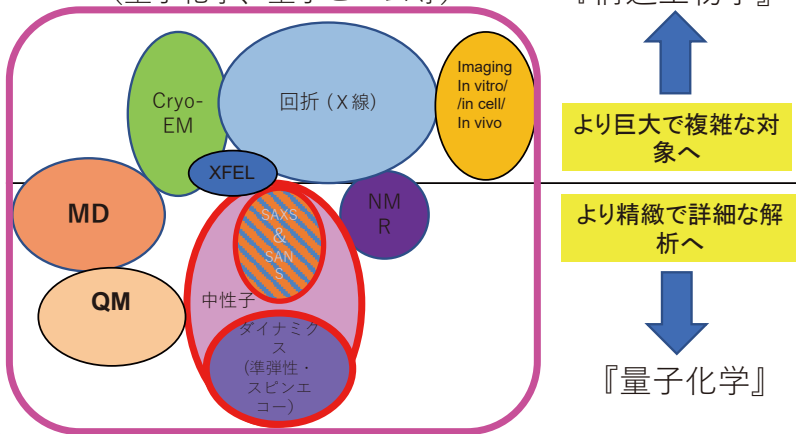


CBI学会誌

生体に近い構造情報に基づく創薬

Integrated 量子構造生物学
(量子化学、量子ビーム等)



第9巻第1号

2021年3月1日発行

巻頭言

新型コロナウイルスの感染爆発で露見した 日本国の科学危機と CBI 学会の将来

石川 智久

特定非営利活動法人 地方再興・個別化医療支援 理事長
一般社団法人 ZEN グローバルアカデミー 理事長

2021 年の元旦は、新型コロナウイルスの感染爆発とともに始まった。年末から年始にかけて、東京では連日 1000 人以上の新規感染者の数が報道されてきた。この感染爆発は残念ながら、偶然ではなく、科学的知見を軽視した政治が引き起こした必然であり、人的災害といえよう。政治的判断は、科学的な根拠や自然の摂理よりも優越するという誤った認識が日本政治の領域ではまかり通っている。これは、我々科学者にとって「悲劇」である。さらにもっと悲劇なのは、政治的判断を誤ったとしても、その判断当事者が責任を取らないことである。政治的判断ミスによって、数多くの犠牲者が生まれている事実があるにも関わらず。これに対して、果たして科学者は「沈黙」をしていて良いものだろうか？

ここ数年来、日本における科学技術の衰退が叫ばれている。今回の新型コロナウイルスの PCR 検査数の低さは顕著である。人口百万人当たりの学術論文発表数に関して、主要な国々の中で日本だけが取り残されている。論文の引用回数を指標にした論文の質に関しても、日本はダントツに落ちこぼれている。極めて情けない事である。日本の科学者の存在感は、日本国内ばかりでなく、世界においても希薄なものになってきているのである。その原因は、何であろうか？そして、どうやって日本の「科学力」を復活させれば良いのであろうか？

地球上の生命体の歴史をレトロスペクティブに見たら、遺伝子の多様性が少なくて純系に近い生物種は、環境の変化に対して極めて脆弱で、淘汰される運命であった。それと同様に、日本の科学界においても科学者の純系化が進みすぎて、環境の変化に適応できなくなっているのではなかろうか？換言すれば、科学分野の細分化が進んで、極度に専門性の高い研究者が生み出された。その結果、人工知能やビッグデータなどの新しい環境変動に適応できなくなっているのではなかろうか？

幸いにも CBI 学会は、神沼先生の設立した小さな CBI 研究会から始まって、2000 年に学会としての形態をとり、そしてさらに特定非営利活動法人として進化してきた研究者集団である。しかも、化学、生命科学、情報科学といった異分野をインテグレートした極めてユニークな学会で、他の専門的な学会とは異なる。さらに最近では、人工知能やビッグデータ、創薬、個別化医療などの分野も取り込んで、CBI 学会は新しい環境変動に果敢に適応している。私の個人的な見解であるが、今後社会問題にも対峙して、CBI 学会が現生人類から新生人類へと、さらに進化し続けていくことを切に願っている。

目次

(1) 巻頭言 「新型コロナウイルスの感染爆発で露見した日本国の科学危機と CBI 学会の将来」	
石川 智久（特定非営利活動法人 地方再興・個別化医療支援 理事長 一般社団法人 ZEN グローバルアカデミー 理事長）	1
(2) ミニ特集「生物体全体の調和を設計するためのゲノム配列の隠された原理」	
美宅 成樹（名古屋大学名誉教授）	3
(3) 紹介「CBI 研究機構の発足にあたって」	
小長谷 明彦（NPO 法人情報計算化学生物学会 理事長）	15
「生体機能モジュレーター研究所が目指す創薬」	
多田 幸雄（生体機能モジュレーター研究所 所長）	16
「構造生物学と情報科学の真の融合をめざす研究所としての役割」	
上村 みどり（量子構造生命科学研究所 所長）	18
「先端領域研究は何故 ELSI を必要とするのか？」	
- 分子ロボット倫理プロジェクトの実践から教訓と今後の展望 -」	
小長谷 明彦（先端領域 ELSI 研究所 所長）	20
「次世代モダリティ研究所の目指すもの」	
坂田 恒昭（次世代モダリティ研究所 所長）	22
(4) ホットトピックス「Open Targets Platform :	
システムティックな創薬標的の同定と優先順位付けの支援」	
荻島 創一（東北大学高等研究機構未来型医療創成センター / 東北メディカル・メガバンク機構）	24
(5) CBI ジャーナル便り (21)	26
(6) 講演会報告・予告	28
(7) 委員会報告	32
(8) 編集後記	34

表紙デザイン：(3) 紹介「構造生物学と情報科学の真の融合をめざす研究所としての役割」より
(本学会誌 18 ページに記事掲載)

ミニ特集

生物体全体の調和を設計するためのゲノム配列の隠された原理

美宅 成樹

名古屋大学名誉教授

1. はじめに

現在は多くの生物について完全なゲノム配列が得られ、公開されています。30年前にヒトゲノム計画が立ち上がった頃と比べると、隔世の感があります。その結果、大きな進化にもかかわらずコード領域のサイズがあまり変化しないのに対して非コード領域が非常に増大していることなどの基礎的な知識が色々得られています[1]。また、医薬の分野でも目覚ましい成果も得られています。しかし、ヒトゲノム計画の当初の目的を達することができたかという、まだ十分ではありません。生物個体全体の調和がどのように取られているか？そして、それがゲノムでどう書かれているか？という問題がまだ全く解かれていないのです。

半世紀以上前に、遺伝子の DNA 配列からタンパク質を合成する仕組みが確立しました。つまり、クリック・ワトソンによって、DNA の二重らせん構造が明らかになったことをきっかけとして[2]、セントラルドグマというタンパク質合成の仕組みと、設計図に当たる遺伝暗号表が明らかになりました[3]。それ以来、大きな生物科学の流れは、この原理に基づいて進められてきたと言えます。その集大成として、生物の全ゲノム解析が可能になりました[4]。そして、ヒトゲノム計画の当初には、生物体全体の進化や調和のメカニズムを明らかにしようという目標が確かにありました。しかし、この目標はまだ達成できていないと思います。

昨年4月に、私たちはCBI学会の中に『オミックスの原理の研究会』を立ち上げました。もう一度ヒトゲノム計画の原点に立ち戻り、生物体を設計する原理の問題を追求してみようと考えたのです。生物は分子レベルや個体レベル以外にも深い階層があります。大きなスケールでは、生態系、進化の問題があり、他方微小なスケールでは、タンパク質の構造・機能の問題や低分子の創薬の問題などがあります。そういう幾つかのレベルで、それぞれのレベルに合わせた原理があるのではないかと考えたのです。

このミニ特集では、私が追求してきたゲノム全体による個体全体の調和の問題について、研究の経緯、現状、将来をまとめておきたいと思います。なお、これは2020年10月に行われた年会での講演を下敷きとしてまとめたものです。また、CBI学会誌の巻頭言(2019年第7巻第3号)[5]、及びそれに対する補足としてのコメントリー(2020年第8巻第1号)[6]と趣旨は同じであり、一部の図に共通のものがあるということをお断りしておきます。

2. 生物ゲノム配列は機能部品（タンパク質）の集合体に過ぎないか？

図 1 は、半世紀前に確立した遺伝子からタンパク質合成の流れ（セントラルドグマや遺伝暗号）を、生物ゲノムから生物個体まで流れの中で見たものです。生物ゲノムは多くの遺伝子からなっていて、それによって作られた多くのタンパク質が調和的に働いて、生物個体のシステムができています。今確立しているのは、個々の遺伝子からその対応するタンパク質が合成されるところまでです。「生物ゲノムは単にタンパク質の設計図の集合体に過ぎない！」

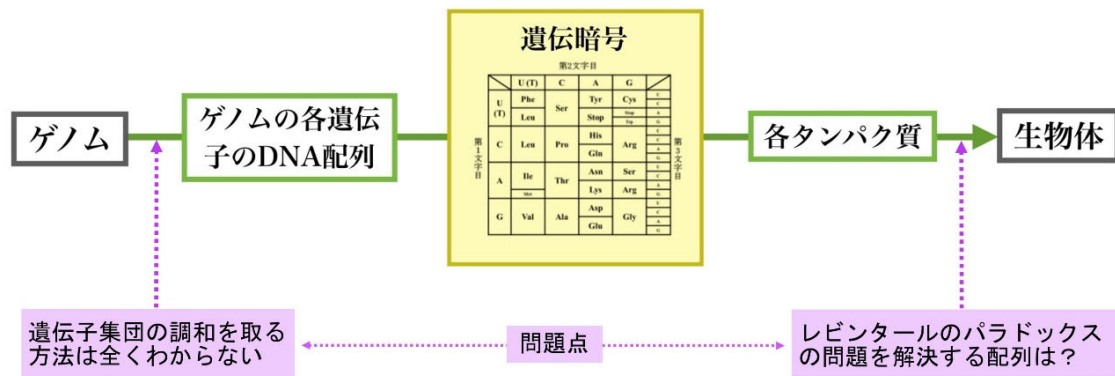


図 1 半世紀前に確立しているタンパク質の合成の流れとこの原理の問題点

全遺伝子の調和の方法が分からないことと、タンパク質の立体構造形成を容易にする配列への絞り込みの原理が分からないなどの問題が残ります

という見方はありますが、私たちが知っているこの原理は、生物全体の調和の設計原理を含んでいないのです。遺伝子に関係づけるものとして、遺伝子の制御の仕組みがありますが、生物全体を制御ネットワークだけで理解しようとする、あまりにも複雑なネットワークになります。つまり、図にも示したように、遺伝子集団の調和をとる方法が分かっていないし、タンパク質の立体構造を形成することができる配列への絞り込み方法も分からないのです。

文章の場合、表の意味の裏に別の意味が隠されている場合があります。それと同じように、ゲノムでも個々の遺伝子や個々のタンパク質合成についての原理の裏に、個体レベルでの全遺伝子や全タンパク質の調和の原理が隠されているかもしれません。そして、私たちはその隠された原理を知らないだけかもしれないのです。そのような考え方があり得ると考える理由からお話したいと思います。

アミノ酸	H	A	A'	C	アミノ酸	H	A	A'	C
イソロイシン(I)	4.5	0	0	0	トリプトファン(W)	-0.9	0	6.93	0
バリン(V)	4.2	0	0	0	チロシン(Y)	-1.3	0	5.06	0
ロイシン(L)	3.8	0	0	0	プロリン(P)	-1.6	0	0	0
フェニルアラニン(F)	2.8	0	0	0	ヒスチジン(H)	-3.2	1.45	0	+1
システイン(C)	2.5	0	0	0	グルタミン酸(E)	-3.5	1.27	0	-1
メチオニン(M)	1.9	0	0	0	グルタミン(Q)	-3.5	1.25	0	0
アラニン(A)	1.8	0	0	0	アスパラギン酸(D)	-3.5	0	0	-1
グリシン(G)	-0.4	0	0	0	アスパラギン(N)	-3.5	0	0	0
スレオニン(T)	-0.7	0	0	0	リジン(L)	-3.9	3.67	0	+1
セリン(S)	-0.8	0	0	0	アルギニン(R)	-4.5	2.45	0	+1

