用いて、最適なモデルパラメータセットを計算できるようになったということで、より PBPK モデル解析を簡便にするための汎用性の高いプログラムへと変貌を遂げている様が理解できた。さらには、これまでプログラム言語で直接書かれていて、なじみのない研究者にとっては使用するための障壁が高かった CNM を誰もが使えるようにするために、微分方程式を入力するだけで、簡便に CNM によるパラメータ推定が可能なソフトウェアを構築された話も実演とともに紹介され、ゆくゆくは、無償で利用希望者に配布するという計画が話された。簡便な利用方法ができたことで、今後ますます CNM が、PBPK モデル解析のスタンダードなパラメータ推定手法として確立する近道ができたと考えられる。

次に、ゲストスピーカーとして、CNM の直接のユーザーではないが、自身も薬物動態解析用統合ソフトウェアである Napp を開発され、他にも複雑な数理モデルの解析手法を数多く提案されてきた千葉大学の樋坂先生に「多数のパラメーターを安定に求めるモデル解析の方法と応用」というタイトルでお話いただいた。ベイズ統計学に基づいた確率分布サンプリングアルゴリズムであるマルコフ連鎖モンテカルロ法 (MCMC) を用いることにより、薬物動態各パラメータを単一の値ではなく確率分布としてとらえ、取り得る値の範囲および信頼区間を推定することができる。MCMC は非線形最小二乗法とは完全に独立したアルゴリズムであること、計算が比較的高速であること、誤差情報を柔軟に組み込むことができることを説明いただいた。また、各薬物の主要な消失メカニズム別にみる日本人と欧米人のクリアランスの人種差解析といった解析事例を用いながら、MCMC を用いた薬物動態解析の有用性を説明いただいた。最後に将来展望として、MCMC のようなベイズ統計学と CNM との方法論の比較の可能性および双方の特徴を効果的に使用方法を模索すべきであるとのこと提案をいただいた。



さらに、CNM の開発者の一人であり、もともと我々との直接の共同研究者である東京工業大学の小長谷先生からは、「クラスターニュートンメソッド (CNM) による個体差要因解析を目指して：イリノテカン全身生理学的薬物動態 (WB-PBPK) モデルへの CNM 適用の経験から」と題してお話しいただいた。CNM を開発する以前は、カーネル法を用いて (サポートベクトルマシンおよび kernel PLS) 仮想集団を発生させ、それらのパラメータから得られた観測値に基づいて漸近的に仮想集団を実観測値に近づける方法を模索していたが、薬物動態モデルでは未知パラメータが多く、またパラメータ間の相関が強いため効率が非常に悪かった。CNM はこの問題を定式化することにより解探索時間の飛躍的な向上を達成したことを紹介いただいた。また、実際の薬物動態モデルへ CNM を適用するに当たり、 ΔS という係数の導入や制約条件の追加といった調整の必要性についても説明いただいた。また、CNM のソースコードは公開されており、誰でも自由に改変して使うことができるのでより多くの研究者に利用して頂きたいとのご提案をいただいた。

次に、薬物動態解析に CNM を応用する立場から、東京大学の前田が「CNM により実現した、親化合物・代謝物の血中濃度推移の同時あてはめによる代謝酵素基質・阻害薬の特性値の抽出」というタイトルで解析事例を話した。元来、代謝酵素を介した相互作用の強度を決定づけるパラメータとしては、基質における特定の代謝酵素の相対的な寄与率 (f_m) と、阻害薬の特定の代謝酵素に対する阻害定数 (K_i) の 2 つが挙げられる。一方、親化合物の血中濃度推移の情報からだけでは、 f_m , K_i の同時推定は不可能であり、複数の解セットが存在する。そこで、一般的に、特定の代謝物の生成は、1 つもしくは比較的少数の CYP 分子種によっておこることが多い性質を利用して、親化合物と代謝物両方の血中濃度推移データに基づき、 f_m , K_i を臨床データより同時推定を試みた。但し、代謝物の血中濃度を規定する薬物動態パラメータはほとんど報告がないことから、未知パラメータが極めて多くなり、旧来法による fitting は不可能であった。CNM を導入することにより、数多くの未知パラメータを残したまま、仮説を極力置くことなく PBPK モデル解析を行うことができた。その結果として、代謝物の血中濃度推移のデータも解析に用いた方が、 f_m , K_i ともより狭い範囲で解候補となるパラメータを得ることができることを明らかにした。これは、まさに CNM の利点である未知パラメータを大量に残したままの解析ができるポイントを最大限生かした研究であるといえる。

