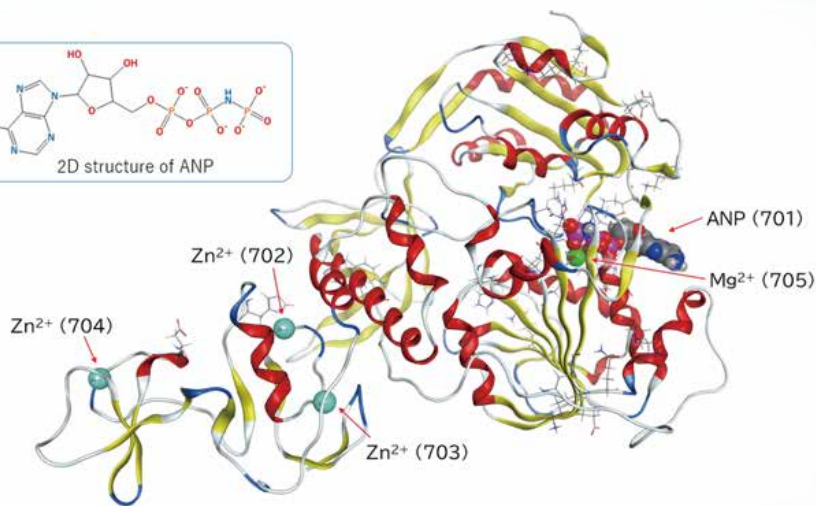
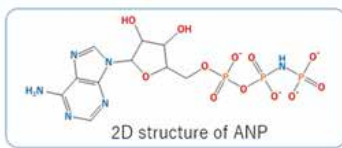


CBI学会誌



第 11 卷第 3 号

2023 年 9 月 1 日発行

巻頭言

ライフサイエンス分野における
ChatGPT のような基盤モデルへの期待

本間 光貴

理化学研究所 生命機能科学研究センター

2010年代から Deep Learning 等の学習技術の発展、GPU 等の計算機性能の向上、デジタルデータの増大が同時期に起きて第 3 次 AI ブームと呼ばれる流れが起きている。従来は、専門家が重要な特徴を抽出し学習を助けることによって、想定された状況にのみ対応できる AI が主流であった。第 3 次では特徴の抽出を含めて膨大なデータを最大限活用して学習することが可能となり、予測できる状況が広がった。従来の機械学習では難しかった類似した予測対象間の学習の共有についても、マルチタスク、マルチモーダル等、様々な実装が実用化されている。また、報酬スコアを最大化する経路を探索する強化学習についても囲碁の AlphaGo でのデモンストレーションを経て、医薬候補分子の生成モデルである ChemTS 等に応用された。

2020年代に入ると、2022年11月に Open AI 社が ChatGPT を公開して、2か月で1億ユーザーが登録するなど大きな話題となった。この ChatGPT の出現を第 4 次 AI ブームの始まりと位置付ける専門家もいる。ChatGPT には、GPT-3.5 (有料では GPT-4.0) が使われているが、トランスフォーマーによるラベル無しの事前学習が鍵となっている。予測精度は、計算時間、データサイズ、パラメータ数の対数と比例して向上することが示されており、GPT-3.5 では 3000 億個以上のパラメータ数が使われている。その後の人間による強化学習 (良識のある人間によって望ましい回答をするように) によって、人間社会の集合知を感じさせるほどの適切な回答を与えるに至っている。(最新の情報の反映や、トップレベルの専門家による深い分析まではまだ難しい)

ChatGPT のようなラベル無しの大規模な事前学習によって構築され、強化学習等の fine tuning によって様々な分野に応用できる AI は、基盤モデルと呼ばれている。近年、ライブイメージングや、トランスクリプトーム解析 (RNA-seq) に代表されるように個体、臓器、組織、細胞、タンパク質・ゲノム等の各レベルで高度な情報量を与える計測が高速でできるようになった。それらの情報を入力として、ライフサイエンス (生命といった方が良いかもしれない) の基盤モデルの構築を行うことは可能なのか? また、それを fine tuning して、これまでよりも多階層の情報に基づく創薬ターゲットの探索や医薬品設計が可能になるのだろうか?

GPT-3 以降では数兆個を超える単語を含むデータが学習に使われているのに比べると、RNA-seq だけでも細胞株、遺伝的背景、病気などの状態、添加する薬剤の種類など、多くの条件があり、データ空間上の実データがほんの僅かしか存在しない。また、トランスフォーマーを分子や生体計測データに適用する際には、言語とは異なる実装にしないとスケラビリティが得られない可能性も指摘されている。実現に向けては、まだまだ困難な点が多いが、大規模言語モデルでも 2010 年初頭から 10 年をかけて急に実用性が向上したことを考えると取り組む価値は十分にある。人体全体の状態を俯瞰した病気の診断、単一ではない複数を同時に適切なパターンで阻害する創薬ターゲット群の提案、もちろん、オミクスを含めた人体全体への影響を考慮して設計された医薬品の設計など、応用を期待したい分野は多く、日本全体での取り組みに期待している。

目次

(1) 巻頭言 「ライフサイエンス分野における ChatGPT のような基盤モデルへの期待」 本間 光貴（理化学研究所 生命機能科学研究センター）	1
(2) ホットトピックス 「連結シミュレーション」による分子標的薬「イマチニブ」のタンパク質結合経路の予測 李 秀栄（国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所）	3
(3) CBI ジャーナル便り (28)	5
(4) CBI 研究機構便り 次世代モダリティ研究所 第 6 回次世代モダリティセミナー 坂田 恒昭（大阪大学共創機構）	6
(5) 若手の会コラム 第 8 回 シリーズ企画「若手の会キャリア（第 6 回）」 「私のキャリアパス紹介」～生物物理、構造生物から創薬・健康研究への漂流～ 水口 賢司（大阪大学蛋白質研究所）	8
(6) 講演会報告・予告	13
(7) 若手の会 第 7 回・第 8 回 CBI 若手の会講演会報告 江崎 剛史（滋賀大学）	20
(8) 委員会開催報告	22
(9) 編集後記	24

Hot!!! TOPICS

～最新文献の紹介

「連結シミュレーション」による分子標的薬「イマチニブ」の タンパク質結合経路の予測

李 秀栄

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所

Ayaz, P.; Lyczek, A.; Paung, Y.; Mingione, V. R.; Iacob, R. E.; de Waal, P. W.; Engen, J. R.; Seeliger, M. A.; Shan, Y.; Shaw, D. E. Structural mechanism of a drug-binding process involving a large conformational change of the protein target. *Nature communications*, **2023**, 14(1):1885. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36956-5>

生体内で働くタンパク質が正しく機能するためには、適切な分子を認識して情報を伝えたり化学変換をしなければならない。タンパク質-基質の分子認識は、これを鍵穴と鍵に見立て「形と静電環境の相補性」で説明される。現在では、X線結晶構造解析や計算化学の手法を用いて、タンパク質-基質結合の構造情報が原子解像度で得られ、薬剤候補化合物の最適化など高度な分子設計を可能にしている。一方で、現在のタンパク質-基質結合の理解は、ほとんどが安定な結合状態からもたらされたもので、結合過程について知られていることは少ない。最近の薬剤分子設計では、標的タンパク質との結合親和性だけでなく、結合経路に関わる動力学（滞在時間など）も注目されており、結合過程の解明に期待がかかる。

古典力学に基づいて生体分子の動きを調べる分子動力学 (Molecular Dynamics; MD) 計算は、タンパク質-基質分子の結合過程を調べる有力な手段である。ただ、現在 MD 計算で追跡可能な運動時間はマイクロ秒スケールで、実際の結合の時間スケール (ミリ秒かそれ以上) にはまだまだ及ばない。最近では、バイアスをかけたり温度を上げるなどして構造探索を加速し、結合経路に関わる動力学パラメータが見積もられるようになってきた。今回紹介する論文は、MD 専用計算機「Anton2」を用いた数十マイクロ秒の MD 計算を繋ぎ合わせて、分子標的薬「イマチニブ」がタンパク質に結合する過程を予測したという内容である。