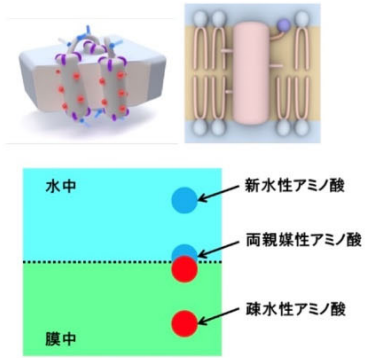


図 2 膜タンパク質予測システム SOSUI で用いたアミノ酸のインデックス

右に疎水性と両親媒性の意味が図示されている

3. ゲノム全体のルールについて考えるようになったきっかけ

私は 1998 年に、膜タンパク質を予測するシステム SOSUI を発表しました[7]。そのことを最初に志したのは 1980 年台中頃だったので、満足のできるシステムの完成までに 10 年以上の期間がかかったこととなります。この期間では一貫して拘ったことがありました。アミノ酸の物理化学的なパラメータだけで高精度のシステムを構築するということでした。つまり、タンパク質の機能の経験的情報は一切排除するということでした。開発には大変苦労しましたが、結果的には各アミノ酸に両親媒性インデックスを定義し[8]、従来から使われている疎水性インデックスと併用することによって、非常に単純で軽いシステムができました。そのアルゴリズムは非常に簡単で、図 3 に示されている通り、疎水性インデックスのクラスターの両脇に両親媒性インデックスのクラスターが存在するとそれを膜貫通領域とするというものです。システムの精度は 95%以上となり、多くの研究者に使われるようになりました（被引用数 1400 以上）[7, 9]。

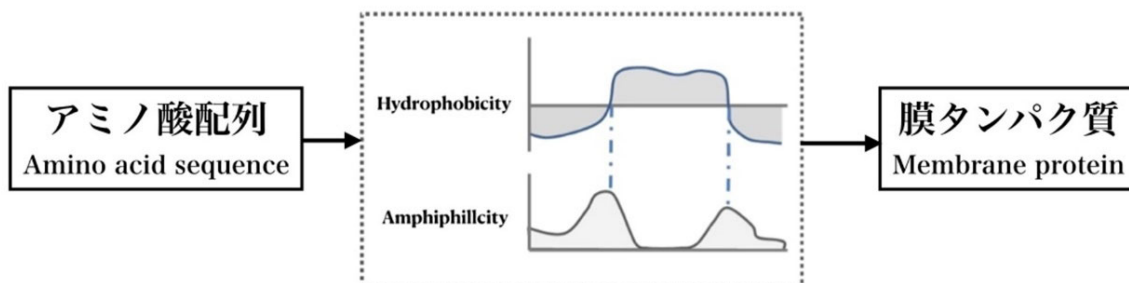


図 3 膜タンパク質予測システム SOSUI で用いた疎水性と両親媒性の分布

疎水性インデックスのクラスターの周りに両親媒性インデックスのクラスターがある時に膜貫通領域と予測している

当初はあまり意識しなかったのですが、予測システム SOSUI には大事なポイントがあります。アミノ酸の物性だけで高精度予測が可能であるということは、ゲノムからの全遺伝子（全タンパク質）に対して同じ高精度の予想ができるということを示しているのです。SOSUI 以外のシステムの多くでは、既に得られている情報との類似性によって予測の精度が変わるのに対して、SOSUI では同じ精度で全タンパク質の予測が可能なのです。その点がゲノム情報を解析するときに非常に有利な特徴となっています。

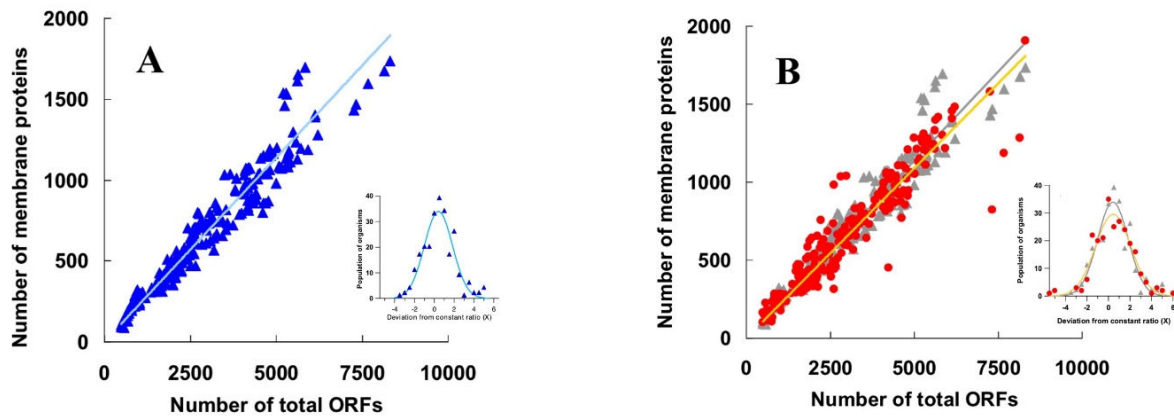


図 4. ゲノムからの全アミノ酸配列の SOSUI による解析(A) と配列シミュレーションの結果

現実のゲノム配列の解析結果と配列シミュレーション結果は組成を固定すれば、ほとんど同じであった

4. 全ゲノム中の膜タンパク質の割合は一定である

その後、ゲノムの研究は個々のモデル生物の解析から、網羅的な解析へと変化していきました。そして、最初の SOSUI の開発からほぼ 10 年後の 2007 年に、予測システム SOSUI によって多くの生物ゲノム配列の情報解析を報告することができました。その結果、膜タンパク質の割合が、生物種によらず、原核生物でも真核生物でもほぼ $1/4$ だったのです[10]。図 4A は、その解析の結果です。全遺伝子数と膜タンパク質の数をプロットした時、ゼロを通る直線になり、割合が $1/4$ になっているのです。そして、割合に対するずれのヒストグラムをプロットすると、正規分布となっています。

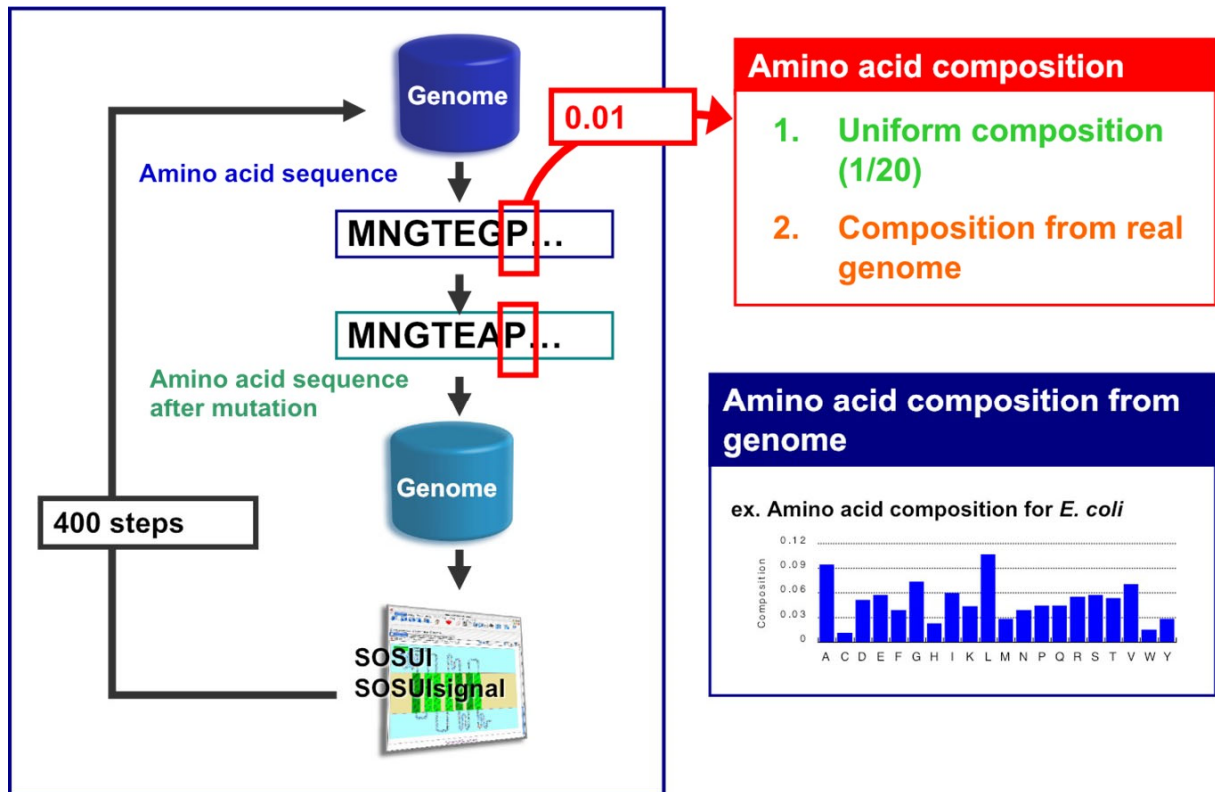


図 5. ゲノムからの全アミノ酸への変異のシミュレーション

アミノ酸組成を現実の値に固定して、1 ステップは 100 残基に 1 残基の割合で導入するというシミュレーションである

この解析する過程で気がついたことは、現実のゲノム配列も大量の変異が入った結果なので、コンピュータで変異をいれる配列シミュレーションをしても、膜タンパク質の割合は同じになるかもしれないということでした。そこでアミノ酸の組成を現実の場合に固定して、ゲノムからの全アミノ酸にランダムに変異を入れてみました。そうすると全ゲノムに対してシミュレーションをした結果も、遺伝子数に対する膜タンパク質の割合が完全に再現されることが分かりました[10]。しかも、割合のズレの正規分布も再現されました。これに対して、アミノ酸の組成を変えると、膜タンパク質の割合も大きく変化してしまうことも分かりました。これによって、ランダム変異にも関わらず、膜タンパク質の割合が一定になる仕組みは組成の固定というところにあるのではないかと考えるようになったのでした。

5. DNA 配列に対するヌクレオチドのランダム変異で、膜タンパク質の割合は一定になるか？

アミノ酸組成を固定すると、変異シミュレーションでも膜タンパク質の割合が一定になるということが分かると、新たな疑問が生まれました。変異はそもそもアミノ酸配列ではなく DNA 配列に対して入るので、変異シミュレーションも本来ならば、DNA に対して行うべきです。そこで、DNA レベルでのシミュレーションを行ってみました[11]。アミノ酸の変異シ

ミュレーション発表の 5 年後のことでした。やはりその場合も、変異におけるヌクレオチドの発生確率が分かってないとシミュレーションができません。そこで、コドンの 3 文字毎の組成を調べてみました。アミノ酸を決めるのがコドン表の 3 文字だからです。

