

CBI学会誌



第8巻第2号

2020年6月1日発行

巻頭言

ビッグデータ時代の C B I 学会

田中 博

東京医科歯科大学 医療データ科学推進室
東北大学東北メディカル・メガバンク機構

最近、ビッグデータ医療、AI創薬などの言葉が巷に氾濫しているが、事態の裏側に進行する本質的な動向を正しくとらえる必要がある。ビッグデータ時代に進行している大きな枠組みの変化は何であろうか。

これまでの医学では、医学研究者の関心や社会の要請のもとに、一定の医学の分野・対象が研究され医療が開発されてきた。このような方式を、「仮説駆動型」医学と呼んでおこう。これに対して、ビッグデータ時代では、まずは網羅的データが収集され、そのデータから機械学習や人工知能を活用して、新しい知識を構成する。その意味では「ビッグデータ時代」の究明は、「データ駆動型」である。この相違は、通常考えられている以上に大きい。これまでの医学・医療が「仮説駆動型」究明であったために、関心の高い分野、社会的要請のある分野は、深く究明されたが、隣り合った、研究関心も少なく社会的要請もない分野は、まったく探求されずに放置されていることも多い。医学の知識体系は、様々な深さの穿孔の集まり、「穴だらけ」の知識体系である（下図参照）。これに対して「データ駆動型」究明は、網羅的データの収集から知識を生成する為、深度は一樣で、人間が立てた分野の境界に煩わされることはない。仮説駆動がこれまでの知識から新たに得るべき知識を仮説するのに対して、そのような仮説が存在しない非仮説研究である。これまでの科学の真理性の基礎は、仮説の「(実験による)反駁可能性(Popper)」にあったが、最初から仮説が存在しない究明では原理になりえない。データ駆動型究明とは、その意味では、「逆科学(reverse science)」なのである。

我々は、収集するデータの網羅性・稠密性が高まった時代にやっと遭遇し、そこからだけで知識を生成できる「データ駆動型科学」を遂行し得る段階に至りつつあるのだ。しかし、たしかに新たな網羅的分子情報の世界や、大規模ゲノム・コホートの情報、あるいはリアルワールドデータや、モバイルヘルスの連続的生理データなど、かずつづの医療ビッグデータが出現しているが、まだ医学・創薬に革命を起こすにはデータもサイエンスも足りない。おそらく本当に十分なデータを集積できる時代はあと何十年もかかるであろう。ただ、我々は、ビッグデータ医療時代に突入したこと、従来の「仮説駆動型」科学に「データ駆動型」科学が混ざりこんできたことは確かである。

翻ってわが情報計算化学生物学会について考えてみよう。これまで「情報・計算」は実質科学の「補助科学」として、支援ツールとして認識されてきた。しかし、今やデータ駆動型科学が可能なりつつある「科学革命」の時代においては、これまでの仮説駆動型科学と「対等な」科学として「データ駆動型」科学が登場し、認められつつあるのだ。そのような医学・生命科学・創薬の「科学革命」を担う学会としての認識をもって今後の「情報知能医学・創薬」の発展に寄与したいと思うばかりである。

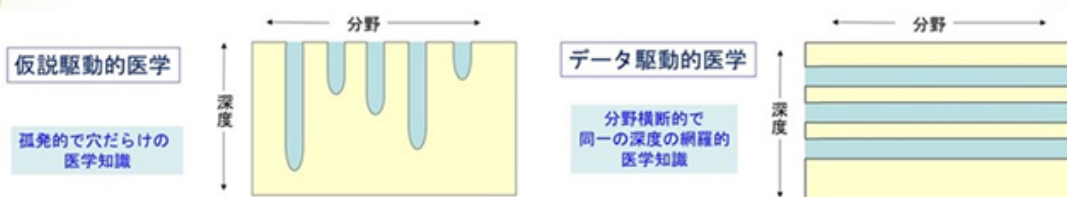


図 仮説駆動的医学とデータ駆動的医学の特徴

目次

(1) 巻頭言 「ビッグデータ時代の C B I 学会」	
田中 博 (東京医科歯科大学 医療データ科学推進室・ 東北大学東北メディカル・メガバンク機構)	1
(2) ホットトピックス	
「AI を用いた COVID-19 治療薬のターゲット推定と臨床試験への展開」	
本間 光貴 (理化学研究所 生命機能科学研究センター)	3
(3) 講演会報告・予告	6
(4) 委員会報告	11
(5) 編集後記	12

Hot!!!