本論文は Anton の開発者である David E. Shaw らが報告したもので、「Unguided MD」、つまりバイアスをかけずに通常の MD 計算でイマチニブが Abl キナーゼに結合する過程を予測している (図 1)。具体的には、Abl キナーゼの周りに 3 つのイマチニブをランダムに配置し MD 計算を 20 本流す (合計 300 マイクロ秒程度)。そのうち結合構造に近づいたものを選び、そこから改めて 20 本の MD 計算を流す (合計 150 マイクロ秒程度)。さらにそこから 5 本、また 5 本、最後に 10 本の計算を行い、結晶構造に近い結合構造に到達している。一連の過程から、イマチニブは「Conformer selection」と「Induced fit」の 2 段階を経て Abl キナーゼに結合すると結論付けている。まず Abl キナーゼの DFG (Asp-Phe-Gly) モチーフが活性構造 (DFG-in) から不活性構造 (DFG-out) にフリップし後者にイマチニブが結合する (Conformer

selection)。次いで、活性ループが開いた状態 (AL-open) から閉じた状態 (AL-closed) へと大きく構造変化しイマチニブを閉じ込める (Induced fit)。ストップフロー実験などから提唱されていた 2 段階モデルと良く一致する上、結合部位の遠隔で過渡的に生じる不安定構造領域に耐性変異が集中していることも見出し、薬剤耐性に対するアロステリックなアプローチを提案している。

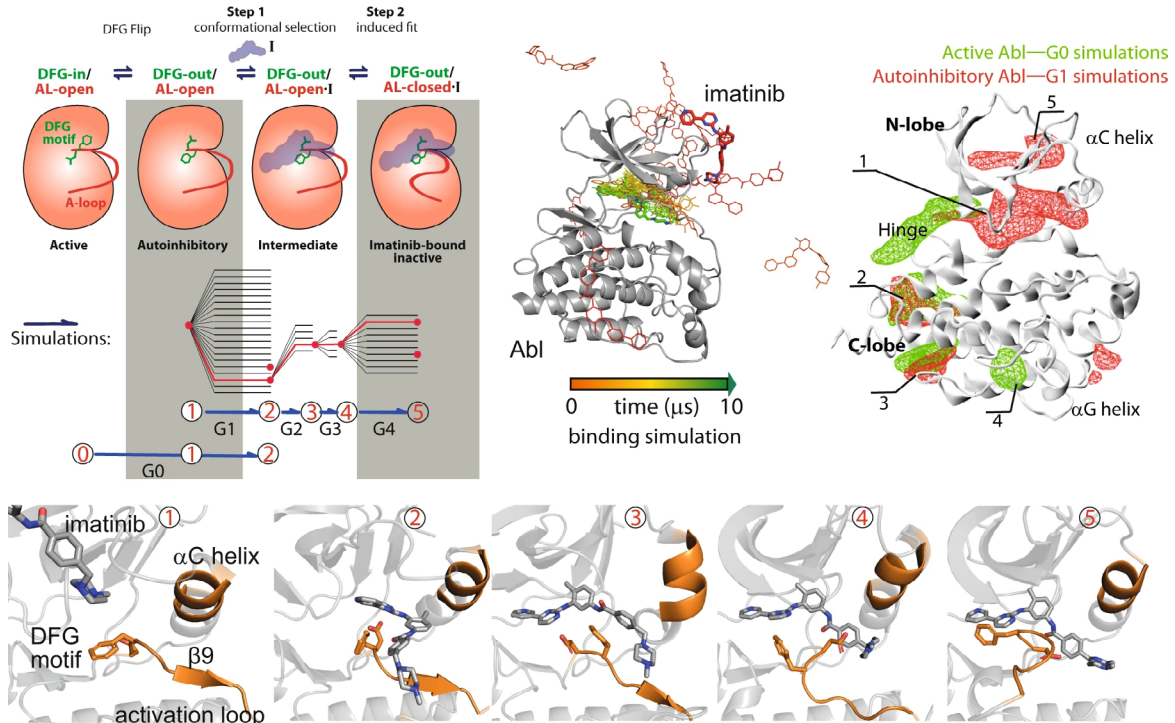


図 1. 「連携シミュレーション」のスキーム

原著より転載：Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) License

<https://doi.org/10.1038/s41467-023-36956-5>

今回の「連結シミュレーション」で注視したいのは、連結の際に頻度が少ない状態が選ばれている点である。例えば、図 1 の G1 から G2 への連結では、20 本中 2 本でしか見られなかったポーズを選び G2 計算を始めている。自由エネルギー的には、頻度が低い、つまり遷移状態に近い領域を選ぶことで別の安定状態への遷移を促しているとも考えられる。もう一つ重要な点として、連結時にプロトン化状態を変えている。最初の Conformer selection では DFG の Asp はプロトン化されているが、Induced fit 段階で脱プロトン化している。逆に、イマチニブは Induced fit 段階でプロトン化している。プロトン化状態の変化が結合の推進と深く関わっていることを示唆する。タンパク質-基質分子の結合は多様な運動の協奏過程であり、著者らが述べるように、本論文は結合過程の「マイルストーン」を示した点で意義深い。これら結合過程に関する情報が、薬剤分子の設計指針に新たな広がりをもたらすと期待する。

※図は、原著 Ayaz, P.; Lyczek, A.; Paung, Y.; Mingione, V. R.; Iacob, R. E.; de Waal, P. W.; Engen, J. R.; Seeliger, M. A.; Shan, Y.; Shaw, D. E. Structural mechanism of a drug-binding process involving a large conformational change of the protein target. *Nature communications*, **2023**, 14(1):1885.

<https://doi.org/10.1038/s41467-023-36956-5> からの転載

原著は Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

著者が紹介する CBIJ 掲載論文

◆ Calculation report

Application of Model Core Potentials to Zn- and Mg-containing Metalloproteins
in the Fragment Molecular Orbital Method

フラグメント分子軌道法における Zn- および Mg- を含む金属タンパク質へのモデルコアポテンシャルの適用

加藤 幸一郎

九州大学大学院工学研究院

フラグメント分子軌道 (FMO) 法は、対象をフラグメントに分割することで生体高分子の量子力学計算を可能にする。「富岳」時代の到来により FMO 法の更なる活用が期待されており、特に期待の大きな対象の1つに金属タンパク質がある。これまでの金属タンパク質を対象とした計算では、そのほとんどは PDB (Protein Data Bank) に登録された構造から金属イオンを取り除いて行われてきた。より現実的で有用な計算を行うためには、金属イオンを除去せずに FMO 計算を行う必要がある。本論文では、Zn イオンと Mg イオンを含む金属タンパク質について、6-31G* 基底関数とモデルコアポテンシャル (MCP) を用いて FMO 計算を行った結果について議論した。金属イオンの NBO 電荷に着目すると、MCP を用いた方が電荷の変化は穏やかであったものの、6-31G* と MCP による原子電荷の変化に伴う相互作用エネルギーの差は概ね 1kcal/mol 以下であり、フラグメント間相互作用の定性的な議論には影響しないことが明らかになった。

MCP の適用も含めて、金属タンパク質への FMO 法の適用を加速させるべく研究が進められている。FMO 法の更なる発展による生命科学現象の探求や創薬技術の開発の動向に是非とも注目されたい。

紹介 : 加藤 幸一郎 (九州大学)

2023 年 7 月 20 日公開

Chem-Bio Inform. J. 23 (2023) pp. 14-25.

<https://doi.org/10.1273/cbij.23.14>

CBI 研究機構 便り

次世代モダリティ研究所 第 6 回次世代モダリティセミナー

2023 年 5 月 26 日 (金) ライフサイエンスハブウエスト / オンライン

CBI 研究機構 次世代モダリティ研究所 所長

坂田 恒昭 (大阪大学共創機構)



特定非営利活動法人情報計算化学生物学会・CBI 研究機構・次世代モダリティ研究所では、関西医薬品協会及び LINK-J (一般社団法人ライフサイエンス・イノベーション・ネットワーク・ジャパン)、公益財団法人都市活力研究所と共催で、またバイオコミュニティ関西 (BioCK) の協力で、次世代のモダリティについての研究、製造の紹介や相互交流の場を提供することで、産学、産産連携などのオープンイノベーション推進を目指す次世代モダリティセミナーをシリーズで開催している。

今回のセミナーでは、生産開発科学研究所・学術顧問 寒川 賢治 氏より「未知のペプチドへの挑戦：-発見から臨床応用へ-」について、大阪大学 大学院医学系研究科 寄附講座教授 玉井 克人 氏より「再生誘導医薬開発の現状と展望」について、ペプチスター株式会社 取締役 執行役員 藤家 新一郎 氏より「スタートアップ CDMO としての挑戦」について講演があった。また、各講師の講演後、特定非営利活動法人情報計算化学生物学会・CBI 研究機構・次世代モダリティ研究所所長 (大阪大学共創機構 特任教授)・坂田 恒昭氏を座長としてパネルディスカッションが行われた。

当日の出席者は大阪会場が 23 社 30 人、オンライン配信登録者数は 462 社 920 人であった。

-- 記 --

日時：2023 年 5 月 26 日（金）14 時 00 分～16 時 20 分

大阪会場：ライフサイエンスハブウエスト

オンライン会場：ZOOM にてライブ配信

主催：関西医薬品協会、NPO 法人情報計算化学生物学会・CBI 研究機構・次世代モダリティ研究所、LINK-J（一般社団法人ライフサイエンス・イノベーション・ネットワーク・ジャパン）