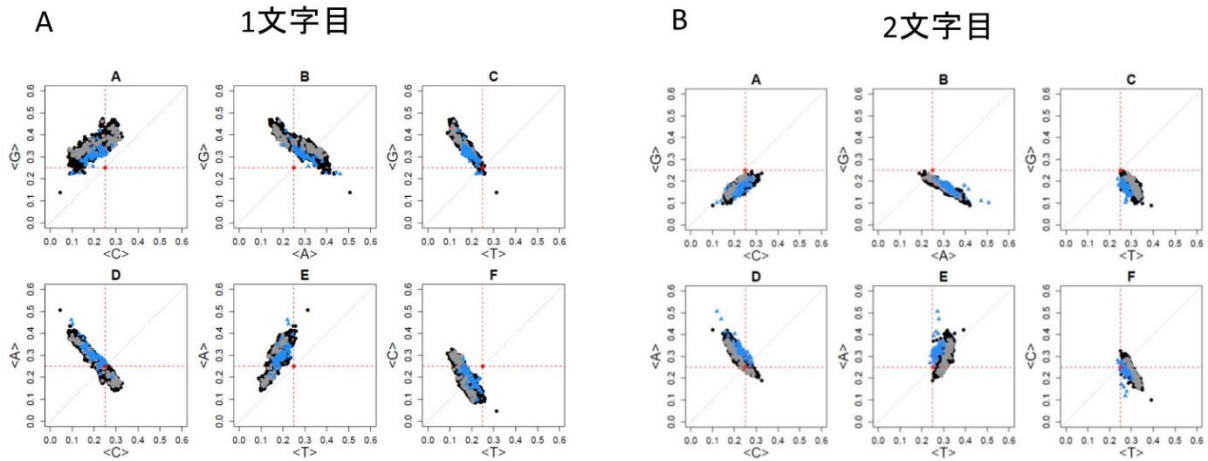


図 6. コドンの 1 文字目と 2 文字目についてのヌクレオチド組成空間

ヌクレオチド組成は非常に偏っており、完全ランダム組成{0.25}から大きく外れている

そうすると、実際に生物ゲノムが示す 12 次元の組成空間の中の狭い領域にあることがわかりました。特に、アミノ酸の物性を概ね決めるコドンの 1 文字目と 2 文字目に対応する 8 次元の組成空間で狭い領域になっていました。領域は狭いだけでなく、完全ランダム組成の全ヌクレオチドが 0.25 の点から大きくズレていたのです。図 6 は、コドンの 1 文字目と 2 文字目についてのヌクレオチド組成を示したグラフです。ヌクレオチドは 4 種類なので、組成空間は各文字について 4 次元なので、2 次元のグラフで示すためには 6 枚のグラフが必要となります。図の<A>、<T>、<G>、<C>はそれぞれのヌクレオチドの組成を示しています[12]。

例えば、2 文字目の<G> vs <T>のグラフを見えると、<G>は全ての生物が 0.25 より小さく、<T>は全ての生物が 0.25 より大きくなっています。変異の集積でヌクレオチド組成ができているとすると、生物が『生命』という状態を維持するには、この偏った組成が必要であるということを示唆していると考えられます。つまり、この領域は組成空間の『ハビタブルゾーン』と言えるでしょう。

そこで、このヌクレオチド組成を現実の値に固定して、配列の変異シミュレーションを行なってみると、やはり膜タンパク質の割合が現実の割合と同じになりました。ここで大事なポイントは、大量の変異を導入するときに、ゲノム全体での組成を固定しているだけで、機能については一切考慮しなくても膜タンパク質の割合は一定になったという点です[11]。

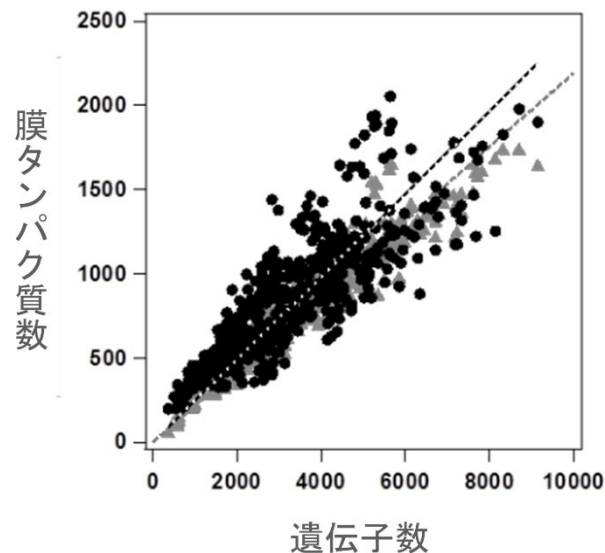


図 7. DNA 配列に対する変異シミュレーションの結果

6. ランダム変異から秩序が生まれるのは何故か？そして、コドンの 2 文字目の意味は何か？

この節のサブタイトルにおける疑問を解くヒントは、物理の熱統計力学から得られました。物質を構成をしている分子は常にランダムに動いていることは知られていますが、物質全体として平衡状態では温度や圧力は一定で安定しています。その背景には、全体としてエネルギー保存という原理があり、各分子の持つエネルギーの分布が一定になるという事実があるのです。生物ゲノムにはエネルギー保存という原理は働きませんが、前節で明らかになった通り、ヌクレオチド組成が完全ランダム組成から大きくズレ、かつ狭い領域に固定されています。つまり、生物ではヌクレオチド組成保存が働いているのではないかと考えられるのです。全生物でもかなり狭く制御されている様子が見えますが、各生物種ではほとんど一点と制御されているのです。それと同じようなことが大量なランダム変異にも起こっている可能性が考えられます。

そこで、ランダムの変異から膜タンパク質の割合が一定という秩序が、何故生まれるか考えてみます。そのためには、遺伝暗号表を示した図 8B、ヌクレオチド組成のグラフの図 6B、及び SOSUI システムのアルゴリズムの図 3 から論理を構成することができます。まず、コドンの 2 文字目におけるヌクレオチド組成を示した図 6B を見てみる。最も顕著なのは、チミンの組成が全生物種について 0.25 より大きいということです。それを遺伝暗号表の図 8B で翻訳すると、疎水性アミノ酸が平均より多くなるということがわかります。また、アデニンも概ね 0.25 より大きく、アミノ酸としては両親媒性のものが多いということになります。そのことは、ランダムにアミノ酸を発生させても疎水性と両親媒性のクラスターがたくさんできるということを示しています。そして、ヌクレオチド組成が固定されると、平衡状態では図 3 で示したようなクラスターの組み合わせがほぼ一定になります。つまり、膜タンパク質の割合が一定になることになります。従って、シミュレーションで変異をたくさん入れても、膜タンパク質の割合が一定になったのです。

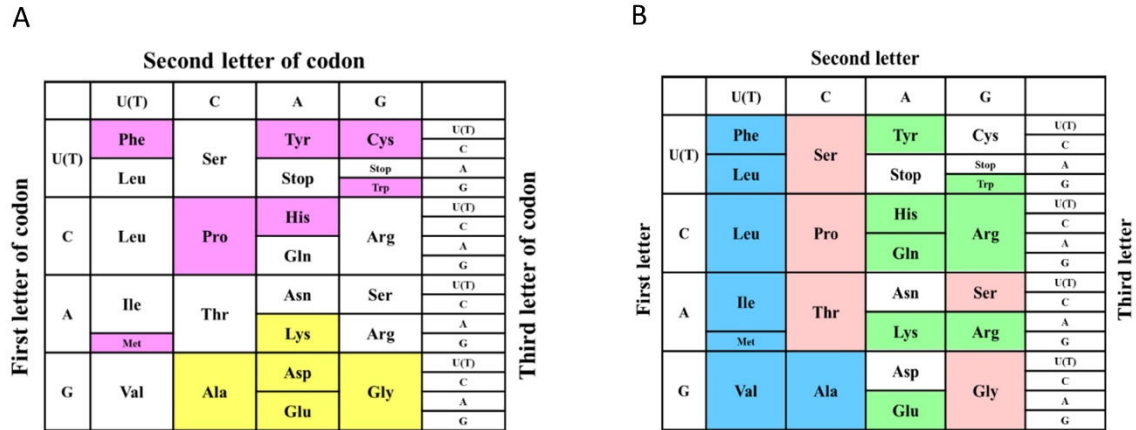


図 8. 遺伝暗号表における物性の分布

- 1 文字目の同じヌクレオチドに対応するアミノ酸はセグメントの硬さ柔らかさが共通であり、
- 2 文字目の同じヌクレオチドに対応するアミノ酸は疎水性と両親媒性及び 2 次構造ブレイカーで共通である。

7. コドンの 1 文字目のランダム変異からは、どのような秩序が生まれたのだろうか？

コドンの 2 文字目の組成空間と、ゲノム中における膜タンパク質の分布の関係は、多くの仕事によってよくわかってきたのですが、コドンの 1 文字目についてはよくわかっていませんでした。しかし、図 8A を見て、思い当たることがありました。少し前にアレルギーの分子認識の仕組みを一生懸命考えた時期がありました。アレルギーとアレルギーにはならないタンパク質のアミノ酸配列を比較して、アレルギーだけに見られるアミノ酸配列断片を解析したのでした[13]。そのような断片が大量に見つかったのですが、一つのタンパク質に 2 度出てくるアミノ酸配列断片を用いることにしました。そして、断片を中心としてどのようなアミノ酸がどの位置にあるかをヒストグラムで調べてみたところ、図 9 のような分布が得られました。これはホワイトノイズを除いた形です。

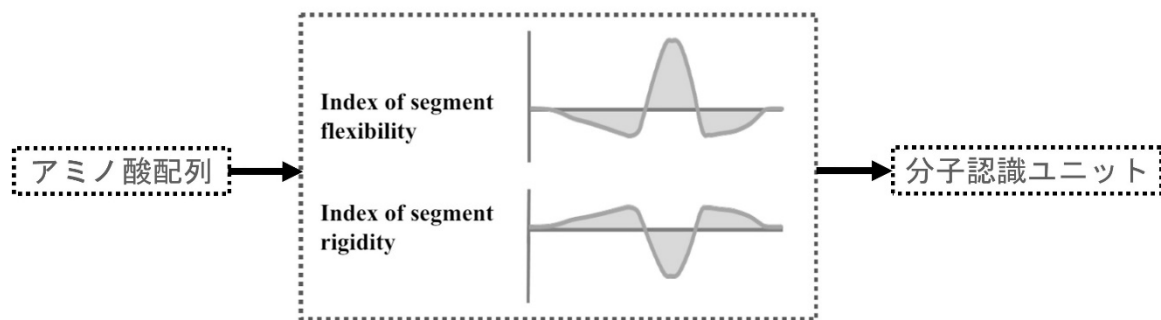


図 9 アレルギーに特有なアミノ酸配列断片の解析で得られた硬いアミノ酸と柔らかいアミノ酸の分布

中心をピークになるのが柔らかいアミノ酸で、両脇がピークになるのが硬いアミノ酸である

この場合には、セグメントを硬くするアミノ酸と柔らかくするアミノ酸が対称的な形で分布することがわかりました。硬くするアミノ酸 (F, Y, W, C, H, M) は断片の中心では少なく、脇では多いのに対して、主に柔らかくするアミノ酸 (G, A, D, E, K) が断片の中心に多く、脇に少なかったのです。ちょうどゲンコツから人差し指を出した形を考えれば分かりやすいです。固い土台のセグメントの間に柔らかい部分が突き出していることになります。こうした分子認識ユニットが幾つか集まって分子認識サイトを形成していると考えられるのです。

ただこの分子認識ユニットは、おそらく他の分子を認識するだけではなく、分子内でもタンパク質の立体構造を作ることにも働いているという仮説を私は持っています。つまり、分子認識ユニットの配置によって、タンパク質の様々なフォールドを決めていると考えられるのですが、そういう方向での研究はまだ全く行っていません。

8. 生き延びる配列と生き延びることができない配列

前節で、偏った組成とタンパク質の分布の関係が分かったのですが、偏った組成の意義については少し異なった側面があります。生物の存在することができるハビタブルゾーンから外れた配列がどのくらいあるかという疑問を考えてみると分かります。それにはランダムに配列を作った時にハビタブルゾーンに入ることが、どのくらい稀な現象かということを考えれば良いのです。コドン 1 文字目と 2 文字目の組成からなる 8 次元の空間を考えます。そして、完全ランダム配列から期待される全てのヌクレオチド組成が 0.25 である点から各生物ゲノムの組成の点との距離を計算します。その距離のヒストグラムを示したのが図 10 です[12]。