さらに別の事例として、理化学研究所の年本先生は、「クラスターニュートン法の仮想臨床試験 (Virtual Clinical Study) への応用」と題して講演を行った。VCS は、コンピューター上で、各パラメータの母集団分布に従うようにピックアップしたパラメータで構成される仮想的な患者 (virtual person) 集団を多数創出したのちに、virtual person 個々で PBPK モデル解析を行うことにより、最終的には一定の集団中における薬物動態プロファイルをの平均値及びばらつきの程度を推定する方法論である。臨床試験を介することなく、被験者全体の様子をとりえることができることから、事前に臨床試験結果を予測しつつ、最適な臨床試験デザインへと提案できるようなメリットが考えうる。ここでは、主に抗がん剤であるイリノテカンの体内動態の集団としてのばらつき、および代謝酵素・トランスポーターの遺伝子多型と過去の実臨床試験で関連付けられた副作用の生起確率を関連付ける PBPK モデル解析を CNM を用いることで行った研究についてメインに講演された。イリノテカンは、薬効発現に必要な活性代謝物 SN-38 の生成を伴い、さらに代謝物も SN-38 glucuronide, NPC, APC など多岐にわたる。これら親化合物・活性代謝物及び不活性代謝物の挙動を一挙に数理モデル化すると、分子種ごとに PBPK モデルが成立することから、莫大なモデルパラメータ数となる。特に代謝物については、薬物動態パラメータに関する情報が著しく乏しいことから、CNM の手を借りてパラメータ推定を実施した。さ



らに、完成した PBPK モデルによる VCS の手法により、UGT1A1 や OATP1B1, MRP2 など多岐にわたる代謝酵素・取り込み / 排出トランスポーターの遺伝子多型による活性代謝物の血中・臓器中濃度及び副作用との関連性について検討し、過去の臨床での実報告とある程度合致するような結果を得ることができた。このように臨床試験を実施する前から、コンピューター上で仮想的に臨床試験を様々なシナリオに基づき動かしてみるにより、最終的には、どのような患者群をリクルートし、どのような投与设计で投与すれば薬効を最大化し、副作用を最小化できるかについて、あらかじめ答えを持ったうえで臨床試験のデザインの最適化に寄与することができることから、今後、臨床試験の最適化手法としての VCS を支える CNM の有用性が示されたものと考えられる。

全講演の後には、総合討論が設けられ、特に、CNM がパラメータ間の相関関係についても一定の知見を得られる性質を利用して、今後、PBPK モデル解析の際に、関連する複数のパラメータ間の関係を縮約することができる、より簡便に PBPK モデル解析を少ないパラメータで実施できる可能性についても議論された。また、ソフトウェアとして無償配布する際に、正しい使い方を講習会を通じて教授したうえで利用してもらおうようなスキームが提案され、早速 8 月 27 日に「CNM 講習会」が CBI 学会ワークショップの位置づけで開催されることがすでに決まっている。CNM を用いた PBPK モデル解析に興味がある研究者には、是非、直接触ってもらって、本方法論の強力な部分を感じ取ってもらえれば幸いである。