プログラム：

14 時 00 分～14 時 05 分 「挨拶」

特定非営利活動法人情報計算化学生物学会・CBI 研究機構・次世代モダリティ研究所所長
大阪大学共創機構 特任教授 坂田 恒昭 氏

14 時 05 分～14 時 10 分 「挨拶」

関西医薬品協会 理事長 國枝 卓 氏

14 時 10 分～14 時 40 分

「未知のペプチドへの挑戦：－発見から臨床応用へ－」

生産開発科学研究所・学術顧問
寒川 賢治 氏

14 時 40 分～15 時 10 分

「再生誘導医薬開発の現状と展望」

大阪大学 大学院医学系研究科
寄附講座教授 玉井 克人 氏

15 時 10 分～15 時 40 分

「スタートアップ CDMO としての挑戦」

ペプチスター株式会社
取締役 執行役員 藤家 新一郎 氏

15 時 40 分～15 時 45 分 「休憩」

15 時 40 分～16 時 20 分

「パネルディスカッション」

座長：特定非営利活動法人情報計算化学生物学会・CBI 研究機構・
次世代モダリティ研究所所長
大阪大学共創機構 特任教授 坂田 恒昭 氏

パネリスト：講師の先生方



CBI 若手の会コラム (第 8 回) シリーズ企画「若手の会キャリア (第 6 回)」

「私のキャリアパス紹介」

～生物物理、構造生物から創薬・健康研究への漂流～

水口 賢司

(大阪大学蛋白質研究所)

1. はじめに

人と人とのつながりを(例えば共著関係に基づいて)ネットワーク表示するのはよく見かけます。また昔、ロンドンの Willie Taylor が、研究者の系統樹(誰が誰の研究室の出身かなど)を書いていて、面白く眺めた記憶があります。私が今、創薬や健康研究への応用を志向したバイオインフォマティクス・計算生物学研究に携わることができているのも、沢山のひととの相互作用の積み重ねによるものであり、その一端を紹介することも一興かと筆を執ることにしました。

2. 大学院時代

京都大学の理学部に入って物理から生物に興味の移った私は、物理の卒業研究で特に惹かれるものを見つけられず、半ば消去法で化学教室の郷信広先生の研究室に所属することになりました(1989年)。研究室で最も強く印象に残っているのはその国際性です。海外からの留学生などがそれほど一般的ではなかった時代に、フランス、イギリス、ドイツ、ロシアなど多くの国からビジターやポスドクが研究室に滞在し、セミナーも全て英語で行われていた環境は、今思うとかなり特別なものでした。京大化研で助手になられたばかりの中井謙太さん(現東大医科研教授)が、郷研でセミナーをされた際に日本語で話をして後から郷先生に怒られた、と言われていたことを思い出します。私自身も、研究室に入って最初に大型計算機の使い方を教えてもらったのは、当時パリの French National Institute for Agricultural Research から来られていた Jean-Francois Gibrat さんからです。まただいぶ後で大学院の終わりの頃ですが、ヒューマン・フロンティア・サイエンスプログラム(HFSP)フェロウシップの申請をしたときにも、インドの Bose Institute から来られていた Gautam Basu さんに申請書を見てもらったりしてお世話になりました。

研究室に入る前も英語に興味はあったのですが、特に国際的な環境にいた訳ではなく、外国に行ったこともありませんでした。そんな中で、修士 2 年の 1992 年に横浜で開かれた CAMSE という国際会議に参加する機会がありました。そこには、今思うとタンパク質の理論研究の著名な研究者が多数参加していたのですが、当時はそんなことは全くわかっていませんでした。会議に参加していた Chris Sander (当時 EMBL ハイデルベルグ、現ハーバード大など) が会議後に京都の郷先生の研究室に遊びに来て、夕方皆で一緒に居酒屋に行くことになりました。といっても郷先生はいらっしゃらず、主な参加者は外国人のポスドクでした。食事が終わるとそれらのメンバーはそれぞれ消えていき、どういう経緯だったのか全く分かりませんが、学生の私が 1 人で Sander 博士を最寄りの出町柳駅まで送っていくことになりました。2 人で歩きながら、Sander 博士は、CAMSE での自分の講演は理解できたか、などいろいろと質問をしてくれます。当時の私は、郷先生が共同研究をされていた蛋白質工学研究所の木寺詔紀さん(現横浜市大)の指導の下、X線散漫散乱というデータからタンパク質の揺らぎの情報を引き出す、物理寄りの研究を行っていました。一方、時代はタンパク質工学の最盛期で、Chris Sander の講演も新規タンパク質のデザインに関するものでした。今の自分の研究とはだいぶ違うけれど、大規模データに基づく生物学的な解析には興味があり、将来はそのような研究もやってみたい、とか何とか答えていた気がします。そういった

会話の後で、Sander 博士が私の英語を褒めてくれて、君の質問の仕方からして将来 contribution できるだろう、と言ってくれたことは今でも鮮明に記憶に残っています。私の将来を決めた最も重要な出来事の一つとってよいと思います。

3. ロンドンからケンブリッジへ

博士課程に入って、1993 年にブダペストで開かれた国際生物学会に参加し、生まれて初めて外国に行きました。最初に足を降ろしたところが夏で日の沈まぬロンドンで、その時は後にポスドクでそこに行くことになるとは夢にも思っていませんでした。しかし、上で書いてきた様々な経験が積み重なって、学位取得後は外国で研究したいという思いが醸成されていったのだと思います。ポスドク先の候補として、何人かの研究者の名前を考えて郷先生に相談したところ、最もよいコメントをもらったのがロンドンの Tom Blundell だったので、まず彼にファックスを送りました（研究者の間でも E メールはまだ一般的ではなかった頃です）。学振の特別研究員を持っていったということもあり、幸にしてすんなり承諾をもらい、1995 年 9 月からロンドンに行くことになりました。

Tom Blundell は X 線結晶構造解析の著名な研究者ですが、タンパク質構造のモデリングなどでも先駆的な業績を残しています。例えば、構造モデリングの代表的ソフトウェアである Modeller は、Andrej Sali (現 UCSF 教授) の Blundell 研での博士論文の仕事だったことは意外に知られていないかもしれません。私が Blundell 研に入った頃は、その世代で活躍していた人達は既に研究室を離れた後でしたが、Andrej を含めて何人かとはまだ知り合う機会がありました。特にその中の 1 人 John Overington (現 Exscientia) とはその後も付き合いが長く続くこととなります。

John は Blundell 研で学位を取得した後、当時は Pfizer に勤めていました。会社での地位が上がって仕事が忙しくなり、学生時代に作ったタンパク質ファミリーのデータベースの維持が難しくなってきたというちょうどそのタイミングで、研究室に転がっていたデータベースや、構造の特徴を定義する JOY というソフトウェアなどに私が興味を持ち、これらの仕事を引き継ぐことに名乗りを上げたという経緯だったと思います。実験的に決定されたタンパク質の数も飛躍的に大きくなってきたとともに、World Wide Web などの技術が勃興してきた頃で、データベースを拡充して HOMSTRAD という名前をつけてオンラインで公開し、またとても使いに良かった JOY ソフトウェアを書き直したのが、私のポスドクとしての最初期の仕事になりました。これらの仕事は、オックスフォードを卒業してケンブリッジでの PhD を始めたばかりの Charlotte Deane (現オックスフォード大教授) を指導して手伝ってもらいました。当時は、オンライン上でアラインメントを表示するデータベースは存在せず、とても稚拙で素朴なものですが、そのようなアイデアを他に先駆けて実現できたと思っています。また、同じような時期に、ケンブリッジの MRC-LMB では Alexy Murzin らが SCOP データベースを、ロンドン UCL では Christine Orengo らが CATH データベースの開発を行っており、これらの人達と知り合うことができたことは、大きな財産になりました。

ちなみに、John Overington は後に Pfizer を離れてベンチャーに移り化合物活性のデータベース開発を始めます。私が日本に帰った後も何度か研究所に来てもらったりしたのですが、結局ビジネスはうまくいかなかったようです。しかし、彼は Wellcome Trust の支援の元でそのデータベースをアカデミックなリソース ChEMBL として再生することに成功し、私自身も現在 ChEMBL の恩恵を受けている多数のユーザーの 1 人になっています。

話が前後しますが、長年ロンドン大学バークベック校の教授を務めていた Tom Blundell がケンブリッジ大学生物化学科の学科長としてケンブリッジに異動することは、私がポスドク照会の連絡を取った時から既に明らかになっていました。そこで私としては全く意図していなかったのですが、ロンドンの滞在は 1995 年 9 月からの 1 年間だけで、1996 年にはケンブリッジに移ることになりました。そこでの最初期の様子は上で述べた通りです。その後、幸にして HFSP のフェローシップが採択になり、もう少し滞在を続けられることになりました。