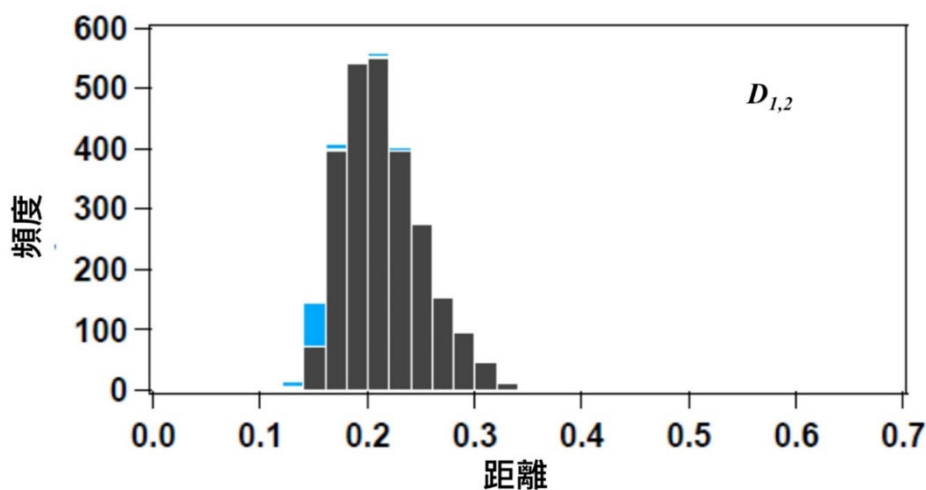


図 10. 現実のゲノムにおける組成空間の点と完全ランダム組成の点の距離のヒストグラム (2664 種の生物の距離)

ヒストグラムは 0.2 のところに鋭いピークを持っていますが、その距離を標準偏差でスケールすることで、非常に稀な現象であることがわかります。DNA のコード領域におけるヌク

レオチド数を N とし、標準偏差 σ とすると、

$$\sigma = \sqrt{3/16N} \quad (1)$$

となります。 N を数百万とすると、 $\sigma \sim 0.0002$ となります。従って、 0.2 という距離は 1000σ となります。このことは可能な配列の数が $\exp(-1000000)$ 倍と非常に大きく削減されることを示します。生物の設計図にはなれないような大量の無駄な DNA 配列が刈り取られていることを示します。概算の議論ですが、DNA の組成を制御することによって生物というシステムが非常に安定化されていると考えられるのです。

9. まとめと今後の展望

ゲノム配列が単なる遺伝子の集合体ではないということを理解していただけたのではないかと思います。ただここでお示したのは、コード領域の解析だけです。そして、まだ多くの疑問が解かれていません。それらをここで列挙しておきたいと思います。

- (1) 大進化がどのようなゲノム配列の変化で起こっていたのでしょうか。進化には階層があります。一番上の階層には、原核生物から真核生物への進化があつて、これは 20 億年ほど前に起こつたと考えられています。その後、単細胞生物から多細胞生物への進化が、10 億年ほど前に起こっています。さらに、カビ、植物、動物への分岐、無脊椎動物から脊椎動物への進化など、次第に細分化されて、最も細かい生物の分岐は、属種への多様化があります。その中で、原核生物から真核生物への進化などの、上位の進化においてゲノム配列に何が起こつたかという問題です。形態とか構造については詳しく分かっていますが、全体としてゲノム配列のどのような進化が起こつたかについてはあまり分かっていないのです[14]。
- (2) 下位の進化は、属種などの生物の多様化に対応します。これはゲノム配列のレベルでみると、単一塩基の変異の集積として考えることができるのではないかと。全ゲノム配列のどのような変化が属に対応しているのか？また種に対応しているのか？という疑問は、生物の多様性との関係で重要です。大量の生物の全ゲノム配列が分かるようになってから、その問題を解く試みは行われています。それらの多くは、生物の機能や働きの違いと生物の多様性の関係として調べられています。しかし、まだ明確な答えはありません。
- (3) タンパク質の立体構造は、形成の道筋がなければ、説明できないくらいスピードが速いことが知られています。いわゆるレビンタールのパラドックスという問題です。そのような立体構造形成の道筋ができるような配列が用意されていると考えられるのですが、そのようなアミノ酸配列 (すなわち DNA 配列) がどのように選択されているかというのが、タンパク質についての最大の疑問なのです。

- (4) この記事で紹介したように、ヌクレオチド組成空間のハビタブルゾーンにある DNA 配列に対する物理的現象は、自然選択とは関係なくある種の秩序を形成します。今まで自然選択によって多くの生物現象が説明されてきたのですが、もう一度整理し直さなければなりません。そのとき、自然選択の役割は狭くなるに違いありません。言い換えると、進化を始めとした複雑な生物現象の中での、物理的の役割を正當に評価しなければなりません。
- (5) 私たちはこれまでコード領域で議論してきましたが、非コード領域の研究は行って来ませんでした。明らかに、非コード領域の大きさは、生物の複雑さと強い相関があります。これも大きな問題として残されています。

ここで紹介したようなゲノム配列における物理的な現象の研究は、まだまだやることはたくさんあるのです。そして、進化における自然選択のプロセスと、生物ゲノムの物理プロセスの境界についても、次第に明確になっているのではないかと期待しています。

謝辞 多くの方々と共同に研究をしてきましたが、広川貴次さんと澤田隆介さんには特にお世話になりました。深く感謝しています。

参考文献

- [1] 例えば、榊佳之、菅野純夫、辻省次、服部正平編集、「ゲノム医学・生命科学研究 総集編」実験医学増刊、31、68、2013。原著は、J. S. Mattick, *J. Exp. Biol.* 210,1526-1547, 2007.
- [2] J. D. Watson & F. H. C. Crick, *Molecular Structure of Nucleic Acids; A Structure for Deoxyribose Nucleic Acids.* *Nature*, 4356, 737-738, 1953.
- [3] 例えば、中村桂子、松原謙一、*Essential 細胞生物学*、第 4 版、南江堂
- [4] International Human Genome Sequencing Consortium, Initial sequencing and analysis of the human genome, *NATURE*, 409, 860-921, 2001.
- [5] 美宅成樹、CBI 学会誌、7 巻、3 号、1.
- [6] 美宅成樹、CBI 学会誌、8 巻、1 号、38-41.
- [7] T. Hirokawa, B.-C. Seah & S. Mitaku, SOSUI: Classification and Secondary Structure Prediction System for Membrane Proteins. *Bioinformatics* 14(4), 378, 1998.
- [8] S. Mitaku & T. Hirokawa, Physicochemical factors for discriminating between soluble and membrane proteins: hydrophobicity of helical segments and protein length. *Protein Eng.* 12(11), 953-957, 1999.
- [9] S. Mitaku, T. Hirokawa & T. Tsuji, Amphiphilicity index of polar amino acids as an aid in the characterization of amino acid preference at membrane-water interfaces. *Bioinformatics* 18(4), 608-616, 2002.
- [10] R. Sawada, R. Ke, T. Tsuji, M. Sonoyama & S. Mitaku, Ratio of membrane proteins in

- total proteomes of prokaryota. *BIOPHYSICS* 3, 37-45, 2007.
- [11] R. Sawada & S. Mitaku, Biological meaning of DNA compositional biases evaluated by ratio of membrane proteins, *J. Biochem.* 151(2), 189-196, 2012.
- [12] Shigeki Mitaku and Ryusuke Sawada, Biological meaning of “habitable zone” in nucleotide composition space. *Biophysics and Physicobiology*, 15, 75–85 (2018).
- [13] N. Asakawa, N. Sakiyama, R. Teshima & S. Mitaku, Characteristic amino acid distribution around segments unique to allergens. *J. Biochem.* 147, 127-133, 2010.
- [14] R. Ke, N. Sakiyama, R. Sawada, M. Sonoyama & S. Mitaku, Vertebrate genomes code excess proteins with charge periodicity of 28 residues. *J. Biochem.* 143, 661-665, 2008.

紹介

CBI 研究機構の発足にあたって

小長谷 明彦

NPO 法人情報計算化学生物学会 理事長

SDGs への関心の高まりとともに、これまでの効率化および利益重視の考え方から、持続性重視へと世の中の価値観が大きく変わろうとしています。先端科学技術も既存の研究分野を中心とした研究開発から、複数の分野に跨る横断的研究開発へと変わりつつあります。CBI（情報計算化学生物）学会では、1981 年から、一貫して、化学（Chem）、生物（Bio）、情報（Info）の境界領域の研究開発を推進してきました。このような境界領域研究開発をさらに推進するために、2020 年 4 月より NPO 情報計算化学生物学会の下に、CBI 学会とは独立に活動する CBI 研究機構を発足させました（図 1）。

CBI 研究機構は、これまでの CBI 学会活動の中で培った様々な境界領域技術に焦点を当て、これを支援するための研究組織です。2021 年時点で生体機能モジュレーター研究所、量子構造生命科学研究所、次世代モダリティ研究所および先端領域 ELSI 研究所の 4 つの研究所から構成され、初代所長として、それぞれ、多田幸雄、上村みどり、坂田恒昭、小長谷明彦が就任しました。各研究所は独立した部門として運営することを目指しています。例えば、これまで、東京での研究講演会は創薬研究会に所属する法人賛助会員を中心に、関西での研究講演会は関西部会を中心に運営してきました。研究所を発足することにより、「創薬」という枠組みを超えて、新たな研究領域において法人賛助会員、賛助会員を募り、研究所の下で新たな研究会活動や共同研究を推進することを期待しています。

各研究所の設立趣旨ならびに活動内容については、それぞれの研究所の紹介記事をご参考くだされば幸いです。活動はこれからですが、よろしくご支援のほどお願いいたします。

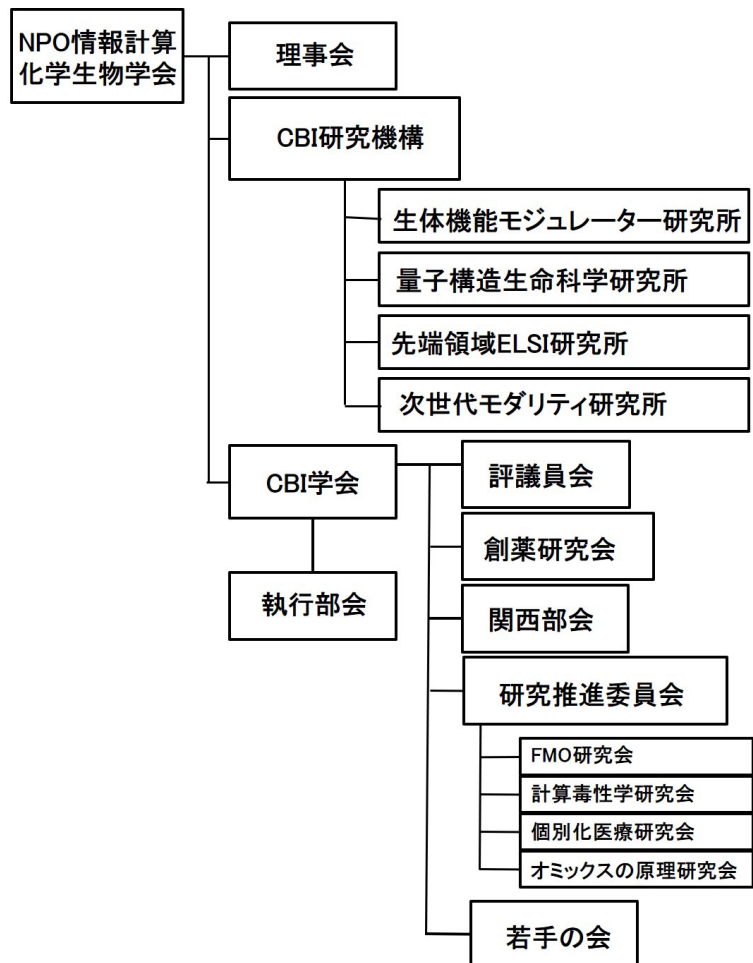


図 1. NPO 情報計算化学生物学会組織図

生体機能モジュレーター研究所

「生体機能モジュレーター研究所が目指す創薬」

多田 幸雄

生体機能モジュレーター研究所 所長

生体機能モジュレーター研究所は、配合剤の成分として、既に承認されている医薬品をエフェクター（効果を発揮する主剤）とし、その副作用（毒性）軽減や相乗効果など、配合の科学的合理性がある成分として、新たなモジュレーター（主剤の治療効果を改善する成分）を見出し、新規な配合剤（エフェクター + モジュレーター）の創製を目指している。