TOPICS

～最新文献の紹介

「AI 技術とその応用」分野

AI を用いた COVID-19 治療薬のターゲット推定と臨床試験への展開

本間 光貴

理化学研究所 生命機能科学研究センター

- 1) RICHARDSON, Peter, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* (London, England), 2020, 395.10223: e30.
- 2) STEBBING, Justin, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *The Lancet Infectious Diseases*, 2020, 20.4: 400-402.

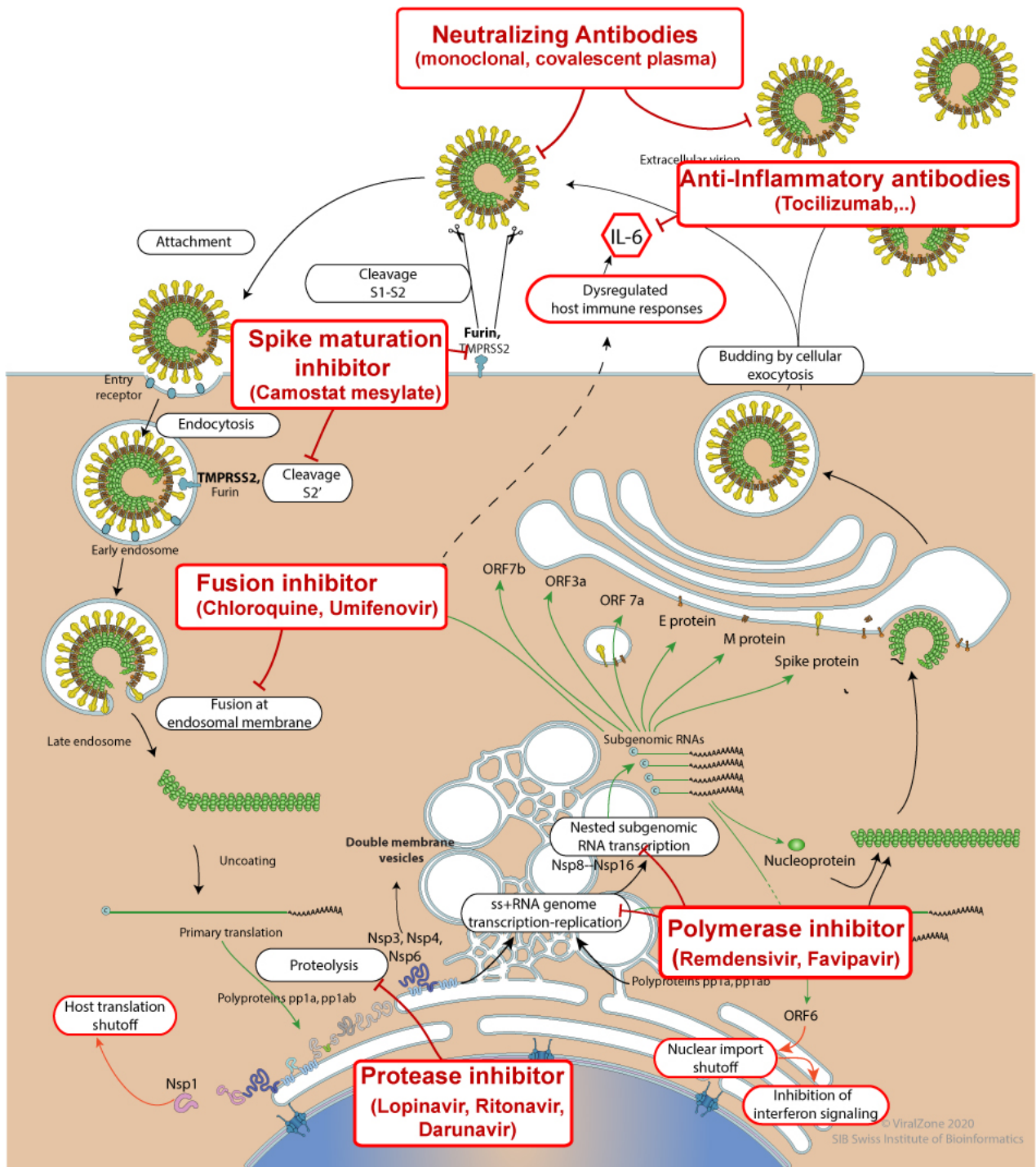
2019 年に中国の武漢に端を発した新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) による感染症 (COVID-19) は、2020 年春に世界的な大流行 (パンデミック) を引き起こし、5 月 21 日時点で、478 万人以上の感染者、31 万人以上の死者を出す事態に至っている。人類の大多数が免疫を持たない状況での新興・再興感染症のパンデミックは、1918-1920 年のインフルエンザによるスペイン風邪に近い状況である。当時に比べて、医療水準と公衆衛生意識が向上し、都市封鎖の有効性が認識されていることから、スペイン風邪の時ほどの被害 (5 億人の感染者、1700-5000 万人の死者) には至っていないが、予断を許さない局面が続いている。