今後の講演会 予定

第 398 回 CBI 学会講演会

「Beyond the pill」

日時：2018 年 9 月 28 日（金）13:00-17:00

場所：グランフロント大阪ナレッジキャピタル 北館タワー C 7 階 大阪イノベーションハブ

世話人：坂田 恒昭（大阪大学 / 塩野義製薬株式会社）、山崎 一人（大日本住友製薬株式会社）

六嶋 正和（塩野義製薬株式会社）

講師：西川 伸一（京都大学）、田中 謙一（内閣官房 健康・医療戦略室）、堂田 丈明（名古屋大学）

青島 健（エーザイ株式会社）、佐藤 孝明（島津製作所）、高野 誠大（AWAKENS）

第 399 回 CBI 学会講演会

「RNA を標的とした低分子創薬研究」

日時：2018 年 11 月 14 日（水）13:30-17:30

場所：東京工業大学キャンパスイノベーションセンター（CIC 田町）1 階 国際会議室

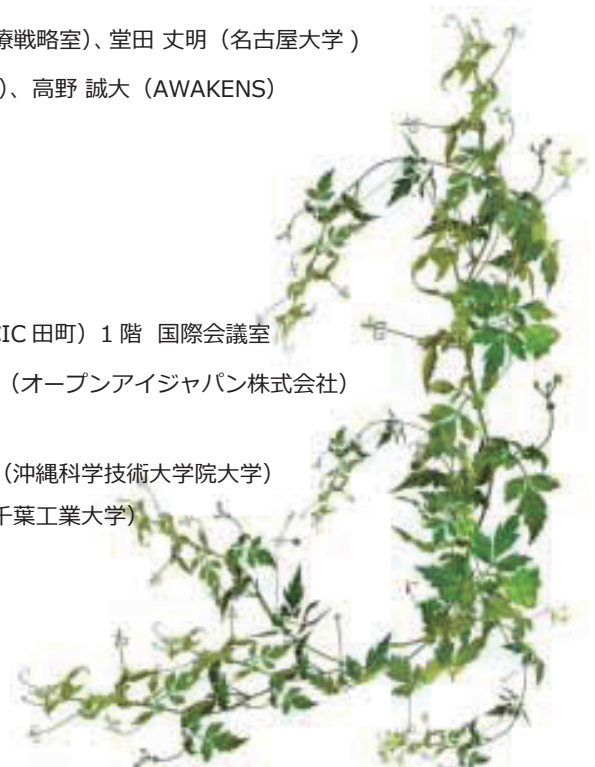
世話人：前野 恭一（アステラス製薬株式会社）、近田 千春（オープンアイジャパン株式会社）

高土居 雅法（杏林製薬株式会社）

講師：萩原 正敏（京都大学大学院医学研究科）、横林 洋平（沖縄科学技術大学院大学）

中谷 和彦（大阪大学産業科学研究所）、河合 剛太（千葉工業大学）

中村 慎吾（株式会社 Veritas In Silico）



Committee

委員会報告

【執行部会】

第 40 回執行部会

日時：平成 30 年 5 月 30 日 (水) 18:00 – 19:45

場所：AP 西新宿 J + K 会議室 (東京都新宿区西新宿 7-2-4 新宿喜楓ビル 4F)

出席者 (敬称略)：片倉 晋一 (第一三共 RD ノバーレ)、石田 誠一 (国立医薬品食品衛生研究所)、池田 和由 (慶應義塾大学)、岡部 隆義 (東京大学創薬機構)、小長谷 明彦 (東京工業大学)、相良 武 (大鵬薬品工業)、多田 幸雄 (CBI 学会事務局)、田中 成典 (神戸大学 skype)、中嶋 久士 (興和)、茂榎 薫 (順天堂大学)、小澤 陽子 (事務局)、塩塚 真理 (事務局)

欠席者 (敬称略)：石川 智久 (NPO 法人地方再興・個別化医療支援)、上村 みどり (帝人ファーマ)、河合 隆利 (エーザイ)、高岡 雄司 (ダッソー・システムズ・バイオピア)、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) 水間 俊 (帝京平成大学)、広川 貴次 (産業技術総合研究所)、福澤 薫 (星薬科大学)、本間 光貴 (理化学研究所)