これまで医療用医薬品の主流は単剤であり、配合剤は積極的には承認されて来なかった。しかし 1990 年代後半から米国を中心に、併用療法（Combination therapy）として、配合剤（Fixed combination products）の開発が国際的に広く進められるようになった。これに伴って 2005 年、我が国においても医療用配合剤として認められる条件が、① 輸液等用事調整が困難なもの、② 副作用（毒性）軽減または相乗効果のあるもの、③ 患者の利便性の向上に明らかに資するもの、④ その他配合意義に科学的合理性が認められるものと改められた。その結果、現在では国内でも多くの配合剤が使用されている [1]。しかし、これらの配合剤のほとんどが既存医薬品を成分としている。そこで、我々の目指しているエフェクターとモジュレータを成分とする配合剤の例として、抗悪性腫瘍薬のティエスワン配合カプセルとロンサーフ配合錠を図 1 に示した。

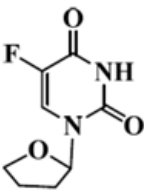
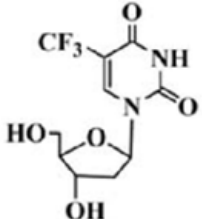
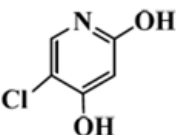
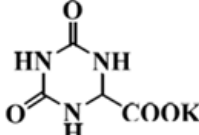
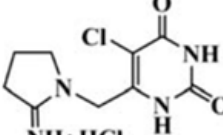
製品名	ティエスワン配合カプセル	ロンサーフ配合剤
エフェクター (主剤)	 テガフル	 トリフルリジン
モジュレータ	 ギメラシル	 オテラシルカリウム
		 チピラシル塩酸塩

図 1 エフェクターとモジュレータを成分とする配合剤の例

ディエスワン配合カプセルは、エフェクターであるテガフルから代謝で生じるフルオロウラシルを分解する DPD 酵素を阻害して抗腫瘍効果を高めるギメラシルと、消化管毒性を軽減するオテラシルカリウムをモジュレータとする配合剤である。ロンサーフは、エフェクターのトリフルリジンに、その分解酵素であるチミジンホスホリラーゼを阻害するチピラシル塩酸塩を、モジュレータとして加えた配合剤である。トリフルリジンは 1960 年初頭からこれまで、その誘導体も含めて種々の検討がなされたが薬には至っていなかった。また、チミジンホスホリラーゼは血管新生因子の一つである血小板由来細胞増殖因子 (PD-ECGF) であり、これを阻害するチピラシル塩酸塩自体も、癌の増殖、転移抑制に寄与すると考えられている [2]。

新規配合剤の開発の進め方に関しては、分子薬理学に根差した新たなモジュレータのコンセプトの構築、モジュレータ分子のデザインと合成、生物試験（効力、代謝）等の基礎研究に関してはアカデミアとの共同研究を想定し、その先の非臨床および臨床試験については中国との共同開発を視野に入れている。因みに、ロンサーフは 2014 年に日本で、2015 年に米国で承認された後、2019 年には中国でも承認されており、現在の中国の医薬品承認システムは十分に整っていると思われる。また、これからの新薬のグローバル展開を考えると、承認順はロンサーフの場合とは逆の、中国→米国→日本の方が有利になるとも考えている [3]。

上市まで何とかたどり着いた抗悪性腫瘍薬：ロンサーフと抗アレルギー薬：アイピーディおよび、結果的に失敗に終わった自らのプロジェクト遂行における、化合物のデザインと合成、非臨床試験および臨床試験に関わる原薬規格設定と大量合成、および米国を含む臨床試験など、様々な創薬プロセスにおいて得られた経験を今後の新規配合剤の創製に活かしたいと考えている。

参考資料

- [1] 配合剤一覧：<https://kanri.nkdesk.com/drags/gouzai.php>.
- [2] 多田幸雄、世界初のフルオロチミジン系抗悪性腫瘍剤：ロンサーフ TM 開発物語 創薬編：論理的 in silico 創薬による新薬創製、CBI 学会誌、2019, 7, 13-39.
- [3] 劉 苗苗、2019 中日先進医療と新薬サミットおよ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、CBI 学会誌、2020, 8, 42-51.


 量子構造生命科学研究所

「構造生物学と情報科学の真の融合をめざす研究所としての役割」

上村 みどり

量子構造生命科学研究所 所長

2021 年の幕開けは、首都圏 1 都 3 県に発出された非常事態宣言で幕をあけた。CBI 学会も昨大会につづき、講演会などオンラインでの開催を余儀なれることになったが、対面でのメリットももちろんあるがオンライン開催を通じて全国に会員を広める好機ととらえる時かと思う。

一昨年「構造生物学と計算科学の真の融合をめざして」というタイトルで大会の実行委員長を務めさせていただいた。このタイトルを選択したきっかけはこの大会をスターティングポイントとして構造生物学と計算科学がシームレスな協調的な融合化に向かっていくことを意図したものであった。

まだ一年と少しただただであるが、想像を超える勢い世界規模でこの融合はまさに目をみはる速さで進んでいる感がある。一昨年は、Cryo-EM の原子分解能での解析自体が話題となる状況であったが、昨年はさらにいままで、多くの結晶化できなかった膜タンパク質を中心としラボにお蔵入りしていたターゲットが在庫一掃のように Cryo-EM で解析できてきており、非常にエキサイティングであると同時に構造データを取得するのに要する時間は著しく短縮されてきている。水分子の水素まで見えたという事例まで飛び出して、分解能という点でも格段に進歩している。今後はこの流れが一層加速し Cryo-EM と計算科学的手法を含む多くの他手法をマルチに組み合わせることによって、実際に生体内で起こる分子同士の相互認識機構等を解明するところに一気に近づいてきているように見える。いままで部分的な構造情報から実施してきた SBDD も初期段階から生体内での動きや振る舞いを念頭に確度を増した形で進めていけることになることはまさに画期的な時代の幕明けである。

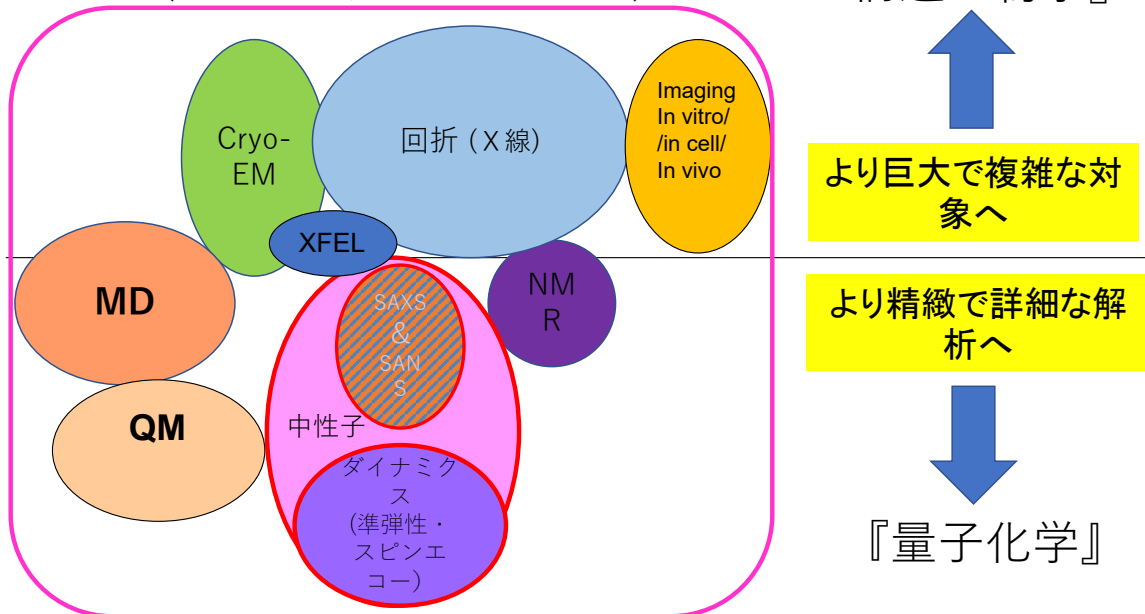
創薬は in vitro で必要な評価系を抜き出し、試験管系でまず効果を確認し、細胞系で効果を確認し、そのあと病態の動物モデルで効果を確認しといったステップワイズにプロセスを踏んで開発するものであった。もちろん、それで、多くの薬剤が SBDD 的に創出されてきた。しかし、一方においては、部分的な相互作用をみただけではどうにも活性差を説明できないという事例があることは創薬研究者ならだれもが経験があることだろう。いままで一部の部分構造ではとらえられなかった様々な情報が全体構造取得できて生体内の挙動をとらえられることが少なくないことを事実が示している。Cryo-EM においてさえもいくつかの代表的な構造のスナップショットを提供しているにすぎず、生体内での振る舞いをとらえていくには、連続的に反映した構造を提供できるかウェットドライの両方の情報が必要なのである。

下図に示すように、SANS や SAXS といった溶液散乱、in cell の NMR や生体イメージングそしてなにより、計算科学がこれらのウェットデータと一体化していくことが不可欠である。しかも、認識機構におけるシミュレーションにおいては、計算機の発展により、すべてが QM で計算できる将来はあるにしても現時点では QM / MM の両方の連携が重要である。ここには、まだ必要な基盤的な手法の確

立も必要であるが、PDB を初めてとした多くのデータベースとの連携を深める中で、オリジナルな技術基盤開発を進める必要もある。この辺りの開発は、製薬会社内部ではできない領域であり、CBI 学会に属しておられる先生方と協力し量子構造生命科学研究所で実現したいと考えている。当研究所主催の研究会も開催し、計算科学と構造生物学との橋渡しでき双方がメリットのあるホットな企画を立案していく。まさに、時同じくして、CBI ジャーナルにも今年から構造生物学分野が新設され、CBI 学会自体の領域を超えた融合をめざす将来像とうまくシンクロした成果として世の中に発出していきたい。

生体に近い構造情報に基づく創薬

Integrated 量子構造生物学
(量子化学、量子ビーム等)





先端領域 ELSI 研究所

「先端領域研究は何故 ELSI を必要とするのか？」

- 分子ロボット倫理プロジェクトの実践から教訓と今後の展望 -」

小長谷 明彦

先端領域 ELSI 研究所 所長

恵泉女学園大学 客員教授

合同会社 分子ロボット総合研究所

先端領域 ELSI 研究所では、その全貌が未だ水平線の下に隠れている新興技術 (emerging technology) および新規境界領域研究に焦点を当て、自然科学系の研究者と社会科学系の研究者が互いに同等な立場で議論できる場を作ることを目指します。

何故、新興技術を推進するために ELSI (倫理的、法的、社会的課題) に関する研究が必要となるのでしょうか。それは、新興技術の前には「道しるべ」となるべき指標がないからです。多くの自然科学系の研究者、特に大学の研究者は、日々の研究に夢中となりがちです。研究目標が達成できるかどうかについては気にしていても、その研究成果をどのようにすれば社会から受容され、社会に良い変革をもたらすか、というようなことは考えたことがない、というのが実情ではないでしょうか。