また、健康への脅威だけではなく、感染を防ぐために経済活動を大きく抑制する必要があり、世界経済に与える影響は 1929 年から 10 年間近くに渡って未曾有の経済停滞を引き起こした世界恐慌に近いレベルに達する可能性があり、迅速に有効な治療薬とワクチンを見出すことが重要である。

COVID-19 の治療薬の戦略としては、大きく分けて以下の 3 種類がある。

- (1) SARS-CoV-2 の宿主 (ヒト) 細胞への接触・取り込みを阻害する
- (2) 宿主 (ヒト) 細胞中での SARS-CoV-2 由来タンパク質の機能を阻害する
- (3) 重症化因子 (肺や血管の炎症、炎症性サイトカインの放出など) を防ぐ

医療現場では、すでに上記に対する薬効が期待できる複数の薬剤を組み合わせた臨床応用も試みられているが、創薬研究では、従来型のアプローチによる単一のターゲットに対する治療薬研究が行われるケースが多い。(次のページの図)



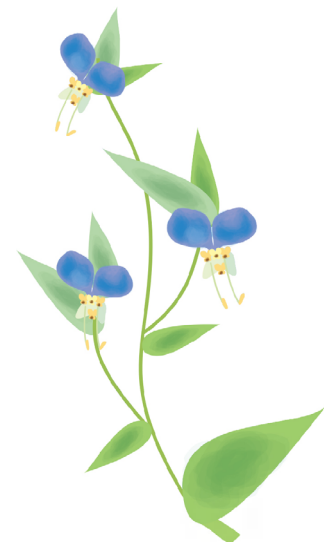
<https://viralzone.expasy.org/9078> から引用

今回紹介する論文では、英国の AI スタートアップ BenevolentAI 社の Peter Richardson らが、症状、メカニズム、薬剤からなるネットワークに各種の AI を組み合わせた BenevolentAI knowledge graph を利用してターゲットを推定した。また、ターゲット候補の優先順位付けは、differential expression based models と呼ばれる正常細胞と病態細胞の発現の差を利用する予測モデルに加えて、各種の実験結果をシームレスに繋げて判断した。

まず、ネットワーク解析の結果、細胞内への取り込み endocytosis に関与する AAK1 というターゲットが抽出された。AAK1 阻害活性を有する医薬品 47 個のうち、特に強く阻害する 6 個の他の作用を調べた結果、炎症性サイトカインの放出に関わる JAK1/2 阻害をする Baricitinib を見出した。JAK1/2 は、重篤化の原因であるサイトカインストームに繋がるタンパク質である。Baricitinib は、活動性関節リウマチなどに使われる抗炎症剤であるが、抗炎症治療の際の投与量 1 日 1 回 2 mg または 4 mg における血中濃度で十分な AAK1 阻害を期待できることがわかった。つまり、Baricitinib は、2 つの異なる COVID-19 治療効果を併せ持つ可能性のある薬剤である。炎症性サイトカインについては JAK1/2 の上流の IL6R 抗体アクテムラ (Tocilizumab) の COVID-19 に対する臨床応用が進んでおり、COVID-19 治療における JAK1/2 阻害は、有効である可能性が充分にある。

このように、AI を使うことによって、有望なターゲット候補を抽出し、効果のある既存薬剤から、同時に期待できる第二の薬効メカニズムを推定することができた。COVID-19 のように、病態の進行が速い疾患では、投薬の判断が難しい。単剤でも臨床試験における有効性の検証は難しく、併用の場合の薬効の確認は、さらに困難であるため、既存医薬品であっても承認を得ることは困難が予想される。一方、一般に効果の高い既存医薬品には、疾患に対して複数のメカニズムが同時に作用して薬効を示す場合もあるが、従来は後付けでの解析で明らかになったものが多い。本論文は、AI によって、最初から複数の薬効を示す可能性のある薬剤候補を提案している点がユニークである。今回の Richardson らの方法は、高い薬効を示す Drug Repositioning 候補を選択する戦略として大変興味深く、COVID-19 治療薬はもちろん、他の疾患に対しても有効であると考えられる。