議事：

(1) 報告事項

- 1) 研究推進委員会委員決定について
- 2) 第 10 回国際ペプチドシンポジウム (10th IPS) 第 55 回ペプチド討論会の協賛承認について
- 3) 経産省委託研究の毒性予測プロジェクト「AI-SHIPS」シンポジウム後援承諾について
- 4) バイオインフォマティクス技術者認定試験の協賛を承諾
- 5) 2018 年大会について
- 6) CBI 講演会関連資料の変更について

(2) 討議事項

- 1) HP 追加事項検討
・「関連の研究集会」「共催・協賛・後援の詳細と申請方法について」
- 2) 若手の会について
- 3) 2018 年大会の進捗状況確認
- 4) 2019 年大会プログラム委員長について
- 5) Editorial Manager 論文投稿システムの進捗状況
- 6) 研究開発調査部門設置に関して
- 7) 来年度の市民講座の継続について
- 8) 12、1 月の関西講演会と大会の講師について

資料:

- 1) 第 10 回国際ペプチドシンポジウム (10th IPS) / 第 55 回ペプチド討論会の概要
- 2) 経産省委託研究の毒性予測プロジェクト「AI-SHIPS」シンポジウム企画書 (案)
- 3) H30 バイオインフォマティクス技術者認定試験実施要項 (案)
- 4) CBI 講演会講師依頼状・回答用紙 ひな形修正版
- 5) HP キャプチャー (トップページ、他の関連集会)
- 6) CBI 若手の会の活動方針
- 7) 2018 年大会収支計画書と収入見込み
- 8) Editorial Manager 論文投稿システム運用開始までのスケジュール

第 41 回執行部会

日時:平成 30 年 6 月 28 日 (木) 18:00 – 20:00

場所: A P 西新宿 F 会議室 (東京都新宿区西新宿 7-2-4 新宿喜楓ビル 5F)

出席者 (敬称略): 片倉 晋一 (第一三共 RD ノバーレ)、池田 和由 (慶應義塾大学)、石田 誠一 (国立医薬品食品衛生研究所)、岡部 隆義 (東京大学創薬機構)、河合 隆利 (エーザイ)、小長谷 明彦 (東京工業大学)、多田 幸雄 (CBI 学会)、中嶋 久士 (興和)、広川 貴次 (産業技術総合研究所)、本間 光貴 (理化学研究所)、水間 俊 (帝京平成大学)、茂榎 薫 (順天堂大学)、小澤 陽子 (事務局)、塩塚 真理 (事務局)

欠席者 (敬称略): 相良 武 (大鵬薬品工業)、石川 智久 (NPO 法人地方再興・個別化医療支援)、上村 みどり (帝人ファーマ)、高岡 雄司 (ダッソー・システムズ・バイオピア)、田中 成典 (神戸大学)、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)、福澤 薫 (星薬科大学)

議事:

(1) 報告事項

- 1) 2019 年大会プログラム委員長と企画委員について
- 2) 2018 年大会プログラム委員 (口頭発表担当) について
- 3) JASIS2018 ライフサイエンスイノベーションゾーン (9/5-9/7) 出展について
- 4) 2018 年大会のチラシ配布について
- 5) 8/27 ワークショップ「クラスターニュートン法講習会」開催決定
- 6) 神戸大学遠隔インタラクティブ講義「計算生命科学の基礎 V」企画協力名義使用承諾について

(2) 討議事項:

- 1) 法人会員約款改定について (退会届提出時期の記載)
- 2) 若手の会 (今後の活動、HP)
- 3) HP 記載について (よくある質問、問い合わせフォームの掲載)
- 4) 2018 年大会進捗状況の確認
- 5) Editorial Manager 論文投稿システムの進捗状況

資料:

- 1) 2019 年大会拡大実行委員名簿
- 2) 8/27 ワークショップ「クラスターニュートン法講習会」プログラム
- 3) 法人会員約款
- 4) HP 案 (若手の会)

