

CBI学会誌



第8巻第1号

2020年3月1日発行

邂逅：メンターとの出会い

平山 令明

東海大学・先進生命科学研究所

抗がん剤の研究開発に参加できるという世間知らずの思い込みで、私は博士課程を中退して、企業の研究所に入りました。抗がん剤開発だけが仕事だったわけではありませんが、幸いにも、在職中に複数の抗がん剤の開発研究に参加することもできました。45年前の1975年です。全ての企業の研究所が当時そうだったのかどうか分かりませんが、少なくとも私のいた職場にはとても自由な雰囲気がありました。それだけでなく、感染症やがんを治す薬を作りたいという「志」のようなものを感じることができました。

まだ新入社員だった時、ある会社からの導入品の話が伝わって来ました。評価すると、がんには全然効かないが、同時に毒性もほとんどなく、何となく食欲が増進するのではないかと、というデータが出ました。その時、本社のある人が、「どうせ余命のない人に投与するのだから、効かなくても害がなければ売れるかも知れない」と言い出しました。これに一人の主任研究員が烈火のごとく怒り、結局その導入は流れました。人伝にこの話を聞いた時、私は良い会社に入社できたと改めて思いました。その後、その物質は別の会社が導入し、傾きかけていた業績を上げることに貢献しました。その時分には、私も直に本社の人達の声を聴くことができるような立場になっていました。「折角儲かる話だったのに、X君が余計なことを言ったので残念なことをした」という言葉に対して、私は「がんを消滅させない物質は抗がん剤とは呼べないのではないですか」と反発しました。私より大分年上の開発担当者が露骨に嫌な顔をしたのを今でも覚えています。

件の主任研究員が私の生意気な言動の噂を聞いたかどうか知りませんが、その後の研究所生活ではこの主任研究員から何かと建設的な助言を頂きました。また、私にとっては研究者の目標であり続けました。彼には「志」だけでなく、「誠」を感じ、ある意味で心酔してしまったと言えるかも知れません。大学の先生方が、冷徹に（無機的に）研究をしている姿は私にとって余り馴染めなかったもので、彼の時に激情的とも言える対象に対する熱意と妥協を許さない頑固さは私には非常に新鮮でした。これが研究者の姿ではないかとも思いました。私は生物系でなかったので質問すると、いつでも簡潔で、かつ十分理解できる答えが返って来るとも驚異でした。その言葉の背景について聞いたことはありませんが、彼から何度も聞かされた「僕達は医師ではないが、患者を助けるために仕事をしている意味では同じである」という言葉は忘れることができません。

暫く前から、大学ではよく「メンター」という言葉が使われるようになってきました。「メンターを養成する」という怪しげな表現もよく使われています。私は、本当に幸いなことに、正に「メンター」に遭遇することができました。今では「志」と「誠」は古色蒼然とした精神性と思われるかも知れませんが、両者とも研究者にとってとても大切なことであり、これらが具わっている研究者こそが「メンター」であると私は思っています。

目次

(1) 巻頭言 「邂逅：メンターとの出会い」	
平山 令明（東海大学・先進生命科学研究所）……………	1
(2) ミニ特集 「分子ロボット倫理：分子ロボット研究開発における ELSI の実践と課題」	
小長谷 明彦（東京工業大学・情報理工学院・名誉教授）……………	3
(3) シリーズ 医薬品誕生秘話「ドネベジル（アリセプト®）」	
飯村 洋一（エーザイ株式会社）……………	21
(4) Commentary（コメンタリー）	
「偶然性と必然性の不思議」（CBI 学会誌 2019 年第 7 巻 3 号巻頭言）について	
美宅 成樹（名古屋大学名誉教授）……………	38
(5) 紹介「2019 中日先進医療と新薬サミット及び成果実業化大会に見る	
四川省の中日協力の方向性 - 医療のシリコンバレーを目指す成都」	
劉 苗苗（（公財）神戸医療産業都市機構医療イノベーション推進センター）……………	42
(6) ホットトピックス	
「Microphysiological System（MPS）は薬物動態予測シミュレータになり得るか？	
- MPS を取り巻く最近の動向 -」	
石田 誠一（国立医薬品食品衛生研究所 薬理部）……………	52
(7) 会員だより「宇宙のビッグバンから学ぶ健康増進」	
石川 智久（NPO 法人地方再興・個別化医療支援）……………	54
(8) ソフトの動向……………	61
(9) 講演会報告・予告……………	62
(10) 研究会報告—第 3 回若手の会講演会……………	70
(11) 委員会報告……………	71
(12) 編集後記……………	74

/// ミニ特集 ///

分子ロボット倫理:分子ロボット研究開発における ELSI の実践と課題

小長谷 明彦

東京工業大学・情報理工学院・名誉教授

1. はじめに

分子ロボットは、生物と同様に、リン脂質、DNA、蛋白質などの生体分子の自己組織化により構成され、「感覚」と「知能」を備え、ATP などの化学エネルギーを用いて自律的に動作する人工物である [1-4]。2012 年度には、新学術領域研究「分子ロボティクス」(領域代表萩谷昌己・東京大学) が立ち上がり、感覚班、知能班、アメーバ班、スライム班という研究計画班と公募班と合わせて延べ 75 名の研究者が参画し、分子ロボティクスの基礎研究を推進した[5,6]。その後、2016 年度からは分子人工筋肉プロジェクト[7]、2017 年度からは分子人工膝島細胞プロジェクト[8]が立ち上がり、工学分野および医薬学分野への応用研究が始まった。また、分子ロボットの応用研究の開始と並行して、2016 年より分子ロボット倫理プロジェクト[9,10]が始まり、分子ロボットの社会的受容や医薬品研究ガイドライン策定を目的とした分子ロボット倫理の実践が分子ロボット研究コミュニティにおいてなされてきた[11]。

分子ロボット倫理は新学術領域研究「分子ロボティクス」を推進していく上で、常に気がかりな問題の一つであった。その理由として以下の 3 点があげられる。一つ目は、分子ロボット研究コミュニティにおいて、倫理・法律・社会的課題 (Ethical, Legal and Social Issues; ELSI) に対する配慮が全くと言ってよいほどなかったことである。分子ロボットと合成生物学は学術的には極めて近いが、ELSI に対する配慮は大きく違っていた。その理由の一つとして、合成生物学研究者は合成 DNA を細胞に組み込むために遺伝子組換え技術に対する倫理審査が必須なのに対し、分子ロボット研究者は合成 DNA を分子ロボットの部品として使うだけなので、特に倫理審査を必要としないことがあげられる。二つ目は、分子ロボットを実社会に役立てるという意識が全般的に低かったことである。新学術領域研究では、分子ロボットみたいな人工物を本当に「創れるのか、創れないか」という基礎研究の立場での研究課題が問題視されていた。そのため、分子ロボットを用いて実世界の問題を解くことへの関心は全般的に低く、技術的にも次期早々と考えられていた。このため、主たる応用分野として医薬分野を掲げているにも関わらず、「医薬品応用ガイドライン」の策定など応用展開に向けたアクションは何もとられていなかった。三つ目は、分子ロボットという技術が社会にほとんど認知されていなかったことである。この問題は現在も続いており、新学術領域研究「分子ロボティクス」が事後評価で 3 領域にしか与えられなかった A+ を獲得し、これまでに多数の論文が有名論文誌に掲載され、新聞で何回も報道されているにも関わらず、社会的にはほとんど知られていないというのが実情である。このため、分子ロボットが社会に認知され、受容されるために何をすべきかという点を明らかにする必要があった。

本稿の構成は以下のとおりである。はじめに、2 節において、分子ロボット技術をアメーバ型分子ロボット、分子人工筋肉ならびに分子人工臍島細胞を中心に紹介する。次に 3 節で、ELSI を分子ロボットコミュニティに浸透させるためにこれまで行ってきた取り組みを時系列的にまとめる。そして、4 節では、分子ロボットの医薬応用に向けたガイドラインの策定の取り組みについて、5 節では、分子ロボット研究者に ELSI を浸透させるために実施した取り組みについて紹介する。最後に、6 節で、分子ロボット倫理の今後の課題と取り組みについて述べる。

2. 分子ロボット技術と応用への取り組み

分子ロボットの研究は 2000 年から DNA オリガミや DNA 計算などの DNA ナノ技術を中心に開始されたが、2012 年に新学術領域「分子ロボティクス」が始まってから、化学、生物学、物理学、機械工学、情報学にまたがる先端的境界領域研究が本格化した。また、後継プロジェクトとして、2016 年に化学エネルギー ATP で駆動するアクチュエータを目指した分子人工筋肉プロジェクトが、2017 年には臍島移植の代替を目指した分子人工臍島細胞プロジェクトが始まった。以下、成果の概要について紹介する。

2. 1 新学術領域研究「分子ロボティクス」

新学術領域研究「分子ロボティクス」(2012-2016)は、生体分子を用いて生物のように動く分子ロボットを作ることを目指していた。生体分子を用いたロボットとしては、すでに 2000 年代に、DNA スパイダー[12]のように DNA で構成された DNA ロボットが開発されていた。しかしながら、このような DNA ロボットは外界に対してむき出しであり、受動的にしか動いていなかった。新学術領域研究では、能動的に動作する分子ロボットを実現するために、膜で外界から遮断された内部状態を持つ「アメーバ型分子ロボット」とゲルで構成された「スライム型分子ロボット」が開発目標として掲げられ、それぞれ、アメーバ班、スライム班が担当した[5]。また、分子ロボットの要素技術の開発のために、外界からの情報を獲得する分子センサーデバイスを研究する「感覚班」と得られた情報を判断して行動につなげる分子回路を研究する「知能班」が組織された。以下、アメーバ班で開発された、3つのアメーバ型分子ロボットと DNA 修飾された微小管から構成される群ロボットを紹介する。

野村慎一郎(東北大学)らは、バクテリアサイズの巨大リポソーム(人工細胞膜)の中に、リポソームの変形動作の駆動力となる微小管と分子モータを備え、変形動作の有無を光制御するスイッチを備えたアメーバ型分子ロボットを開発した[13]。東北大学のアメーバ型分子ロボットの特徴は、DNA 計算などの DNA ナノ技術を積極的に採用したことにあつた。このアメーバ型分子ロボットの開発は新学術領域研究終了後も継続されており、「感覚」と「知能」を備えた分子ロボットを具現化するために、DNA オリガミ技術を用いた分子センサーの導入[14]や、DNA 計算を用いたシグナル増殖機構などの研究が精力的に続けられている[15]。

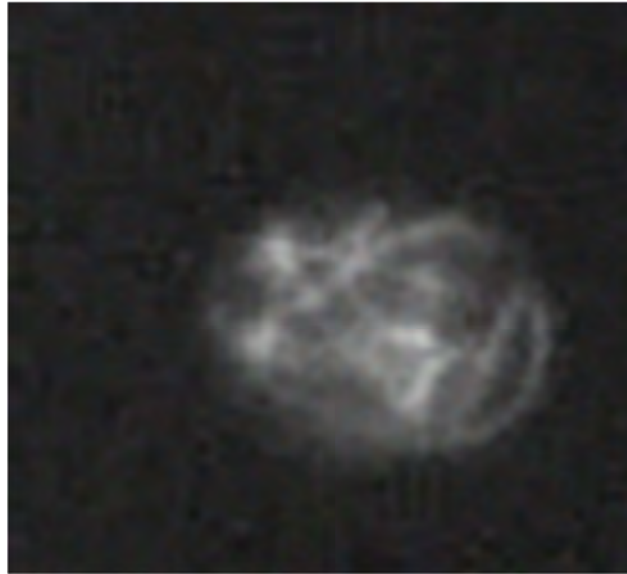


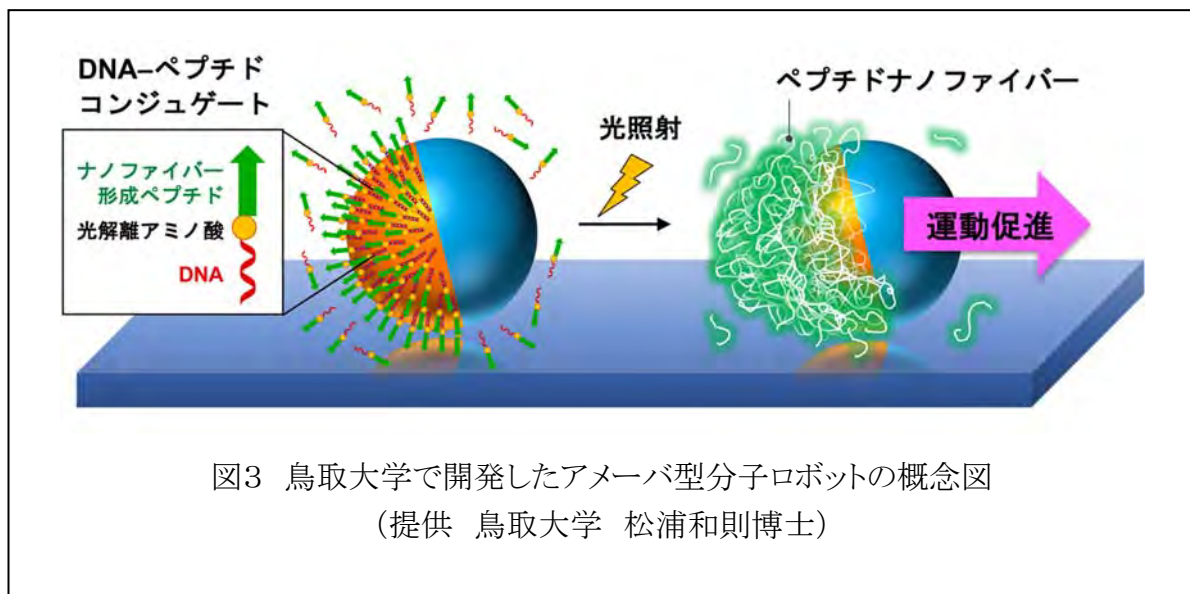
図1 東北大学で開発したアメーバ型分子ロボット
(提供 東北大学 野村慎一郎博士)

瀧口金吾（名古屋大学）らは、光照射により糸状偽足のような突起を伸長収縮させるアメーバ型分子ロボットを開発した[16]。興味深いことに、名古屋大学のアメーバ型分子ロボットの特徴は、アクチン線維を用いているにも関わらず、その動作原理としてミオシンなどの分子モータを使用しなかったことにある。動作の原理は、人工細胞膜の中に高濃度に詰め込んだアクチン線維の分断と再結合にあった。アクチン線維を高濃度に内包した人工細胞膜はアクチン線維が同じ方向を向くことで紡錘形となった。この人工細胞膜にUV光を照射すると、アクチン線維が分断されることで細胞の形が球形となり、余った人工細胞膜が糸状偽足のよう突起したという。また、このアクチン線維の分断と再結合による突起の伸長と収縮は、UV光照射により繰り返すことができた。



図2 名古屋大学で開発したアメーバ型分子ロボット
(提供 名古屋大学 瀧口金吾博士)

松浦和則（鳥取大学）らは、光照射した人工細胞膜側にペプチドを積み重ねることで推進するアメーバ型ロボットを開発した[17]。鳥取大学のアメーバ型分子ロボットの特徴は、動作原理に生体の動力源である分子モータを使わず、純化学的な手法で分子ロボット推進させたことにある。この推進メカニズムは、リステリア（*Listeria*）という細菌が宿主細胞間を移動するときにする「アクチンコメット」と呼ばれる推進原理をヒントにしたという。アクチンコメットではアクチン線維を彗星のように束ねて推進するが、鳥取大学のアメーバ型分子ロボットはアクチン線維の代わりにペプチドを束ねることで推進した。



角五彰（北海道大学）と葛谷明紀（関西大学）と浅沼浩之（名古屋大学）らは、微小管とDNA鎖から構成され、基板上に固定化した分子モータにより、ATP存在下で自走する群ロボットを開発した[19]。この群ロボットの特徴は、DNAハイブリダイゼーションにより相補鎖を持つ群ロボット同士が選択的に連結する点にあった。また、連結のためのDNA鎖にアゾベンゼンを導入した光応答性核酸を含めることにより、光照射を用いて群ロボットの凝集と乖離を制御できたという。

小長谷明彦（東京工業大学）らは、このような微小管を用いた群ロボットの運動をほぼ忠実にコンピュータ上で再現する粒子シミュレーションシステムを開発した[20]。この粒子シミュレーションの特徴は、シミュレーション結果を実時間で可視化できる点にあった。これにより、実験で観測された微小管や群ロボットによる渦運動パターンや直線運動パターンをコンピュータ上の粒子間の相互作用により創発することに成功した。

新学術領域研究「分子ロボティクス」では、動く分子ロボットをいかにして実現するかが、最大の研究課題であった。一方、後継プロジェクトである分人工筋肉プロジェクトでは、より大きな力を引き出すための駆動装置の開発が、逆に、分子人工臍島細胞プロジェクトでは、生体との親和性や耐久性ならびに分子認識機構などが主たる研究テーマとなった。

2. 2 分子人工筋肉

NEDO からの支援を受け、2016 年 8 月より始まった分子人工筋肉プロジェクトは微小管とキネシン分子モータを用いた人工サルコメアを創成し、人工サルコメアを配向させることで化学エネルギー ATP により駆動する人工筋肉を分子レベルから創成することを目指していた [21]。この人工サルコメアの基本的な動作原理は、平塚祐一（北陸先端科学技術大学院大学）らが新学術領域「分子ロボティクス」の一環として開発した微小管ゲルの収縮運動がベースとなっていた。

分子人工筋肉プロジェクトでは、平塚祐一（北陸先端科学技術大学院大学）と森島圭祐（大阪大学）が人工サルコメアの創成と光造形システムの開発を、角五彰（北海道大学）と葛谷明紀（関西大学）が人工サルコメアの自己組織化のための DNA ナノ構造体の創成と微小管配向制御技術の開発を、小長谷明彦（東京工業大学）と上野豊（産業技術総合研究所）が DNA ナノ構造体を設計支援のためのモデリングと VR シミュレーション環境の開発を担当した。

天然筋肉（骨格筋）のサルコメア構造はアクチンフィラメントとミオシンフィラメントの入れ子構造から構成されている。サルコメア構造が同一方向に並び、分子モータであるミオシンフィラメントが細長い線維であるアクチンフィラメントを手繰り寄せ、サルコメア構造そのものを収縮させることで大きな力が発生する。分子人工筋肉プロジェクトでは、人工サルコメアをアクチンフィラメントより太くて固い微小管と連結したキネシンを用いて創成した。平塚と森島のチームは、このような人工サルコメアを光造形する装置を開発し、マイクロメートルサイズの骨格構造に分子人工筋肉を光造形し、ATP を用いて収縮させることに成功した（図 4）。

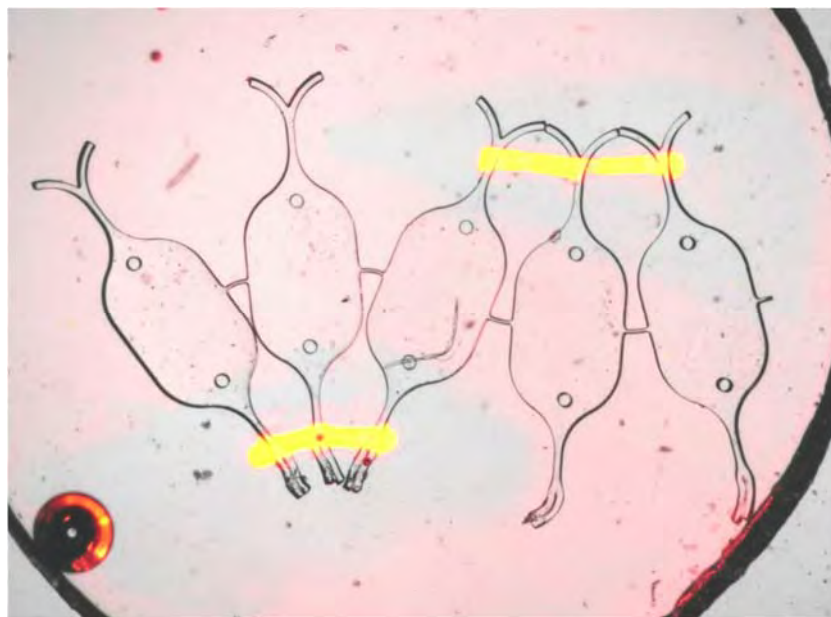


図4 マイクロマシンを動かす分子人工筋肉
(提供 北陸先端科学技術大学院大学 平塚祐一博士)

微小管から構成される分子人工筋肉は単位面積あたりの収縮力については、シリコンゴムで生成されたマイクロマシンを動かせる程度の収縮力を実現していた。より大きな力を発生させるためには、運動の配向性を揃えることと、天然筋肉のようにサルコメア構造を並行に自己組織化することが必須であった。角五と葛谷のチームは、このために微小管の運動制御技術と自己組織化技術を開発した。外部からの物理的振動を活用した運動制御技術により約 1 億本の微小管を直進運動、円運動、ジグザグ運動させることに成功した[22] (図 5)。また、微小管に DNA 鎖を化学修飾し、その相補鎖を付加した DNA オリガミ構造体を創成することで、星状に連結した微小管 DNA オリガミ複合体を作成することに成功した[23]。人工サルコメア構造の自己組織化においては、DNA の配列設計で自己組織化する相手の分子を選べる DNA ナノ構造体は極めて有望な分子部品となる。一般に、DNA ナノ構造体は DNA 配列が決まれば構造も決まると考えられているが、実際には物理的衝突や静電相互作用などの制約があり、所望の機能や構造を持つ DNA ナノ構造体を創成するためには多くの実験と試行錯誤のための期間が必要であった。この問題を解決し、DNA ナノ構造体の合理的設計を実現するために、小長谷と上野のチームは DNA ナノ構造体の原子モデリングに取り組んだ[24]。また、約 40 万原子におよぶ DNA ナノ構造体の原子モデルを VR 上でシミュレーションするためにネットワーク型 VR 環境を構築した[25]。さらに、DNA や微小管の弾性を手で感じるための触覚インタフェースを開発した[26]。

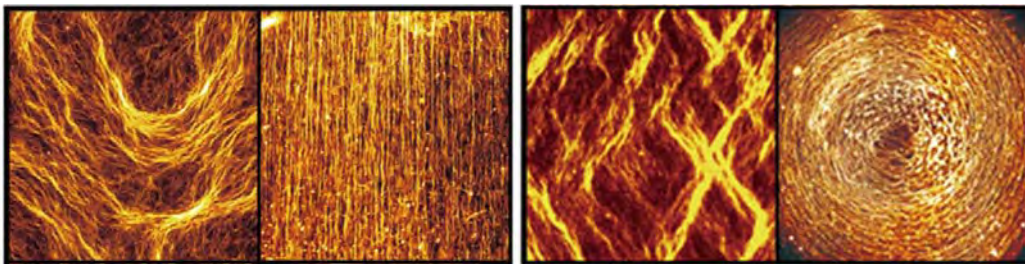


図5 配向制御された微小管群
(提供 北海道大学 角五彰博士)

2. 3 分子人工膵島細胞

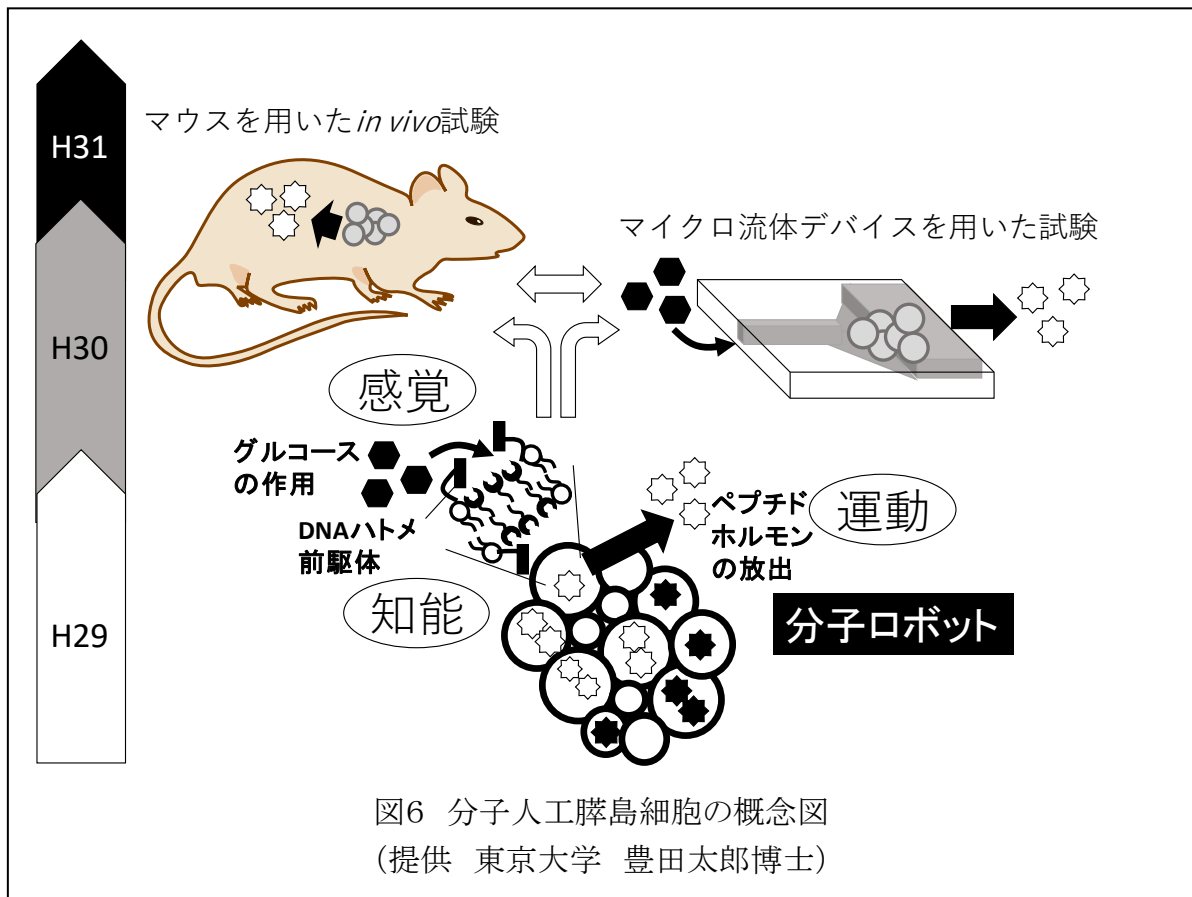
分子ロボットは生体分子から構成されているため、生体との親和性が高い。したがって、体内に分子ロボットを投与して病気を治すことが将来的には可能になるかもしれない。新学術領域「分子ロボティクス」の公募研究が始まった 2013 年の夏頃に、そのような素朴な期待感から、糖尿病を専門とする小野喜志雄 (順天堂大学)、膵島移植を専門とする野口洋文 (琉球大学医学部)、アメーバ班の連携研究員であった豊田太郎 (東京大学) ならびに小長谷明彦 (東京工業大学) が集まり、インスリンを放出する分子ロボット (後の分子人工膵島細胞) の構想について議論を開始した。