Blundell 研での先駆的な仕事の発展として、データベースと JOY の次の自然な流れとしては、これらの解析結果に基づくタンパク質立体構造の予測ということになります。幸い、Jiye Shi (現 Eli Lilly) という、私が今まで出会った中でも最も優れた人物の 1 人が PhD の学生として Blundell 研に来たところで、私がこのテーマと一緒にプロジェクトを進めて FUGUE というソフトウェアを開発することができました。今のタンパク質立体構造予測は AlphaFold2 を抜きにして語れませんが、AlphaFold2 を有名にしたのが Critical Assessment of protein Structure Prediction (CASP) です。当時は CASP の勃興期で、Blundell 研でも全世界から集まった（その多様性は大学院時代を遥かに超えるものでした）大人数のグループで様々な議論をしながら、まだ答えを知らない（但し近々答えが公開される）構造予測の問題に取り組んでいました。その結果よい成績を取めることができたため、カリフォルニアの会議でプレゼンし、また責任著者として CASP 特集号の雑誌に論文を発表することができたのは、代え難い経験になりました。

4. グループリーダーとして

このように、刺激的な研究生生活を送ることができたのは幸運だったとの一語につきますが、逆に自身の将来については全く考えが及んでいませんでした。そもそもここまで書き進んできて、若手研究者の参考になる内容はほとんどないことに気づきますが、先のことを考えずその時々だけを過ごしていたというところは、特に見習ってほしくない点です。何となくもう少しここで研究していたという一心で、Wellcome Trust の Research Career Development Fellowship という一つだけに応募してたまたま採択されたからよかったものの、当時は今のような問題意識はありませんでした。実際、この Wellcome のフェローシップでもフェローの集まりなど、様々なメンタリングの活動を提供してくれていたのですが、ある会で、シニアなアドバイザーが、常にバックアッププランを持って、と言われていたことを思い出します。当時の私は、この言葉も全く素通りで、但し論文を出し続けていれば何とかなるだろうとは考えていました（これは、それなりに正しいと今も思っています）。

とにかく、2000 年 6 月から、何とか見習いの研究室といった形でグループを持つことができましたが、当初はまだポスドク時代と同じ大部屋にいて、その頃阪大から来られていた井上豪さん（現阪大教授）、企業から来られていた白井宏樹さん（現理研）と机を並べていたこともあります。もっと後になりますが、やはり阪大からケンブリッジに来られた松村浩由さん（現立命館大教授）と一緒に仕事をすることがありました。松村さんがその時のことを英国ケンブリッジ大学留学記という文章にされているので、興味がおありの方はインターネットで検索してみてください。上記の Charlotte は後に UK Research and Innovation の COVID-19 Response Director という重要な役割を果たし、Jiye も製薬業界で素晴らしい成果をあげています。グループを持った後自身の学生として指導した Younus Mokrab や Miguel Camargo などが、現在それぞれの分野で活躍しているのも嬉しい限りです。

自分のグループを持って何か新しいことはできないかと思っていたところ、隣の学科、Genetics の人達と知り合いました。ケンブリッジの遺伝学は、伝統的にショウジョウバエの研究者が集積しているところですが、そのうちの一人 Mike Ashburner は、ショウジョウバエの研究者と酵母や他のモデル生物の研究者が同じ遺伝子のことを言っているのに名前や付け方や機能の説明の仕方が全く違って話ができないという問題に 대응するために、標準的な用語などを整備して Gene Ontology を作った人です。その流れで当時、Gos Micklem (現ケンブリッジ大教授) をリクルートして、ショウジョウバエの統合データベースを作るプロジェクトを始めていました。私は Gos さんと知り合って、データベース開発の初期に関わることになりました。

このデータベース FlyMine の論文が出たのは 2006 年に私が日本に帰って医薬基盤研に着任した後ですが、創薬の研究所である基盤研でもこういった技術を何か活用できないかと考えていました。そこで注目した問題が医薬品の標的探索です。これは実は今でも大きな課題ですが、多くの候補遺伝子やパスウェイから可能性の高いものを絞り込む作業を支援するためのデータベースを開発するプロジェクトを始めました。ここに、Gos Micklem が元々ハエのデータ統合のために開発したツール InterMine を利用した訳です。TargetMine と名付けた創薬標的絞り込みのためのデータベースの開発を 2009 年に開始し、プロジェクトは現在に至るまで長く継続しており、Gos との付き合いも続いています。

Wellcome Trust の Research Career Development Fellowship の 4 年間の任期も終わりに近づき、例によってあまり深い考えのないまま、次のステップとなる Senior Fellowship に幾つか応募しました。この面接で採択されなければ、自分の職とポスドク、学生を失うだけではなく、(当時は期限付きのビザだったため) 家を追われ

イギリスから追い出されることになる、という状況を何度か経験しました。今、研究費の申請で不採択になったり、厳しい業績評価を受けたりすることはよくありますが、その度に当時に比べれば何と楽なのだろうと思います。実際、これらの面接はうまくいかなかったのですが、ケンブリッジの応用数学及び理論物理学という学科で新設された計算生物学のマスターコースの教育を担当する講師の職をたまたま得ることができました。

ここで、上述の Gos Micklem との連携や教育についての新たな経験を積むことができたのですが、いろいろなことを考えて 2 年後の 2006 年秋には日本に帰ることになりました。大阪、彩都の医薬基盤研究所（現在の医薬基盤・健康・栄養研究所、NIBIOHN）で職を得ることができたのは幸いだった一方、10 年以上過ごしたイギリスを離れて、一度も働いたことのない日本に戻ることはやはり不安がありました。その頃、ケンブリッジ近くの Hinxton で行われた会議に参加し、そこに来ている知り合いにそのような気持ちをぶつけていた時のことです。Janet Thornton（当時 UCL 教授、後の European Bioinformatics Institute 所長）から、「動くのは常にいいことだ」と言われました。この always good という表現は今でも強く印象に残っています。実際、医薬基盤研に移って、もしイギリスに残っていたら得られなかったであろう多くの経験をすることができました。

5. 大阪へ

彩都は大阪北部の山を切り開いてできた街です。先日、彩都の中でも特に眺望のよい大塚製薬の真新しい研究センター（2022 年 8 月開設）を訪問する機会を得ました。会社の紹介パネルの中には子会社である Astex 社の説明もあり、今年は大塚が Astex を買収して 10 年の記念の年だという話を聞きました。Astex は、1999 年に Tom Blundell らがケンブリッジで設立した創薬ベンチャーで、現在に至るまで Astex—大塚間で密な交流が行われているとのこと。ここまで読んでこられた方には、私、大塚製薬の方々、Tom Blundell の間のサブネットワークが、今回の訪問のきっかけの一つになっていることを容易に想像してもらえそうです。

話は遡って、国の研究開発法人である基盤研の開所は 2005 年で、私が 2006 年 10 月に着任した時には、たった 1 人で実験室仕様の部屋 1 つに幾つか机を置いたところから出発しました。数ヶ月後に研究員として Shandar Ahmad（現 Jawaharlal Nehru University 教授）が着任し、2007 年 4 月からは学生を含めて数名の研究室がスタートしました。徐々に人も増えてきて、当初の 1 階の部屋から 2 階に移動、それから新築のプレハブ棟の 2 階に 2 度目の引越し、そして 2019 年には AI 健康・医薬研究センター（ArCHER）が設立されて、2023 年 3 月には健都（JR 岸辺駅付近で開発が進んでいる健康・医療都市）への 3 度目の引越しとなります。

当初は小さなグループで、所で唯一のドライ研究を細々と行っていました。Chen Yi-An（現在も NIBIOHN）と Lokesh Tripathi（現理研）による TargetMine や、村上洋一さん（現東京情報大）によるタンパク質間相互作用予測手法の開発など、比較的自由に研究を続けさせてもらっていたのは幸いでした。そんな中で、石井健先生（現東大医科研教授）が着任されて、大規模なトランスクリプトームのデータベースを構築するプロジェクトが計画されていました。当時の山西弘一理事長（現微研財団理事長）から、（プロジェクトに参画して解析が）できるかと言われたとき、実はマイクロアレイの解析は全く経験がなかったのですが、まあ何とかなるだろうと思って二つ返事で、できますと答えました。そのお蔭で石井先生との共同研究が始まり、研究費の規模が大きくなって、より多くの研究員を採用できるようになりました。