CBI 学会の製薬企業の会員の皆様からは、いやいやそんなことはなく、創薬には regulatory science という規範があり、顧客ニーズやマーケティングに基づいて創薬ターゲットや創薬技術の開発を進めている、というお叱りを受けるかもしれません。確かに、小分子化合物や生物製剤のようにすでに上市された薬がある分野ではその通りです。一方、創薬ターゲットも近年多様化が著しく、「デジタルヘルス」や「ゲーミフィケーション」など、従来の「薬」の範疇に入らなかった概念が創薬のモダリティの一つとして注目され始めています。AI やデジタルトランスフォーメーション (DX) はもはや後戻りできない世の中のトレンドとなっていますが、このようなデジタル化の波が従来の創薬の枠組みを今後大きく変えてゆくことは間違いないでしょう。そのような不確実性に満ちた世界において「正しい進路」を歩むためには、最先端を切り拓く自然科学系研究者の技術開発と俯瞰的な知識とに富む社会科学系研究者の洞察力の共創が不可欠となります。

本研究所の所長を務める小長谷は、情報系の背景知識を持ちながら、化学、生物学、機械制御学、情報学の融合領域である「分子ロボット」の研究を 2010 年から推進すると共に、2017 年からは、「分子ロボット倫理プロジェクト」を社会科学系研究者と進めてきました。社会科学系研究者との共創の中で学んだことは、自分自身の研究を一段高いところから客観的に眺める俯瞰力とステークスホルダー (利害関係者) との対話の重要性です。

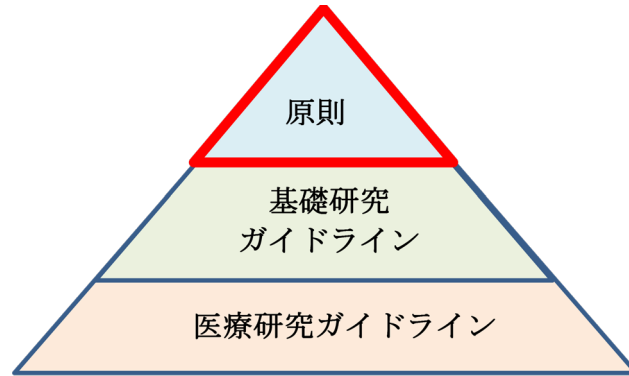


図1 分子ロボット研究ガイドライン策定構想

社会科学系研究者と対話すると、これまで考えてもみなかった観点から重要な指摘を受けることがあります。例えば、分子ロボットを含む人工細胞の研究者にとって「自己複製」はもっとも達成した研究テーマの一つですが、分子ロボット倫理プロジェクトで開催した国際シンポジウムにおいて、Rinie van Est 先生からは、「分子ロボットが自己複製能を獲得したなら危険因子が増加してしまう」というコメントを受けました。倫理やテクノロジーアセスメントの研究者にとっては「グレイ・グー (Grey goo) と呼ばれる自己増殖するナノマシンが無限増殖して世界を食いつぶす」という架空思考実験は重要な倫理的問題として認識されています [1]。一方、実際に人工細胞の自己複製の研究を行っている自然科学研究者にとっては、世界を食いつぶすようなナノマシンはSFの世界の話であり、とてもそんなことは起こり得ないと一笑に付します。この問題の本質は、自然科学研究者と社会科学研究者のどちらが正しいかどうかではなく、もし、自然科学者が自己増殖するナノマシンを創りたいと思うならば、無限増殖しないように、物理的封じ込め、生物学的封じ込め、あるいは化学的封じ込めのような制御手段を必ず考慮するような「研究ガイドライン」のもとで進めなければならない、ということです (図1)。

本研究所は発足したばかりであり、まだ、具体的な研究ターゲットやロードマップがあるわけではありませんが、今後、このような自然科学研究者と社会科学研究者との対話に興味を持ち、自身の研究をより俯瞰的にすすめることに興味がある研究者、技術者および学生の方たちに参加してもらえれば、新興技術をより安全にかつ確実に推進するフレームワークの構築につながると信じています。

参考文献

- [1] Go Yoshizawa, Rinie van Est, Daisuke Yoshinaga, Mikito Tanaka, Ryuma Shineha, Akihiko Konagaya: Responsible innovation in molecular robotics in Japan, Chem-Bio Informatics Journal, vol. 18, pp.164-172 (2018)



次世代モダリティ研究所

「次世代モダリティ研究所の目指すもの」

坂田 恒昭

次世代モダリティ研究所 所長

巷間（2021年1月現在）での一番の期待は、SARS-COV-2（新型コロナウイルス）に対するワクチンがどの程度有効であろうかということであると思う。モデルナ社、ビオンテック社／ファイザー社の新型コロナワクチンは全く新しい医薬品の概念（モダリティ）を持っている。これらはメッセンジャーRNA（mRNA）ワクチンと呼ばれ、ハンガリー人の生化学者カタリン・カリコが開発した修飾ヌクレオシドの技術に基づくものである。これほど早期にヒトに接種可能なワクチンが開発できたことは誰が想像できたであろう。我が国にも優れた核酸修飾技術は数多く存在するが、このように早期に実用化まで到達できたかは疑問である。これは研究の問題ではなくて、むしろ日本人のリスク／ベネフィットに対する考え方、更にはそれに伴う規制、認可の在り方も大きくかかわってくると思われる。

もちろん mRNA ワクチンは、新しい医薬品の概念（モダリティ）の一つに過ぎない。図1に示すように日本の製薬企業が得意とする低分子化合物医薬品はもとより現在数多くの上市品がある組換え蛋白質医薬品、抗体医薬品へと医薬品の概念は変貌してきている。今後は遺伝子治療薬、細胞治療薬のラインアップも増えてくると思われる。分子で病気を治療する医薬品はもちろん今後も進化を続けて行くが、細胞で病気を治す、臓器を交換する。更にはアプリで病気を治すという時代にもなっていくと想像される。

ただしこれらのモダリティは欧米発のものがほとんどで、欧米の製薬企業、アカデミア、バイオベンチャーなどへのロイヤリティーに対する支払い等で2016年には約2.3兆円の貿易赤字を生んでいる。ある政府高官に言わせれば「日本は自動車を輸出して、医薬品を輸入する国だ」とも言われている。過去数十年の国内環境・国内製薬企業の反省点として①新領域・新モダリティを開拓する力の不足、②バイオベンチャーを育む土壌の欠如、③希少疾患への低い関心、④国内アカデミアの基礎研究を過小評価、⑤創薬研究現場における多様性の欠如などがあげられる。

本研究所では、個々の病気の治療にはどういう概念の医薬品が一番適しているか、また早期に医薬品を承認するためにはどういう基準が必要かを産学官（患）の議論を深めると共に、医薬品研究開発の効率化（期間短縮、研究開発費削減）ひいては高齢化社会に向けての医療費削減にどのように寄与するのか議論、調査、実践する。このことにより日本発の新しいモダリティの医薬品を世に出していくサポートをすることを目的としている。

「医薬品」の将来展望（～2030年～2050年）

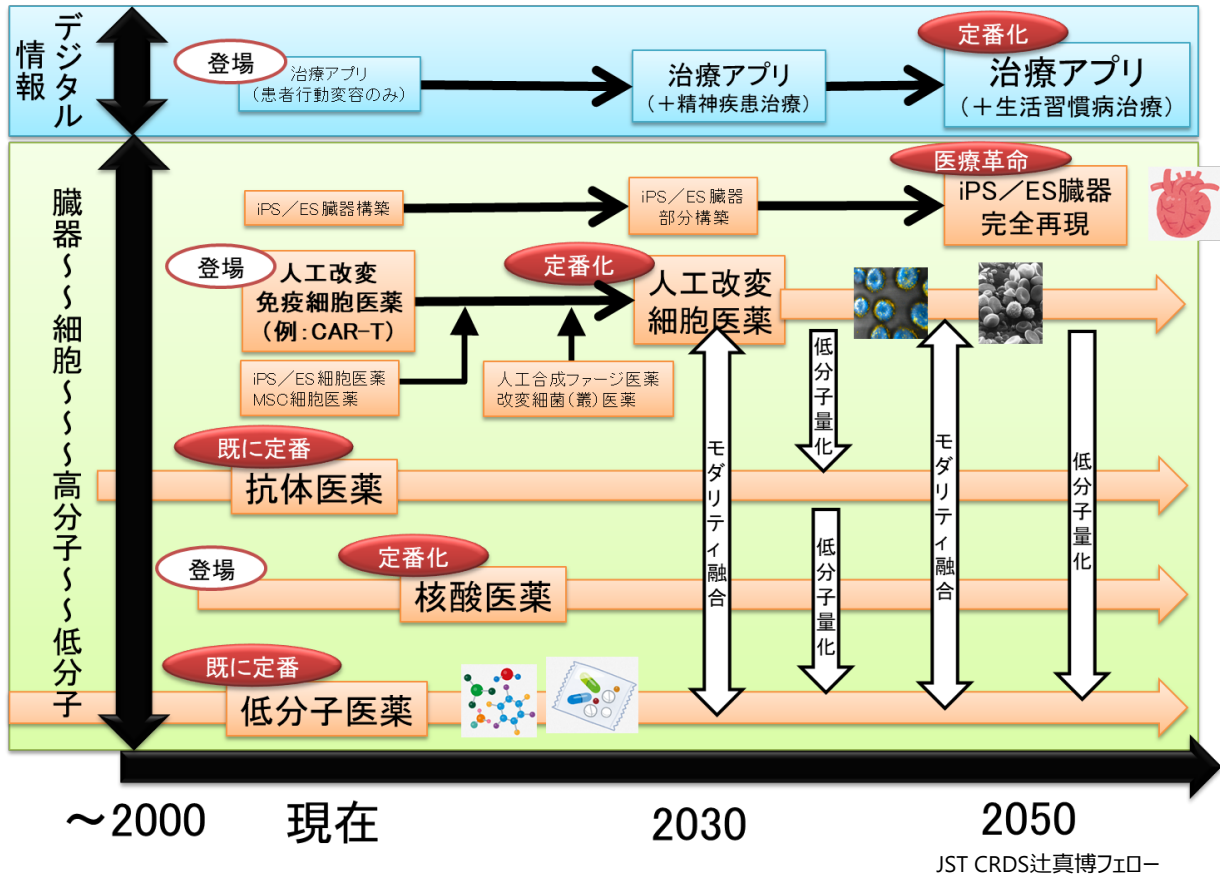


図1 「医薬品」の将来展望（～2030年～2050年）

(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 (JST CRDS) 辻真博フェロー提供)

Hot!!!

TOPICS

～最新文献の紹介

..... 「バイオインフォマティクスとその医学応用」分野

Open Targets Platform :

システムティックな創薬標的の同定と優先順位付けの支援

荻島 創一

東北大学高等研究機構未来型医療創成センター
東北メディカル・メガバンク機構

Ochoa, D.; Hercules, A.; Carmona, M.; Suveges, D.; Gonzalez-Uriarte, A.; Malangone, C.; Miranda, A.; Fumis, L.; Carvalho-Silva, D.; Spitze, M.; Baker, J.; Ferrer, J.; Raies, A.; Razuvayevskaya, O.; Faulconbridge, A.; Petsalak, E.; Mutowo, P.; Machlitt-Northen, S.; Pea, G.; McAuley, E.; Ong, CK.; Mountjoy, E.; Ghousaini, M.; Pierleoni, A.; Papa, E.; Pignatelli, M.; Koscielny, G.; Karim, M.; Schwartzentruber, J.; Hulcoop, DG.; Dunham, I.; McDonagh, EM. Open Targets Platform: supporting systematic drug–target identification and prioritisation. *Nucleic Acids Res.* **2021** Jan 8, 49(D1), D1302-D1310.