分子人工膵島細胞のコンセプトは、小長谷がリポソーム表面に感覚、知能、運動機能をもたせることができれば、膵島細胞の代替となる分子ロボットを創成できると考えたことから

生まれた。リポソーム合成を専門とする豊田は、このコンセプトを感覚（グルコース検出）、知能（グルコース検出から膜張力変化への変換）、運動（ペプチドホルモン放出）の各機能を備えた多機能性リポソームで実現することを提案し、予備実験を開始した。幸いなことに、科研費[8]を獲得することができ、2016年より本格的な研究活動が始まった（図6）。

分子人工膵島細胞プロジェクトは多機能性リポソーム、リポソームシミュレーション、動物実験の3つチームから構成されていた[27]。多機能性リポソームに関しては、リポソーム合成法を専門とする豊田太郎（東京大学）がリポソーム凝集体の創成を、医療材料用高機能性有機分子を創成してきた池田将（岐阜大学）がグルコース応答性分子の開発を、DNAオリガミ構造体形成を行ってきた川又生吹（東北大学）がペプチドホルモン放出機構を、脂質膜とタンパク質ゲルのヘテロ生体材料のダイナミクスを研究してきた柳澤実穂（東京大学）がリポソーム耐久性の強化を担当した。また、リポソームが開裂するための条件を解明するために、梅田民樹（神戸大学）が理論研究を小長谷明彦（東京工業大学）がモデル&シミュレーションを担当した。動物実験に関しては、膵島移植の基礎研究および臨床実施を行ってきた野口洋文（琉球大学）と、バイオイメージングを精力的に研究してきた湯川博（名古屋大学）が担当した。

分子人工膵島細胞の研究は基礎研究が始まったばかりであるが、実用化を目指して着実に進展しており、今後の成果が楽しみな研究テーマの一つである。また、生体に投与することを目指した分子ロボットの研究が始まったことは、分子ロボット倫理研究の必然性を大きく後押しした。特に、医薬品応用ガイドライン策定が重要な研究課題の一つとなった。



3. 分子ロボット倫理実践のこれまでの経過

3. 1 倫理研究者との出会い

2012年に新学術領域研究「分子ロボティクス」が発足した頃、その研究者の主たる母体が化学や機械工学および情報学であったため、分子ロボットにおいて倫理やELSIを議論する雰囲気は皆無であった。これは、分子ロボティクスと概念的に近い「合成生物学」がすべての研究にELSIを義務づけていたことと比べると、両者の大きな違いの一つであった。一番の理由は、合成生物学は合成DNAを用いた遺伝子組み換え技術をコア技術としているため、必然的に倫理審査を通過しないと実験できないことによる。一方、分子ロボットでは同じく合成DNAを扱うが、遺伝子組み換えは必要ないため倫理に対する研究者の意識は全般的に希薄であった。また、小長谷の「倫理」に対する理解も、新学術領域研究が始まった2012年の時点においては、遺伝子組換えに対するアシロマ会議ならびにヒトゲノム配列解析プロジェクトにおけるELSI等、極めて限定的であった。

小長谷の倫理に関する認識が広がったのは、2013年に、DNAナノ技術を中心とした分子プログラミングプロジェクトのワークショップ[28]に参加し、倫理研究者である Jeantine E Lunshof 博士 (Center for Bioethics, Harvard Medical School) と話をしてからである。会場で、彼女は下記のように述べた。

『分子プログラミングプロジェクトのような先端技術研究開発においては、どのような研究成果が出てくるのか誰も予想がつかない。倫理研究者として、私がこのワークショップに参加しているのは、俯瞰的な自然科学的知識と社会技術研究者としての経験から、自然科学研究者が見えていない未知の危険性をいち早く察知し、自然科学研究者にフィードバックすることが私の役割と考えている。』

小長谷はこの考え方に共鳴し、帰国後、新学術領域研究「分子ロボティクス」に倫理研究者を参画させたいと考えたが、当時は、国内で分子ロボット研究に興味を持つ倫理研究者と出会うことはできなかった。転機が訪れたのは、2016年の6月6日に第30回人工知能学会全国大会中に開催された「公開討論 人工知能学会 倫理委員会」に参加した時からである。人工知能学会では未来の人工知能技術に関する社会的な影響を議論するために倫理委員会を設け、当時から人工知能技術の影響の可能性、倫理委員会の果たすべき役割、社会との関係、懸念される問題点、諸外国の動きなどについて議論していた。会場で、JST 社会技術研究開発センター(RISTEX)が「人と情報のエコシステム(HITE)」という領域で人工知能、IoT、ロボットなどの情報技術を、人間を中心とした視点で捉えなおし、一般社会への理解を深めながら、技術や制度を協調的に設計していく社会技術プロジェクトを募集していることを知り、分子ロボットの倫理に関する研究提案を行った。

3. 2 分子ロボット倫理調査研究

幸いにも、「分子ロボット技術に対する法律・倫理・経済・教育からの接近法に関する調査」と題する半年間の調査研究(2016年11月～2017年3月)が採択され、分子ロボットの倫理研究を始めることができた。また、同領域のアドバイザーである村上祐子博士(東北大学, 現立教大学) および茅明子氏(JST 社会技術研究開発センター)からの推薦により、同時期に採択された「リアルタイム・テクノロジーアセスメントのための議題共創プラットフォームの試作」(代表標葉隆馬、成城大学)との共同研究が開始された。

この調査研究では、2回のワークショップと国際シンポジウムを分子ロボティクス研究会の協力を得て開催した。

1月のワークショップ「分子ロボティクスと倫理問題との接点について」(2017年1月21日、東工大田町キャンパス)は、分子ロボット研究者と倫理研究者との顔合わせを目的としたものであり、分子ロボット研究の技術紹介(村田智、東北大学)に加え、何故、分子ロボット研究に倫理が必要なのか(小長谷明彦、東京工業大学)という講演が分子ロボット研究者からなされた。倫理研究者からは、標葉隆馬(成城大学)より生命科学、遺伝子組換え作物(GMO)および再生医療におけるELSIの事例紹介が、吉澤剛(大阪大学, 現オスロ首都大学)よりナノ技術や合成生物学に関する技術アセスメントの紹介が、田中幹人(早稲田大学)より、萌芽的科学技術のメディア分析に関する講演があった。このワークショップにおいて、分子ロボット倫理研究の方向性が定まり、分子ロボットの技術アセスメントならびにメディア分析がその後の主たる研究課題となった。

2月のワークショップ「分子ロボティクスと医薬品開発との接点について」(2017年2月1日、東工大田町キャンパス)では、将来的な分子ロボットの医薬応用を見据えて、九州大学 ARO センターのレギュラトリエンス関係者ならびに倫理関係者より医薬品ガイドラインに関する講演を頂いた。具体的には、九州大学 ARO センターの塩塚政孝(現AMED)、河原直人、一鬼勉より、それぞれ、医薬品実用化に向けた橋渡し研究、新興技術における倫理的課題、医薬品レギュレーションの実態について講演を頂いた。また、木賀大介(早稲田大学)より、米国における合成生物学の医療応用の最新動向について講演を頂いた。このワークショップにおいて、分子ロボットの現状と医薬品実用化とのギャップが明確となり、そのギャップを埋めるための最初のステップとして、分子ロボット医薬品ガイドラインの策定を見据えた「分子ロボティクス倫理綱領」の策定を行うことが確認された。

3月の国際シンポジウム「分子ロボット倫理国際シンポジウム」(2017年3月21日、東大小柴ホール)では、海外より、Jane Calvert 博士(The University of Edinburgh)、Ira Bennett 博士(Arizona State University)、Rinie van Est 博士(Rathenau Institute)を招聘し、合成生物学およびナノ技術に関する技術アセスメントの事例の紹介ならびに分子ロボット技術に対する技術アセスメントの観点からの議論が行われた。本シンポジウムでは分子ロボットが持つ self-X 機能について集中的に議論がなされた。特に、Rinie van Est 博士より、分子ロボットのようなナノバイオロボットが自己複製(self-duplication)機能を獲得した場合は、人類に対して大きなリス

ク要因になりえることが警告された[29]。

3. 3 分子ロボット ELSI 研究とリアルタイム技術評価の共創

2017年10月より、「分子ロボット ELSI 研究とリアルタイム技術アセスメント研究の共創」という研究提案が JST 社会技術研究開発センター人と情報のエコシステム領域に採択され、分子ロボット倫理研究プロジェクトを継続することになった。このプロジェクトでは、同時期に採択された標葉グループと共創し、ワークショップおよびシンポジウムの開催、分子ロボットガイドラインの策定ならびに分子ロボット国際学生コンテストへの支援を介した若手研究者ならびに学生への ELSI の浸透を行った。

ワークショップ開催に関しては、分子ロボット倫理研究会と分子ロボティクス研究会を共催とすることで、分子ロボット研究者と倫理研究者との交流を図った。特筆すべきイベントとしては、「分子ロボット RRI 洞察ワークショップ」(2018年2月18日、東工大田町キャンパス)および「第2回分子ロボット倫理国際シンポジウム」(2018年10月9日、タワーホール船堀)があげられる。

分子ロボット RRI 洞察ワークショップでは、欧州を中心に議論されている「責任ある研究・イノベーション (Responsible Research & Innovation: RRI) を主題として、ジャーナリストや一般市民を交えたコンセンサス会議の形式で議論した。ELSI ではなく、RRI の観点から取り組んだのは、分子ロボット技術領域があまりにも萌芽的かつ先端的であり、その領域が持つ倫理的・法的・社会的課題 (Ethical, Legal, and Social Implications: ELSI) を包括的に論ずるのは次期早々であったという判断による。また、講演や議論の内容をその場で可視化する「グラフィックレコーディング (図7)」や一般市民やジャーナリストを含めたグループディスカッションによる未来予測図 (図8) の作成を行った。一般市民やジャーナリストが分子ロボットをどのように理解するか (しているか) について情報共有することができたことは貴重な経験であった。

第2回分子ロボット倫理国際シンポジウムは、CBI 学会全国大会の併設シンポジウムの一環としてタワーホール船堀の小ホールで開催した。海外より、技術アセスメントの専門家である Erika Szymanski 博士 (エジンバラ大学、英国)、Kenneth Oye 博士 (マサチューセツ工科大学、米国)、Stephan Lingner 博士 (EA European Academy of Technology and Innovation Assessment、ドイツ) の3名を招聘し、分子ロボットの技術アセスメントを中心に講演ならびに議論を行った。Erika Szymanski 博士からは、「分子ロボットでは様々な問題を扱う必要があるので、デュアルユースなど特定の問題に固定化(lock in)しないことが大事」というコメントを、Kenneth Oye 博士からは、「分子ロボットのような先端技術に関するリスク制御はあらかじめ予見することが難しいので、従来の技術アセスメント法ではなく、問題に応じて適応的に対応するアプローチが良い」というコメントを、Stephan Lingner 博士からは、「分子ロボットは様々な技術分野にまたがる境界領域研究なので、技術アセスメントの方法も様々な側面からアプローチする境界領域型技術アセスメントが大事」というコメントを頂

いた。教科書的な技術アセスメントではなく、分子ロボットという先端のかつ境界領域的な技術であるからこそ、技術アセスメントの方法論自体についても考えていく必要があることを指摘されたことは、分子ロボット倫理プロジェクトを進める上で非常に示唆に富む指摘であった。

分子ロボット倫理プロジェクトの今後の課題の一つとして、分子ロボットのような先端の境界領域における技術アセスメントの方法論の開発がある。標葉グループと進めているリアルタイム技術アセスメントやメディア分析がそのような試みの一助となれば幸いである。

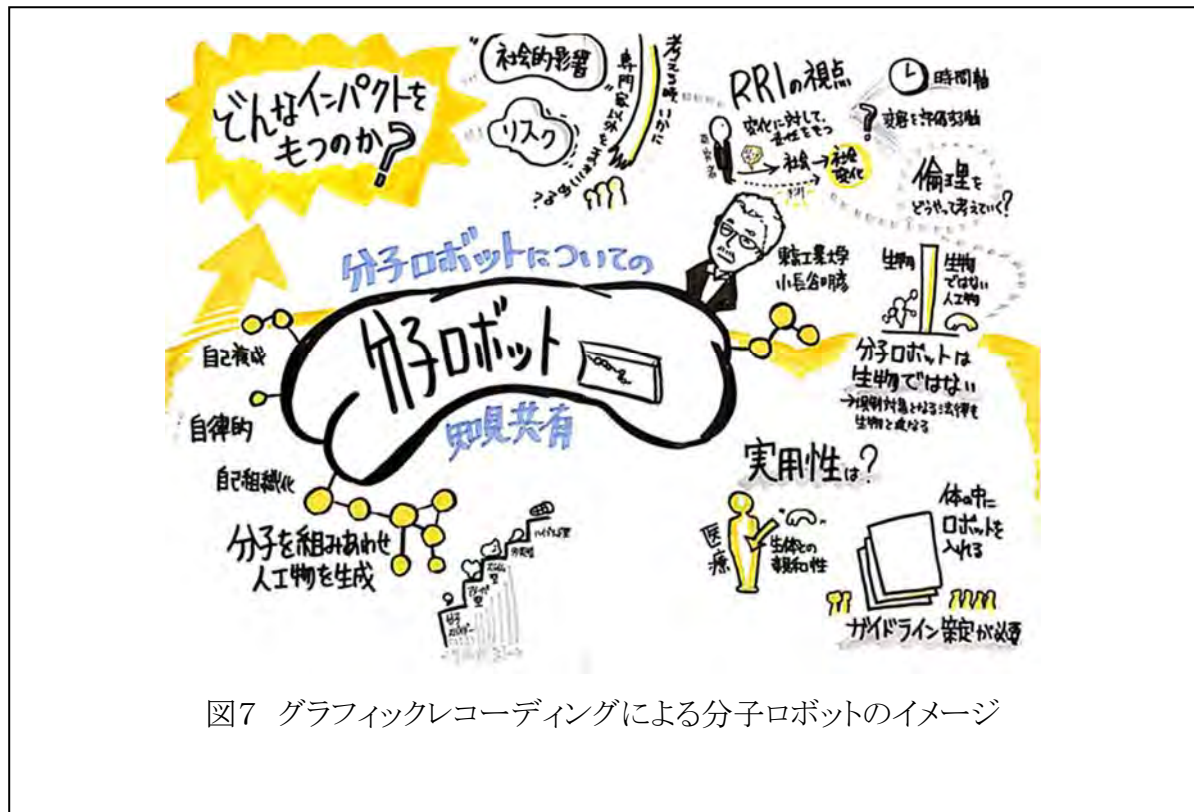


図7 グラフィックレコーディングによる分子ロボットのイメージ

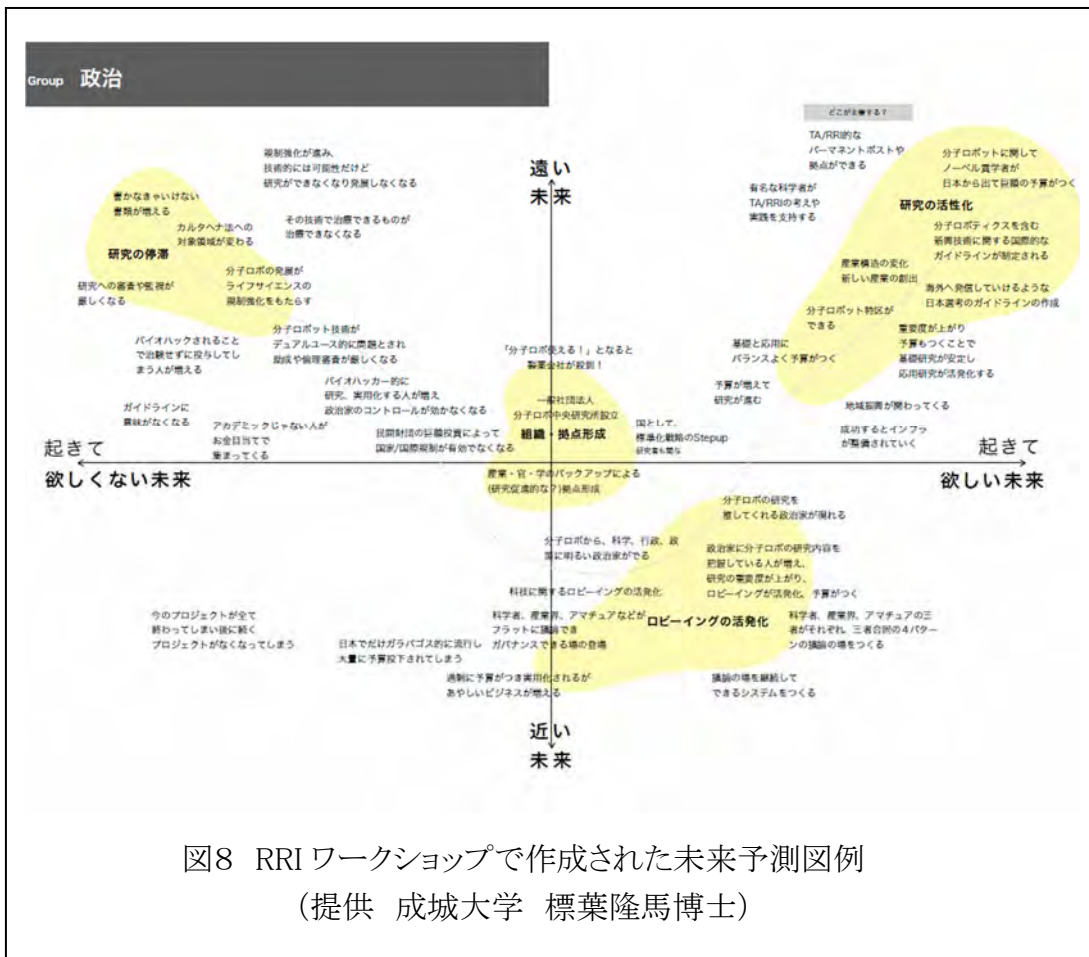


図8 RRI ワークショップで作成された未来予測図例
(提供 成城大学 標葉隆馬博士)

4. 分子ロボットガイドラインの策定

分子ロボット倫理プロジェクトの目標の一つとして、医薬品研究ガイドラインの策定がある。これは、分子ロボットは生体分子から構成されるので人体との相性が良く、いずれは、人体に投与できる分子ロボットが開発されると考えたためである。実際、分子人工膵島細胞プロジェクトでは、1型糖尿病患者に対する膵島移植の代替となる分子ロボットの開発を目指していた。このような分子ロボットが実用化されるまでには、さらに、多くの年月が必要であるが、分子人工膵島細胞が開発されてから分子ロボットのための医薬品研究ガイドラインを策定しては間に合わない。そのため、研究開発とガイドライン策定を同時並行的に進めることにした。

医薬品研究ガイドラインの策定に関しては、河原直人（九州大学 ARO センター）の提案により、原則策定→基礎研究ガイドライン策定→医薬品研究ガイドライン策定とトップダウン的に策定することにした。これは、法律が憲法を頂点として階層的に定められているように、倫理綱領を定める際は、まず原則を策定し、そこから逸脱しないように規則を詳細化する必要があるからだという。

河原は、分子ロボットの技術領域が医薬だけでなく、生物、化学、工学と多岐にわたっていることから、特定の学術領域に偏ることがないように、様々な学術領域の倫理綱領を調べ

た。一年間に渡る小長谷や標葉との議論を経て、2018年3月5日に第一回分子ロボティクス研究会年次大会（さくらホール、東北大学）において、「分子ロボット技術倫理綱領第1.0版」を発表した[11]。さらに、英語版との整合性を配慮した「分子ロボット技術倫理綱領第1.1版」を2018年8月8日に公開した。この技術倫理綱領は前文と4つの原則から構成される簡潔なものであった。特筆すべき点は、この技術倫理綱領を発表した際の会場に集まった分子ロボティクス研究者の反応であった。技術倫理綱領に掲げられた4つの原則はどれも普遍的な規則であり、原則の選択自体に対する異論はほとんどでなかった。しかしながら、この倫理綱領を誰がどのような立場で社会に対して公表すべきか、という点については議論が百出した。結局のところ、技術倫理綱領第1.0版をベースに、分子ロボティクス研究会からボランティアを募り、分子ロボティクス研究会として倫理綱領をまとめることとなった。結果的に、小宮健（東工大）を中心に技術倫理綱領第1.2版(付録A)を作成し、第二回分子ロボティクス研究会年次大会（2019年3月14日、東工大デジタル多目的ホール）で分子ロボティクス研究会の技術倫理綱領として発表し、分子ロボティクス研究会の総意として原則を公表することができた。JSTの分子ロボット倫理プロジェクトの進捗としては1年間遅れることになったが、倫理綱領を受け入れるプロセスのための時間が倫理に対する意識を浸透させるために必要であったと考えている。

分子ロボット技術倫理綱領は固定されたものではなく、必要に応じて見直してゆくものであることも年会において確認した。また、その後、河原と小長谷は技術倫理綱領にのっとり、分子ロボット医薬品研究ガイドライン策定の前段階として、分子ロボット基礎研究ガイドラインの策定に着手した。

5. 分子ロボット若手研究者および学生への ELSI の浸透

分子ロボット倫理綱領の公表に関する分子ロボット研究者の反応は、予想していたとはいえ、倫理や ELSI の研究者への浸透が容易ではないことを認識させるできごとであった。このことは、倫理や ELSI のような活動を外部から強制させることは困難であり、研究者コミュニティの中から自発的な倫理活動が生まれ、それがコミュニティの内部に浸透していくための時間が必要なことを意味していた。

分子ロボット倫理の重要性を浸透させるために、2つの施策を講じた。一つは、分子ロボティクス研究会と分子ロボット倫理研究会の併催であり、もう一つは、国際学生コンテストにおける ELSI の義務化である。前者は、分子ロボティクス研究者と倫理研究者の交流を促進するという役割と、分子ロボティクスの研究会には必ず倫理に関する講演がついてくるということを既成事実化し、倫理の重要性を研究コミュニティに「なじませる」ことを意図していた。ただし、このような研究会の併催は、倫理の発表に対する違和感を払拭することには役立ったとは思われるが、倫理に関する発表の時間帯には参加者が少なくなっていたことを勘案すると、コミュニティへの浸透に本当につながったかどうかについては、さらなる分析が必要である。

分子ロボットコミュニティへの倫理の浸透に役立ったと思われる施策は、むしろ、国際学生コンテスト BIOMOD の参加チームへの ELSI の義務づけであった。BIOMOD では、学生およびメンターとなる若手研究者から構成されるチームが夏休みを利用して、チームごとに DNA ナノ技術などを活用して分子ロボットを題材とした wiki サイトを作成し、実験やシミュレーションのプロトコルや結果をアップロードしていた。この wiki サイトに研究トピックの ELSI に関する考察を記述したチームに対して、米国で開催される本選への旅費をサポートすることにした。各学生チームの wiki サイトに ELSI に関する考察を記載するというアイデアは、合成生物学の iGEM 国際学生コンテストでのやり方を踏襲していた。ただし、合成生物学では、もともと遺伝子組換え技術をベースとしているので ELSI に関する記述は必然であったのに対し、分子ロボットでは ELSI に関する考察は実験としてはオプションになることが本質的に異なっていた。

BIOMOD2018 国内大会[30]では各学生チームの ELSI に関する考察は一部の大学を除き表面的であった。しかしながら、BIOMOD2019 国内大会[31]では ELSI に関する記述はコンテストの採点の対象としないと明言してあるのに関わらず、自分たちの研究テーマの ELSI に関する考察が本格化し、ELSI に対する意識が大きく変化したことがうかがわれた。本格化した理由の一つとして、BIOMOD 国内大会においては、各チームの ELSI の記述に対して「講評」を最後に行うようにしたことも一因として考えられる。ともあれ、分子ロボット研究に携わる学生や若手研究者にとって、自分達の研究テーマの ELSI について考察することが当たり前という雰囲気生まれたことが、分子ロボット研究者の意識改革につながれば望外の喜びである。