もう一つのきっかけは、上述のプレハブ 2 階の我々の居室の隣の会議室に、新設の創薬支援戦略室（後の AMED 創薬支援戦略部）の人達が入ってきたことです。ここには、製薬企業出身のコーディネーターの方が沢山在籍しており、その中の 1 人の中西理さんから、研究の話を知りたいという連絡をもらってお会いすることになりました。中西さんに興味を持って頂いて繰り返しお話をする機会を得たことは、以降の私の研究の方向性を決める重要なきっかけになりました。後に AMED の創薬支援インフォマティクス推進事業で統括代表を務めることになり（2015-2019 年度）、また全く経験のなかった薬物動態の研究を行うことになったのも大きな変化ですが、これら全ては中西さんからのサポート無しにはなし得なかったことです。



2019 年 10 月に大阪大学蛋白質研究所に着任しました。クロスアポイントメントで NIBIOHN での仕事を続け、上述の ArCHER の健都移転も果たしましたが、現在は大部分のエフォートは大学での教育に向けています。タンパク質研究からキャリアをスタートしてタンパク質研究に戻ってくる、これも何かの縁かと感じます。蛋白研では、インドネシア、タイ、ナイジェリアなど様々な国から来た留学生と過ごす毎日になっています。ところで、日本に戻る際の幾つかの予想のうち、完全に外れたものが一つあります。それは、日本では日常的に英語を使うことはもうないだろう、というものでした。必ずしも意図的な選択ではなく、当初の研究室メンバーの大半がたまたま外国人だったということが事の発端ですが、現在では多様性の維持はグループ運営において最も重要なことだと強く感じています。これは国籍や性別だけに関わる訳ではなく、現在の日本において、多様性の増加は、“常に”よい方向に向かうはずだと主張したいと思います。

6. 最後に

人との繋がりを中心に据えてキャリアパスを描こうとする場合、登場人物はどうしても選択的にならざるを得ません。現在進行形の人的ネットワークではなく、そこに至るまでの過去に重点を置いていること以外は、人物の説明の有無など記述の一貫性のなさは、執筆時間の制約のみによるもので他意はありません。最善は尽くしたつもりですが、事実誤認や特定の人物について不快感を与える表現があったならば、それは全て筆者の責任であり、深くお詫び申し上げます。ここに名前を上げさせてもらった方々、また名前を上げなかった多くの人のお陰で今の私があることを改めて感じ、感謝の念を禁じ得ません。最後に、このような機会を与えてくれた CBI 若手の会コラム担当の皆さんにお礼申し上げます。



CBI 若手の会コラム担当通信

今回は大阪大学蛋白質研究所の水口賢司先生に「私のキャリアパス～生物物理、構造生物から創薬・健康研究への漂流～」のタイトルで寄稿して頂きました。多様性を受け入れる環境や人との繋がり大切さを考えさせられる、大変興味深い記事となっています。

読者の皆さまにおかれましては、是非新しい企画や感想などお寄せ下さい。また、一緒に企画して下さる仲間も募集中です (URL: <https://wakate.cbi-society.info/wakate/contact/>)。これからも読者のみなさまのご協力頂きながら、楽しく役に立つ企画を目指して参ります。



次号は 2023 年 12 月発行の第 4 号にて「若手の会キャリア第 7 回」を掲載予定です。



若手の会コラム担当

- 熊澤 啓子 (帝人ファーマ株式会社)
- 渡邊 博文 (株式会社ウィズメーティス)
- 高橋 一敏 (味の株式会社)
- 渡邊 怜子 (医薬基盤健康栄養研究所)
- 朴鐘 旭 (医薬基盤健康栄養研究所)

講演会 報告・予告

第 444 回 CBI 学会 講演会

「創薬業界の多様なキャリアパス

～ Wet 研究から Dry 研究にキャリアチェンジした方に焦点を当てて～

日時：2023 年 5 月 12 日（金）13:00 – 17:30

会場：オンライン配信（Zoom ウェビナー使用）

世話人：大川和史（旭化成ファーマ株式会社）、高橋 一敏（味の素株式会社）、宮野奈津美（帝人ファーマ株式会社）

プログラム：

- (1) 13:00 - 13:05 はじめに
- (2) 13:05 - 13:40 「組織学解析からシングルセル解析への転身」
長谷川 久美（協和キリン株式会社）
- (3) 13:40 - 14:15 「より良い創薬研究のための IT ツール活用～ウェット研究者
+ スクリーニング学 + IT ツール～」
下田 嵩央（旭化成ファーマ株式会社）
- (4) 14:15 - 14:50 「CBI 学会を知らなかった私が、SQL を書いて機械学習を始めるまで」
高梨 憲幸（第一三共株式会社）
- (5) 15:00 - 15:35 「私の歩むキャリアパス：10 年後を見据えたドライ研究への挑戦」
宮野 奈津美（帝人ファーマ株式会社）
- (6) 15:35 - 16:10 「メドケムから CADD へ～次世代型メディシナルケミストを目指して～」
新井 浩一郎（旭化成ファーマ株式会社）
- (7) 16:10 - 16:45 「人生一周目のキャリア形成」
富田 篤弘（Preferred Networks, Inc.）
- (8) 16:45 - 17:20 パネルディスカッション
- (9) 17:20 - 17:30 まとめ

開催報告：

2023 年 5 月 12 日にオンライン開催した第 444 回 CBI 学会講演会について報告する。「創薬業界の多様なキャリアパス～ Wet 研究から Dry 研究にキャリアチェンジした方に焦点を当てて～」と題し同分野で活躍されている 6 名の先生方にご講演頂いた。

最初の講師として長谷川 久美先生（協和キリン株式会社）から「組織学解析からシングルセル解析への転身」というタイトルにてご講演いただき、ウェット研究者からドライ研究者にチェンジするに至った背景や、キャリアチェンジ前後での見え方の違い等について講演頂いた。新人にやさしい解析環境がすでに社内に構築されていたこともキャリアチェンジを容易にするためのポイントの一つになるということでした。

下田 嵩央先生（旭化成ファーマ株式会社）からは「より良い創薬研究のための IT ツール活用～ウェット研究者 + スクリーニング学 + IT ツール～」というタイトルで、wet 研究者の立場から如何に IT ツールを使いこなして研究を加速化するかについて説明いただいた。特に KNIME のような GUI によるワークフロー型データ分析プラットフォームは、Python のような一般的なプログラム言語に比べ、習得時間が少なく、wet 研究者との親和性が高いとのことでした。

高梨 憲幸先生（第一三共株式会社）からは、「CBI 学会を知らなかった私が、SQL を書いて機械学習を始めるまで」というタイトルで、ご自身のウェットからドライに移った後の苦労話から、第一三共株式会社の循環型 Dx 人材戦

略の現状に関してご説明をいただいた。創薬化学というものが、IT を含むものとなり、メディシナルケミストのデジタルフォーメーションに対して、会社としてどのように取り組むべきかを考えさせるような内容でした。

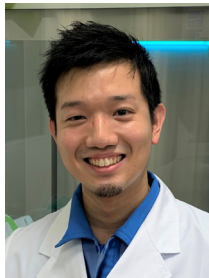
宮野 奈津美先生 (帝人ファーマ株式会社) からは、「私の歩むキャリアパス：10 年後を見据えたドライ研究への挑戦」というタイトルで、ウェット研究者からドライ研究者にチェンジするに至った背景や、キャリアチェンジ後に感じたギャップ等についてお話いただきました。ドライ研究者として求められている能力は多岐に渡るために技術取得は長い道のりであるものの、キャリアチェンジのメリットとして、ウェット・ドライ双方の視点を持つことでより柔軟な解析が可能となるとのことでした。

新井 浩一郎 先生 (旭化成ファーマ株式会社) からは「メドケムから CADD へ ～次世代型メディシナルケミストを目指して～」というタイトルで、自身の考える今後のメドケムのあり方についてお話いただきました。いろいろなモダリティの経験から、デザイン能力の重要性とそれを高めていくために、IT や ML/AI などの Dry に関する技術は今後必須となるだろうとのことでした。

最後に、富田 篤弘先生 (株式会社 Preferred Networks) からは、「人生一周目のキャリア形成」というタイトルでご講演頂きました。現在新しい道に挑戦しようか悩んでいる方や、将来新しい道挑戦する方の参考になればというメッセージの通り、新しいことへの挑戦とそのための勉強の大切さを、実体験を交えてお話し頂きました。

当日の参加者は 333 名であり、講演会は大盛況のうちに終了となりました。ご講演くださった先生方と、ご支援、サポートをくださった関係者の皆様に、改めて御礼を申し上げます。

(世話人一同)



下田 高央 先生



高梨 憲幸 先生



新井 浩一郎 先生



富田 篤弘 先生

第 445 回 CBI 学会 講演会

「創薬ベンチャーエコシステムの現状とそこから見える創薬の未来像」

日時：2023 年 5 月 26 日 (金) 13:00 – 17:30

会場：オンライン配信 (Zoom ウェビナー使用)