BenevolentAI 社は、イーライリリー社、ファイザー社とすでに提携しており、Richardson らの提案をうけて、Baricitinib の開発元のイーライリリー社は、急遽データの検証を行い、治療薬としての潜在性を確認した。その後、米国国立アレルギー感染症研究所 (NIAID) と連携し、COVID-19 患者を対象とする臨床応用が開始されている。



講演会 報告・予告

第 414 回 CBI 学会 講演会

「実験と計算化学を用いた抗体医薬設計の最近の進展」

日時：2020 年 2 月 4 日（火）13:30 - 17:20

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：栗飯原 一弘（Meiji Seika ファルマ株式会社）、遠藤 真弓（大正製薬株式会社）、高橋 一敏（味の素株式会社）、丸岡 博（第一三共 RD ノバーレ株式会社）

プログラム：

- (1) 13:30 - 13:40 「開会の挨拶」
- (2) 13:40 - 14:20 「抗体設計研究の現状と計算科学への期待」
津本 浩平（東京大学）
- (3) 14:20 - 15:00 「機能エピトープの解析をベースとした抗体医薬設計」
鎌田 春彦（国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所）
- (4) 15:00 - 15:40 「分子動力学シミュレーションを用いた抗体設計の可能性：
”動き” に含まれる親和性のエッセンス」
山下 雄史（東京大学）
- (5) 16:00 - 16:30 「FMO 法を用いた抗体設計の可能性」
福澤 薫（星薬科大学）
- (6) 16:30 - 17:10 「インシリコによる抗体の分析と改変」
白井 宏樹（アステラス製薬株式会社）
- (7) 17:10 - 17:20 「総括」

開催報告：

CBI 学会講演会では、2005 年、2009 年度、2013 年にも抗体をテーマとした会を開催しておりますが、日々の科学技術の進展は大きく、Antibody-Drug Conjugate (ADC) の成功、モダリティ創薬における抗体の位置づけなど、抗体医薬を取り巻く研究開発の状況も変化しました。そこで、第 414 回 CBI 学会講演会では、「実験と計算化学を用いた抗体医薬設計の最近の進展」と題し、抗体研究の最前線にいらっしゃる 5 名の先生方に、実験科学・計算科学の両面から最新の抗体医薬の研究開発についてご講演頂き、新しい段階に入ってきている抗体医薬に対する実験と計算科学の関わり方について議論しました。

津本浩平先生（東京大学）からは、実験と計算科学を融合した抗体設計研究の現状と、計算科学への期待についてご紹介頂いた。翻訳後修飾されたタンパク質を、抗体がどのように認識しているかについて、リン酸化タンパク質、硫酸化タンパク質、メチル化タンパク質について、ご自身の研究を例としてご講演を頂いた。MD 計算を始めとした計算科学を利用することで、抗体抗原の相互作用がどのようなプロセスで生じているのかを理解に有用であることが示された。

鎌田春彦先生（国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所）からは、エピトープを網羅的にカバー可能な抗体群からなる「エピトープ均質化抗体パネル」



と抗体機能を評価しうる実験系を組み合わせ、優れた機能を発揮する抗体を効率的に取得する技術をご紹介頂いた。この抗体取得技術の開発によって、既存の抗体医薬の開発段階で重要視されてきた親和性よりもむしろ機能エピトープを重視することが、迅速かつ合理的な抗体医薬の開発に重要であることをお示し頂いた。

山下雄史先生（東京大学）からは、分子動力学シミュレーションが抗体設計に有用であることを実例を交えてご講演頂いた。抗体の抗原認識部位をアラニンスクランした実験結果を元に、アラニン置換の一部が抗体の親和性向上につながった理由を MD シミュレーションによって見出された研究成果についてご紹介頂いた。また、これからの計算科学の進展として、定量性のある親和性予測の可能性、ますます膨大になるデータの解析の重要性、次世代スパコン「富岳」に対する期待などについてもお話を頂いた。