6. まとめと今後の展望

本稿では、分子ロボットという先端技術研究において、倫理あるいは ELSI をいかにして浸透させるか、という観点について、分子ロボット倫理の取り組みについて述べた。倫理的な考え方を浸透させるためには、研究者の価値観を変革しなければならないため一朝一夕に浸透させることは困難である。医薬学や生物学のように実験に倫理審査が不可欠で研究ガイドラインの整備が進んでいる研究領域では当たり前のことが、必ずしも、工学や情報学の領域では通用しない。特に分子ロボットのように最先端領域では、倫理が研究の邪魔になるのではないかという警戒感も強い。しかしながら、最先端であるからこそ、「道しるべ」となる研究ガイドラインを自らの手で整備することが求められているといえよう。

一般に、「倫理」や「ELSI」という言葉は、研究者の側からすると、「規制」とか「管理」というニュアンスが含まれているため、必ずしも好意的に受け入れてもらえないという現実がある。この問題を払拭するためには、研究に外から別な価値観を押し付けるのではなく、研究者の価値観の変革を促すアプローチが有効と考えている。具体的には、現在、ヨーロッパを中心に議論されている、「責任ある研究とイノベーション(responsible research and innovation (RRI))」という考え方のほうが、「倫理・法律・社会的課題(ethical, legal and social implication (ELSI))」よりも研究者には受け入れやすいのではないかと考えている。RRI では、

研究者が行った研究やイノベーションが社会をどのように変容させるかについて、責任をもつべきである、と考える。良い研究やイノベーションを積み重ねれば好ましい未来（ユートピア）が開け、悪い研究やイノベーションを積み重ねれば好ましくない未来（デストピア）につながる。このような洞察を行うことにより、どのようなイベントを避け、どのような方向に注力すべきかが見えてくる。コンセンサス会議のようなジャーナリストや市民を交えた R R I 洞察ワークショップは、研究者視点ではない、様々な背景を持つ人の視点で、技術の未来マップを作ることができることが魅力である。

コンセンサス会議に研究者以外の参加者を含めることのもう一つのメリットは、それぞれの立場からの「主観的評価」を聞くことができる点である。研究者や技術者は、技術という定量的評価で比較可能な「客観的評価」を扱うことにはなれているが、その技術が好きと思うか嫌いと思うかという「主観的評価」を扱うことは苦手である。ある技術やイノベーションが社会に受容されるかどうかは、むしろ、この「主観的評価」をいかに高めることができるかにかかっているのではないかと考えている。「主観的評価」を高めるための方法論があるかどうかはわからないが、標葉グループが開発するリアルタイム技術アセスメントにより、研究者以外の「主観的評価」を聞くことが可能となれば、そのような方法論について議論することも可能となるのではないかと期待している。

謝辞

本稿を執筆するにあたって、有用な意見や画像データを頂いた、新学術領域「分子ロボティクス」、分子人工筋肉プロジェクト、分子人工膝島細胞プロジェクト、分子ロボット倫理プロジェクトの関係者に深謝いたします。

参考文献

- [1] 分子ロボティクス調査研究会 : www.molbot.org
- [2] S. Murata, A. Konagaya, S. Kobayashi, H. Saito, M. Hagiya: Molecular Robotics: A New Paradigm for Artifacts, *New Generation Computing*, **31**(1), pp.27-45 (2013).
- [3] 村田智編 : 分子ロボット概論, *CBI 学会出版* (2019).
- [4] 小長谷明彦 : 分子ロボットが拓く未来の創薬, *MDB 技術予測レポート, 2050 未来・世界を変える技術*, *日本能率協会総合研究所* (2019).
- [5] M. Hagiya, A. Konagaya, S. Kobayashi, S. Murata: Molecular Robots with Sensors and Intelligence, *Accounts of Chemical Research*, **47**(6), pp.1681-1690 (2014).
- [6] 新学術領域研究分子ロボティクス web サイト : molecular-robotics.org
- [7] NEDO 「次世代人工知能・ロボット要素技術/革新的ロボット要素技術分野/生体分子を用いたロボットの研究開発」(代表 : 小長谷明彦 (東京工業大学)) 2016 年 8 月 - 2020 年 2 月
- [8] 科研 17H00769, 「分子ロボティクスによる糖尿病モデルマウス血糖値制御法の研究」(代表 : 小長谷明彦 (東京工業大学)), 2017 年 4 月 - 2020 年 3 月

- [9] JST RISTEX Grant Number JPMJRX16H9, 「分子ロボット技術に対する法律・倫理・経済・教育からの接近法に関する調査」(代表:小長谷明彦(東京工業大学)), 2016 年 11 月-2017 年 3 月
- [10] JST RISTEX Grant Number JPMJRX17HA, 「分子ロボット ELSI 研究とリアルタイム技術アセスメント研究の共創(代表:小長谷明彦(東京工業大学))」2017 年 10 月-2021 年 3 月
- [11] 分子ロボット倫理 web サイト: molecular-robot-ethics.org/jp/
- [12] K. Lund, A. Manzo, N. Dabby, et al.: Molecular robots guided by prescriptive landscapes, *Nature*, **465**, pp.206–210 (2010).
- [13] Y. Sato, Y. Hiratsuka, I. Kawamata, S. Murata, S. M. Nomura: Micrometer-sized molecular robot changes its shape in response to signal molecules, *Science Robotics*, **2** (4), eaal3735 (2017).
- [14] Y. Sato, M. Endo, M. Morita, M. Takinoue, H. Sugiyama, S. Murata, S. M. Nomura, Y. Suzuki: Environment - Dependent Self - Assembly of DNA Origami Lattices on Phase - Separated Lipid Membranes, *Advanced Materials Interfaces*, **5**(14), 1800437-.
- [15] Y. Sato, K. Komiya, I. Kawamata, S. Murata, S. M. Nomura: Isothermal amplification of specific DNA molecules inside giant unilamellar vesicles, *Royal Society of Chemistry*, **55**(62), pp.9084-9087 (2019).
- [16] S. Tanaka, K. Takiguchi, M. Hayashi: Repetitive stretching of giant liposomes utilizing the nematic alignment of confined actin, *Communications Physics*, **1** (18), (2018).
- [18] H. Inaba, A. Uemura, K. Morishita, T. Kohiki, A. Shigenaga, A. Otaka, K. Matsuura: Light-induced propulsion of a giant liposome driven by peptide nanofibre growth, *Scientific Reports*, **8**, 6243, (2018).
- [19] J. J. Keya, R. Suzuki, A. M. R. Kabir, D. Inoue, H. Asanuma, K. Sada, H. Hess, A. Kuzuya, A. Kakugo, DNA-assisted swarm control in a biomolecular motor system, *Nature Commun.*, **9**, 45 (2019).
- [20] G. Gutmann D. Inoue, A. Kakugo, A. Konagaya: Parallel Interaction Detection Algorithms for a Particle-based Live Controlled Real-time Microtubule Gliding Simulation System Accelerated by GPGPU, *Inter. New Generation Computing*, **35**, 157-180 (2017).
- [21] 小長谷明彦:分子ロボティクス:化学エネルギーで駆動する人工物の世界を目指して, 高分子科学最近の進捗 (印刷中)
- [22] D. Inoue, G. Gutmann, T. Nitta, A. Md. R. KABIR, A. Konagaya, K. Tokuraku, K. Sada, H. Hess, A. Kakugo: Adaptation of Patterns of Motile Filaments under Dynamic Boundary Conditions, *ACS Nano*, **13**(11) pp.12452-12460 (2019).
- [23] K. Matsuda, A. Md. R. Kabir, N. Akamatsu, A. Saito, S. Ishikawa, T. Matsuyama, O. Ditzer, Md. S. Islam, Y. Ohya, K. Sada, A. Konagaya, A. Kuzuya, A. Kakugo: *Artificial Smooth Muscle Model Composed of Hierarchically Ordered Microtubule Asters Mediated by DNA Origami Nanostructures*, *Nano Letters*, **19**(6) pp.3933-3938 (2019).
- [24] R. Azuma, S. Kishi, G. Gutmann, A. Konagaya: All-atom molecular dynamics of film supported flat-shaped DNA origami in water, *Chem-Bio Informatics Journal*, **18** pp.96-118 (2018).
- [25] G. Gutmann, R. Azuma, A. Konagaya: A Virtual Reality Computational Platform

- Dedicated for the Emergence of Global Dynamics in a Massive Swarm of Objects, *J. of the Imaging Society of Japan*, **57**(6) pp.647-653 (2018).
- [26] A. Pramudwiatmoko, S. Tsutoh, G. Gutmann, Y. Ueno, A. Konagaya: A high-performance haptic rendering system for virtual reality molecular modeling, *Artificial Life and Robotics*, **24** pp. 542–549 (2019).
- [27] 小長谷明彦：分子ロボティクスを用いた分子人工膝島細胞の実現を目指して, *Precision Medicine*, **2**(5), pp.69-73 (2019).
- [28] Molecular Programming Project (Phase 2):
molecular-programming.org/workshops/one.html
- [29] G. Yoshizawa, R. van Est, D. Yoshinaga, M. Tanaka, R. Shineha, A. Konagaya: Responsible innovation in molecular robotics in Japan, *Chem-Bio Informatics Journal*, **18**, pp.164-172 (2018).
- [30] 2018 年 BIOMOD 日本大会
www.molecular-robotics.org/bimod-japan-2018/
- [31] 2019 年 BIOMOD 日本大会：
www.molecular-robotics.org/tag/bimod/

付録A 分子ロボット倫理綱領分子ロボット技術倫理綱領 第 1.2 版

(2018 年 3 月 5 日作成)

(2018 年 8 月 8 日改訂)

(2019 年 3 月 14 日 改訂)

[前文]

近年の急激な技術革新は、新しい物質・情報・生命観を創造する機運をもたらすとともに、それに伴う倫理の枠組みを、社会との対話を通して確立・発展させていくことが重要な課題となっている。わが国の分子ロボットの研究開発においては、感覚、運動、知能が重要な要素として捉えられ、それぞれの要素技術やその統合化の研究開発が進められている。分子ロボット技術により複雑な人工システムの構成が実現可能になり、将来的には、情報学、工学、化学、そして、農学、医学、薬学といった幅広い分野への応用が期待されている。これまでになかったデバイスやシステムが次々と開発されており、関連する倫理的課題も多岐におよぶことが予想される。このような背景のもと、私たちは、以下の倫理綱領を定めるとともに、分子ロボット技術に携わるすべての者にその遵守を求めるものである。

1. リスク・ベネフィットの総合評価 (Comprehensive assessment of risks and benefits)

▶分子ロボット技術に携わる者は、その技術の複雑性に鑑み、人間・環境への負担ならびに予測されるリスクと利益を総合的に評価し、もたらされる利益を最大化するだけでなく、負担とリスクを最小化するための対策を講じなければならない。

2. 安全と環境への配慮 (Consideration for safety and environment)

▶分子ロボット技術に携わる者は、分子ロボットの環境への拡散防止のための措置、安全の確保に向けた取組を行う必要がある。これは、将来世代に対する責任と配慮を含む。

3. セキュリティとデュアルユース問題への留意 (Paying attention to security and dual-use issues)

▶分子ロボット技術に携わる者は、材料や情報の適正な取り扱い、実験に関わる者の管理・監督など、輸送時の管理や情報漏洩の観点も考慮したセキュリティ対策を検討すべきである。また、デュアルユースに関する問題にも注意を払う必要がある。

4. 説明責任と透明性の担保 (Ensuring accountability and transparency)

▶分子ロボット技術に携わる者は、公共の福祉に根ざした研究開発を進展させるにあたり、研究の透明性と社会への説明責任を常に意識しなければならない。

この倫理綱領は今後も必要に応じて見直していくものとする。

ドネペジル (アリセプト®)

飯村 洋一

エーザイ株式会社

E-mail: y-iimura@hmc.eisai.co.jp

1. はじめに

1.1 ドネペジル (アリセプト®)

ドネペジル (図 1) は、弊社筑波研究所において創製された独自の化学構造を有する中枢作用型アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害剤である。

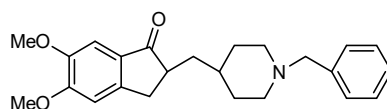
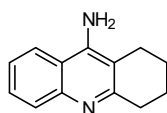
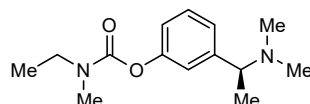


図 1. ドネペジル (Donepezil)

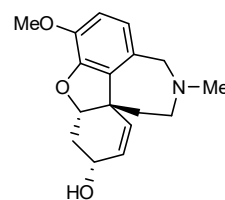
ドネペジルはアルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease: AD) の進行抑制剤として、米国では 1996 年に、日本では 1999 年に新薬承認を取得した。商品名「アリセプト」である。同適応の薬剤としては、米国においてタクリン (図 2) が 1993 年に承認されていたが、副作用が強く使用が制限されていたこともあり、事実上世界初の薬剤と言える。なおドネペジル以降、骨格の異なる AChE 阻害剤としてリバスチグミン、ガランタミン (図 2) が上市されている。



Tacrine



Rivastigmine



Galantamine

図 2. 上市された AChE 阻害剤

ドネペジルの探索研究については、これまでも多数の論文発表[1][2][3]や学会発表[4][5]を行っており、また発見の経緯についても「奇跡の新薬開発プロジェクト」[6]に記載されている。よって本稿においては、ドネペジルの誕生秘話に焦点を当て、化合物の変遷を中心に、これまで未発表の内容も含めて記載したい。ただし、ドネペジルの発見はいかんせん30年以上前のことであり、既に多くのプロジェクトメンバーが退職していることから、多少不明瞭な部分や私見による部分もあることをご了承いただきたい。

1.2 アルツハイマー型認知症

ADは、認知機能低下や人格の変化を主な症状とする認知症の一種であり、認知症の中では最も多いタイプである。病名は、1906年に最初の症例報告を行ったドイツの精神科医アロイス・アルツハイマーに由来する。

ADでは、以下が特徴とされる。

- ① びまん性の脳萎縮
- ② 大脳皮質に老人斑 (beta-amyloid の凝集物) と、神経原線維変化 (neurofibrillary tangle) の広範囲出現

ADに対しては、ドネペジル等の治療薬 (対症療法薬) による薬物治療が行われるようになってきているが、病因は依然解明されていない。

2. 研究経緯とドネペジルの特長

2.1 探索研究開始

本研究は、1983年4月頃に研究企画と臨床開発両組織から「中枢作用型AChE阻害剤がAD薬になるのではないか？」という提案が出され、それを受ける形で開始された[7]。

当初、数名の研究員によってタクリン誘導体の合成展開から開始したものの、活性の向上や副作用との乖離面で満足いく結果が得られず、すぐに行き詰る結果となった。しかしちょうどその頃、偶然にピペラジン誘導体 (1) がシード (種) 化合物として使えそうだということがわかり、この化合物からの合成展開を開始した。

合成展開の概要を図3に示す。

まずわかったことは、ピペラジン環を化合物 (2) のようなピペリジン環に変換すると *in vitro* 活性 (IC₅₀ 値) が著しく向上するということが、さらにエーテル結合を化合物 (3) のようなアミド結合に変換するとより活性が強くなるということであった。次にこのアミド体 (3) のニトロ基を除去して化合物 (4) に変換すると *in vitro* 活性が減弱した。このことはベンゼン環パラ位の置換基が重要であることを示唆するものであり、実際この位置に様々な置換基を導入したところ、ほとんどの化合物で活性の上昇が見られた。次にアミドの窒素

部分にメチル基を導入した化合物 (5) においてさらなる活性の上昇が認められた。

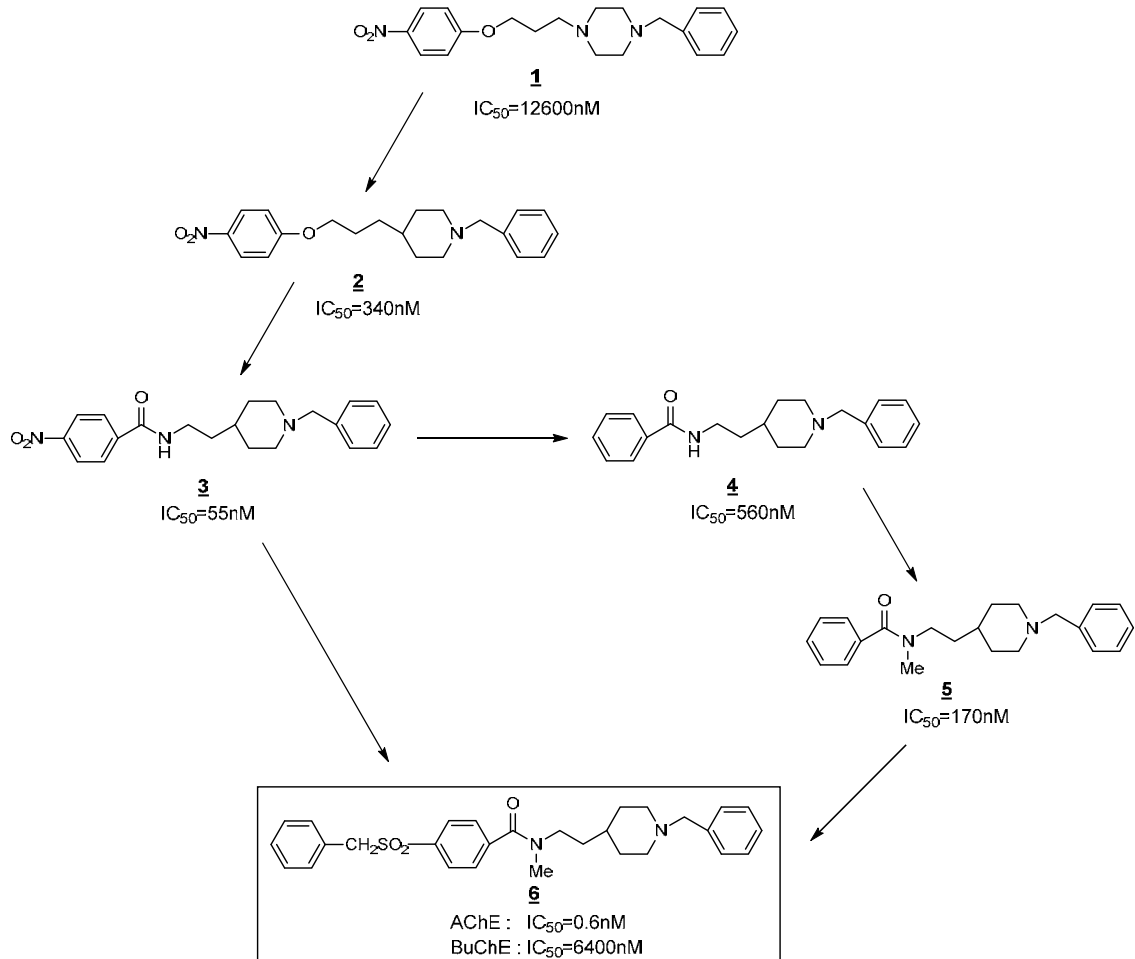


図 3. 合成展開 (1)

これらの知見をもとにアミド化合物の合成を行い、*in vitro* 活性が極めて強く、かつ（末梢に多く存在する）ブチリルコリンエステラーゼ (BuChE) に比べて AChE に選択性の高いアミド体 (6) を見出すことが出来た。本化合物は土屋研究員が合成した。そしてこの化合物 (6) の臨床試験導入候補品としての精査が行われた。しかし、ビーグル犬での生体内利用率が極めて低く、作用持続が短いことが判明し、この化合物 (6) を候補品として選択することは出来なかった。この化合物 (6) の他に候補化合物はなく、本プロジェクトは終結せざるを得なかった。

2.2 バックアッププロジェクト

プロジェクトは終結となったが、我々は化合物 (6) のような新規な構造を有する強活性化合物を有していたこともあり、バックアッププロジェクトの提案を行った。この提案には様々な反対意見が出されたが、研究期間 1 年という限定付きで承認され、合成系研究員 6 名でのプロジェクトが再スタートした。正式承認は 1986 年 6 月のことである。なお、合成系研究員の中で 1 名はすぐにマネジメント専任となり、1 名は途中から別プロジェクトにシフトしたため、後半は実質 4 名で探索合成を行った。

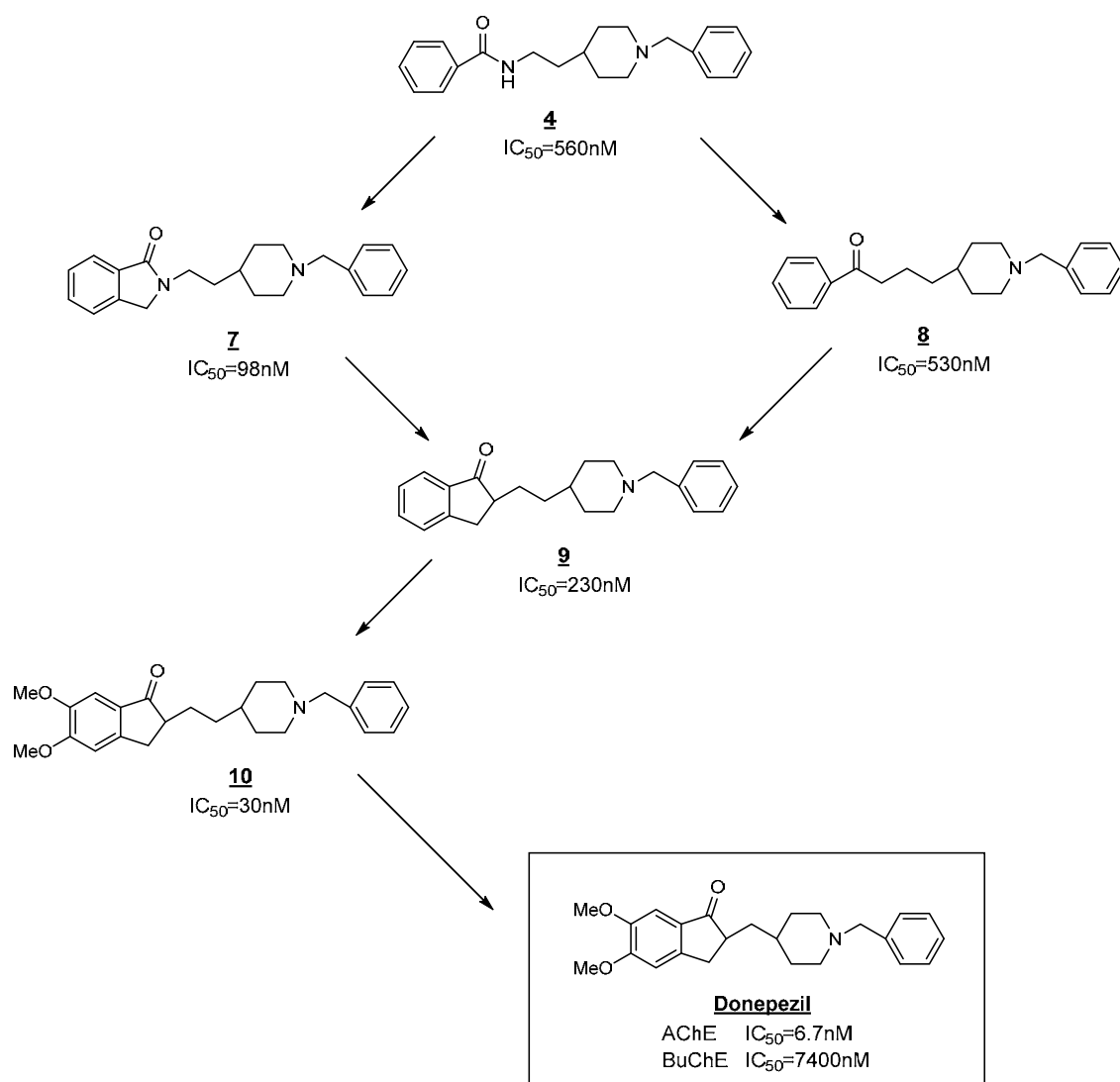


図 4. 合成展開 (2)

バックアッププロジェクトにおいても合成の中心はアミド化合物であった。様々なアミド体の合成展開を行い、例えば、アミド部分を環状アミドに変換する、アミド部分の窒素に

ベンゼン環を導入するといった変換を行うと *in vitro* 活性が向上するといった知見が次々と得られた。探索研究の最後までアミド化合物が合成の中心だったのである。しかしながら、最終的に臨床試験導入候補品に選ばれたのはアミド化合物ではなく、僅かな化合物しか合成していなかったケトン化合物であった。ケトン化合物の合成展開の概要を図 4 に示す。

アミド体 (4) を環状アミド体 (7) に変換すると活性が増強した。一方、化合物 (4) のアミド部分をケトンに変換した化合物 (8) の活性はほとんど変わらなかった。これらの知見を基にハイブリッド体であるインダノン誘導体 (9) を合成したところまずまずの活性を示した。さらにインダノン環に 2 つのメトキシ基を導入したケトン体 (10) は、活性が飛躍的に向上しただけでなく、作用持続が長い (代謝されにくい) ことが見出された。そしてさらなる合成展開を行い、薬効、体内動態、安全性いずれも目標値をクリアしたドネペジルを見出すことに成功した。1986 年 12 月のことである。

2.3 ドネペジルの特長

ここでドネペジルの前臨床での特長を 2 点紹介したい。

1 点目は、AChE に対する選択性の高さである (表 1)。

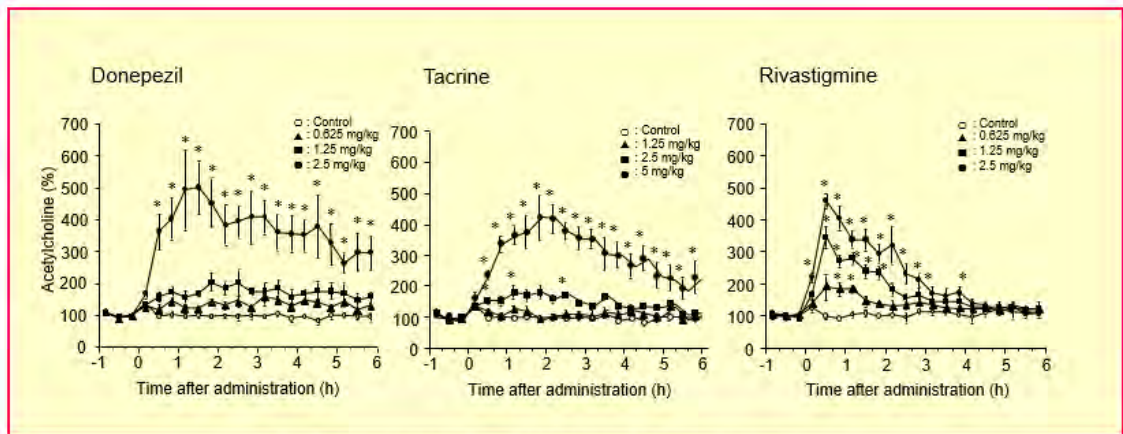
表 1. *In vitro* AChE 阻害活性比較表

Compound	AChE (IC ₅₀ : nM)	BuChE (IC ₅₀ : nM)	Ratio (BuChE/AChE)
Donepezil	6.7 ± 0.35	7400 ± 130	1100
Tacrine	77 ± 1.4	69 ± 1.4	0.90
Physostigmine	0.67 ± 0.015	16 ± 0.65	24
Rivastigmine	4.3 ± 0.087	31 ± 2.0	7.2

Value represent the mean ± S.E. from 4 dose-response curves for each test compound.