世話人：木下 誉富 (大阪公立大学)、福澤 薫 (大阪大学)、植松 直也 (大塚製薬株式会社)

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 - 13:40 「新しい研究開発の場としてのスタートアップ」
榎田 俊一 (株式会社 イクスフォレスト セラピューティクス)
- (3) 13:45 - 14:20 「大学だからできるアカデミア創薬の強みや弱みと事業化を支える人」
松本 邦夫 (金沢大学 がん進展制御研究所)
- (4) 14:25 - 15:00 「基礎研究から創薬事業へのトランスフォーメーション」
澤 匡明 (カルナバイオサイエンス株式会社)

- (5) 15:10 - 15:45 「大学における医療技術実用化支援の組織と取り組み」
名井 陽 (大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部未来医療センター)
- (6) 15:50 - 16:10 「創薬ベンチャーエコシステム強化事業」
内田 隆 (AMED 実用化推進部)
- (7) 16:10 - 16:30 「創薬ベンチャーの VC 主導形創業モデルについて」
稲葉 太郎 (レミジェス・ベンチャーズ株式会社)
- (8) 16:30 - 17:30 パネルディスカッション
「持続的で発展的なイノベーションを生むための創薬ベンチャーエコシステムとは？
あるべき姿とそれを完成させるための打ち手」

開催報告：

本講演会は「創薬ベンチャーエコシステムの現状とそこから見える創薬の未来像」と題し、創薬ベンチャーエコシステムの第一線でご活躍されている6名の先生方にご登壇いただきました。持続的で発展的な創薬エコシステム醸成のための打ち手について、創薬ベンチャー起業側の立場と、創薬エコシステムを支援する側の立場の双方から、多くのご提言を頂きました。

櫻田 俊一先生には、イクスフォレストセラピューティクス社の立ち上げ時の苦労や喜びを振り返っていただきながら、アカデミア在籍時に仲間とはじめた技術開発が複数の大手製薬企業とのパートナーリング契約に至るまでの成長の過程をお話いただきました。

松本 邦夫先生には、大手医薬メーカーでは開発リスクが懸念され着手されていなかった HGF 医薬の臨床開発をご紹介いただき、創薬ベンチャー企業にしかできない難治性疾患に苦しむ患者さんへの貢献という使命についてお話し頂きました。

澤 匡明先生には、大手製薬企業からスピナウトし、わずか数名から始めた創薬基礎研究が複数の創薬パイプラインを生みだし上場企業へとトランスフォーメーションを遂げたカルナバイオサイエンス株式会社のビジョンをお話いただきました。

名井 陽先生には、大阪大学における医療技術実用化支援の仕組みや成功事例をお話いただきながら、これら創薬バリューチェーン全体の支援プログラムが他のアカデミアやベンチャー企業に対しても提供されていることをご紹介いただきました。



櫻田 俊一先生



松本 邦夫 先生



澤 匡明 先生



名井 陽 先生



内田 隆 先生



稲葉 太郎 先生

内田 隆先生には、創薬ベンチャーエコシステム強化事業の内容と将来展望を語って頂きました。創薬における開発資金の供給源不足を解消するための仕組みを通して、開発段階にあるシーズがいち早く実用化へつながる打ち手となることを期待されていました。

稲葉 太郎先生には、ベンチャーキャピタルが自ら起業を行う VC 主導型企業モデルの強みをお話しいただきました。創薬シーズの発掘から技術検証、知財化、臨床へのトランスレーションまでを加速化するために同社が運営する RDiscovery というインキュベーターの運用についてご紹介頂きました。

それぞれの先生方のご講演の後にパネルディスカッションの時間を設け、持続的で発展的な「創薬ベンチャーエコシステム」成長のために、それぞれのお立場から意見交換をしていただきました。資金調達や事業支援策のほか、人材育成と人材の流動性についての課題に注目が集まり、それを解決するための打ち手として、大学や大手製薬企業の果たす役割に大きな期待が寄せられました。

本講演会はオンライン開催で、約 260 名の方にご参加いただきました。お忙しい中、本講演会におけるご講演をご快諾いただきました講師の先生方、本講演会開催をサポートしていただいた CBI 学会関係者の皆様とご参加いただいた皆様に深く感謝申し上げます。

(世話人一同)

第 446 回 CBI 学会 講演会

「In vitro-in vivo extrapolation (IVIVE) の成功への鍵： best な in vitro 実験系・評価法の確立へ向けて」

日時： 2023 年 6 月 14 日 (水) 13:00 - 17:50

場所： オンライン配信 (Zoom ウェビナー使用)

世話人： 杉山雄一 (城西国際大学イノベーションベース)、前田和哉 (北里大学薬学部)

プログラム

- (1) 13:00 - 13:10 はじめに
前田 和哉 (北里大学薬学部)
- (2) 13:10 - 13:50 「ヒト/動物消化管 crypt 由来分化細胞を用いた消化管吸収・消化器毒性の予測
～今、できること、できないこと～」
前田 和哉 (北里大学薬学部)
- (3) 13:50 - 14:30 「肝クリアランスの予測：発現系、肝細胞、オルガネラ分画を用いた in vitro 実験結果より
予測する (RAF, REF による予測法も含む)」
杉山 雄一 (城西国際大学イノベーションベース)
- (4) 14:30 - 15:10 「ヒト初代近位尿管上皮細胞を用いた薬物の腎動態、腎毒性の評価 ～期待と課題～」
石黒 直樹 (日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社)
- (5) 15:30 - 16:10 「異体質性肝障害リスク予測精度の改善を目指した in vitro 細胞培養法・評価法の最適化」
伊藤 晃成 (千葉大学大学院薬学研究院)
- (6) 16:10 - 16:50 「テルミサルタンの非線形体内動態には TMDD が関わっているのか？」
土谷 聡耀 (上海科技大学)
- (7) 16:50 - 17:50 総合討論



開催報告：

創薬において、新薬開発が臨床試験のステージに移る際には必ず、前臨床段階で得られた動物実験や *in vitro* 実験の結果に基づいて、ヒト体内動態や薬効 / 毒性発現プロファイルを予測した上で、*first-in-human* の投与となるヒト臨床試験での適切な投与設計を提案する必要がある。そのため、これまでに数多くの *in vitro-in vivo* extrapolation (IVIVE) に関する研究が報告されてきており、飛躍的に体内動態の予測性は向上してきた。しかしながら一方で、*in vivo* での事象を全てにおいて再現可能な *in vitro* 試験系は存在せず、各実験系の長所・短所を捉えたうえで適材適所に用いる必要があること、実験系の限界を理解した上で、時には実験結果を補正するなどして予測性を向上させる必要性があることも分かってきている。

本講演会では、現時点で *in vitro* 実験系ができること、できないことを整理し、薬物動態・薬効 / 副作用の予測を行うにあたって、どの様な課題を克服する必要があるのかについて考えることを目的とした。当日は、オンライン形式での開催ではあったが、297 名の産学の研究者の方にご参集いただくことができ、様々な立場の研究者より多彩な議論が展開された。

北里大学の前田からは、消化管吸収の *in vitro* 予測系が、実際の消化管とはトランスポーター・代謝酵素の遺伝子発現プロファイルが異なることが知られながらも未だにヒト大腸がん不死化細胞である Caco-2 細胞に依存している現状を打開するために、ヒト crypt 由来小腸幹細胞を継代培養し、それを必要な時に播種・分化させることで透過性評価に用いる実験系の紹介があった。Caco-2 細胞よりも代謝酵素・トランスポーター等の発現量がより維持されており、そのため Caco-2 細胞ではできないような CYP3A 基質薬物のヒト消化管代謝回避率 (Fg) の予測や、PXR を介した CYP3A 転写誘導の予測が可能であることが示された。さらに本実験系の特長である遺伝子発現の部位差が維持可能であることが紹介された。また、薬剤誘導性消化器毒性の予測系としても有用であることが分子標的治療薬の下痢や嘔吐リスクの評価をモデルケースとして紹介された。

次に、城西国際大学の杉山先生からは、*in vitro* 実験における肝クリアランスの予測の際に、近年目覚ましく解明が進んだトランスポーターを介した輸送が与える影響について、これまで展開されてきた一連の理論である extended clearance concept に関して実例と共に総括していただいた。また、薬物トランスポーターの IVIVE を行う際にキーとなる、分子種ごとの膜透過全体に占める相対的な寄与率を求める方法論として RAF (relative activity factor), REF (relative expression factor) 法についてその原理と適用事例を解説いただいた。特に興味深いのが、RAF, REF は理論としては正しいにもかかわらず、胆汁排泄の排出トランスポーターの予測に適用した際に生じるずれが説明できないことをご紹介いただき、他にも考慮すべき実験系間の分子当たりの活性の差異等がありうるということが議論された。