福澤薫先生（星薬科大学）からは、巨大分子をフラグメントに分割して計算することで、タンパク質と薬分子との分子間相互作用を高速かつ高精度に計算できる Made in Japan の量子化学計算「フラグメント分子軌道（FMO）法」をご解説頂き、インフルエンザウイルスのヘマグルチニン（HA）タンパク質と中和抗体との相互作用解析を用いたエスケープ変異体の予測、プロモドメインとペプチドリガンドの相互作用と低分子化合物への置換などの応用事例を交え、FMO 法の抗体設計への適用の可能性について、ご講演頂いた。さらに、福澤先生が代表となられている FMO 創薬コンソーシアムにおける PPI（タンパク質-タンパク質相互作用）ワーキンググループの活動についてご紹介頂いた。



津本浩平先生



鎌田春彦先生



山下雄史先生



福澤薫先生



白井宏樹先生

白井宏樹先生（アステラス製薬株式会社）からは、インシリコ立場でかつ製薬企業の立場から、本講演会のテーマである「実験と計算化学を用いた抗体医薬設計の最近の進展」について、文科省フラッグシップ 2020 プロジェクトにおけるスパコン「京」の後継機「富岳」の戦略的な利活用を推進するための委員会の活動内容のご紹介も併せて、ご講演頂いた。さらに、また 1 人目の講演者である津本浩平教授との長年の共同研究により推進されてきた合理的設計手法の開発には、立体構造の構築原理や分子進化といった理学的、基礎的研究の探求が成功につながったという、ご自身の研究事例を交えてご紹介頂いた。

当日は講師を含め 116 名のご参加を頂き、会場は満席となり、いずれの講演においても活発な質疑応答が行われ大盛況となりました。ご講演頂いた先生方、ご支援いただいた関係者の皆様に、この場を借りて深く御礼申し上げます。

（世話人一同）

第 415 回 CBI 学会 講演会

「広がりゆく核酸医薬」

日時：2020 年 2 月 21 日（金）13:20 - 17:35

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：今枝 泰宏（武田薬品株式会社）、熊澤 啓子（帝人ファーマ株式会社）、緑川 淳（株式会社ワールドフュージョン）、石川 誠（日産化学株式会社）

プログラム：

- (1) 13:20 - 13:25 「はじめに」
- (2) 13:25 - 14:05 「核酸医薬の有効性と安全性を向上させる分子技術の開発」
和田 猛（東京理科大学）
- (3) 14:05 - 14:40 「立体構造情報を活用した核酸医薬品のデザイン」
近藤 次郎（上智大学）
- (4) 14:55 - 15:30 「第一三共における核酸医薬の研究開発」
小泉 誠（第一三共株式会社）
- (5) 15:30 - 16:05 「核酸医薬のための分子デザイン」
阿部 洋（名古屋大学）
- (6) 16:20 - 16:55 「核酸医薬の体内動態制御・DDS に関する最近の動向」
西川 元也（東京理科大学）
- (7) 16:55 - 17:30 「デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する核酸医薬品開発の最新知見」
青木 吉嗣（国立精神・神経医療研究センター）
- (8) 17:30 - 17:35 「おわりに」

開催報告：

核酸医薬は、創薬モダリティの 1 つとして注目を集めている。前回取り上げた第 384 回講演会から約 3 年の間にもさまざまな技術が生まれ続けており、今回の講演会では核酸医薬の基礎研究から臨床研究までを産官学それぞれでご活躍の 6 名の先生方にご紹介いただいた。

和田猛先生からは、まず核酸医薬の歴史や開発における課題等基礎的な部分をご説明いただいた。続いて「合成で真にイノベティブな技術を」の理念のもと、リン原子の立体制御による安定性と活性の制御や、リン原子の化学修飾及び核酸結合分子によるタンパク質相互作用の制御による副作用の軽減についてご紹介いただいた。

近藤次郎先生からは、X 線結晶解析により立体構造がわかるとどのような核酸医薬品がつかれるか、Structure-Based design と核酸医薬品開発はいかに相性がよいかについて、核酸の立体構造の複雑性・多様性に寄与する非相補的塩基対の重要性とともにご紹介いただいた。



小泉誠先生からは、海外大手製薬会社が相次いで買収やベンチャーとの提携を進めている核酸医薬の現状や第一三共で開発中の具体的な抗体のプロジェクトについて、独自技術である架橋型核酸 ENA の説明等も交えてご紹介いただいた。

阿部洋先生からは、エンドサイトーシスを介さないオリゴ核酸の膜透過性向上について及び S 原子を導入したリン酸の導入有無や導入位置によるタンパク質の翻訳向上についての 2 つのトピックスについてご紹介いただいた。