ドネペジルは、他の代表的な阻害剤に比べて AChE に対する選択性が著しく高いことがわかる[3]。ドネペジルの末梢性副作用が比較的弱い理由の一つとして、この選択性の高さが考えられている。

2 点目は、作用持続の長さや脳移行性の良さである。図 5 にマイクロダイアリス法を用いたラット海馬における ACh 量の変化を示した[8]。ドネペジルは、低用量から長時間に渡って脳内の ACh 量を増加させていることがわかる。この作用持続の長さはヒトでも同様 (血漿中半減期: 75-90 時間) であり、1 日 1 回投与を可能にしている。



Data are expressed as a percentage of the pre-levels (average of three samples prior to administration = 100%). Values are means \pm S.E. n=6.

図 5. ラット海馬での ACh 量の変化 (マイクロダイアリシス法)

3. ターニング・ポイント

ドネペジルの研究経緯を振り返ってみると、正に幸運の連続であったことが思い起こされる。以下に、ターニング・ポイント (TP) となった 6 つの「幸運」について記したい。

3.1 TP①: AChE 阻害剤の選択

AD 患者の脳内において ACh 系がダメージを受けているという報告は、1970 年代後半からあり、何等かの方法で ACh 系を賦活することが出来れば AD 治療薬になるのではという、すなわち「アセチルコリン仮説」が生まれた[9][10][11]。その模式図を図 6 に示す。

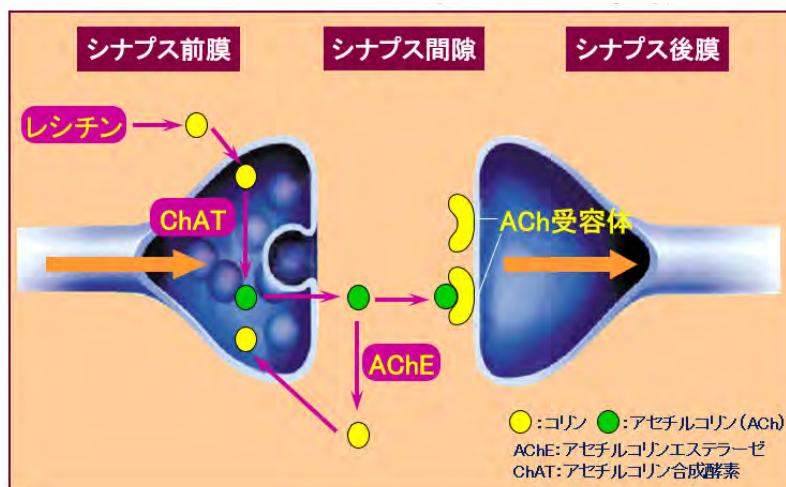


図 6. ACh 仮説

ACh系を賦活するためには、以下の3つの方法が考えられた。

- ① シナプス前膜から放出されるAChの遊離を促進させる。
 - ② AChの代謝酵素であるAChEの阻害により、シナプス間隙におけるACh量の減少を抑制する。
 - ③ シナプス後膜のACh受容体にアゴニストを作用させる。
- この中から我々は②の方法を選択した。

研究企画と臨床開発両組織からほぼ同時期に提案があったことは前記したが、その手掛かりとなったのが、Summers らによるタクリンを用いた少人数（12名）の臨床試験結果の文献であった[7]。なんと農薬として使用されていたタクリンを人に投与した結果、約半数ではあるが認知機能の低下軽減が見られたということであった。しかし、吐き気や嘔吐等の副作用も強いという内容であった。また、他のAChE阻害剤としてフィズスチグミン（図7）も知られていたが、構造・合成法とも複雑で合成展開のリード化合物として選ぶことは出来なかった。

また①に関しては、（パーキンソン病においてL-ドーパの投与が有る程度有効であるように）AChの前駆体であるレシチンやコリンを用いた臨床試験が試みられたが、有効性が確認出来ないという情報を得ていた。また、アレコリンやオキシトレモリンと言った当時知られていた③のアゴニスト（図7）を用いた試みも効果が不明瞭ということであった。

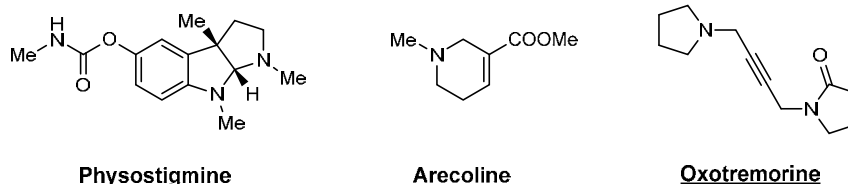


図7. 他のリード候補化合物

結果的に、タクリンの合成が簡便であり合成展開も容易と思われたこと、さらに Summers らの報告も考慮し、タクリン誘導体の合成から開始した。

その後、①に関してはACh遊離促進剤が報告され[12]、③に関しては新規構造の多数のアゴニストが報告されている[13]。しかしながら、①および③に基づくAD治療薬は未だに上市されていない。合成の容易さだけなら、アレコリンやオキシトレモリンといったアゴニストをリードとした③の選択肢も有り得たはずである。②を選択したことが幸いだったのである。

3.2 TP② : in vitro 測定の酵素源とシード化合物

タクリンをリード化合物として合成展開を開始し、数十の誘導体を合成したものの良好な結果は得られず、プロジェクトはすぐに暗礁に乗り上げてしまった。

ちょうどその頃、高脂血症治療薬を目指した別プロジェクトで合成されたピペラジン誘導体 (1) をラットに投与したところ、振戦のようなコリン系が賦活されたと思われる症状が観察されたという情報が伝えられた。早速その化合物の in vitro 活性を調べたところ「620nM」とまずまずの活性であることがわかり、この化合物をシード化合物と位置付けて合成展開を再開した。この化合物 (1) からの合成展開を図 3 に示したが、この頃の in vitro 活性は、その酵素源として市販の電気ウナギのものを使用していた。

その後の合成展開において、比較的強い in vitro 活性を示す化合物がいくつか合成された。しかし、in vivo での効果が全く確認出来なかった。種々検討した結果、in vitro 活性も in vivo と同じ種を用いることが重要なのではということになり、in vitro 活性測定における酵素源をラット脳由来のものに変更した。その結果 in vivo 活性が確認出来るようになったが、in vitro 活性は酵素源が異なった場合、化合物によって活性値が大きく異なることが判明した。

なお、ラット脳由来のアッセイ系で化合物 (1) の in vitro 活性を調べたところ、何と「12,600nM」と極めて弱い活性であった。このアッセイは、実は 1990 年代半ばに社外発表用に必要となったために行われたものである。しかしながら、これ程 in vitro 活性が弱いとは全く予想外であった。この結果が当初からわかっていたら、果たしてこの化合物 (1) をシード化合物として合成展開を開始したであろうか？

当時筑波研究所では、多くの合成化合物の外注によるブラインドスクリーニングを実施していた。化合物 (1) のその結果を 1990 年代後半に改めて確認する機会があったが、その一般症状観察欄には何の記載もなかった。

プロジェクトが進むにつれて、in vitro 活性がどの程度あると in vivo 活性に反映するかがある程度把握出来るようになった。この「12,600nM」という値では in vivo 活性には反映しないはずである。それでは、振戦と思われた作用は何に由来するものであったのか？

化合物 (1) をラットに実際に投与した研究員に 1996 年頃に当時のことを尋ねたが、いかんせん 10 年以上も前のことでもあり「何も覚えていない。」ということであった。なお、それ以降もこの化合物 (1) の精査は行っていない。依然として謎のままなのである。

ただ言えることは、我々は作用が不明瞭な化合物から合成展開を行い、真の AChE 阻害剤に到達することが出来たということである。

3.3 TP③：ケトン化合物の合成ルート

プロジェクトにおいて最後までアミド化合物が主人公であった中で、最初のケトン体が化合物 (14) である。このケトン体 (14) は日暮研究員が合成した。日暮研究員は (最初のプロジェクトで合成された) 化合物 (13) が僅かばかり残っていたことに気づき、この化合物の水酸基を除去してケトン体 (14) を合成したのである。合成ルートを図 8 に示す。

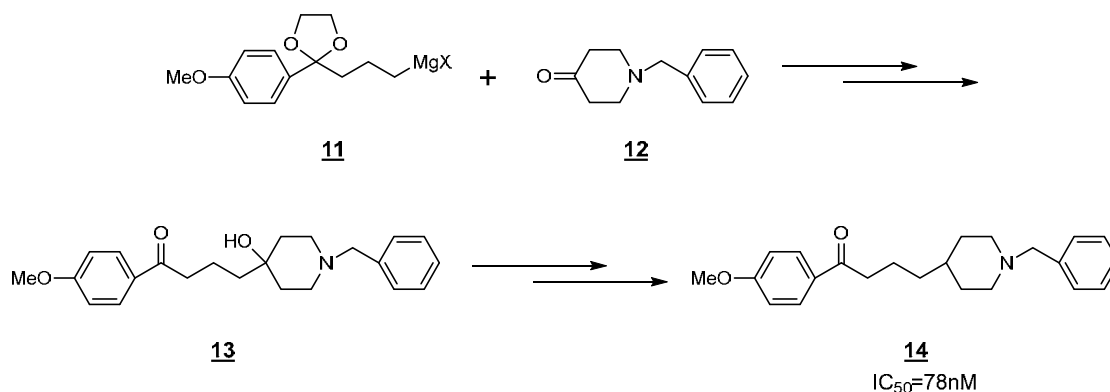


図 8. 最初のケトン体

この前駆体となった化合物 (13) は別の研究員が合成したが、*in vitro* 活性が弱かったためそれ以上の合成展開はせず、余ったサンプルを保管しておいたものと思われる。なお、この研究員は当時国内留学中のため、バックアッププロジェクトには参加していなかった。

化合物 (14) の *in vitro* 活性を調べた結果、「78nM」と比較的強い活性であったため、薬理グループから追加合成依頼があった。当時 *in vitro* 活性が 100nM 以下だった場合に次のアッセイに進むことになっていた。しかしながら、ケトン体 (14) の最初の合成量は僅か数 mg であり、次のアッセイ分がなかったのである。

日暮研究員は早速その研究員の実験ノートに記載の方法、すなわち化合物 (11) と (12) を用いたグリニャール反応を試みた (図 8)。しかしながら、その反応に再現性が見られず、ケトン体 (14) の追加合成に苦慮しているということを合成グループミーティングで報告した。

その報告を聞いた際に別ルートで合成することを思い付き、ケトン体 (15) または (17) とアルデヒド体 (16) を原料としたアルドール反応等を試みたところ、比較的容易にケトン体 (8)、(9) を合成することが出来た。合成ルートを図 9 に示す。

一方、日暮研究員はその後グリニャール反応の比較的良い条件を見出し、必要量のケトン体 (14) を合成することが出来た。そして *in vivo* アッセイが行われたが、残念ながら良い結果は得られなかった。

しかしながら、ここで別ルートによるケトン体の合成検討を行ったことが、ドネペジル創出に結びつききっかけとなったのである。もし、ケトン体 (14) を合成するためのグリニャール反応が問題なく進行し、その追加必要分がすぐに合成されていたら、別ルートでのケトン体の合成検討は行っていなかったはずである。グリニャール反応の再現性の無さが結果的に幸いしたのである。

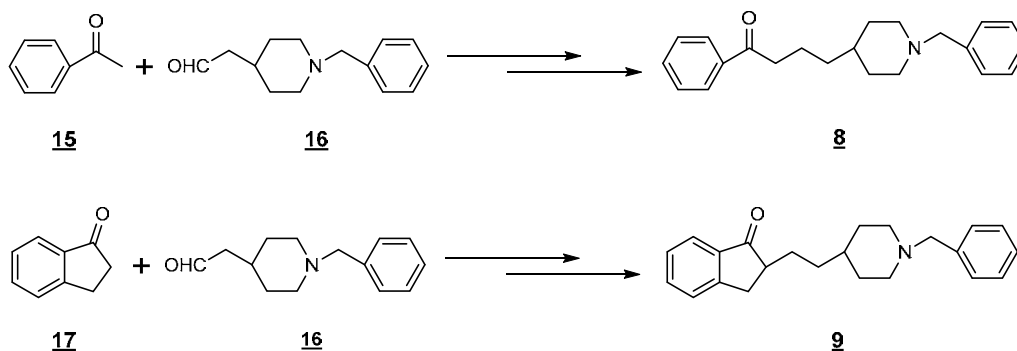


図 9. ケトン体の別合成ルート

3.4 TP④：インダノンの置換基

ケトン体 (14) の *in vivo* の結果が出る前に、実はもう 1 検体ケトン体の合成に着手していた。ケトン体 (9) の *in vitro* 活性がまずまずだったので、インダノン環 5 位 (パラ位) に置換基を導入したいと考えたからである。その化合物がケトン体 (10) (図 4) であった。

(前記したように) アミド化合物の構造活性相関から、カルボニルのパラ位に置換基を導入すると *in vitro* 活性が増強することがわかっていたからである。そして本来なら、まず 5-メトキシ-1-インダノン (18) (図 10) を原料として合成すべきであろう。しかし最初に合成したのは、5,6-ジメトキシ-1-インダノン (19) を原料としたケトン体 (10) であった。この理由は必ずしもサイエンスではない。1-インダノンのストックが無置換体以外なかったため、5-メトキシ-1-インダノン (18) を発注すべく (当時試薬データベースと言ったものではなく) 試薬カタログを「A」から順に捲っていた時、最初に目に留まったのが 5,6-ジメトキシ-1-インダノン (19) であった。その時ふと思ったことは、ジメトキシ体の方が出来上がりの形 (構造式) が何となくいいかな? ということであった。アミド化合物の構造活性相関から、パラ位だけでなくその隣 (メタ位) に置換基があっても *in vitro* 活性はほとんど影響を受けないことがわかっていたこともあり、まずジメトキシ体 (10) を合成したのである。

このジメトキシ体 (10) は、ケトン体 (14) の *in vivo* の結果が出る前に合成に着手していたので、ケトン体 (14) の *in vivo* の結果に影響されることはなかった。もしケトン体 (14)

の結果が合成着手前に出ていたら、ジメトキシ体 (10) の合成には着手していなかったはずである。

ジメトキシ体 (10) の *in vitro* 活性は「30nM」と予想通り強く、すぐに *in vivo* アッセイが行われた。その結果、良好な結果が得られただけでなく、作用持続が長く、さらに生体内利用率も良いことがわかったのである。一気にケトン体に対する注目度がアップした。だが、ラットを用いた 1 週間毒性試験の結果、高容量ではあったものの肝毒性が認められ、安全域が狭いこと、すなわちプロファイルに合致しないことが判明した。この結果を受け、これ以上ケトン体の合成はしないことが決定された。ジメトキシ体 (10) はさらなる毒性試験用に数グラムが合成済みであったが、全てお蔵入りとなってしまったのである。

しかしながら、モノメトキシ体の前にジメトキシ体 (10) を合成したことが、極めて幸運だったことをかなり後に知るようになるのである。

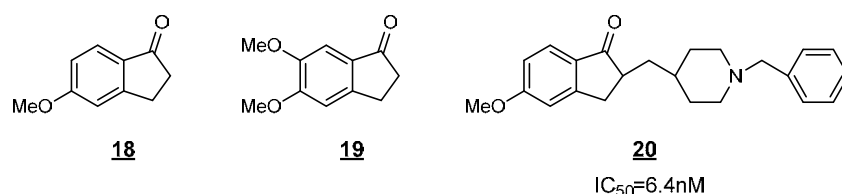


図 10. インダノン環の置換基

ドネペジルの合成後、構造活性相関を調べる目的でモノメトキシ体 (20) (図 10) を合成した。この化合物の *in vitro* 活性は、予想通りドネペジルと同程度であったが、この時期、臨床試験導入候補品を選ぶための作業にマンパワーの多くが投入されていたこともあり、モノメトキシ体 (20) の十分な解析は行われなかった。だが何と 20 年近く後に開始された別プロジェクトにおいて、モノメトキシ体 (20) はメトキシ部分が容易に代謝を受けてフェノールになってしまうこと、すなわち作用持続が短く、生体内利用率も悪いことが判明したのである。もし代謝を受けやすいモノメトキシ体を初めに合成していたら、その後でジメトキシ体 (10) を合成することはあったであろうか？ なお、最初のケトン体 (14) の *in vivo* アッセイの結果が悪かったこともメトキシ基の代謝に起因することが推測されるが、この化合物 (14) の代謝実験も実施していない。

3.5 TP⑤: CADDからの合成依頼

バックアッププロジェクトがスタートした丁度その頃、弊社筑波研究所においてもドラッグデザインへの CADD の活用が開始された。

CADD を担当した川上研究員は、それまでに多数合成されていたアミド化合物に着目

して研究を開始した。具体的には、アミドの窒素部分にメチル基を導入すると無置換アミド体比べて *in vitro* 活性が向上し、フェニル基を導入するとさらに活性が向上することに注目したのである。そして、「アミド部分のシス、トランス幾何異性体の比率と活性が相関する」という仮説 (図 11) を立てたのである。川上研究員は、この仮説のもとにアミド部分をシスに固定させたシスアミド体 (21) をデザインし、我々に合成を依頼したのである。1986年秋のことであった。

シスアミド体 (21) の合成は、当初土屋研究員が担当していた。しかし土屋研究員は別プロジェクトも担当していたため合成検討に十分な時間を割くことが出来ず、合成に苦慮していることを合成グループミーティングで報告した。

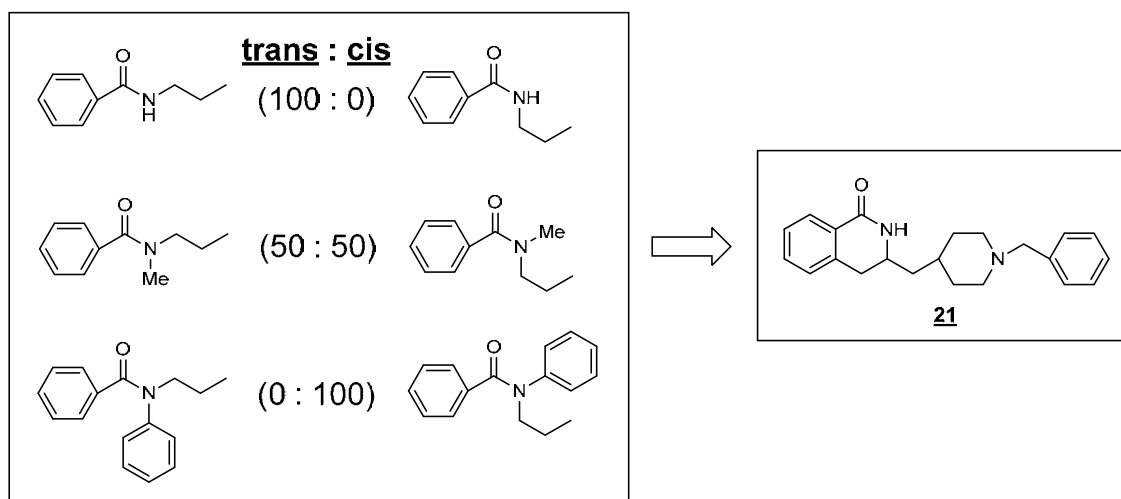


図 11. シスアミド体のドラッグデザイン

その報告を聞いた際に、1-インダノン体をシュミット転位すればシスアミド体が得られるのではと思い付いたのである。当時筑波研究所では関連他社特許の回覧が行われており、偶然その日の合成ミーティングの前にシュミット転位を用いた特許に目を通していたことが幸いしたのかもしれない。当時、お蔵入りになっていた 1-インダノン体 (10) が十分量残っていたので、「ジメトキシ基が付き、かつメチレン鎖が一つ長いシスアミドになるが、それでもいいですか？」と川上研究員に尋ねたところ、「それでもいいから早く合成してほしい。」との回答であった。

早速インダノン体 (10) のシュミット転位を試みたところ、収率は悪かったもののシスアミド体 (22) を合成することが出来た (図 12)。しかしながら、その *in vitro* 活性は「170nM」と期待外れの結果であった。この結果はすぐに川上研究員にフィードバックされたが、川上研究員は「この結果はわかった。しかし自分がデザインしたシスアミド体は

メチレン鎖が一つ短い化合物である。よってそのシスアミド体の結果がわからなければ納得出来ない。」というコメントであった。

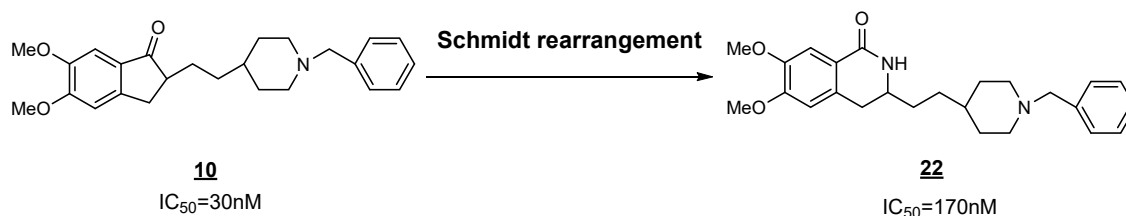


図 12. シスアミド体の合成 (1)

川上研究員の熱意にほだされ、メチレン鎖が一つ短いシスアミド体の合成に着手することになった。そのための合成中間体としてまず新たなインダノン (ケトン) 体を合成したのである。なお、シスアミド体 (22) と比較するため 5,6-ジメトキシ-1-インダノン (19) (図 10) を出発原料とした。当時ケトン体の合成は前記したように中断されていたが、あくまでアミド体を合成するための前駆体として合成したのである。この新たなケトン体はすぐに合成出来たが、シュミット転位の収率が低いことが予想されたため、念のためもう 1 ロット合成してから転位反応を行った。その結果、最初のロットのみで望むシスアミド体 (23) を合成することが出来た (図 13)。

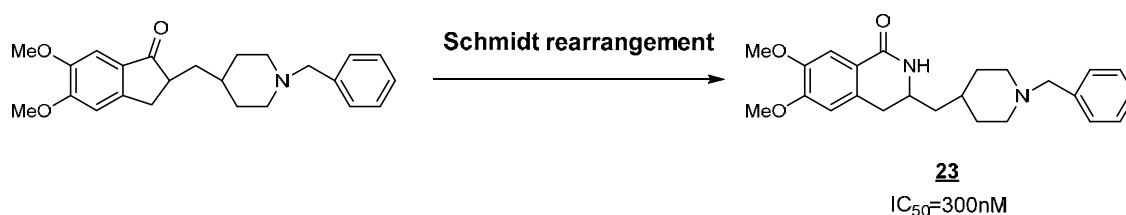


図 13. シスアミド体の合成 (2)

このシスアミド体 (23) を *in vitro* アッセイに出す際に、その前駆体もまるまる 1 ロット残っていたので、ついでにアッセイを依頼することにした。このことを他の合成メンバーに話したところ、「前駆体も頼むのは勝手だけど、その構造では活性はなくなるぞ。」というコメントが寄せられた。なぜならアミド化合物の構造活性相関において、アミド部分の窒素とピペリジン環との間の炭素数は 2 が良いことがわかっていたからである。私ももちろん駄目でもともとアッセイを依頼したのである。

翌日、*in vitro* アッセイを担当していた研究員から内線電話で結果のフィードバックがあ

り、「今回アッセイした中で、1 化合物極めて強い活性を示す化合物があった。」と興奮気味に切り出した。私の頭をかすめたのは、「CADD 初の手柄だ。川上研究員やった！」ということだった。しかしながら、よくよく話を聞くとその化合物と言うのは、シスアミド体 (23) ($IC_{50}=300nM$) ではなく、何とその前駆体の方だったのである。ケトン体とアミド体では環を繋ぐ炭素数に関して構造活性相関が同様ではなかったのである。もちろん当時は知る由もなかった。そしてこの前駆体 (ケトン体) こそが、後にドネペジルと呼ばれることになるのである。この時、前駆体をシスアミド体と一緒に *in vitro* アッセイに出すことがなかったら、果たして後日ドネペジルを見出すことは出来たであろうか？ そして何より川上研究員からシスアミド体の合成依頼がなかったら、果たしてこの前駆体を合成することはあったであろうか？