次に、腎クリアランス予測の観点から、日本ベーリンガーインゲルハイム (株) の石黒直樹先生からは、既存の実験系では有機アニオンの取り込みトランスポーターの遺伝子発現が極度に低下することにより評価ができないとされていた RPTEC (ヒト初代培養近位尿管上皮細胞) の培養法を改良したとする報告があった。本研究は、日機装 (株) および金沢大学との共同で進められており、RPTEC を 3D 培養することによって OAT1 の発現量が格段に上昇することを初めて見出したものである。それと同時に、数多くの取り込み・排出トランスポーターおよび代謝酵素の発現量も大半の分子種については、ヒト腎臓と遜色ない程度の発現が維持できていることを報告され、腎臓における薬物の動態解析に有用であることが期待される結果を示された。さらにこの性質を活かして、トランスポーターによって濃縮的に腎細胞に蓄積することによって腎毒性を引き起こす化合物として、cisplatin, tenofovir の事例を紹介され、腎毒性評価にも利用可能であることが紹介された。本実験系は、現時点で適した *in vitro* 実験系がないと思われる腎クリアランスの予測が *in vitro* 実験でできるようになる期待感を持たせるものであると考えられる。

千葉大学大学院薬学研究院の伊藤晃成先生からは、多様な機序で誘発されると考えられる薬剤誘導性肝障害の *in vitro* 評価系として、ヒト肝細胞を用いた胆汁酸の排泄阻害実験系およびミトコンドリア毒性評価系に関する現状と課題についてお話しいただいた。一般的に毒性発現を *in vitro* 実験系で再現するためには、様々な *in vivo* との

状況の違いを乗り越えていく必要がある。例えば、in vivo では肝細胞は多数の胆汁酸成分にさらされており、これらの存在比を再現した medium を用いて実験を行うことで、肝毒性の再現性を高めることに成功している。また、in vitro 培養細胞は、in vivo とは異なり酸素濃度が極めて低い状況にさらされている。そのため、細胞内の糖代謝などエネルギー代謝系が in vivo とは異なる状況にあり、毒性評価の障害となっている。そこで、底面から酸素供給が可能な酸素透過プレートを実験に用いることによって、肝細胞に十分な酸素を供給し、in vivo と同様な酸素環境下での実験に成功している。さらに、ヒト凍結肝細胞では、細胞取得時のばらつきや個人差等があり、結果にばらつきが生じやすいが、その克服のためにヒト肝臓キメラマウス由来肝細胞を用いることで、均質なデータを得ることに成功している。これらの工夫から、より in vivo に近い環境下での in vitro 肝障害アッセイ系の確立が期待される結果を紹介いただいた。

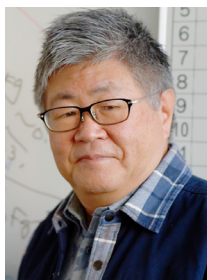
最後に、上海科技大学の土谷聡耀先生からは、臨床投与量の範囲内で薬物動態に非線形性が確認されているテルミサルタンの非線形性の原因として、新たに target-mediated drug disposition (TMDD) の考え方を生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルに導入することで、合理的な説明が可能になる事例を紹介いただいた。TMDD は、これまで高分子薬物における標的依存的な薬物分布の説明にしか用いられてこなかった概念であるが、近年、低分子薬物においても同様の概念を導入しないと薬物の分布が説明できない事例が報告されるようになってきている。テルミサルタンについても、当初は、肝取り込みトランスポーター OATP1B3 や代謝酵素 UGT1A3 の飽和のみに焦点が当てられてきたが、TMDD も加味した複雑な PBPK モデルを構築して再解析を実施した。また、その過程でモデルの複雑性が高い関係で、従来法では臨床データに合致するモデルパラメータの設定が困難であったが、Cluster Gauss-Newton 法 (CGNM) を導入することで、臨床データを説明可能なモデルパラメータ候補を比較的網羅的に探索し、恣意性のないモデル構築を行うことで本研究を成功に導いていた。こういった情報の知の活用により、生理的な状況に近い複雑な PBPK モデルを解くことができるようになったことで、更なるモデリング&シミュレーション研究の深化が期待される。

以上、in vitro 実験系そのものの改善から in vitro データを活かした PBPK モデルの構築まで、IVIVE にまつわるあらゆるステージの最先端の研究について一通り拝聴することができた。IVIVE の考え方自身は、かなり旧来より提案されてはいたが、予測精度が上がってくるにつれて、旧来の仮定を維持できなくなり更なる問題が発生しているのが現状である。今後もこれらの問題は継続的な課題となることが予想され、また機会をあらためて IVIVE について議論できればと考えている。

(前田 和哉 北里大学薬学部)



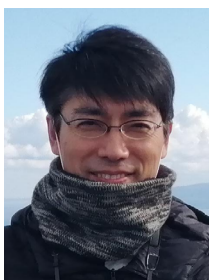
前田 和哉 先生



杉山 雄一 先生



石黒 直樹 先生



伊藤 晃成 先生



土谷 聡耀 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 449 回 CBI 学会講演会

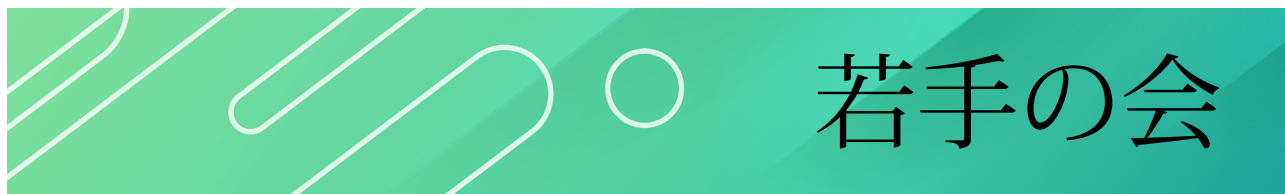
「次世代ペプチド・抗体創薬のブレイクスルー・テクノロジー

～未開の創薬標的への到達～」

日程：2023 年 12 月 5 日（火）13：00 – 17：35

場所：オンライン配信（Zoom ウェビナー使用）

世話人：村崎 広太（田辺三菱製薬株式会社）、奥田 歩（興和株式会社）、佐藤 太郎（杏林製薬株式会社）、
大原 康徳（日本たばこ産業株式会社）、高橋 瑞稀（第一三共 RD ノバーレ株式会社）、大槻 幸恵
（大鵬薬品工業株式会社）、狩野 敦（株式会社モルシス）



第 7 回 CBI 若手の会講演会報告

日時：2022 年 12 月 23 日（金）13:15-18:00

場所：Zoom によるオンライン開催

プログラム：

- (1) 13:15-13:25 開会挨拶
- (2) 13:25-13:40 CBI Journal の紹介
- (3) 13:40-14:20 ご講演 1 安尾信明先生（東京工業大学大学院物質・情報卓越研究院）
「画像認識を用いた抗 SARS-CoV-2 メインプロテアーゼ化合物探索」
- (4) 14:30-15:10 ご講演 2 小野聡先生（田辺三菱製薬株式会社）
「Cyclosporin A: conquering conformational complexity and chameleonicity」
- (5) 15:20-16:00 ご講演 3 杉田昌岳先生（東京工業大学大学院情報理工学院）
「分子動力学シミュレーションに基づいた環状ペプチドの膜透過性予測技術の開発と応用」
- (6) 16:10-16:50 ご講演 4 若狭瑞帆先生（大塚製薬株式会社）
「ゼブラフィッシュを用いた痙攣様行動評価への深層学習の適用」
- (7) 17:00-17:40 中田柊也先生（神戸大学大学院システム情報学研究科）
「End-to-end protein-ligand complex structure generation with diffusion-based generative models」
- (8) 17:40- 閉会の挨拶

開催報告：

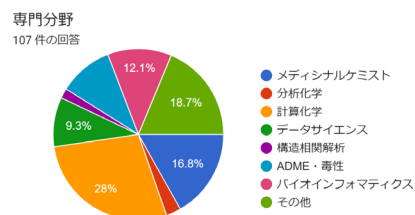
12 月 23 日に「第 7 回 若手の会講演会」を、Zoom によるオンラインで開催いたしました。昨年開催された CBI 学会 2022 年大会で口頭発表賞・ポスター賞を受賞された 18 名のうち、5 名の方：安尾信明さん（東京工業大学大学院）、小野聡さん（小野薬品工業株式会社）、杉田昌岳さん（東京工業大学大学院）、若狭瑞帆さん（大塚製薬株式会社）、中田柊也さん（神戸大学大学院）に講演いただきました。これまでの講演会と同様、講演者の方々には講演の最初に自己紹介の時間を作っていただき、「研究者の顔が見える」講演会となることを心掛けました。