- 5) HP 案 (よくある質問、問い合わせフォームの掲載について)
- 6) 2018 年大会収支計画書と収入見込み
- 7) 予稿集要旨テンプレート案
- 8) 2017 予稿集目次
- 9) 英国大使館 EBI セミナー (7 月 25 日開催) のお知らせ

第 42 回執行部会

日時 平成 30 年 7 月 26 日 (木) 18:00 – 19:35

場所 AP 西新宿 J+K 会議室 (東京都新宿区西新宿 7-2-4 新宿喜楓ビル 4F)

出席者 (敬称略) : 片倉 晋一 (第一三共 RD ノバーレ)、石田 誠一 (国立医薬品食品衛生研究所)、岡部 隆義 (東京大学創薬機構)、上村 みどり (帝人ファーマ)、河合 隆利 (エーザイ)、小長谷 明彦 (東京工業大学)、多田 幸雄 (CBI 学会)、高岡 雄司 (ダッソーシステムズバイオピア)、中嶋 久士 (興和) 福澤 薫 (星薬科大学)、本間 光貴 (理化学研究所 skype)、小澤 陽子 (事務局)、塩塚 真理 (事務局)

欠席者 (敬称略) : 相良 武 (大鵬薬品工業)、池田 和由 (慶應義塾大学)、石川 智久 (NPO 法人地方再興・個別化医療支援)、田中 成典 (神戸大学)、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)、広川 貴次 (産業技術総合研究所)、水間 俊 (帝京平成大学)、茂櫛 薫 (順天堂大学)

議題:

報告事項

- 1) ホームページについて
 - ・「よくある質問」を掲載
 - ・若手の会のページ立ち上げ

討議事項

- 1) 大会規則の策定
- 2) 2018 年大会について
- 3) Editorial Manager 論文投稿システムの進捗状況
 - ・プライベートポリシーの掲載について
- 4) 人材募集の掲載について
- 5) 常時 SSL 化のサイト認証取得について提案

資料:

- 1) HP キャプチャー図
- 2) 大会規則案
- 3) 出展状況
- 4) 2018 予稿集目次 (案)
- 5) 2018 予稿集表紙
- 6) メイン会場座長一覧
- 7) 今後の配信予定 (大会関連)
- 8) 人材募集の掲載について
- 9) EM プライバシーポリシーの表記案

【関西部会】

第 17 回関西部会運営委員会

2018 年 5 月 18 日 (金) 10:30-12:00

グランフロント大阪 都市活研セミナールーム (ナレッジキャピタル 北館タワー C 7 階)

出席者 (敬称略) : 小長谷 明彦 (東京工業大学)、坂田 恒昭 (関西副部会長 / 大阪大学 / 塩野義製薬)、市川 治 (大日本住友製薬)、植松 直也 (大塚製薬)、木下 誉富 (大阪府立大学)、志水 隆一 (都市活力研究所)、鶴田 宏樹 (神戸大学)、中嶋 久土 (興和)、藤淵 航 (京都大学)、森 浩禎 (奈良先端大学)、山崎 一人 (大日本住友製薬)、六嶋 正知 (塩野義製薬)、牛尾 律子 (CBI 事務局)

欠席者 (敬称略) : 田中 成典 (関西部会長 / 神戸大学)、岡田 随象 (大阪大学)、奥野 恭史 (京都大学)、田口 隆久 (情報通信研究機構)、水口 賢司 (医薬基盤研)、森 一郎 (神戸大学)

議事

- 1) 2018 年 5 月 18 日 (金) CBI 学会関西部会講演会について
- 2) 2018 年 9 月 28 日 (金) CBI 学会関西部会講演会について
- 3) 2018 年 12 月 or 2019 年 1 月 CBI 学会関西部会講演会について
- 4) 今後の方針等



CBI 学会誌 第 6 卷 第 3 号

2018 年 8 月 31 日 発刊

制作責任：小長谷 明彦

制作：塚田 優子 小澤 陽子 小宮山 直美 藤田 真澄

塩塚 真理 高橋 まき 牛尾 律子

発行：CBI 学会

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