3.6 TP⑥：6 番目のケトン体

1987 年年明けに、上記したケトン体 (前駆体) とプロファイルに合致したアミド体 2 化合物の計 3 化合物が最終候補となり精査が行われた。そして懸念された肝毒性も問題ないことがわかり、最終的にケトン体が臨床試験導入候補品として選ばれ、社内で正式に承認された。

この時点までに、最初のプロジェクトで約 300 化合物、バックアッププロジェクトでさらに約 200 化合物を合成していた。それらの多くはアミド体であり、ケトン体はこの時点で (中間体等を除いて) 僅か 9 化合物しか合成していなかった。ドネペジルはその中で 6 番目のケトン体である。さらにその後の 1 年間で、ケトン体の構造活性相関を明確にする目的と特許の実施例を追加する目的で、ドネペジル類似体をさらに 100 化合物以上合成した。

一方、我々の公開した化学構造をヒントにしたと思われる類似体の特許が、10 を超える同業他社から相次いで公開された (図 14)。

通常新規な化学構造を有する新薬が上市された場合、類似構造を有する数種の新薬が次々と上市されることが多い。しかしながら、ドネペジルの場合には類似化合物は未だ上市されていない。

我々も、ライフサイクルマネジメントの一環として、細く長くではあったがバックアップ研究を継続し、さらに 200 を超えるケトン体を合成した。だが、「6 番目」に合成されたドネペジルの凌駕する化合物を見出すことは遂に出来なかった。(正確に言えば、新たな臨床試験導入候補品を見出すことは出来た。しかしながら、やむを得ぬ理由から臨床導入は叶わなかった。)

類似構造を有する新薬が上市されていないということは、治療という観点からすると必ずしも良いことではない。しかしながら、探索研究の最後までアミド化合物の合成が中心だ

った中であって、僅か6番目に合成したケトン体がドネペジルであったことは、やはり「幸運」という言葉なしでは語れない。

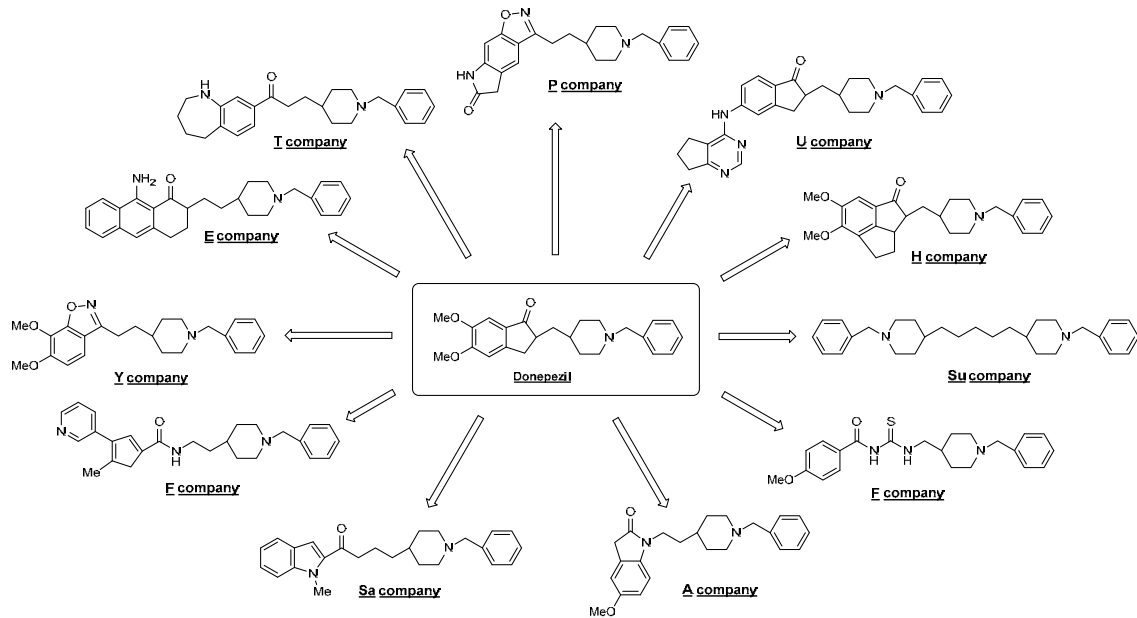


図 14. ドネペジル類似化合物

4. おわりに

ドネペジルの最初の合成から早33年、日米欧で上市されてから20年以上が経過している。今回この執筆の機会を得て改めて当時を振り返ってみると、我々がドネペジルを創出出来たことは、正に奇跡に近く、「serendipity」そのものであったことを再認識させられた。

上記してきたように、洗練された探索研究と言うには程遠い内容ではあったが、プロジェクトメンバー一人一人が情熱を傾けた結果として、ベスト（に近い）と思われる「中枢作用型AChE阻害剤」を創出出来たことについては胸を張りたいと思う。

一方、AD治療薬という観点からすれば、未だ満足のいく治療薬が上市されていないことも事実である。世界的に見ても高齢化は加速度的に進行しており、新規AD治療薬への期待は益々高くなっている。画期的なAD治療薬が一日も早く上市されることを期して筆を置きたい。

謝辞

ドネペジルは、メンバーの誰か一人が欠けても創出出来なかったことは間違いありません。本プロジェクトのメンバーであった荒木伸氏、小倉博雄氏、苅部則夫氏、川上善之氏、窪田篤彦氏、小笹貴史氏、小笹美智子氏、佐々木淳氏、杉本八郎氏、土屋裕氏、日暮邦造氏、

故・山津清實氏、山西嘉晴氏をはじめ、ドネペジルの創出のために尽力された全ての方々に感謝いたします。最後に、今回の執筆の機会を与えていただいた弊社 C B I 学会理事、河合隆利氏に深謝いたします。

参考文献

- [1] Iimura, Y.; Mishima, M.; Sugimoto, H.; Synthesis of 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy[2-¹⁴C]-1-indanone) -2-yl]methylpiperidine hydrochloride (E2020-¹⁴C) . *J. Labelled. Compd. Radiopharm.* **1989**, *27*, 835-839.
- [2] Sugimoto, H.; Iimura, Y.; Yamanishi, Y.; Yamatsu, K.; Synthesis and structure-activity relationships of acetylcholinesterase inhibitors: 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-indanon-2-yl) methyl]piperidine hydrochloride and related compounds. *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 4821-4829.
- [3] Sugimoto, H.; Ogura, H.; Arai, Y.; Iimura, Y.; Yamanishi, Y.; Research and development of donepezil hydrochloride, a new type of acetylcholinesterase inhibitor. *Jpn. J. Pharmacol.*, **2002**, *89*, 7-20.
- [4] Iimura, Y.; Sugimoto, H; Tsuchiya, Y.; *et al.* *Structure-activity relationships of acetylcholinesterase inhibitors; novel piperidine derivatives IV.* 196th ACS National Meeting, Los Angeles, USA, MEDI-101, Sept 25-30, 1988.
- [5] 飯村洋一、アルツハイマー病治療薬；アセチルコリンエステラーゼ阻害剤 Donepezil Hydrochloride (E2020) の研究開発、第 16 回メディシナルケミストリーシンポジウム、第 5 回医薬化学部会年会、富山、IL-3、11 月 27-29 日、1996 年。
- [6] 梅田悦生、「奇跡の新薬開発プロジェクト」、講談社+α 新書、2002 年。
- [7] Summers, W. K.; *et al.* Use of THA in Treatment of Alzheimer-Like Dementia: Pilot Study in Twelve Patients. *Biol. Psychiatry*, **1981**, *16*, 145-153.
- [8] Kosasa, T.; Kuriya, Y.; Matsui, K.; Yamanishi, Y.; Effect of donepezil hydrochloride (E2020) on basal concentration of extracellular acetylcholine in the hippocampus of rats. *Eur. J. Pharmacol.*, **1999**, *380*, 101-107.
- [9] Bowen, D. M.; Smith, C. B; White, P.; Davison, A. N.; Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. *Brain*, **1976**, *99*, 459-496.
- [10] Davies, P.; Maloney, A. J.; Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet*, **1976**, *308*, 1403.
- [11] Perry, E.; Perry, R.; Blessed, G.; Tomlinson, B. E.; Necropsy evidence of central cholinergic deficits in senile dementia. *Lancet*, **1977**, *309*, 189.

- [12] Nickolson, V. J.; Tam, S. W.; Myers, M. J.; Cook, L.; DUP996 (3,3-Bis (4-pyridinylmethyl)-1-phenylindolin-2-one) enhances the stimulus-induced release of acetylcholine from rat brain in vitro and in vivo. *Drug Develop. Res.*, **1990**, *19*, 285-300.
- [13] Growdon, J. H.; Muscarinic agonists in Alzheimer's disease. *Life Sci.*, **1997**, *60*, 993-998.

Commentary

コメンタリー

「偶然性と必然性の不思議」(CBI 学会誌 2019 年第 7 卷 3 号巻頭言) について

美宅 成樹

名古屋大学名誉教授

CBI 学会誌の第 7 卷 3 号において、「偶然性と必然性の不思議」というタイトルで巻頭言を書かせていただきました。その時は紙面の都合で、最後に「この先は読者自身で考えていただきたい」と書きました。しかし、そのままでは不親切だと思い、このコメントを書かせていただくことにしました。

巻頭言では、『DNA 配列にはランダムな変異が大量に導入されているにもかかわらず、生物全体の姿形や機能はほぼ確実に形成され、《生命》という独特な状態が維持されていますが、それはどのようなメカニズムによるのだろうか?』という疑問を提出しました。そして、この生物独特の秩序を形成するルールは、自然淘汰だけに依存しているのではなく、偶然性から秩序を生み出すのには別の原理があるということを指摘しました。ここでは、その原理について簡潔にコメントしたいと思います。

現在は、大量の生物種について、ゲノムの全配列が手に入ります。そして、それらのゲノム配列には、全生物に共通の《生命》という状態についての情報が含まれているはずで、そこで、『《生命》という生物共通の状態はゲノム配列にどう書き込まれているのだろうか?』という疑問が生まれるのは自然です。「ヒトゲノム計画」の初期には、モデル生物の全ゲノム中に共通の遺伝子集団を探すということが考えられました。しかし、このナイーブな考え方がうまくいかないことはすぐに分かりました。リボソームなど共通な分子装置は見つかるのですが、《生命》という状態を成立させるには、それらの分子装置の存在だけでは全く不十分だったからです。それでその後の生物科学は、《生命》という状態の解明を横目に見ながら、個々のタンパク質についての研究に集中してきたように思います。

しかし、多くの生物の全ゲノム配列が解析された現在、再び《生命》という全生物に共通の状態とゲノム配列の関係

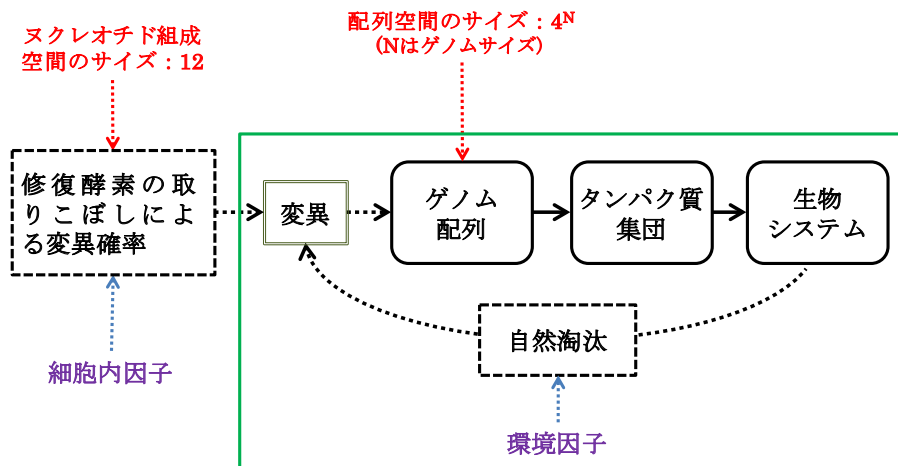


図1. 生物進化のメカニズム：変異は環境因子としての自然淘汰と細胞因子の修復酵素で決まる

を明らかにするチャンスが生まれてきたと言えます。まず図 1 の緑線で囲まれた流れ図を見ていただきたいと思います。この部分は、現在の生物科学で認められている生物形成の原理と言えます。ゲノム配列には多くの遺伝子（ヌクレオチド配列断片）があり、それが翻訳されてタンパク質が作られ、生物体のシステムが形成されます。これに対して色々な突然変異が入ることによって、ゲノム配列の多様性が生まれますが、そこでは変異の多くが中立であって、ゲノム内に蓄積していくということが確立しています。そこで、ゲノム配列の変化の仕方をヌクレオチド組成で調べてみると、完全なランダム変異から予測される 0.25 からかなり異なっています。当然変異確率の偏りは自然淘汰の結果であるとナイーブに考えがちですが、実は別のメカニズムがあり得ることに注意しなければなりません。

実は自然淘汰を受ける以前に、修復のプロセスがあります。このプロセスのおかげで変異確率が大きく偏ってしまう可能性もあり得るのです。修復酵素は 1000 個の変異に対して 1 つ程度しか取りこぼしをせず、ほとんど正しく修復してしまいます。従って、修復の正確性に感激してしまうのですが、取りこぼしによる変異確率に対する体系的な偏りが考えられます。その場合、変異の偏りは元々の間違いの原因に関わらず細胞内の因子によって制御されることとなります。そういうわけで、ゲノムに蓄積される変異には、自然淘汰という外部環境の因子と修復という細胞内因子の両方の影響があると考えられます。その結果、ゲノム形成の流れは図 1 のようになります。

それでは、現実のゲノム配列の形成に対して、環境因子と細胞内因子はそれぞれどのくらい寄与するでしょうか。図 1 の上段で示した通り、自然淘汰の影響をまともに扱おうとすると、ヌクレオチド配列を直接考えねばなりません。しかし、全生物の共通点をゲノム配列から直接見出そうとすると、先に述べた通りうまくいきません。そもそも可能な配列の数があまり大きいのです。これに対して、細胞内因子の影響は変異確率（つまり組成）を少しだけ偏らせるだけなので、その影響は実際のゲノムから調べることができます。そこで、私たちは 2664 種の生物について全コード領域のヌクレオチド組成を調べてみました。

その変異の挙動の説明を容易にするために、次のようなパラメータを定義しておきます。まず、コドンの各位置 α に

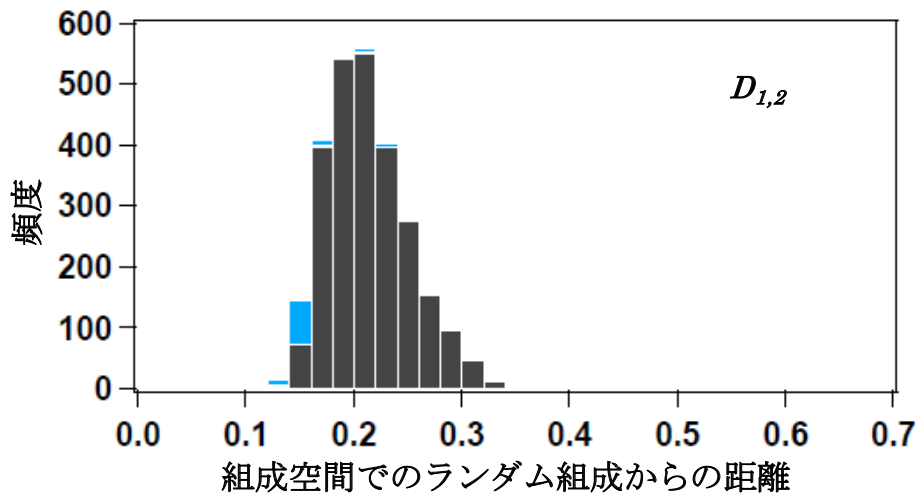


図2. ヌクレオチド組成空間における、現実の組成とランダム組成の距離

におけるヌクレオチド β における組成を $C(\alpha, \beta)$ とします。そうすると、 α は 3 次元、 β は 4 次元なので、 $C(\alpha, \beta)$ は 12 次元となります。ただアミノ酸から見ると、その物性はほぼコドンの 1 文字目と 2 文字目で決まるので、現実的には 8 次元を考えればよいことになります。そこで、各生物種のゲノム配列の 8 次元空間における位置を求めてみました。その結果、真正細菌、古細菌、真核生物を含む 2664 種の全てが非常に特徴的な位置にありました。その特徴をはっきり示したのが図 2 です。横軸は $C(\alpha, \beta)$ とランダム組成（全てのヌクレオチドについて 0.25）との距離 $D_{1,2}$ です。棒グラフの黒色の部分は原核生物、青色は真核生物です。

$$D_{12} = \sqrt{\sum_{\alpha, \beta} \{C(\alpha, \beta) - 0.25\}^2} \quad (1)$$

現実のゲノムでは、ランダム変異からかなり偏っており、 D_{12} は全ての生物で 0.2 程度になっているのです。8 次元の組成空間内で、現実のゲノムが体系的に偏って存在していることは間違いありません。このような秩序は、直感的には機能に基づく自然淘汰だけで説明することはできません。8 次元の組成空間において生物が生存できる領域をハビタブルゾーンと呼ぶことにすると、ハビタブルゾーンは遺伝子の機能とは関係なく定義されているので、自然淘汰では説明し難いのです。それでこのヌクレオチド組成の偏りは、細胞自身が作り出していると考えられるのです。

しかし、そのような定性的な議論では不十分なので、さらに定量的な考察をしてみます。完全にランダムな変異に対する自然淘汰によって、ハビタブルゾーンの組成を実際に維持することができるかを考えます。それには、ヌクレオチド組成の偏り 0.2 が、ランダム変異によるゆらぎの標準偏差の何倍になっているかを計算すればよいのです。そうすると、ここで得られた体系的な偏りがどのくらいまれな現象かが評価できます。標準偏差 σ はゲノムのコード領域の大きさ N に依存しており、

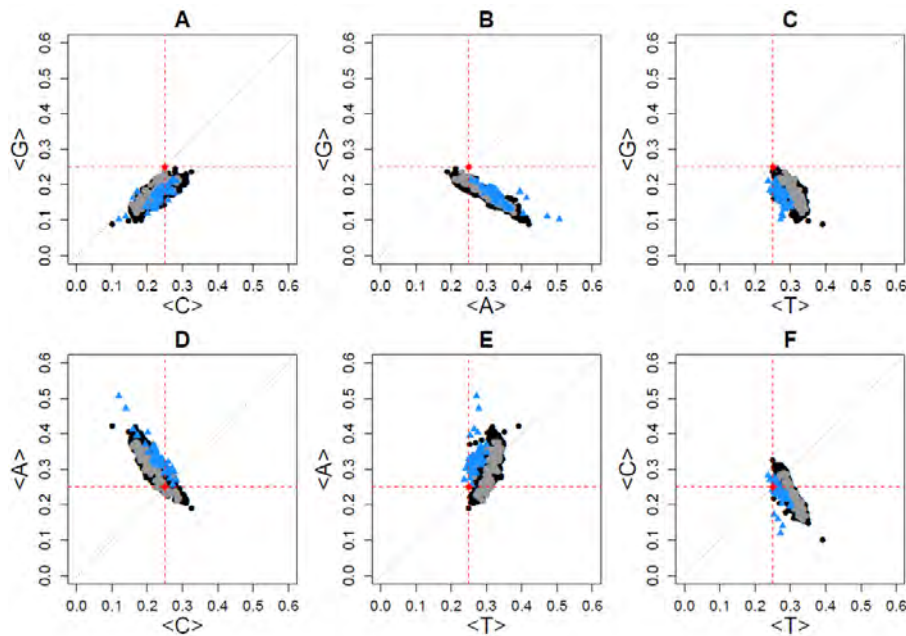


図3. コドン2文字目のヌクレオチド組成空間におけるハビタブルゾーン

$$\sigma = \sqrt{\frac{3}{16N}} \quad (2)$$

となります。コード領域の大きさ N は、生物によって異なっていますが、大雑把に言えば、 $N \geq 10^6$ と考えてよいでしょう。そうするとヌクレオチド組成の、偏り 0.2 は、標準偏差のおよそ 1000 倍となります。そうすると、もし、ハビタブルゾーンの組成を維持する確率は簡単な計算で $e^{-1000,000}$ となり、まずあり得ない現象であると言えます。

これに対して、細胞内因子によってハビタブルゾーンが形成されている場合、修復の取りこぼしをちょっとだけ偏らせればよいのです。そうすると、自然淘汰で説明する時の大きな困難が自然に解消してしまいます。その場合は、ハビタブルゾーンは自然淘汰の場合とは逆に DNA 配列の生成に対する拘束条件となります。そうすると、ちょっとした変異の確率（つまり組成）の偏りで、DNA 配列の組合せの数が $e^{-1000,000}$ 倍へ劇的に削減にされることとなります。つまり、細胞内因子は変異を修復するだけでなく、ついでに配列の組合せ爆発の問題も解決してしまえるのです。

しかし、細胞自体がこの組成の偏りを形成する意味はこれだけではないはずです。ハビタブルゾーンの領域にあるゲノム配列は、全生物の《生命》という状態を積極的に維持するための役割を果たしていると考えられます。そこで、次にハビタブルゾーンの生物学的意味を考えてみます。図 3 は、コドン 2 文字目のハビタブルゾーンを具体的に示したものです。コドンの 1 つの位置でのヌクレオチド組成は 4 次元空間になるので、それを 2 次元グラフで表現するには 6 枚のグラフが必要になるので、その全部を示しています。コドンの 3 文字の内、一番生物学的意味が分かりやすい 2 文字目を例として示しました。よく検討して見ると、チミンの組成は体系的に 0.25 より大きいことが分ります。また、チミンほどではないが、アデニンも大きいのです。また、組成の <G> 対 <C> グラフを見ると、明らかにグアニンの組成が体系的に 0.25 より小さく、さらにグアニンとシトシンの組成の和もほとんど 0.5 より小さくなっています。

さて、このハビタブルゾーンにおける組成の偏りの生物学的意味は、コドン表の図 4 の中にありました。図 4 のコド

		Second letter					
		U(T)	C	A	G		
U(T)	Phe	Ser	Tyr	Cys	U(T)	A	G
	Leu				Stop		
C	Leu	Pro	His	Arg	U(T)	A	G
			Gln		C		
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U(T)	A	G
	Met		Lys	Arg	C		
G	Val	Ala	Asp	Gly	U(T)	A	G
			Glu		C		

図4. コドン表における疎水性(青)、両親媒性(緑)、および二次構造ブレイカーのアミノ酸(赤)の分布

ン表の色付けは、疎水性アミノ酸(青)、両親媒性アミノ酸(緑)および二次構造ブレイカー(赤)です。アミノ酸の疎水性親水性の分布は、明らかにコドン表の 2 文字目に沿って偏っていて、チミンが多いと、タンパク質は疎水性アミノ酸を多く含むこととなります。さらに、チミンの組成が狭い領域にあると、疎水性アミノ酸の含量もほぼ一定になります。同じことは両親媒性アミノ酸にも当てはまります。逆に、グアニンとシトシンが少ないので、二次構造ブレイカーは少なくなります。このアミノ酸のグルーピングは、以前に私達が膜タンパク質予測システム(SOSUI)で用いたアミノ酸のクルーピングと同じです。そこで、ヌクレオチド組成をハビタブルゾーンの領域に固定して、拘束条件下でのランダム変異を導入しシミュレーションを行って見たところ、膜タンパク質の割合は実際のゲノムとほぼ一定(23%前後)となりました。つまり、ゲノム配列がヌクレオチド空間におけるハビタブルゾーンに保たれば、その条件だけで膜タンパク質の割合が一定になるのです。これこそ《生命》という状態の必要条件の 1 つではないかと考えられます。その上で個々の遺伝子に対して自然淘汰が働くと、非常に安定に生物多様性が可能になるのではないかと考えられるのです。

最後にコメントをまとめます。ゲノムを俯瞰的に見直してみると、まだまだ生物の原理的な事実が隠されていることが分かりました。そして、生物ゲノムの隠された原理を更に深掘りすると、生物の新しい体系化が可能なのではないでしょうか。

なお、原著論文としては、Shigeki Mitaku and Ryusuke Sawada, Biophysics and Physicobiology, Vol. 15, pp. 75-85 (2018) . Biological meaning of “habitable zone” in nucleotide composition space. を参照してください。ここではコドンの 1 文字目の生物学的意味も記述しました。