西川元也先生からは、DNA、DDS、NANO をキーワードに、血管壁の透過性に影響を与える因子であるサイズ、表面電荷、立体構造を考慮し、DNA Receptor MSR-1 に着目して、DNA Nanotechnology を用いてつくられたハイドロゲルについてご紹介いただいた。

青木吉嗣先生からは、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの病態とエクソンスキップ薬の有用性、現在開発中の安全性の高いモルフォリン構造をもつ核酸化合物を用いたエクソンスキップ薬の医師主導治験の状況についてご紹介いただくと共に、プレジジョン医薬への展望についてもご紹介いただいた。

当日は新型コロナウイルスの感染拡大の影響を鑑み、マスク着用やアルコール消毒液利用の励行、換気等に配慮し開催し、約 90 名の方にお集まりいただきました。ご講演いただいた先生方、ご支援いただいた関係者の皆様に、この場をお借りして深くお礼申し上げます。

(世話人一同)



和田猛先生



近藤次郎先生



小泉誠先生



阿部洋先生



西川元也先生



青木吉嗣先生





今後の講演会 予定

新型コロナウイルス感染拡大のため、講演会の開催が延期されております。
開催日等の詳細は、決定し次第 CBI 学会ホームページにて告知致します。

第 416 回 CBI 学会講演会

「構造生物学や機械学習を活用した創薬の今後」

日程：2020 年 11 月 30 日（月） ※ 3 月 9 日開催予定でしたが、延期されました

場所：日本教育会館 第 2 会議室

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」

日程及び会場：未定（延期されました）

第 418 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～」

日程及び会場：未定（延期されました）



委員会報告

関西部会運営委員会

日時：2020 年 4 月 24 日 (金) 13:00-14:45

場所：Zoom による遠隔会議

議題：(1) 次回の講演会の開催について
(2) 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 3 回 2020 年大会拡大実行委員会

日時：2020 年 2 月 20 日 (木) 13:00-13:45

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) プレナリー講演・招待講演の決定、セッション名確認
(2) 座長の決定と当日の仕事について
(3) 広報ポスター、予稿集表紙のデザインについて

執行部会

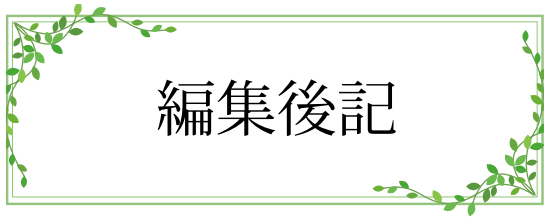
第 59 回執行部会

日時：2020 年 2 月 13 日 (木) 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：報告および討議事項

- (1) 年会担当：2020 年大会のポスター賞について
- (2) 渉外担当：学会後援、会告配信の報告
- (3) 編集担当：Editorial Maneger の説明文変更、投稿料の支払い方法の調査と料金の見直しについて
- (4) 事業担当：三研究所の設立と新規研究所案について
- (5) 地域担当：関西部会研究講演会 (2020 年 9 月) のテーマ案と世話人対応について
- (6) 若手の会：若手の会開催報告 (2020 年 1 月 20 日) と次回の予定 (2020 年 5 月)
- (7) 研究推進委員会：年次大会 FS を基にした研究会設立の依頼について
- (8) 創薬研究会：今後の研究講演会テーマ案と企画策定方策の検討
- (9) 事務局：しゅくみねっとシステム変更の進捗状況
- (10) 総会資料案の検討
- (11) 法人会員の拡大について



コロナウィルスの影響で研究を進めるには厳しい状況が続いていますが、皆様いかがお過ごしでしょうか？この状況を逆手に取り、今まで後回しにしていた勉強をしたり、あるいはこれまでの実績を文章にまとめてみるのも良いかもしれませんね。さて、学会員の皆様のご協力で昨年から学会誌を新装し、いくつか新たなコラムを追加、掲載して参りましたが、ここ数か月は講演会や委員会も少なく、また特集への投稿寄稿もなく、残念ながら本号は少し寂しいボリュームとなってしまいました。是非この時間を有効活用し、その成果を次号以降の学会誌へご寄稿頂きたく、皆様のご支援をよろしくお願い申し上げます。(Y.T.)

CBI 学会誌 第 8 卷 第 2 号

2020 年 6 月 1 日発行

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。