ゲノム医療の研究開発が進展し、ヒトの疾患に機序の遺伝学的なエビデンスが蓄積してきていることから、このエビデンスが薬剤の標的や適応症の選択方法に重要な役割を担い始めている。遺伝的なエビデンスのある薬剤の割合は、前臨床段階では 2.0%であったものが、承認された薬剤では 8.2%と大きく増加し、遺伝的なエビデンスによって支持された標的を選択することで、臨床開発の成功率が 2 倍になる可能性があることを示している (Nelson MR et al., *Nat Genet.* 2015 Aug;47(8):856-60)。急増するヒトのゲノムデータを利用して、最適な創薬標的と適応症を選択することは、新薬開発の成功の鍵となっている。

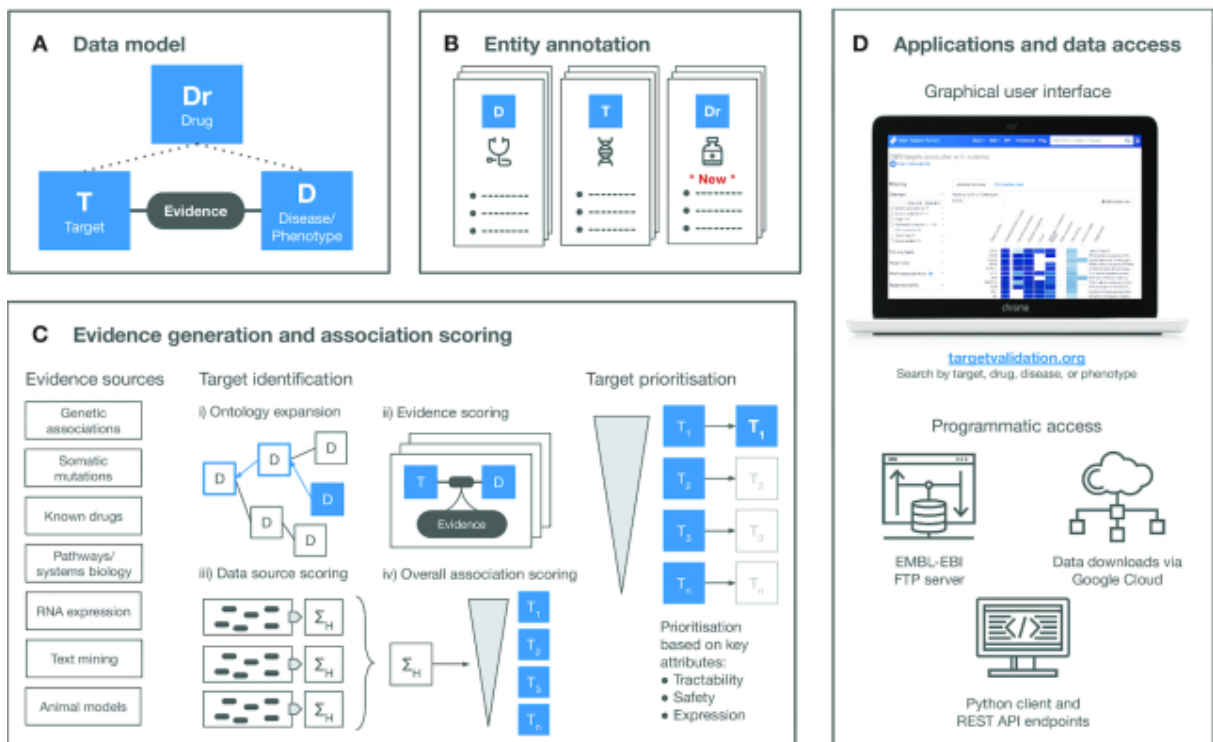
Open Targets Platform (<https://www.targetvalidation.org/>) は、エビデンスに基づいた創薬のためのシステムティックな標的の同定と優先順位付けを支援するためのプラットフォームである。20 のデータソースから得られた標的と疾患の関連性に関するエビデンスを提供しており、最近では、300 のがんモデルにおけるゲノムワイドな CRISPR ノックアウトスクリーン (Project Score) から優先的に同定されたターゲット、および Open Targets Genetics Portal からの GWAS/UK BioBank 統計的遺伝学的解析のエビデンスなどについて、新たに提供を開始した。ターゲットの特定を向上させるために、エビデンスのスコアリングを改善し、ターゲットの優先順位付けを支援し、特定のターゲットを修飾することの潜在的な影響として、市販後の副作用の評価と、ターゲットの安全性に関するキュレーションされた情報について、新たに提供を開始している。

第 1 相臨床試験に入った医薬品の約 90%が承認に至らず、承認された化合物 1 つあたりの総コストは約 14 億ドルになると予測されている。また、承認された薬で治療を受けた患者は、治療効果が得られないこ

とや、副作用が出てしまうことがある。Open Targets コンソーシアムの目的は、薬剤の有効性や安全性の欠如という根本的な問題に対処し、疾患治療のための新規ターゲットの特定を支援することである。Open Targets Platform (<https://www.targetvalidation.org/>) は、ナレッジベースとツールを提供し、疾患治療のためのターゲットのエビデンスに基づいた体系的な優先順位付けのプラットフォームである。

過去 2 年間で、著者らはこの基盤の上に、標的 - 疾患エビデンスデータの拡大、医薬品安全性情報の追加、エビデンスのスコアリングと標的の優先順位付けの改善、疾患オントロジーの充実を行ってきた。薬理作用や疾患適応が知られているすべての親分子を含むように、新しい薬物インデックスを導入した。

創薬研究者は、プラットフォーム内で治療仮説を探索することができ、創薬開発の次の段階に移行する前に、ターゲットが有効性と安全性の支持できるエビデンスがあることを確認することができる。このような前臨床ターゲットの評価は、特定の適応症に対する承認の可能性を高めることができるため重要である。冒頭で述べたように、関連する疾患との遺伝的エビデンスを有する標的を有する医薬品は、臨床試験で成功し、承認される可能性が高い。このため、プラットフォームの主な新機能として、Open Targets Genetics Portal (<https://genetics.opentargets.org/>) からのエビデンスが組み込まれている。これは、公開されている GWAS データを機能ゲノミクスと統合し、疾患遺伝子座と標的遺伝子を関連付けるものである。遺伝学ポータルからのエビデンスは、スコアリングシステムに統合され、特定の疾患に対するターゲットの優先順位付けに役立てられている。安全性に関しては、承認された医薬品の FDA 有害事象報告システム (FAERS) からの市販後の重大な副作用の評価や、キュレーションされた安全性情報を提供しており、特定のターゲットを修飾することの潜在的な影響を伝えるのに役立つ。



著者が紹介する CBIJ 掲載論文

◆ Original

A distribution-dependent analysis of open-field test movies

化学構造と物性値を特徴量とした機械学習モデルによる皮膚感作性化合物の分類予測

小西 智一、大類 はるな
秋田県立大学生物資源科学部

マウスがだんだん加齢で動けなくなっていく様子を観察したかったのですが、装置もノウハウもなく、レーザーを横切るたびにカウントする装置が数百万円で売られていたのをみて、途方にくれました。

でも落ち着いて考えてみれば、そんな面倒なことをしても拾えるデータなんてたかが知れています。むしろ動画のほうが情報量が多い、なら1万円で買えるデジカメでも充分。

でもそれをどうやって数字に落とそう？ 当初は、画面のマウスを PC のマウスで追いかけて、ポインターの動きを数値化すればいいや、とか思っていました。すぐにそれは無理だと。画面を指で追うのも無理でした。彼らは素早い。

そこで画像を二値化してデジタルで追うことにしました。これなら機械任せにできます。その結果、かなりいろんな数理的な性質がわかってきました、というのがこの論文でございます。ちなみにですが、ぼんやりとブラウジングしてたときの私のマウスポインターも、ここにある通りの動き方をしていました。神経が興奮して筋肉を動かすところに、その数理的な性質の根本があるのだと思われます。ヒトが立ち歩いたりするときにも同じ数理モデルが使えるものと思います。

紹介 : 小西 智一 (秋田県立大学生物資源科学部)
2020 年 8 月 31 日公開
<https://doi.org/10.1273/cbij.20.44>

◆ Original

Combining self-organizing maps and hierarchical clustering for protein–ligand interaction analysis in post-fragment molecular orbital calculation

自己組織化マップ (SOM) と階層的クラスタリング (HC) を組み合わせた
フラグメント分子軌道 (FMO) 計算結果からのタンパク質 - リガンド相互作用分析法

川嶋 裕介^{1,2}、森 七海³、川下 理日人⁴、田 雨時²、高木 達也²

¹ 星薬科大学薬学部

² 大阪大学大学院薬学研究科

³ 大阪大学薬学部

⁴ 近畿大学理工学部

FMO 法は、1999 年に北浦らより開発されたタンパク質 - リガンド複合体などの巨大系に応用できる ab initio 計算法であり、薬剤設計・構造生物解析において重要な役割を果たしている。日本では、製薬企業、大学、研究所等からの数多くの研究者が FMO 創薬 (FMODE) コンソーシアムを立ち上げ、活発な創薬活動を行われている。FMODE の一員として、著者らも FMO 法をベースとする汎用技術の創出及び応用に挑戦している。

本研究は筆頭作者である川嶋より提案した SOM と HC を組み合わせたポスト FMO 計算の分析方法を報告した。FMO 計算は巨大系分子をフラグメントに分割し、フラグメント及びそのペア間のエネルギーを評価するため、一回の計算で数多くのアウトプットが得られる。これまでは VISCANA をはじめ、いくつかの解析ツール及び方法が提案されてきたが、創薬への応用の際に複数のリガンドを同時に考慮する場面が多く、相互作用パターンを確認するポスト FMO 解析は依然として容易ではない。本報告は、FMO 計算結果を基に半自動でリガンドを分類し、さらに、分類毎に相互作用を確認する手法を提案した。

著者らの提案手法が今後の FMO 創薬に幅広く利用されることを期待している。

紹介：田 雨時、高木 達也 (大阪大学)

2021 年 1 月 29 日公開

<https://doi.org/10.1273/cbij.21.1>

講演会 報告・予告

第 418 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」

日時：2020 年 11 月 30 日（月）13:30 - 17:30

場所：オンライン配信（Zoom ウェビナー利用）

世話人：安藤 尚基（杏林製薬(株)）、奥田 歩（興和(株)）、高橋 一敏（味の素(株)）、長谷川 清（中外製薬(株)）

プログラム：

- (1) 13:30 - 13:40 開会の挨拶
- (2) 13:40 - 14:20 「CryoEM analysis of the GPCR neurotensin receptor 1-G protein complex for the future engineering of biased allosteric modulator」
加藤 英明（東京大学）
- (3) 14:20 - 15:00 「インフォマティクスとシミュレーションを融合した多面的心毒性予測システムの構築」
佐藤 朋広（理化学研究所）
- (4) 15:00 - 15:40 「超並列計算と機械学習による創薬支援インフォマティクス」
大上 雅史（東京工業大学／アヘッド・バイオコンピューティング株式会社）
- (5) 16:00 - 16:40 「3Dファーマコフォアを指標とした深層強化学習による化学構造の生成」
吉森 篤史（株式会社理論創薬研究所）
- (6) 16:40 - 17:20 「タンパク-リガンド複合体の特性予測における深層学習の現状」
間瀬 省吾（ライフマティクス株式会社）
- (7) 17:20 - 17:30 総括

開催報告：

2020 年 11 月 30 日にオンラインで開催した第 418 回 CBI 学会研究講演会について報告する。「構造生物学や機械学習を活用した創薬の今後」と題し、アカデミアとベンチャー企業から計 5 名の講師にご講演頂いた。

加藤英明先生（東京大学大学院総合文化研究科）からは、GPCR がどのようなプロセスを経て G タンパク質やアレスチンを識別し活性化するのかについて、GPCR である Neurotensin Receptor 1 と G タンパク質や Arrestin との複合体に対する構造解析、計算科学、バイオアッセイを用いた研究結果から得た重要な示唆についてご講演を頂いた。また CryoEM を用いた構造解析がパワフルであることを再認識させて頂いた。