紹介

2019 中日先進医療と新薬サミット及び成果実業化大会に見る 四川省の中日協力の方向性 - 医療のシリコンバレーを目指す成都

劉 苗苗

公益財団法人神戸医療産業都市機構 医療イノベーション推進センター

〒650-0047 神戸市中央区港島南町1丁目5番地4

思尼特生物科技有限公司

四川省成都市天府新区漢州路989号中建大廈15楼

E-mail:miaomiao-1@hotmail.co.jp

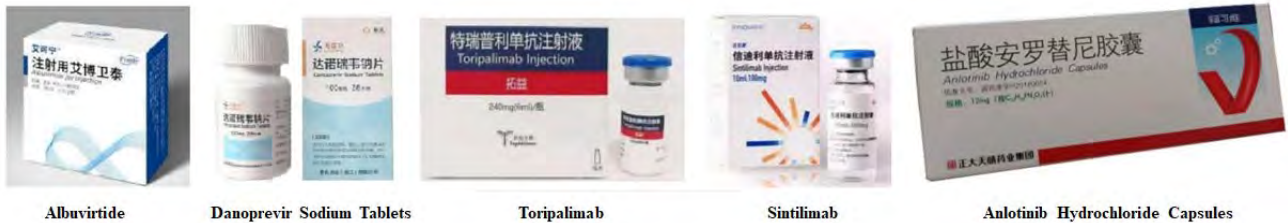
1. はじめに

中国が掲げる産業政策として、2015年5月に発表した「中国製造2025」には、次世代情報技術や新エネルギー車など10の重点分野の中に「バイオ医薬品・高性能医療機器」が含まれている [1]。その基本方針として、①イノベーションの促進、②品質優先、③環境への配慮、④産業構造の最適化、⑤人材本位を掲げて、建国100年を迎える2049年に「世界の製造強国の先頭グループ入り」を目指している。また、全国的な健康システムの構築や健康的な生活方式の普及によって、2030年には主要健康指標を先進国レベルにするという目標を掲げた「健康中国2030」を2016年10月に発表している [2]。



健康中国2030の重点産業

これらの中国政府の新薬開発を経済成長に繋げる戦略を実施した結果、現在ではキメラ抗原受容体細胞療法（CAR-T 療法）や抗 PD-1 抗体において、中国産の先発医薬品が上市されており、中国は新薬創出国の一つとなっている [3]。従って、医薬の研究開発において、これからは中日の協力が重要な課題となって来ると思われる [4, 5]。



中国産先発医薬品の例

以上のような背景から 2019 年 11 月、四川大学 魏于全教授と医療イノベーション推進センター（以下、TRI とする）福島雅典センター長の主導の下、中日で初めてのアカデミアベースの会議として中国四川省成都で開催された「中日先進医療と新薬研究サミット及び成果実業化大会」[6]について概説し、「医療のシリコンバレー」を目指している成都 [7]を省都とする四川省の中日協力の方向性について解説を加えたいと思う。

2. 中日先端医療と新薬研究サミット及び成果実業化大会

本大会は、四川省国際医学交流促進会（以下、四川省医促会とする）[8]と思尼特生物科技有限公司（以下、Seaknit とする）[9]及び TRI [10]によって開催された。四川省医促会は、四川省科学技術協会が主管する社会団体であり、その会長は中国科学院のアカデミシャン兼四川大学生物療法国家重点実験室主任の魏于全教授である。四川省医促会は、1,700 人を超える専門家会員のほか、四川大学華西医院など国内外の有名な医療学院や多くの大学の生物学および製薬研究機関を含む 100 以上の機関会員で構成されている。また、Seaknit は日本と中国の合弁会社であり、両国の新薬開発、共同研究、技術移転などの支援を行っている。



成都シャングリ・ラ ホテルの主会場

大会には中国側の代表として、中国人民政治協商会議第 13 期全国委員会副主席の何維氏、中国国家薬品監督管理局長の焦紅氏、四川省省長の尹力氏が、日本側の代表として、独立行政法人医薬品医療機器総合機構組織運営マネジメント役の佐藤大作氏、在重慶日本国総領事館総領事の渡辺信之氏が出席した。また、約 100 社の投資機関、約 300 社の国内外の製薬分野の大手会社と科学研究機関、およびバイオ医薬品分野の約 300 人の専門家と学者が参加し、来場者は 1,500 人以上に達した。大会では、両国アカデミシヤン・専門家サミットのほか、遺伝子および細胞療法、幹細胞と組織工学による再生療法、人工知能とターゲット療法、及び重大プロジェクトなどの分科会も開催された。医療分野で注目を集めている話題について、中国と日本の多くの医療専門家による意見交換がなされた。さらに現場の専門家や学者に加えて、大会はインターネットを通じて生配信され、視聴回数は 200 万を超えた。また、成果実業化大会の成果として、9 プロジェクトが契約に至り、契約の意向があるプロジェクト数は 25 であった。

本大会は、中国と日本がそれぞれの医療分野の発展に対する理解を深め、今後の協力体制を築くための良い機会であったと思われる。

2.1 中日先端医療と新薬研究サミット

主会場における基調講演に続いて、1. 遺伝子および細胞療法、2. 幹細胞と組織工学による再生医療、3. 人工知能とターゲット療法、4. 重大プロジェクト専門会場の各分科会において熱心な議論が展開された。

<基調講演>

1. 「アカデミアにおける医療イノベーション創出の仕組み」 福島 雅典 (TRI)
2. 「Biofunctionalization--- New Developments in Biomaterials」 張 興棟 (四川大学)
3. 「日本の再生医療等製品の規制と現状」 佐藤 大作 (医薬品医療機器総合機構)
4. 「細胞治療の臨床研究と監督管理突破を取る方法」 王 福生 (解放軍第 302 病院)
5. 「再びの生—生体肝移植—」 田中 紘一 (京都大学名誉教授)
6. 「華西生物治療国家重点実験室の転化医学研究重点」 魏 于全 (四川大学生物治療国家重点実験室)

<一般講演>

7. 「GV-971 アルツハイマー病対策に関する最新情報」 耿 美玉 (中国科学院上海药物研究所)
8. 「ウイルス性肝硬変に対する抗線維化治療薬の開発について」 木村 公則 (東京都立駒込病院)
9. 「IL-18 を用いた新規がん併用療法の開発」 田中 義正 (長崎大学)
10. 「前立腺癌に対するウイルス療法」 福原 浩 (杏林大学)
11. 「サイトカイン毒性のない免疫増強アジュバント ARNAX の開発—副反応のないワクチン開発のために—」 瀬谷 司 (青森大学)

<分科会 1：遺伝子および細胞療法>

1. 「Studies on Super Bacteria Epidemiology and Innovative Vaccine」鄒 全明（中国人民解放軍第三群軍医大学）
2. 「腫瘍遺伝子治療研究の進展」黄 文林（中山大学）
3. 「自家 CD34 陽性細胞移植による下肢血管再生治療」川本 篤彦（TRI）
4. 「透析患者重症虚血肢 (CLI) に対する CD34 陽性細胞移植治療」小林 修三（湘南鎌倉総合病院）
5. 「脳梗塞患者に対する再生医療開発」田口 明彦（神戸医療産業都市推進機構）
6. 「個別化腫瘍新抗原 DC 細胞ワクチンが末期肺がん治療の臨床転化研究に対する」丁 振宇（四川大学華西病院）
7. 「Resolution of liver fibrosis by autologous bone marrow cell infusion therapy can improve liver function」高見 太郎（山口大学）
8. 「CAR-T 細胞治療の研究進展」王 玮（四川大学生物治療国家重点実験室）

<分科会 2 幹細胞と組織工学による再生医療>

1. 「鼓膜再生療法—低侵襲近未来治療法の開発—」金丸 眞一（北野病院）
2. 「組織工学製品の変換に関する研究」解 慧琪（四川大学生物治療国家重点実験室）
3. 「難治性骨折・膝関節軟骨損傷に対する再生医療」黒田 良祐（神戸大学）
4. 「失明性眼疾患に対する幹細胞の形質転換戦略」陰 正勤（第三軍医大学西南医院）
5. 「角膜再生治療の開発～光を取り戻すためのチャレンジ～」今井 浩二郎（京都府立医科大学）
6. 「Decellularized Extracellular Matrix Materials for Tissue Engineering: From Translational Research to Product」嚴 偉琪（浙江大学）
7. 「Recent Developments of Regenerative Medicine and Cell Therapy in Japan」戸田 雄三（藤田医科大学）

<分科会 3 人工知能とターゲット療法>

1. 「TRI Approach to Cancer Control」福島 雅典（TRI）
2. 「JAK-STAT Pathway to Inflammation, Immunity and Clinical Application」傅 新元（四川大学）
3. 「小分子標的薬物研究の進展」黎 健（薬明康德）
4. 「DNA コード化技術の小分子標的薬物研究における応用」李 進（先導薬業）
5. 「人工知能の小分子標的薬物研究における応用」楊 勝勇（四川大学）
6. 「Protac 技術の小分子標的薬物研究における応用」謝 永美（四川大学）
7. 「前立腺がん標的薬物研究の進展」陳 元偉（成都海創薬業）

<分科会 4 重大プロジェクト専門会場>

1. 「Case Sharing of Preclinical and Clinical Development in First-in-Class Biologics with Multiple Indications」韓 偉（上海交通大学）
2. 「遺伝子治療薬物のデリバリーシステム及び新薬研究」張 小寧（清華大学）

3. 「組換えタンパク薬物：天然タンパク或いは設計タンパク」 李 炯（四川大学）
4. 「腫瘍微小環境用に最適化された信号に基づく CAR-T 研究」 王 永生（華西病院）
5. 代謝疾病を治療する小核酸薬物の研究開発」 彭 長庚
6. 「タンパク質経口投与技術の突破」 江 立新
7. 「ハイスループット「設計—選別」技術プラットフォームに基づく抗悪性腫瘍 siRNA 小核酸薬物」 門 可（中華医学会）
8. 「EBV 陽性腫瘍を治療する新規ワクチン」 楊 寒朔（四川大学）
9. 「Therapeutic EGF vaccine for non-small cell lung cancer」 陳 国友（上海惠盾生物科）
10. 「新薬研究：華西臨床前薬効—プラットフォームの紹介」 王 欣（華西病院）
11. 「ニコシ細胞の解決案」 李 丹（北京恒三江儀器）

2.2 成果実業化大会

成果実業化大会中、医療分野において投資実績のあった企業の表彰式が行われた [11]。



医療分野において投資実績のあった企業の表彰

3. 四川大学見学と特別講演会

大会前日、四川大学の見学と特別講演会が行われた。

四川大学は 1740 年に創立された、学部生約 3.7 万人、大学院生約 2.6 万人（留学生約 3,800 人を含む）の総合大学であり、特に理系が強く、口腔医学院、数学学院、生命科学学院は中国でトップクラスである。また、四川大学華西病院は、アジア最大の総病床数 4,300 と集中治療室 30 床を保有する病院であり、さらに成都天府新区に華西天府病院を建設中である。

<特別講演会>

間葉系幹細胞の培養上清を用いた cell free 再生医療の開発 山本 朗仁（徳島大学）
 エクソソーム：癌の革新的診断・治療への応用 落谷孝広（東京医科大学）



四川大学旧校門とキャンパスの一部

4. 成都市の医療産業特区見学会

大会翌日、成都市の医療産業に関わる特区の見学会が行われた。

<成都フロンティア医療センター 高新区>

成都フロンティア医療センターは、成都市高新区と四川大学の共同で建設されている。このセンターは、精密医療、アンチエイジング、脳科学と認知、再生医療、3Dプリンティングと臓器修復、ワクチンと抗体、医療人工知能と医療ビッグデータの分野に焦点を当てて、革新的な研究と技術開発を行っている [12]。



<成都天府国際生物都市 (Bio-town) >

計画面積は約 44 平方キロメートル。国際競争力を持つ現代化生物産業体系を建設し、世界一流の産業区を建成することを目標としている [13]。



＜天府新区中央ビジネス地区＞

天府新区中央ビジネス地区の計画面積は 28.6 平方キロメートルで、2 平方キロメートルの天府公園を有し、市民に快適で便利なグリーンレジャースペースを提供する公園都市の構築を目指している。鉄道輸送＋歩行者、商業＋人文、エコロジー＋インテリジェンスを強調し、都市ターミナルは 2 つの空港、8 つの鉄道ラインと 18 の駅と結ばれている [14]。



5. 四川省製薬業界における中日協力の方向性

5.1 四川省の生物医学研究と医療産業開発の状況

四川省は中西部の主要な医療地域であり、省内には四川大学華西医科大学、中国伝統医学の成都大学、中国科学院の成都生物学研究所などの医療技術研究機関や、生物医学のための研究所、国立非臨床薬物研究機関、薬剤の臨床試験機関など、主要な研究機関が数多くある。また、四川省の省都である成都是、国家生物医学研究開発および革新産業の拠点であり、生物医学材料および医療機器の国家ハイテク産業の拠点でもある。

新薬の開発における主要な国家科学技術成果の移転のためのパイロット実証拠点として、四川省、中国科学技術省、および中国国家衛生委員会が共同で、成都天府国際生物都市（Bio-town）を建造していることは注目に値する。現在、6人のノーベル賞受賞者が研究所設立のために成都ハイテク区に居住することを選んでいる [15]。このBio-townには2025年までには、800の企業が集まり、バイオ医薬品関連産業の生産高は500億元を超えると推定されており、中国で最も影響力と競争力のある、主要な新薬の開発・革新拠点の1つとなることが期待されている。

既に成都市ハイテク産業開発区は、バイオ医薬品成果実業化の新しい拠点として台頭している。例えば、成都海創薬業有限公司が研究している新しい前立腺癌治療薬は、グローバルな第Ⅲ相臨床試験を開始しており、四川省初の米国で販売される医薬品の新薬となることが期待されている。また、成都金凱生物技術有限公司が研究しているSAL007は米国で臨床試験を申請しており、成都欧林生物科技股份有限公司とオーストラリアのグリフィス大学と共同で開発している「A群連鎖球菌リポソームワクチン」は、来年国際臨床試験を開始する予定となっている。

5.2 中日協力の主な方向性

5.2.1 漢方産業

四川省は、中国最大の伝統漢方薬の栽培地域であり、一般的に使用されている漢方薬の保有量および種類ともに、国内1位である。2017年における、四川省全体の人工栽培漢方薬材料の作付面積は約42万ヘクタールであり、そのうち、主な3種類の生薬、杜仲、厚朴、黄柏と、神農本草経で下薬に分類される125種類 [16]の作付面積は22万ヘクタールある。また、単一品種の作付面積が667ヘクタールを超えている生薬は53種類あり、川芎、川貝、麦門冬、白芷の作付面積は、国内で1位を誇っている。漢方薬材料の年間生産量は102万トンで、年間総売上高は173億元に達し、そのうち31品種は1,000万元以上の売上がある。これらの漢方薬材料は、日本、韓国、香港を含む21の国と地域に輸出され、総輸出額は2.57億元に達している。

漢方薬の材料である生薬の栽培に加えて、四川省では漢方薬の抽出と加工においても積極的であり、都江堰に漢方薬の抽出と加工センターを設立している。当センターの目的は、伝統的な漢方薬チンキ剤の（前処理）加工、漢方薬の一般的な抽出および超臨界抽出、新しいタイプの漢方薬チンキ剤の開発である。

日本が世界クラスの技術を有している漢方薬植物からの生薬成分抽出のみならず、新しいタイプの漢方薬チンキ剤の加工、漢方薬材料による健康製品の研究と生産などの分野において、四川省の豊富な漢方薬資源と成都中医薬大学などの漢方薬学科大学や四川省の漢方薬のR&D企業と、日本との協力は必ず素晴らしい成果を収めるものと思われる。

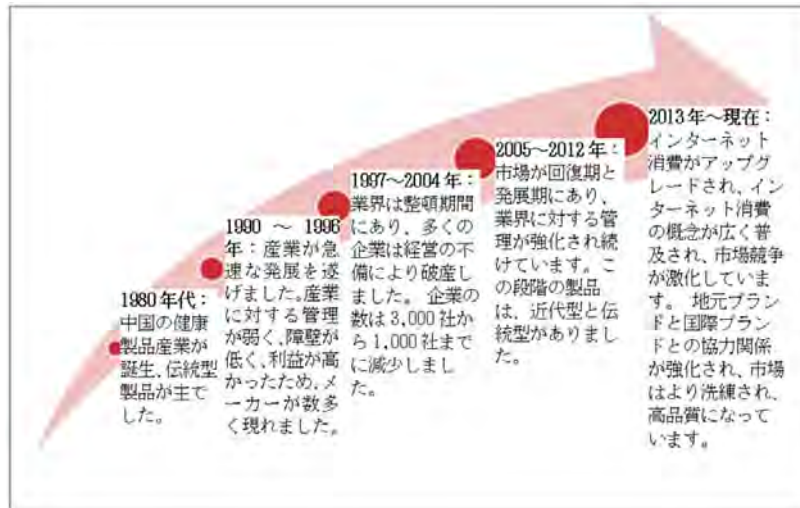
5.2.2 中日における新薬開発の提携

中国では、新医療改革 [17]と4直轄市（北京、天津、上海、重慶）+7省級市（瀋陽、大連、厦門、広州、深圳、成都、西安）の「4+7」都市医薬品集中調達政策 [18]の影響で、国内のジェネリック医薬品の価格が大幅に低下した。そこで四川省は、生じた差額分の数千億元を資金として、新薬のR&Dと革新的医薬品生産のための支援政策を施行している。2019年12月、四川省人民政府弁公室は、「四川省の主要新薬の開発における主要国家科学技術成果の転移転化のための試行に関する実施案」を公表した。「実施案」では、新薬開発技術革新プラットフォーム、新薬開発成果取引プラットフォーム、新薬開発製品登録申請サービスプラットフォーム、および新薬開発成果臨床応用プラットフォームなどを確立することが提案されている。それと同時に、30億元を投資して42ヘクタールの面積の国際的なバイオ医薬品革新研究所を建設する予定である。

このような政策支援の下、四川省に中日バイオ医薬品企業革新基地及び中日バイオ医薬品共同実験室を設立することによって、中国と日本は、新薬のR&Dと成果の実業化に関して、両国のバイオ医薬品企業間と科学研究機関間の協力を強化することが提案されている。また、四川省の四川大学華西医学院や川北医学院などの最先端の医科学技術や、ハイテク産業開発区、天府バイオ医薬産業園区、西部医薬品バレーなど数多くの完備されている産業区の資源を利用して、中日間のバイオ医薬品の共同革新を促進することも期待されている。

5.2.3 健康産業

中国国民経済の発展と生活水準の向上に伴い、健康製品に対する人々の需要も増加している。健康問題に対する消費者の関心の高まりは継続しており、収入レベルの向上とセグメント化された製品への需要は、健康製品開発の成長ドライバーとなっている。



健康製品市場の推移

日本の健康製品市場は数十年に渡って上昇傾向にあり、バブルの崩壊と長期的な経済不況においても、健康製品市場はそれほど影響を受けておらず、過去10年間で年間成長率は約10%を維持している。一方、中国では2017年、ビタミンと栄養補助食品が健康製品の最大の割合を占め、市場規模は1,400億元に達し、保健製品産業の総規模の59%を占め、5年間の複合年間成長率は12%に達している。2番目は伝統的な強壮剤製品で、その市場規模は852億元で、35%を占めている。また、体重管理とスポーツ製品の規模はそれぞれ110億元と14億元に達している。マルチチャネル販売モデルと成熟した電子商取引システムにより、中国での健康製品の市場も日増しに拡大しており、2017年、健康製品産業は売上高2376億元に達し、中国の健康製品市場は世界で2位となっている。そして2020年、健康製品産業の売上高は3500億元に達すると予想されている。

このような状況の下、四川大学生物療法国家重点実験室が率いる四川省の研究機関は、研究テーマの一つとしてアンチエイジングをターゲットにした健康製品や化粧品の生産を行う専門的な特別区が建設されている。日増しに成長している中国大陸市場に対応するために、関連する日本企業は、四川省の科学研究機関や健康産業企業と協力して中国人に適したアンチエイジング製品を開発することが提案されている。

6. おわりに

2019年に行われた「中日先進医療と新薬研究サミット及び成果実業化大会」の期間中、四川省医促会とTRIから「中日生物医学成果変革エクスプレス」を開始することが提案された [19]。これは、中日の学術成果の実業化のための架け橋を構築し、一連のバイオ医薬品における中日学術交流イベントを共同で開催することによって、中国と日本の医薬品成果の展示と実業化のためのプラットフォームを構築し、中国と日本の各自の医薬品成果実業化の優位性の相互補完を促進することで、国際的な「成果実業化スーパーマーケット」

を真に確立することを目指している。2020 年 7 月、四川省医促会と TRI は、成都で第 2 回「中日先端医療と新薬 R&D サミットフォーラム」を開催する予定であり、そこには中国と日本のトップクラスの専門家と学者、国内外の大手製薬会社と研究機関、及び国内外の有名な投資機関の招待者を含め 3,000 人を超える参加が期待されている。フォーラムでは、アカデミシャンフォーラム、学部長フォーラム、臨床科目専門家フォーラム、学術交流サブフォーラム、特別展示会など一連のイベントが行われる予定である。それとともに、四川省医促会は、2020 年に Springer Nature と Wiley との共同で 2 種類の新しい英語版国際的学術雑誌「Med Comm」と「Biomedicine」を打ち出す予定であり、これらの雑誌に基づいて中国と日本の間の医学・学術交流がさらに促進されるものと考えられる。

参考資料

- [1] 国立研究開発法人科学技術振興機構研究開発戦略センター海外動向ユニット。「中国製造 2025」の公布に関する国務院の通知の全訳。2015 年 7 月 25 日。
<https://www.jst.go.jp/crds/pdf/2015/FU/CN20150725.pdf>
- [2] 「健康中国 2030 計画」を発表
https://reports.btmuc.com/File/pdf_file/info001/info001_20161110_001.pdf
- [3] 中国が新薬創出国に総力 - イノベーションで日本を猛追、
https://yakuyomi.jp/industry_news/中国が新薬創出国に総力 - イノベーションで日本/
- [4] 中国医薬品産業の国際化動向及び中日医薬協力の潜在力
<https://www.pmda.go.jp/files/000230914.pdf>
- [5] 医療国際展開カントリーレポート 新興国等のヘルスケア市場環境に関する基本情報 中国編、2019 年 3 月、経済産業省
https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/healthcare/iryou/downloadfiles/pdf/countryreport_China.pdf
- [6] 2019 中日先進医療と新薬研究サミット及び成果実業化大会、
http://www.sohu.com/a/348521481_120052083
- [7] 医療のシリコンバレーを目指す成都市、<https://newspicks.com/news/1534974/body/>
- [8] 四川省国際医学交流促進会、<https://www.medmeeting.org/Committee/index/1358>
- [9] 思尼特生物科技有限公司、<https://www.fy35.com/company/3955.html>
- [10] 医療イノベーション推進センター、<https://www.tri-kobe.org/>
- [11] 中日バイオメディカルアチーブメントの変革が「Trough Train」を開始
https://k.sina.com.cn/article_5710586189_v15460a14d02000v9cq.html
- [12] 成都フロンティア医療センターがキャリアの最初のバッチの配達を完了
https://www.ndrc.gov.cn/fggz/cxhgjsfz/dfjz/201910/t20191024_1195516.html
- [13] 成都天府国際生物都市
<https://baike.baidu.com/item/%E6%88%90%E9%83%BD%E5%A4%A9%E5%BA%9C%E5%9B%BD%E9%99%85%E7%94%9F%E7%89%A9%E5%9F%8E>
- [14] 天府新区の新しい未来都市センター、<http://city.newssc.org/system/20190619/002695814.htm>
- [15] 成都ハイテク区：中国ユニコーン企業の新たな「ゆりかご」
https://response.jp/release/kyodonews_kaigai/20180531/45484.html
- [16] 神農本草経、
<https://www.pharm.or.jp/dictionary/wiki.cgi?%E7%A5%9E%E8%BE%B2%E6%9C%AC%E8%8D%89%E7%B5%8C>
- [17] 新医療改革、<http://j.people.com.cn/94478/96695/6632629.html>
- [18] 高品質な後発医薬品を手頃な価格で、中国で始まった「4 + 7 計画」、
<https://answers.ten-navi.com/pharmanews/16287/>
- [19] 「中日生物医学成果変革エクスプレス」を成都で開始、
<https://news.sina.com.cn/o/2019-11-10/doc-iicezuev8513216.shtml>

Hot!!! TOPICS

～最新文献の紹介

「その他先進的研究」分野

Microphysiological System (MPS) は薬物動態予測シミュレータになり得るか？ – MPS を取り巻く最近の動向 –

石田 誠一

国立医薬品食品衛生研究所 薬理部

Hiroshi Arakawa, Shinji Sugiura, Takumi Kawanishi, Kazumi Shin, Hiroko Toyoda, Taku Satoh, Yasuyuki Sakai, Toshiyuki Kanamori and Yukio Kato. Kinetic analysis of sequential metabolism of triazolam and its extrapolation to humans using an entero-hepatic two-organ microphysiological system. Lab on a Chip 2020, DOI: 10.1039/c9lc00884e

Microphysiological System (MPS : 生体模倣システム) は、従来 Organs-on-a-chip と呼ばれていたように、臓器機能を再現する培養コンパートメントを微小な空間に配置し、互いの中で培地を循環させることで連結し、生体における臓器間の相互作用を in vitro に構築する培養系のことである。概念図を図 1 に示す。



図 1 MPS の概念図

もとは MEMS (micro electro mechanical systems) を用いた、 μ TAS (micro total analysis systems) や “lab-on-a-chip” と呼ばれる技術を細胞培養に転用したものであり、2000 年代初頭から開発が進められてきた。例えばチップ上に配置された小腸上皮粘膜細胞の腸管側に薬物を投与して細胞膜を透過した薬物を肝臓のコンパートメントに導き (生体内でいえば門脈に相当する) 肝細胞で代謝させ代謝生成物を計測すれば、経口投与された医薬品の初回通過効果を模倣する動態予測シミュレータが構築できる (Hiroshi Kimura et al.)。表題に挙げる荒川らの論文は、トランズウェルで培養したヒト結腸癌由来細胞株 Caco-2 細胞と薬物代謝能を有する肝細胞培養株 HepaRG 細胞を連結培養することでこのようなウェットシミュレータが構築可能なことを示したものである。荒川らは Caco-2 細胞と HepaRG 細胞からなる 2 臓器 MPS に医薬品であるトリアゾラムを投与し、培地中のトリアゾラムとその 2 つのヒドロキシ代謝産物の濃度を経時的に測定した結果から薬物動態モデルに基づいて濃度プロファイルを定量的にシミュレーションした。その結

果、いくつかのスケーリングファクターを用いる必要があるが、トリアゾラムのヒト血漿中の濃度推移が予測可能であった。この論文で示された結果は、MPS と薬物動態モデルを組み合わせることでヒトにおける薬物代謝への定量的な予測が可能であることを示した最初の事例の一つである。

今回の報告例では小腸として Caco-2 細胞、肝臓として HepaRG 細胞が用いられたが、培養細胞であるが故、代謝酵素や薬物トランスポーターの活性が不十分なところもある。細胞の面からどのような規格を満たすべきかのディスカッションも進んでおり、一例として米国 FDA と製薬企業が構成している IQ コンソーシアム (International Consortium for Innovation & Quality in Pharmaceutical Development) から薬物動態モデルに関連深い肝臓、小腸、腎臓、血液脳関門の各コンパートメントに用いる細胞についての活性規格を詳細に論じた総説が最近報告されている (Stephen Fowler et al.)。また、表題の論文では小腸と肝臓の 2 臓器の連結であったが、複数臓器を連結し薬物動態予測シミュレータとした例も報告され始めた (例えば、Richard Novak et al.)。このような報告例の増加は、従来の *in silico* 薬物動態予測と平行して、今後は今回紹介した事例のような MPS を用いた *in vitro* 細胞培養に基づく薬物動態予測シミュレータの利用が盛んになっていくと考えられる。日本でも AMED がバックアップしている AMED-MPS プロジェクトが進行中であり、それと連携して CBI 学会では過去 2 回の大会において MPS に関するシンポジウムを開催してきた。来る 2020 年大会では今回のホットトピックスで紹介した論文の筆頭著者らを演者に迎えたシンポジウムを企画しているので、読者の皆様にもご参会いただきぜひ会場で議論を深めたい。

【参考文献】

- [1] Hiroshi Kimura et al. An on-chip small intestine-liver model for pharmacokinetic studies. *J Lab Autom.* 2015; 20: 265-73. doi: 10.1177/2211068214557812
- [2] Stephen Fowler et al. Microphysiological systems for ADME-related applications: current status and recommendations for system development and characterization, *Lab on a Chip* 2020, DOI: 10.1039/c9lc00857h
- [3] Richard Novak et al. Robotic fluidic coupling and interrogation of multiple vascularized organ chips, *Nature Biomedical Engineering* 2020, <https://doi.org/10.1038/s41551-019-0497-x>





宇宙のビッグバンから学ぶ健康増進

NPO 法人地方再興・個別化医療支援

理事長 石川智久

〒793-0057

愛媛県西条市津越 7117-1

NPO 法人地方再興・個別化医療支援

石川 智久(としひさ)

電話:080-6808-5059

メール:toshihisa.ishikawa.r@gmail.com

はじめに

2014 年の春、基礎医学研究(癌治療、薬理遺伝学、酸化ストレスなど)の第一線を退いて、故郷の愛媛県西条市において地方の活性化および高齢者の個別化医療・健康増進を支援する活動を始めました。そして約 8,000 平方メートルの農地を購入して、無農薬野菜、ハーブ・薬草の栽培や、それを使った「瀬戸内地中海料理」を創作しています。そのような様々な活動を通じて、地球の誕生から始まる地球上生命体の進化や人類の誕生・遺伝子多様性を頭に浮かべていたら、現実的な健康増進法について面白いアイデアが生まれました。それを簡単にまとめましたので、読んでみて下さい。

1. 食えること:生命維持から良質な食生活へ

地球上ほとんどの生物は、成長や増殖、生命維持などに必要な成分を「食べ物」から摂取しています。私たちの体において、食べ物は、消化・吸収の過程を経て、生命の維持や運動に必要なエネルギーの産出、または体成分へと転換され利用されています。「食える」ことは、生命維持にとって必要不可欠なのです。そして、良質な食生活は健康増進にも繋がるのです。

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ます。東京や大阪などの大都市圏が若者を吸引する一方、地方においては高齢化がどんどん加速されています。わが国全体において高齢者人口の割合が増え続け、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ます。全人口に占める高齢者の割合が増える一方、疾患にかかる高齢者の人数も増えてきます。年齢が 50 歳を越えると患者数が増加し、70~74 歳でそのピークに達します。高齢者において多い疾患は、癌、脳血管疾患、虚血性心疾患、糖尿病、骨粗鬆症です。そのような時代にあって体力的にも脆弱な高齢者が安心して安全な医療を受けられる体制が必要ですが、一方、疾患にならないためには健康増進が重要です。そこで、食生活の改善による健康増進について少し考えてみましょう。

2. 宇宙のビッグバンから学ぶ健康増進

今から約 137 億年前(または 138 億年前)、宇宙のビッグバンが起きて、私たちが日常普通に体験している時間・空間・物質が生まれたのです。ビッグバンの後約 90 億年の時間を経て、今から 45 億年前に太陽系ならびに地球を含む太陽系惑星は誕生しました(図1)。地球上では、RNA・蛋白質ワールドを経て、約 40 億年前に遺伝子情報媒体として DNA を持つ単細胞生物の祖先が生まれ、嫌気性生物から好気性生物へ、単細胞から多細胞へ、そして動物、植物などへと進化したと考えられています。中でも地球上生物の進化にとって革命的な出来事は、今から約 20 億年前に起きた大気中酸素の出現です。シアノバクテリア(珪藻類)が太陽光エネルギーを用いて、水を分解して二酸化炭素から炭化水素を作り、その”廃ガス”である酸素分子を大気中に放出し始めたのです。当時 酸素は嫌気性生物にとって「猛毒！」でした。

一方、酸素分子を用いた高い効率のエネルギー代謝能力を持つ好気性細菌(現在のミトコンドリア)が嫌気性細胞の中に共生することによって、地球上生命体の爆発的な進化と増殖が可能になったのです。しかし、そのことは好氣的エネルギー代謝の高い効率性の裏には、酸素による細胞毒性と傷害が表裏一体となって存在してきたことを意味します。まさに「ハイリスク、ハイリターン」だったのです。そのリスクは、現在なお私達の体の中にも潜在しているのです。

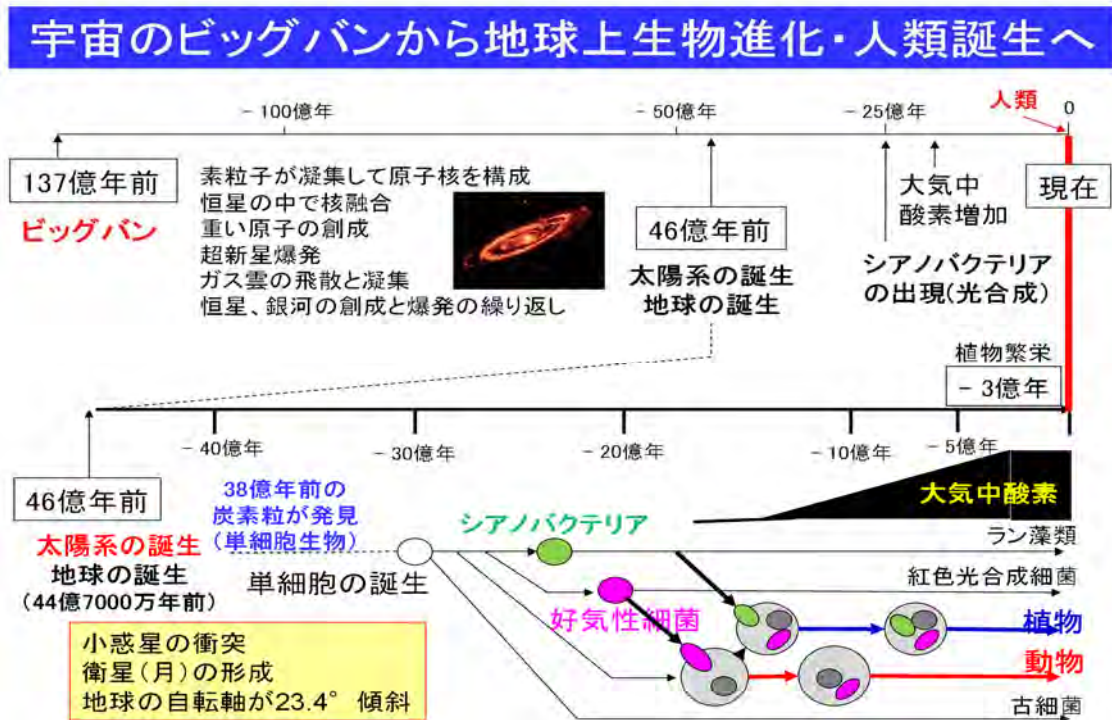


図1 宇宙ビッグバンから現在までの歴史と生物進化

3. 天然抗酸化物質を摂取することの重要性

私たちは、地球上で独自の進化を遂げた植物からも学ぶことが多いのです。即ち、健康増進のために、私たちは積極的に天然の抗酸化物質を摂取して、体内の防御システムを強化する必要があります。興味深いことには、地球上で進化してきた被子植物は、自らの子孫を守るべく、ある一定の期間種子を果実の中に閉じ込めています。しかも大気中の酸素に暴露されやすい表皮と果肉には、天然の抗酸化物質を豊富に含んでいます。

私たちの体内にあつて、動脈内皮細胞は十分に酸素化された血液に常時暴露されています。年齢と共に増える動脈硬化の患者数は、酸素分子および活性酸素による動脈内皮細胞の傷害、即ち「酸化ストレス」に起因すると考えられます。酸化ストレスは、動脈硬化のほかにも、癌、糖尿病、炎症等の疾患の原因・重篤化に関与しています。換言すれば、私たちの身体において酸化ストレスは不可避の生化学現象です。したがって、如何に酸化ストレスに対する防御システムを強化するか？ということが、私たちの健康増進の命題です。

4. 酸化ストレスを防御する遺伝子 *Nrf2*

地球上生命体の進化の延長上に、私達現生人類がいるのです。酸化ストレスに対する抵抗能力には、私たちの体(細胞の核ゲノム)にある *Nrf2* という遺伝子が重要な役割を担っています。しかし、日本人の場合、6~7%の人たちは、酸化ストレスに対して弱い遺伝子多型アレル(-617A)をホモ接合体で持っています。したがって、そのような人達は、天然抗酸化物質を積極的に摂取する必要があります。

尚、(-617A/A)ホモ接合体の割合は次の通りです。日本人:6.7%, ヨーロッパ人:1.3%, アフリカ人:0.0%。アフリカ人は、日本人よりも酸化ストレスに対して強いといえます。

今から約 20 万年前に、現生人類の祖先はアフリカの東部(エチオピア付近)で生まれ、約 15~10 万年前にアフリカ大陸からヨーロッパ大陸、アジア大陸、アメリカ大陸、オーストラリア大陸へと大陸間移動を成し遂げたのです。その過程において、現生人類は、ネアンデルタール人やデニソニア人等とも遭遇して交配した結果、遺伝的多様性を獲得していったと考えられています。現生人類の疾患原因と健康増進を考えると、地球上生命体の進化と人類の遺伝的多様性を無視することはできません。

5. 日本人の遺伝子と体質

私たち日本人は、15 万年以上におよぶ大陸間移動の歴史を通して、農耕民族として飢餓に強い体と遺伝子を獲得して、それを個々の細胞の核ゲノムに持っています。つまり、少ない食事をもとに高いエネルギー源である脂肪酸を作り、飢餓に備えて脂肪酸を体内に蓄える効率的な生命維持機構をもっています。脂肪酸は糖類からも作り出されますが、飢餓時には、まず脂肪酸を使ってエネルギーを作ります。

しかし、現代社会の豊饒な食生活によって、飢餓に強い私たち日本人の体は過度の脂肪酸を作り出して腹回りなどに蓄積してしまったのです。肝臓にたまりやすい脂肪(肝脂肪)は、その1例です。毎日約 1,500~2,000 kcal のエネルギーを消費している中で、使われている燃料の比は:炭水化物 60%、脂肪酸 25%、蛋白質 15%です。脱・炭水化物生活を継続することによって糖類の摂取量を減らして、体内に蓄積した脂肪酸を主たるエネルギー源をして利用させることができます。すると体脂肪率が低下してきます。飢餓の際には、蛋白質をエネルギー源にする際には、オートファジー機構が働いて蛋白質を分解します。そして、できたアミノ酸をエネルギーに変換して、私達の体は生命を維持することができます。

6. 食生活改善による健康維持

現生人類にとって毎日の食生活に野菜や果物は欠かせません。ビタミン類など、私たちの体内で作り出せない成分を、食物から摂取する必要があります。野菜の鮮やかな色は、体のために必要な成分がギュッと詰まった証拠です。大きく赤・橙・黄・紫・緑・褐色・白の7色で分けられており、特に野菜を摂るときはこの色バランス良く摂取するのがいいのです。それは人類が地球上に現れて以来、命を賭けた試行錯誤の過程で獲得した生活経験なのです

赤色の野菜

赤色の野菜の代表はトマト。トマトに含まれる赤色の色素「リコピン」は強い抗酸化作用があることで知られています。一方、赤色の仲間の赤唐辛子には「カプサイシン」が豊富に含まれていて、私たちの体内の新陳代謝を促進します。

橙色の野菜

ニンジンやかぼちゃなど、橙色の野菜からは「プロビタミンA」を摂取できます。なかでも α -カロテンや β -カロテンが有名で、これらの栄養素が体内でビタミン A に変換されます。ビタミン A は天然の抗酸化物質であり、肌の健康維持等を助けてくれます。

黄色の野菜

黄色の野菜には、トウモロコシや黄色のパプリカ、大豆などが含まれます。トウモロコシなどに含まれる「ルテイン」はポリフェノールの一種で、加齢による視力の低下を予防すると考えられています。

紫色の野菜

紫キャベツや紫玉ねぎ、ナスなどの紫色は「アントシアニン」というポリフェノールの一種によるものです。葡萄の果皮にもその物質が豊富に含まれています。アントシアニンは強力な抗酸化作用を持っています。また玉ねぎにふくまれるアリシン(涙を誘発する香成分)は、血液をサラサラにする効果を持っています。

緑色の野菜

ブロッコリーやホウレンソウといった葉物野菜や、多種類の緑色の野菜がこのグループに属します。緑色は「クロロフィル」によるもので、植物の光合成には不可欠の物質です。クロロフィルの中心にはマグネシウム・イオンがあり、それが私たちの体内の代謝にとって重要な成分です。またブロッコリーに含まれるスルフォラファンは癌予防に効果があると期待されています。

褐色の野菜

ジャガイモやゴボウなど、根菜は褐色のグループです。これら褐色の野菜に含まれるのは、ポリフェノールの一種である「クロロゲン酸」です。この色素成分には日焼けによるメラニンの生成を抑えたり、糖の吸収を遅らせる働きがあるとされています。

白色の野菜

大根やカブなど、白色の野菜に含まれる「硫化アリル」は、疲労回復を助けるビタミンB1の吸収を促す働きがあります。また血糖値の上昇を抑制する効果も期待されています。

7. なぜ「宇宙ビッグバン」から食生活を学ぶの？

「食べる」ことは生命の維持にとって必要不可欠な行為です。私たちは毎日無意識のうちに野菜や果物、米、パン、麺、魚、肉などを食べています。しかし、それらは全て地球上の生物に由来するのです。

上述したように、137 億年前に起きた宇宙のビッグバンの前には、時間も空間も物質もなかったのです。唯一あったのは一点に集約された膨大なエネルギーだったのです。そこから「ビッグバン」によって、今のような宇宙が形作られてきたのです。地球が太陽系に生まれたのは今から 44 億 7000 万年前と考えられています。そして、約 40 億年前には原始生命体が生まれ、38 億年前には嫌気性単細胞生物が出現したと報告されています。私たち、現生人類が出現したのは約 20 万年前の短時間であり、その 1 万倍以上の時間スケールで地球上生物の進化・淘汰・絶滅という壮大なドラマが繰り広げられてきたのです。その最後の一瞬の果実を、私たちが享受しているのです。

8. 天然成分摂取による癌の予防

地球上生物の進化の過程の中で、細胞の増殖を加速する癌遺伝子がレトロウイルス等によって組み込まれてきました。その結果、私たちの染色体にあるゲノム DNA の中には既に、細胞の増殖を加速する癌遺伝子と、その活動を抑制する癌抑制遺伝子とが共存しています。もし活性酸素、ラジカル、放射線、紫外線などによって癌抑制遺伝子に変異が起きてしまうと、発癌プロセスに”ON”スイッチが入ってしまいます。そして正常細胞から悪性腫瘍に変化するには多段階を経て進行します。一方、私たちが摂取する食べ物の中には天然抗酸化物質が含まれており、それらが癌化のプロセスにブレーキをかけています(図2)。

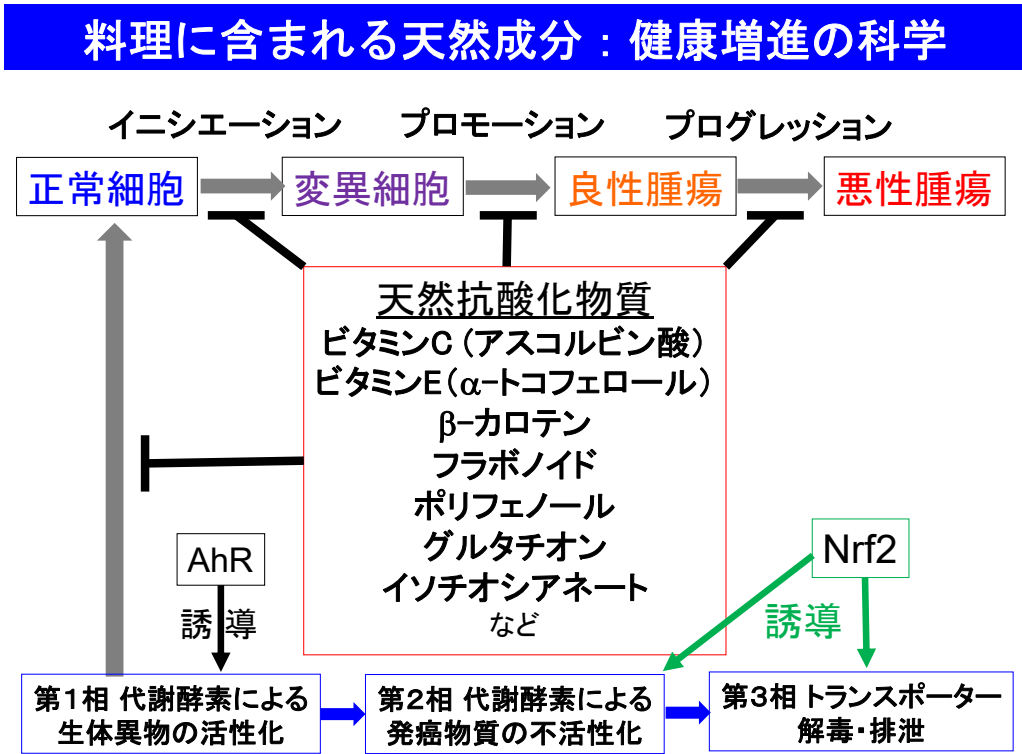


図 2 天然抗酸化物質による制癌作用

おわりに

わが国では、少子高齢化の高速進行とともに、大都市と地方との地域間格差の拡大、地方における医師不足、医療保険の負担増加など様々な問題が露見してきています。高齢化の問題は、地方ばかりでなく、都市においても深刻化してきています。さらにインターネットや IT、AI(人工知能)などが世界的に普及する中、日本は国際的に遅れをとってきています。

そのような状況にあって、高齢者の健康増進は喫緊の課題です。そこで、高齢化社会における地域の人間的な絆、自分の健康は自分で守る、疾患にならないための予防医学、最新情報技術を使った地域医療、そして高齢化社会を支える地域活性化などが極めて重要な課題です。豊かな老後をおくるためにも、個人の健康、そして社会全体の健康が不可欠な条件となっているのです。

また近年、地球温暖化や海洋プラスチックなどの地球規模の課題がクローズアップされています。家庭で出た生ゴミを堆肥に変えて、無農薬野菜を栽培することや、使用済み天ぷら油を精製してバイオ燃料としてトラクターを動かすといった持続可能な循環社会を作ることにも私達は取り組んでいます。夜空に輝く星を見ながら、広大な宇宙と悠久な時間という広い視点から、宇宙のビッグバンから学ぶ健康増進や地球環境維持について考えてみてください。

ソフトの動向

このコラムは、新規あるいはバージョンアップなど、ソフトが新たにリリースされた際に会員の皆様にお伝えすることを趣旨としており、記載項目は基本的にソフト名、発行機関名、リリースした年月、新規かバージョンアップかの区別、および紹介 web ページの URL に限らせて頂きます。原稿は会員参加型で、本学会の会員の方からの寄稿をお待ちしています。なお、掲載の採否は、編集委員会で決定します。詳細は事務局（gakkaiishi@cbi-society.org）まで、タイトルに「ソフトの動向」と記載し、ご連絡ください。

薬理活性・安全性予測プラットフォーム Chemotargets CLARITY v4.0

- 2019 年 10 月リリース
- バージョンアップ版
- 詳細 : https://www.molsis.co.jp/wp-content/uploads/chemotargets_202001.pdf
- 株式会社モルシス



講演会 報告・予告

第 410 回 CBI 学会 講演会

「創薬標的としての糖鎖～その機能解明と応用」

日時：2019 年 11 月 27 日（水）13:30 - 17:40

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（東京都港区芝浦 3-3-6）

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）、安藤 尚基（杏林製薬株式会社）

プログラム：

- (1) 13:30 - 13:35 「はじめに」
- (2) 13:35 - 14:20 「糖鎖構造解析の基礎とその実際」
山口 芳樹（東北医科薬科大学）
- (3) 14:20 - 15:05 「MALDI-MS による糖鎖多様性の解析」
天野 純子（野口研究所）
- (4) 15:05 - 15:50 「NGLY1 欠損症 - その多様な病態発現メカニズムと治療戦略」
鈴木 匡（理化学研究所）
- (5) 16:05 - 16:50 「デ新たなモダリティーとしてのレクチン-薬剤複合体の可能性」
館野 浩章（産業技術総合研究所）
- (6) 16:50 - 17:35 「がん特異的糖鎖修飾による構造認識抗体の開発とその臨床応用」
加藤 幸成（東北大学大学院）
- (7) 17:35 - 17:40 「おわりに」

開催報告：

2019 年 11 月 27 日に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 410 回 CBI 学会研究講演会について報告します。「創薬標的としての糖鎖～その機能解明と応用」と題し、第一線で研究されている 5 名の講師にご登壇いただきました。

山口芳樹先生（東北医科薬科大学）からは、糖鎖の基本的な構造、生理的な意義から糖鎖構造解析の基礎、構造解析例及び解析の方法論についてわかりやすく講演いただきました。血液型、抹消と中枢糖鎖構造の差、抗体 Fc 糖鎖についての研究など糖鎖研究にあまり詳しくない方でも、糖鎖研究の現状及び課題がよく理解できる内容でした。

天野純子先生（公益財団法人野口研究所）からは、構造解析法の一つである MALDI-MS についてその基礎と応用について熱く語っていただきました。遊離糖鎖をピレン標識することで 100 倍高いシグナル強度が得られる独自技術開発についてご講演いただきました。



鈴木匡先生（理化学研究所）からは、糖鎖脱離酵素 PNGase のヒト遺伝子 NGLY1 の発見から、NGLY1 欠損症の遺伝子治療をはじめとした治療法の検討が可能モデル動物開発の経緯等をご講演いただきました。特に NGLY1 欠損症の娘を持った両親が設立した Grace Science 財団が積極的に先生を支援しその治療法開発を目指しているということで、先生の達成感に満ち溢れた姿が印象的でした。

館野浩章先生（産業技術総合研究所）からは、高密度レクチンアレイを用いて多数のヒト iPS 細胞の網羅的糖鎖解析を行うことでヒト iPS 細胞に特異的に反応する新規レクチンプローブ rBC2LCN を見出した経緯についてご講演いただきました。また、rBC2LCN レクチンに緑膿菌由来毒素を薬剤として融合させたレクチン-薬剤複合体 (lectin-drug conjugate, LDC) が膵がん細胞株に対しても強く結合することから、膵がん治療へ応用について研究を進めているという最新の知見をご紹介いただきました。

加藤幸成先生（東北大学）からは、CasMab 法はじめとする一連のがん特異的抗体作製技術についてご講演がありました。がん細胞と正常細胞に同じ糖蛋白質が発現している場合、蛋白質に結合している糖鎖の種類や付加位置の違いに着目し、その差を見分けられる抗体を作製するといった技術です。糖鎖と抗体に関して両方の性質を上手に利用した戦略であり、今後の抗体医薬品創製に向け期待が高まるご発表でした。

当日会場はほぼ満席となり、活発なディカッションも行われ、大盛況のうちに終わることができました。ご講演いただいた先生方、ご協力いただいた方々に、この場をお借りして深くお礼申し上げます。

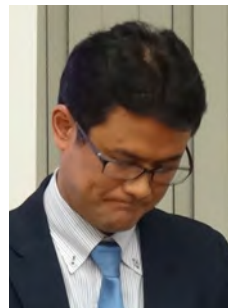
(世話人一同)



山口芳樹先生



鈴木匡先生



館野浩章先生



加藤幸成先生

第 411 回 CBI 学会 講演会（兼第 21 回 FMO 研究会）

「加速する構造生物学と情報科学の融合 ～構造ベース創薬の近未来～」

**Accelerating fusion of structural biology and bioinformatics
- The near future of structure-based drug discovery**

日時：2019 年 12 月 11 日（水）13:20-17:40

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（東京都港区芝浦 3-3-6）

世話人：湯本 史明（アーク・イノベーション）、福澤 薫（星薬科大）

プログラム：

- (1) 13:20 - 13:30 「はじめに」
湯本 史明（アーク・イノベーション）
- (2) 13:30 - 14:20 「構造生物学から生物学への進化—異分野融合の実例とともに—」
千田 俊哉（高エネルギー加速器研究機構）
- (3) 14:20 - 15:10 「翻訳の構造生物学～ cryo-EM による単粒子解析
および X 線結晶構造解析、FMO 法による解析例」
伊藤 拓宏（理化学研究所 生命機能科学研究センター）
- (4) 15:30 - 16:20 「Protein Data Bank における低分子 / 薬剤化合物の表示と検証レポート」
栗栖 源嗣（大阪大学・蛋白質研究所）
- (5) 16:20 - 17:00 「FMO DB の開発～生体高分子の精密な相互作用エネルギーデータの蓄積と解析」
高谷 大輔（理化学研究所 生命機能科学研究センター）

(6) 17:00 - 17:35 「Development of a virtual reality platform
for effective communication of structural data in drug discovery」
Keita Funakawa (Nanome, Inc.)