佐藤朋広先生（理化学研究所生命機能科学研究センター）からは、hERG カリウムチャネルの阻害について、機械学習モデルと分子動力学シミュレーション結果を用いたドッキング計算の 2 つの手法による予測についてご講演を頂いた。機械学習モデルでは現在市販されているソフトウェアを上回る予測性能を示すことをご報告頂いた。

大上雅史先生（東京工業大学大学院情報理工学研究科、アヘッド・バイオコンピューティング株式会社）からは、PPI の可能性を予測するソフトウェア MEGADOCK の開発とそれを利用した研究について、また、創薬パーチャルスクリーニング技術としてのランク学習の利用についてご講演を頂いた。さらに、先生が兼任されているアヘッド・バイオコンピューティング株式会社についてご紹介を頂いた。

吉森篤史先生（株式会社理論創薬研究所）からは、AI 創薬プラットフォーム「Deep-Quartet」の解説といくつかの成功例の紹介があった。Deep-Quartet は、構造生成アルゴリズム「REINVENT」と 3D-pharmacophore「LigandScout」を組み合わせた手法であり、新規 DDR1 阻害剤のヒット化合物取得に大きく貢献できた。今後は、

コア構造を固定した場合の lead optimization に利用できる AI システムに拡張したい。

間瀬省吾先生（ライフマティクス株式会社）からは、タンパク質 - リガンド複合体の特性予測 (DTI) の従来研究の報告があった。その後、PIGNET という新しい graph-based の DTI 手法が紹介され、従来手法との予測性能の比較研究の説明があった。従来手法と比較して、virtual screening の enrichment が 5 倍改善した。

(世話人一同)



加藤英明先生



佐藤朋広先生



大上雅史先生



間瀬省吾先生

第 419 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」

日時：2021 年 1 月 22 日 (金) 13:00 - 17:30

場所：オンライン配信 (Zoom ウェビナー利用)

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

プログラム：

- (1) 13:00 - 13:05 世話人挨拶
- (2) 13:05 - 13:50 「超高分解能 X 線構造解析、結合電子密度が見えた」
平野 優 (量子科学技術研究開発機構)
- (3) 13:50 - 14:35 「高速 AFM で観える細胞増殖因子・受容体の動的活性化と創薬」
松本 邦夫 (金沢大学がん進展制御研究所)
- (4) 14:35 - 15:20 「結晶構造だけではわからない。
X 線溶液散乱が明らかにするタンパク質の構造変化と機能の関係」
松本 崇 ((株) リガク)
- (5) 15:20 - 16:00 「LINC-1/ AI による分子動力学計算における特徴量変化の自動抽出」
坂牧 隆司 (X-ability)
- (6) 16:00 - 16:20 「LINC-2/ 3D-CNN を用いた実験データからの構造評価 AI の開発」
宮口 郁子 (田辺三菱製薬株式会社)
- (7) 16:20 - 16:40 「LINC-3/ AI を使ったドッキング計算」
谷村 直樹 (みずほ情報総研株式会社)
- (8) 16:40 - 17:30 パネルディスカッション
(実験と計算の融合から見えてくるもの) 司会：木下誉富

開催報告：

標的蛋白質の立体構造及び相互作用を理解し、論理的に研究を進める、いわゆる Structure-Based Drug Discovery は、創薬の現場では必要不可欠です。

本講演では、標的蛋白質の実験系構造解析の最新の知見について、および AI を駆使した取組としてライフインテリジェンスコンソーシアム (LINC) の成果について、6 名の講師の先生方をお招きして御講演いただきました。

量子研・平野優先生は超高分解能 X 線結晶構造解析により、結合電子や最外核電子などを含む詳細構造が得られることを示されました。活性中心付近でペプチド結合のゆがみがあること、対称性構造の電子密度が非対称であることに驚かされました。単に構造精密化をすることは真実から離れていくのではとの印象を受けました。

金沢大学・松本邦夫先生は高速 AFM により、HGF-Met 系の活性化機構と、アンタゴニストの動的作用機構を示されました。これまでの静的な医薬品設計とは異なる創薬アプローチが見えて参りました。

リガク・松本崇先生は X 線溶液散乱法が進化しており、アンサンブル解析が可能となったことを示されました。これらの溶液構造は結晶構造と少し異なっており、計算化学的手法に新たな可能性が広がりそうです。

X-ability・坂牧隆司先生は MD 計算から AI を組み合わせて特徴量変化を自動抽出する方法を示されました。研究者の主観に基づかないため、初心者でも重要な因子を見つけられます。

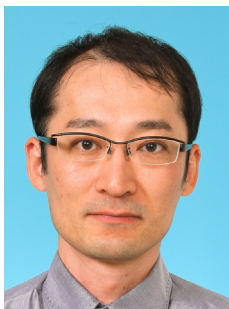
田辺三菱製薬・宮口郁子先生は AI を駆使して低分解能 X 線結晶構造解析におけるミスモデリングを回避する方法を提案されました。化合物のモデリングにも適用可能ということであり、今後が期待されます。

みずほ情報総研・谷村直樹先生は AI を活用したドッキング計算の高度化について紹介されました。

パネルディスカッションでは、講師の先生方に加えて、神戸大学・田中成典先生にご登壇いただき、構造系実験と計算化学がさらに融合し、創薬研究を加速化していくための方策などを議論しました。

今回の講演会は昨年 5 月に開催予定でしたが、コロナの影響で延期になったものでした。今回も都市部を中心に非常事態宣言が続く中でのオンライン開催となりましたが、リモートで 160 名以上もの方にご参加いただきました。オンライン配信を快くお引き受けくださった講師の先生方、開催準備をサポート頂いた CBI 学会関係者の皆さま、そして本講演会にご参加いただいた皆さまに、この場をお借りまして世話人一同深く感謝申し上げます。

(世話人一同)



平野優先生



松本邦夫先生



松本崇先生



坂牧隆司先生



宮口郁子先生



谷村直樹先生



今後の講演会 予定

詳細や申込み方法は CBI 学会ホームページ：講演会のページをご参照ください
https://cbi-society.org/home/meeting_seminar.html

第 421 回 CBI 学会講演会

「クライオ電子顕微鏡は創薬研究戦略を変えるか」

日程：2021 年 3 月 5 日（金）13:30 - 17:30

場所：オンライン配信（Zoom ウェビナー使用）

世話人：大槻 幸恵（大鵬薬品工業株式会社）、黒野 昌邦（小野薬品工業株式会社）、近田 千春（オープンアイ・ジャパン株式会社）、佐藤 秀行（シュレーディングー株式会社）

第 422 回 CBI 学会講演会

「With/after 新型コロナウイルス」

日程：2021 年 5 月 14 日（金）13:00 - 17:00

場所：オンライン配信（Zoom ウェビナー使用）

世話人：坂田 恒昭（大阪大、塩野義製薬）、田口 隆久（情報通信研究機構）、六嶋 正知（塩野義製薬）

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 423 回 CBI 学会講演会

「液 - 液相分離（LLPS）と創薬」

日程：2021 年 5 月 27 日（木）

場所：オンライン配信（Zoom ウェビナー使用）

世話人：遠藤 真弓（大正製薬株式会社）、前野 恭一（アステラス株式会社）、谷村 直樹（みずほ情報総研株式会社）、嶋田 朋嘉（第一三共株式会社）

第 424 回 CBI 学会講演会

「プロテインノックダウン法による創薬パラダイムシフト」

日程：2021 年 6 月 25 日（金）

場所：オンライン配信（Zoom ウェビナー使用）

世話人：丸岡 博（第一三共 RD ノバーレ株式会社）、岡田 興昌（田辺三菱製薬株式会社）、大原 康徳（日本たばこ産業株式会社）、狩野 敦（株式会社モルシス）

委員会報告

関西部会運営委員会

日時：2021 年 1 月 22 日 (金) 10:00-11:50

場所：Zoom ミーティングによる遠隔会議

- 議題：(1) 今回の講演会の開催について
(2) 次回の講演会の開催について
(3) Zoom ミーティングの「ブレイクアウトルーム」の利用について
(4) 今後の講演会に関する意見交換
(5) 新規運営委員について

日時：2021 年 2 月 10 日 (水) 13:00-14:00

場所：Zoom ミーティングによる遠隔会議

- 議題：(1) 今回の講演会の開催について
(2) 次回の講演会の開催について
(3) その次の講演会開催について

執行部会

第 66 回執行部会

日時：2021 年 1 月 29 日 (金) 18:00-20:10

場所：Zoom ミーティングによる遠隔会議

議題：報告および討議事項

- (1) 年会担当：2020 年大会出展企業からの意見集約
2021 年大会実行委員会、プログラム委員会ならびに開催方法について
- (2) 会計、事務局担当：2020 年度大会の収支報告
- (3) 渉外担当：年会の協賛等の報告
- (4) 学会誌担当：第 8 巻 4 号の発刊の報告と今後の掲載内容について
- (5) 出版事業担当：CBI 出版の英語版作成について
- (6) 編集担当：2020 年度の投稿の報告と新規ジャンルの追加
採択に関する課題と対応について
- (7) 地域担当：研究講演会での Zoom ウェビナー使用の件
- (8) 若手の会：若手講演会のならびにポスター賞受賞者講演の企画について
- (9) 研究推進委員会：データサイエンス・人工知能に関する勉強会（計算毒性学研究会）の立ち上げについて
- (10) 創薬研究会：研究講演会（2 月 5 日）ならびに運営委員会（3 月 3 日）の報告
研究講演会の事前リハーサル開催について
- (11) CBI 研究機構：量子構造生命科学研究所の運営について
- (12) 事務局担当理事：理事会メンバーの増員について
学会賞の創設について
NPO の活動報告書案ならびに来年度計画案の確認

CBI 学会誌編集委員会

日時：2021 年 1 月 25 日 (月) 15:00-15:50

場所：Zoom ミーティングによる遠隔会議

- 議題：(1) 2021 年第 9 巻の反省
- (2) 医薬品誕生秘話の依頼について
 - (3) 研究機構の記事について
 - (4) 巻頭言の依頼について
 - (5) CBI ジャーナル便りについて
 - (6) もっと聞きたい、記事について
 - (7) ホットトピックス記事依頼について
 - (8) 大会特集号について

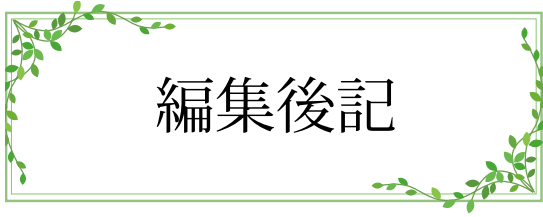
CBI ジャーナル編集委員会

日時：2020 年 12 月 21 日 (木) 10:00-12:00

場所：Zoom ミーティングによる遠隔会議

- 議題：(1) 討議事項
- 1) 2020 年度投稿論文状況
 - 2) 新体制について
 - 3) CBI ジャーナルの新投稿カテゴリー
 - 4) 論文掲載料
- (2) 討議事項・提案事項
- 1) 投稿論文を増やすために
 - 2) 論文の審査基準の見直し





編集後記

本学会誌が新装されて発刊 3 年目の年となる。より発展させていければと思う。さて、第 9 巻となる今年最初の本号（第 1 号）では、コラム「紹介」に、新たに発足した CBI 研究機構について、設立の経緯などとともに、4 つの各研究所の設立趣旨ならびに活動内容がそれぞれ説明されている。今後の活動がとても楽しみであり、活動状況を逐次報告して頂く予定である。

また、一昨年に巻頭言に執筆して頂いた美宅先生から、思いがけず、「ミニ特集」へ寄稿頂いた。学会員の皆様には、編集委員会からの執筆依頼に関わらず、是非とも本学会誌を通して、情報発信をお願いしたい。「ミニ特集」、「紹介」、「Commentary」、「会員便り」といったコラムがあります。CBI 学会誌事務局 (gakkaiishi@cbi-society.org) までご連絡ください。(T. M.)

CBI 学会誌 第 9 巻 第 1 号

2021 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。