(7) 17:35 - 17:40 「おわりに」
福澤 薫 (星薬科大)

開催報告：

第 411 回 CBI 講演会は、同年の年次大会のテーマであった「構造生物化学と情報科学の融合」の流れを汲み、より具体的なディスカッションを行うことを目的として開催された。

最初に登壇された千田俊哉先生からは、GTP センサーの発見から進化に至るまで様々な切り口で分野横断型研究の成果についてお話いただいた。構造生物学手法を中心として、分子から、細胞、動物まで用いて、次世代シーケンサーやバイオインフォマティクスを活用して、GTP センサーに対して多面的を解析し、創薬基盤研究を行われている。さらに、実験科学であるタンパク質結晶学の専門家としての立場から、PDB の情報を利用する際の注意点について解説していただいた。特に“薬剤候補化合物が結合した状態”としての結晶構造の報告についても、オミットマップとして適切なカウンターレベルでリガンドの電子密度を確認することの重要性を説いていただいた。

伊藤拓宏先生からは、X 線結晶構造解析とクライオ電子顕微鏡を併用し、翻訳開始因子の構造生物学的解釈を行われた最新の成果について発表いただいた。その中で、実験科学者の立場から、計算科学の専門家の方々との共同研究として FMO 計算を適用したことで、実験科学的には得ることのできない、新たな解釈を支える情報が得られた事例についてご報告いただき、実験と計算科学の組み合わせることの重要性についてご紹介いただいた。

栗栖源嗣先生からは、日本蛋白質構造データバンク (PDBj) における低分子 / 薬剤化合物の表示と検証レポート (validation report) についてご紹介いただいた。特に蛋白質に結合している化合物については、CCDC と連携した構造の評価、また結晶学的な電子密度の評価によって、実験データに基づいた品質管理が行われている。PDB を活用する立場の情報科学者にとって、検証レポートを活用し、データの質を自ら見極めるスキルが必要であることを知る貴重な機会となった。また worldwide PDB における PDBj の位置づけや PDB の今後の方向性などについてもご解説いただいた。



高谷大輔先生からは、FMO 計算による世界初のタンパク質の量子化学計算データベース (FMO DB) についてご紹介いただいた。FMO DB は、FMO 創薬コンソーシアムや関連する研究プロジェクトとスーパーコンピュータ「京」を始めとする HPCI 設備を活用してデータを蓄え、2019 年 2 月に一般公開を開始した独自性の高いデータベースである。ご講演では、FMO DB の基本構造や web インターフェイス、自動プロトコルによるデータ収集などについて解説いただき、また蓄積されたデータを用いた解析結果について報告いただいた。近年の AI 創薬と相まって、PDBj と FMO DB との連携によって構造生物学データの新たな活用に繋がるのが期待される。

Keita Funakawa 先生からは、Virtual Reality (VR) を使ったタンパク質構造可視化およびリガンドデザイン支援ソフトウェアを紹介いただいた。このツールにより、世界各地の研究者が同時に同じ分子を見て、議論しながら、ポケットの形に合わせた薬剤設計が可能となっているとのことである。既にノバルティス社との共著論文として発表済みであり、アカデミアでは 250 以上のグループが、産業界でも大手メーカーをはじめ、バイオテック等が利用を開始しているという報告がなされ、今後益々の発展が期待されるものであった。

当日は 70 名の参加者を得て、構造生物学と情報科学に関わる多くの意見が出され懇親会においてもデータベース連携の具体策について話し合われるなど、活発な議論を進めることができました。この会もきっかけの一つとし

て今後さらに分野を越えた交流や共同研究が盛んになることを願っています。ご講演者の先生方をはじめ、関係者の皆様にこの場を借りて厚く御礼申し上げます。

世話人一同



千田俊哉先生



伊藤拓宏先生



栗栖源嗣先生



高谷大輔先生



Keita Funakawa 先生

第 412 回 CBI 学会 講演会

「薬物の体内動態・薬効・毒性の数値モデル解析；

Top-down approach と Bottom-up approach の融合の重要性」

日時：2019 年 12 月 18 日（水）10:30-17:30

場所：東京大学 山上会館 大会議室（東京都文京区本郷 7-3-1）

世話人：杉山 雄一（国立研究開発法人理化学研究所バトンゾーン研究推進プログラム）、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
前田 和哉（東京大学大学院薬学系研究科）
- (2) 10:40 - 11:45 「薬物間相互作用予測におけるトップダウン、ボトムアップアプローチの統合の必要性」
杉山 雄一（国立研究開発法人理化学研究所バトンゾーン研究推進プログラム）
- (3) 11:45 - 12:30 「OATP1B1 の時間依存的阻害は薬物間相互作用にどう影響するのか？
～ CsA と Pitavastatin の相互阻害を例に考える～」
和泉 沙希（エーザイ株式会社）
- (4) 13:30 - 14:15 「スタチンの薬効及び安全性：用量及び曝露 - 反応関係に基づく薬剤横断的な評価」
岩城 雪（ヤンセンファーマ株式会社）
- (5) 14:15 - 15:00 「薬物体内動態解析理論の新展開」
樋坂 章博（千葉大学大学院薬学研究院）
- (6) 15:20 - 16:05 「パラメータ値を一意に決定せずにシミュレーションを行う手法の開発」
本間 雅（東京大学医学部附属病院薬剤部）

(7) 16:05 - 16:50 「トランスオミクス：細胞の反応速度論的描像に基づく統合オミクス解析」

柚木 克之 (理化学研究所生命医科学研究センター)

(8) 16:50 - 17:30 総合討論

開催報告：

近年、薬物の体内動態・薬効・毒性のより精緻な定量的予測を進める上で、数理モデル解析は創薬ツールとして必須のものとなりつつある。しかしながら、モデル解析を進める上で最も重要なポイントとして、「如何にして個々のモデルパラメータをヒト in vivo でのアウトカム（血中濃度や薬効の時間推移等）が再現可能となるようにセットするか？」が挙げられる。特に臨床試験の前段階で in vitro 試験や動物実験データしかないところで、ヒト in vivo データの予測ができることを大きなメリットと考えるならば、個々のパラメータを限られた情報を元に確度高く設定することが求められる。理論的には、in vitro 実験の結果を単純にスケールアップすれば in vivo の臓器あたり、個体あたりの活性に外挿できると考えられるが、実際には実験条件や生体における細胞の存在環境の違い、細胞が有する活性の個体差（ロット差）の問題など現実はその単純ではない。さらに、薬効やシグナル伝播の時間推移等を分子間ネットワークに従い構築する QSP (quantitative systems pharmacology) モデルにおいては、モデルパラメータの数も膨大であり、かつ上記の問題に加え、in vitro 実験からでは容易に見積もりえないパラメータも存在することから、信頼あるシミュレーションを実施するには高いハードルが存在する。今回は、そういった複雑な数理モデル解析を進める上でどのような点に留意し、どういった手法でアプローチするかについて、様々な観点から議論する場とした。

まず、杉山先生（理研）からは、数理モデルを介したヒト薬物相互作用の定量的予測におけるパラメータ設定の方法論と問題となるポイントを概説いただいた。

また和泉先生（エーザイ）は、時間依存的な OATP1B1 の阻害をメカニズムの推定と共に数理モデル上でどのように記述するかという提案をされた。

続く岩城先生（ヤンセンファーマ）は、複数のスタチン系薬物の薬効である LDL-cholesterol の低下作用および代表的な副作用である筋毒性について、過去の臨床データをモデル解析によって適切に解釈することで、各薬物の暴露と薬物固有の potency の両方を切り分けて各薬物の特性を明らかにするアプローチが紹介された。通常、薬効モデルは薬物ごとに作られることが多いことから、同種同効薬を同一のアプローチの元、統合解析する手法のテンプレートとして非常に興味深い発表であった。

樋坂先生（千葉大学）は、薬物動態理論に基づいて新たな考え方を提示し、消化管吸収の制御要因としての代謝・輸送過程の寄与の定量的な分離評価や、個々の代謝酵素の寄与率と阻害薬の阻害強度を、ヒト臨床データと in vitro データ全てを対象として統合解析することにより網羅的に推定する方法論等についてお話になった。

本間先生（東大病院薬剤部）からは、システムバイオロジーを対象とした分子レベルのモデルのように非常にパラメータ数が多いモデルを解くための新規アプローチを紹介いただいた。このようなケースでは、個々の分子の速度論パラメータを全て一意に決定するのが困難である。そこで、生体のホメオスタシスを考慮すると、必ず系の一部に擾乱があったとしても、最終的には全ての事象はある安定点に落ち着くといった性質を制約条件として、パラメータに拘束をかけることで、全てのパラメータを決めなくともシミュレーションが可能な状況を作り出す方法についてお話になった。



最後に、柚木先生（理研）からは、遺伝子・蛋白・代謝物等オミクス階層をまたいだ解析（トランスオミクス解析）の実際について、インスリンシグナル系の解析事例を中心にお話いただいた。現在では、多数のオミクスデータの時系列データも技術的には入手可能とはなったが、それらを生体の中で実際に起こっている変化として直感的にかつ定量的にとらえるのは困難である。こういった数理モデルを介したアプローチを間に入れること

で、生物現象全体の定量的理解を深め、かつ新しい仮説を生み出す原動力にすることが出来れば、医薬品の薬効・副作用の理解には非常に大きな貢献があると考えられる。

以上、非常に多岐にわたる話題であったことから、産官学の研究者総勢 98 名にご参加いただき、活発な議論を行うことが出来た。あらゆる生体情報が計測できるようになった今だからこそ、統合的な解析を可能とする数理モデル解析の重要性が益々増すことが予想され、今後も継続的にこの周辺のアップデートを本会でも行っていきたいと考えている。

(東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室 前田 和哉)



前田和哉先生



杉山雄一先生



和泉沙希先生



岩城雪先生



樋坂章博先生



本間雅先生



柚木克之先生

第 413 回 CBI 学会 講演会

「Human Cell Atlas 計画への期待と日本の 1 細胞解析の動向」

日時：2020 年 1 月 24 日 (金) 13:00 - 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：六嶋 正知 (塩野義製薬)、藤瀨 航 (京都大)、森 浩禎 (奈良先端大)

主催：CBI 学会関西部会

後援：(公財) 都市活力研究所、NPO 法人バイオグリッドセンター関西

プログラム：

- (1) 13:00 - 13:05 世話人挨拶
- (2) 13:05 - 13:45 「国際プロジェクト Human Cell Atlas の全体概要」
藤瀨 航 (京都大学 iPS 細胞研究所)
- (3) 13:45 - 14:15 「JST 細胞解析プロジェクトについて」
川口 哲 (科学技術振興機構 (JST) 戦略研究推進部)
- (4) 14:15 - 14:55 「1 細胞解析のバイオインフォマティクス」
松田 秀雄 (大阪大学情報科学研究科)
- (5) 15:10 - 15:50 「1 細胞トランスクリプトーム手法と炎症細胞解析への適用」
橋本 真一 (和歌山県立医科大学)

(6) 15:50 - 16:30 「単一細胞核酸解析に基づく血中循環腫瘍細胞のキャラクタリゼーション」

吉野 知子 (東京農工大学生命工学科)

(7) 16:30 - 7:10 「1細胞・1分子の機能を可視化する蛍光プローブ」

菊地 和也 (大阪大学工学研究科)

(8) 17:10-17:30 「総合討論」

開催報告：

2020年1月24日にグランフロント大阪で開催した第413回CBI学会講演会について報告する。「Human Cell Atlas (HCA) 計画への期待と日本の1細胞解析の動向」と題し、同分野で研究をリードされている6名の先生方にご講演頂いた。

最初の講師として、CiRAの藤渕航先生から、国際プロジェクトHCAの全体概要をご紹介頂いた。充足の背景や経緯、現状について、立ち上げのWorkshopに参加された研究者ならではの視点から、裏話も含めてご説明下さった。オープンサイエンスやデータ産生、情報解析を重視する姿勢など、日本も見習うべき点が多いことを力説される姿が印象的であった。



JSTの川口哲先生は、JSTが現在推進中の、一細胞解析技術とそれらを活用した生命機能解明のプロジェクトについて詳細に説明された。一細胞解析から多細胞解析へとシフトしていく全体論的なアプローチと、その逆の要素還元的なアプローチの両方が重要であることを主張されていた。

大阪大の松田秀雄先生からは、シングルセルRNA-Seqデータの解析手法として、クラスタリングや次元削減、細胞系譜解析について、実データも交えてその特徴を詳細にご説明頂いた。また、シングルセルRNA-Seqデータの解析ツールは既に数百種類も存在するため、ツールの選択も重要な課題になっているとのことであった。

和歌山県立医大の橋本真一先生は、シングルセルRNA-Seqについて、先生が開発されたNx-seq法も含めて実験部分を中心に紹介下さった。DNA/RNAのラベル化に加え、細胞の分散方法を最適化することの重要性を説明された。さらに、同手法を実際に子宮体がん等に適用し、原発巣と転移巣の違いなどを明らかにされていた。



藤渕航先生



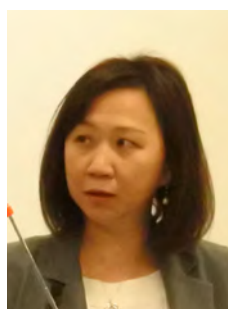
川口哲先生



松田秀雄先生



橋本真一先生



吉野知子雅先生



菊地和也先生

東京農工大の吉野知子先生は、がんの転移メカニズムの解明を目指した、血中循環腫瘍細胞（CTC）を一細胞レベルで解析する技術を紹介された。希少な CTC をロスなく濃縮できるマイクロフィルター法や、簡便な単一細胞の操作を可能とするハイドロゲル法を開発し、回収した細胞を実際にシングルセル RNA-Seq を用いて解析されていた。

最後の演者である大阪大の菊地和也先生からは、in vivo での破骨細胞の機能解析を実現するプローブについてご紹介頂いた。破骨細胞を蛍光タンパクでラベル化すると同時に、βラクタムをベースにした破骨細胞の骨溶解活性を選択的に検出できるプローブを開発することで、同細胞の in vivo での局在変化と活性変化をリアルタイムに画像化し、薬剤の活性評価に用いておられた。

当日の参加者は 97 名で、質疑応答でも活発な議論が行われ、講演会は大盛況のうちに終了となりました。ご講演下さった先生方と、ご支援・サポートを下さった関係者の皆様に、改めて御礼を申し上げます。

(塩野義製薬(株) 六嶋 正知)



今後の講演会 予定

第 417 回 CBI 学会講演会

「もっと見たいホントの姿 – 蛋白質の結合電子構造, 相互作用, 動的挙動」

日程：2020 年 5 月 15 日 (金) 13:00-17:30

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 9 階 VisLab OSAKA

(大阪市北区大深町 3-1)

世話人：木下 誉富 (大阪府立大学), 植松 直也 (大塚製薬), 志水 隆一 (都市活力研究所)

主催：CBI 学会関西部会

共催：NPO 法人バイオグリッドセンター関西

第 418 回 CBI 学会講演会

「薬物相互作用予測の現状と未来 (仮)」

日程：2020 年 5 月 19 日 (火)

場所：東京大学山上会館 2 階 大会議室

第 419 回 CBI 学会講演会

「創薬で活躍するオープンソースソフトウェア～開発から研究現場への普及まで～」

日程：2020 年 6 月 11 日 (木)

場所：東京大学山上会館 2 階 大会議室



研究会報告

第 3 回 CBI 若手の会講演会

日時：2020 年 1 月 20 日（月）14:00-17:10

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

（関西）都市活力研究所（大阪市北区大深町 3-1 グランフロント大阪 タワー C-702）

※関東会場と関西会場は TV 会議で接続

開催報告：

1 月 20 日に、「第 3 回 CBI 若手の会講演会」を東京会場（東京工業大学田町キャンパス）と大阪会場（都市活力研究所）をネットをつなぎ開催しました。東京 7 人、大阪 6 人の合計 13 人の参加者にお集まりいただきました。

講演者は、2019 年度の CBI 学会大会でポスター賞を受賞された 9 名の研究者のうち、4 名の研究者の方：小祝 孝太郎さん（物質構造化学研究所）、大崎 和さん（横浜市立大学）、高橋 華奈子さん（国立医薬品食品衛生研究所）、渡邊 怜子さん（医薬基盤・健康・栄養研究所）です。小祝さんからは X 線結晶構造解析の自動化について、大崎さんからは 3D-RISM を用いた結合自由エネルギーを予測について、高橋さんからはヒト iPS 細胞を用いた評価系開発検討について、渡邊さんからは公共データを用いた ADME 予測についてと、今回も幅広い内容でご講演いただきました。これまでの講演会同様、講演者のみなさまには自己紹介の時間をつくっていただき”研究者の顔が見える”講演会を心がけました。今回告知期間が短かったこと等から参加者が少なく、講師の方には申し訳ありませんでしたが、その分少数で熱い質疑応答が繰り広げられ、和気あいあいとした雰囲気で大いに議論が盛り上がりました。

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。

今回ご講演いただいていないポスター賞受賞者の方には 5 月頃にご講演いただく予定ですので、ぜひご参加いただければと思います。

若手の会として、今後も様々なイベントを企画していきます。ぜひ若手の会の HP (<https://wakate.cbi-society.info/wakate/>) をご覧ください。一緒に活動して下さる運営メンバーも随時募集中です。

（熊澤 啓子（帝人ファーマ株式会社）



委員会報告

創薬研究会運営委員会

第 41 回創薬研究会運営委員会

日時：2019 年 11 月 27 日 (金) 10:30-12:00

場所：東京工業大学キャンパスイノベーションセンター 2 階多目的室 4 (東京工業大学・田町、東京都港区芝浦 3-3-6)

議題：(1) 報告事項

- 1) 副主査の紹介
- 2) 法人会員入会者紹介
- 3) 企画グループの再編について
- 4) 2 月からの窓口の交代
- 5) 2019 年大会報告

(2) 討議事項

- 1) Greg Landrum 氏の招聘について
- 2) 企画に関するグループ討議

第 42 回創薬研究会運営委員会

日時：2020 年 2 月 4 日 (火) 10:30-12:00

場所：東京工業大学キャンパスイノベーションセンター 2 階多目的室 1 (東京工業大学・田町、東京都港区芝浦 3-3-6)

議題：(1) 討議事項

- 1) 新窓口担当者ご紹介
- 2) CBI 学会誌編集委員会より連絡
- 3) 次回の委員会日程について
- 4) 企画に関するグループ討議

関西部会運営委員会

日時：2020 年 1 月 24 日 (金) 10:00-12:00

場所：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)

議題：(1) 本日の CBI 学会関西部会講演会について

- (2) 次回の講演会の開催について
- (3) 次々回以降の講演会の開催について

2020 年大会拡大実行委員会

第 2 回 2020 年大会拡大実行委員会

日時：2019 年 11 月 29 日 (金) 13:00-14:10

場所：東京工業大学キャンパスイノベーションセンター 2 階多目的室 4 (東京工業大学・田町、東京都港区芝浦 3-3-6)

議題：(1) 基調講演、招待の講師選定について

- (2) 出展、スポンサーの情報について

2020 年大会プログラム委員会

第 1 回 2020 年大会プログラム委員会

日時：2019 年 1 月 14 日 (火) 15:00-17:00

場所：東京工業大学キャンパスイノベーションセンター 2 階多目的室 3 (東京工業大学・田町、東京都港区芝浦 3-3-6)

議題：(1) プログラム委員の自己紹介

(2) 前回大会の報告

①フォーカストセッションは

②ポスターならびにポスター賞

③運営全般

(3) 次回大会の説明

(4) フォーカストセッションについて

(5) ポスター発表について

(6) その他

(7) 次回委員会 (第 2 回プログラム委員会) 日程調整

執行部会

第 56 回執行部会

日時：2019 年 11 月 8 日 (金) 18:10-19:10

場所：CBI 学会事務局 (東京都港区芝浦 3-11-1 キョウワクリエイト第一ビル 3 階)

議題：(1) 討議事項

1) 個人会費の改正に関して

2) 大会の反省点の確認

3) 大会の災害時の対応・保険について

4) 議事録作成の分担

第 57 回執行部会

日時：2019 年 12 月 6 日 (金) 18:10-20:00

場所：CBI 学会事務局 (東京都港区芝浦 3-11-1 キョウワクリエイト第一ビル 3 階)

議題：(1) 報告事項

1) 年会担当：第二回拡大実行委員会の報告、一般演題登録フォームについて

2) 会計担当：税務説明会の参加報告

3) 庶務担当：学会誌第 4 号の発刊について

4) 渉外担当：学会協賛、会告配信の報告

5) 編集担当：進捗報告 (海外からの投稿あり)

6) 地域担当：地域活動の学会誌への掲載について

7) 若手の会：来年 1 月に講演会を予定 (若手のポスター受賞者)

8) 研究推進委員会：研究会の見直しと新規研究会の設立推進について

9) 創薬研究会：今後の予定と新規法人会員 (シュレディンガー社) の加入について

(2) 討議事項

1) 個人会費の改定 (個人会費 A と個人会費 B の説明) について

2) 天然災害等による大会不開催時の保険について

3) 杉山雄一先生の理研退官記念シンポジウム (2020.10.15-16) の協賛について

4) 執行部新メンバーの加入について

第 58 回執行部会

日時：2020 年 1 月 14 日 (火) 18:10-20:00

場所：CBI 学会事務局 (東京都港区芝浦 3-11-1 キョウワクリエイト第一ビル 3 階)

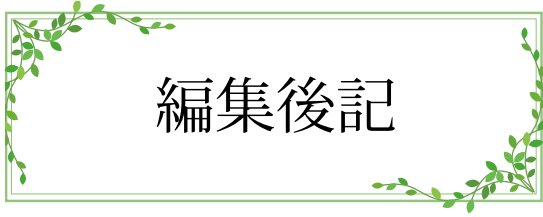
議題：(1) 報告事項

- 1) 年会担当：2019 年大会決算報告、2020 年大会の予算とポスター賞について
- 2) 学会誌担当：編集委員会を開催 (昨年第 7 巻の反省と今年第 8 巻の予定)
- 3) 渉外担当：学会後援、会告配信の報告
- 4) 編集担当：投稿料、作業の人員確保、ジャーナルのカテゴリーについて
- 5) 事業担当：三研究所の設立について
- 6) 若手の会：若手の会開催 (2020 年 1 月 20 日)
- 7) 研究推進委員会：研究会設立の促進について
- 8) 創薬研究会：創薬研究会運営委員会開催 (2020 年 2 月 4 日)
- 9) 事務局：しゅくみねっとシステム変更の進捗状況

(2) 討議事項

- 1) プログラム委員長の執行部会参加について
- 2) 法人会員の増員策について
- 3) 他学会との連携について
- 4) 特定非営利活動法人情報計算化学生物学会総会の日程決定 (2020 年 3 月)
- 5) 総会資料の策定





編集後記

学会誌新装発刊からはや一年。その間にコラム数も増え、本号では新たに「コメンタリー」、「紹介」、「会員だより」が加わり、計 9 つの新規コラムが整いました。「コメンタリー」は過去原稿に対する著者自身による追加あるいは会員の皆様からの反論など、「会員だより」は環境を変えて新たな活動をされている近況の便りなどを想定しており、読者の方々からの寄稿をお待ちします。これらの諸コラムを通して、会員読者の皆様に多様な内容をお伝えできる態勢になったのではないかと思います。

さて、連日の新型コロナウイルスの報道において、関連学会からの声明が出されるなど社会的役割を果たす学会の存在価値を感じます。ふとあらためて、当学会は社会に対してどのような役割、寄与があるのだろうか、と考えながら、今後も学会誌の充実を図って行きたいと思えます。皆様からのご意見、ご感想をお待ちしています。(T. M)

CBI 学会誌 第 8 卷 第 1 号

2020 年 3 月 1 日発刊

CBI 学会誌編集委員会：水間 俊、高岡 雄司

制作：小澤 陽子 藤田 真澄 塩塚 真理 牛尾 律子 岸 早絵 小宮山 直美

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。