安尾さんからはリガンドと標的タンパク質のドッキング構造から活性を予測するための Visual Inspection Network の活用について、小野さんからは環状化合物である Cyclosporin A が外部環境によって変化する構造を表現する力場の選択について、杉田さんからは環状ペプチドが膜を透過する際の挙動のシミュレーションと透過性の予測について、若狭さんからは Deep learning を用いて薬物投与におけるゼブラフィッシュの運動変化を観測する研究について、中田さんからは、diffusion-based generative model を用いて受容体とリガンドの結合構造を生成する機械学習モデルについて、お話しいただきました。

質疑応答はチャット機能と挙手制を併用して実施しましたが、オンライン開催に対する抵抗感が薄れてきたこともあり、全ての講演で質問時間を超えるほどの質問があり、活発な議論が実施されました。最終的に 108 名の登録者、当日は多い時間で 80 名を超える参加者となりました。ご講演いただいた先生方、御助力いただいた皆様方に、この場をお借りして深く御礼申し上げます。

講演会の最初には、CBI 若手の会の池田和由さん（理研、慶應義塾大学）より CBI Journal の紹介があり、新しいカテゴリが発足したことと積極的な投稿を呼びかけるアナウンスがありました。また、最後には渡邊博文さん（株式会社ウィズメーティス）より来年の CBI 学会大会と CBI 学会誌の企画の報告がありました。

（江崎 剛史（滋賀大学））



図：第 7 回講演会の登録者の専門分野のアンケート結果

第 8 回 CBI 若手の会講演会報告

日時：2023 年 2 月 21 日（火）13:30-16:30

場所：Zoom によるオンライン開催

プログラム：

- (1) 13:30-13:40 開会挨拶
- (2) 13:40-13:50 CBIJ について
- (3) 13:50-14:25 ご講演 1 井上聡太先生（京都大学）
「Estimation of Interaction Mechanism in Compound Protein Interaction Prediction
Using Interpretable Deep Learning」
- (4) 14:25-15:00 ご講演 2 津村享佑先生（富士フィルム）
「AI-AAM. Downsizing and scaffold hopping from a peptide to small-molecule inhibitors」
- (5) 15:10-15:45 ご講演 3 松本大夢先生（九州大学）
「Development of protein-ligand binding affinity evaluation method by combining classical MD
and FMO calculations」
- (6) 15:45-16:20 ご講演 4 宮川柊兵先生（星薬科大学）
「Dynamical interaction analysis of Remdesivir with SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase
by MD and FMO calculations」
- (7) 16:20- 閉会挨拶

開催報告：

2 月 21 日に「第 8 回 若手の会講演会」を Zoom を用いてオンラインで開催いたしました。

昨年度開催された CBI 学会 2022 年大会でポスター賞・口頭発表賞を受賞された 18 名のうち、4 名の先生方：井上聡太さん（京都大学）、津村享佑さん（富士フィルム株式会社）、松本大夢さん（九州大学）、宮川柊兵さん（星薬科大学）にご講演いただきました。これまでの講演会と同様、講演者の方々には発表の最初に自己紹介の時間を作っていただき、「研究者の顔が見える」講演会となるよう企画しました。

井上さんからはタンパク質と化合物の配列から阻害性予測を行うと同時に Integrated Gradient を用いた予測結果の解釈について、津村さんからは化合物デザイン手法である AI-Amino Acid Mapping を用いた環状ペプチドから PD-L1 への高い結合効率を持つ低分子化合物の推定について、松本さんからは Fragment Molecular Orbital (FMO) Method を用いたリガンドの結合エネルギーから算出した 3 種類のタンパク質との親和性について、宮川さんからは FMO を用いた抗ウイルス薬 Remdesivir が SARS-Cov19 virus の RNA polymerase に作用するメカニズムの探索について、お話しいただきました。

質疑応答はチャット機能を活用して実施しましたが、オンライン開催に対する抵抗感が薄れてきたこともあり、いずれの発表でも質問時間を超えるほど活発な議論が実施されました。最終的に 50 名という多くの参加者の中、ご講演いただいた先生方、御助力いただいた皆様方に、この場をお借りして深く御礼申し上げます。

講演会の最後に、CBI 若手の会の渡邊博文さん（株式会社ウィズメーティス）より、本年の CBI 学会大会の参加登録、そして発表演題登録についてのアナウンス、そして若手の会が企画している CBI 学会誌の企画の報告がありました。

CBI 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。

（江崎 剛史（滋賀大学））

委員会開催報告

創薬研究会運営委員会

第 59 回創薬研究会運営委員会

日時：2023 年 4 月 28 日 (金) 10:00 - 12:00

場所：Zoom ミーティングによる遠隔会議

第 60 回創薬研究会運営委員会

日時：2023 年 7 月 20 日 (木) 10:00 - 12:00

場所：Zoom ミーティングによる遠隔会議

関西部会運営委員会

日時：2023 年 8 月 2 日 (木) 10:00 - 12:10

場所：Zoom ミーティングによる遠隔会議

執行部会

第 92 回執行部会

日時：2023 年 5 月 24 日 (木) 18:00 - 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)
Zoom 会議

第 93 回執行部会

日時：2023 年 6 月 28 日 (木) 18:00 - 19:00

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)
Zoom 会議

第 94 回執行部会

日時：2023 年 7 月 25 日 (火) 18:00 - 18:45

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)
Zoom 会議

CBI 研究機構

第 27 回運営会議

日時：2023 年 5 月 22 日 (月) 8:00 - 9:25

場所：Zoom ミーティングによる遠隔会議

第 28 回運営会議

日時：2023 年 6 月 19 日 (月) 8:00 - 8:40
場所：Zoom ミーティングによる遠隔会議

第 29 回運営会議

日時：2023 年 7 月 18 日 (火) 8:00 - 8:30
場所：Zoom ミーティングによる遠隔会議

2023 年大会プログラム委員会

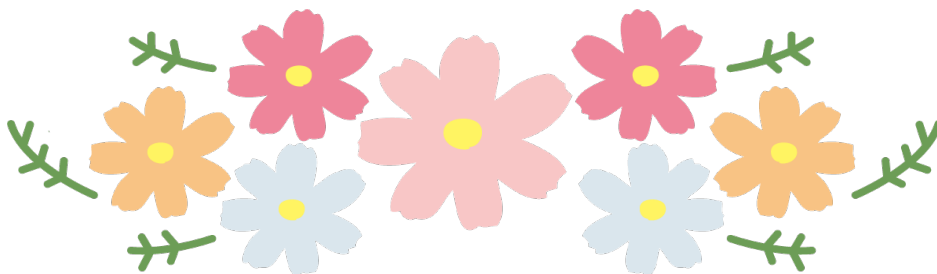
第 3 回 2023 年大会プログラム委員会

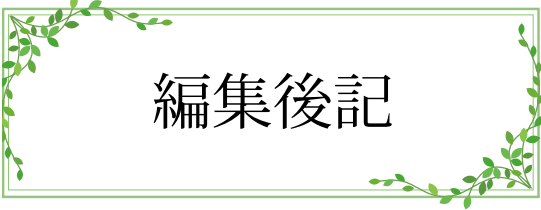
日時：2023 年 7 月 14 日 (金) 10:00 - 11:30
場所：Zoom ミーティングによる遠隔会議

2023 年大会実行委員会

第 5 回 2023 年大会実行委員会

日時：2023 年 7 月 5 日 (水) 14:00 - 15:00
場所：Zoom ミーティングによる遠隔会議





編集後記

お暑うございます。昨日の新聞では、中央教育審議会が、教員の働き方改革として、生成 AI の校務への活用推進を提言したことが伝えられました。教員の労働環境の改善へ向かうのでしょうか。

さて、本年（第 11 卷）第 3 号の巻頭言「ライフサイエンス分野における ChatGPT のような基盤モデルへの期待」は、CBI 学会 2016 年大会の実行委員長を務められ、現在 CBI Journal の編集委員長としてご活躍の本間先生に執筆頂きました。ChatGPT に関するお考えの一端が披露されています。

ホットトピックスでは、論文「Structural mechanism of a drug-binding process involving a large conformational change of the protein target」が、李先生により「連結シミュレーション」による分子標的薬「イマチニブ」のタンパク質結合経路の予測」と題して紹介されています。

著者が紹介する CBIJ 掲載論文では、Calculation report として掲載された「Application of Model Core Potentials to Zn- and Mg-containing Metalloproteins in the Fragment Molecular Orbital Method」を加藤先生により紹介して頂きました。Zn イオンと Mg イオンを含む金属タンパク質についての FMO 計算結果です。

CBI 研究機構便りでは、次世代モダリティ研究所 所長坂田先生よる第 6 回次世代モダリティセミナーの報告です。オンライン配信登録者数が 462 社 920 人と多くの企業が参加されました。

若手の会コラムでは、「私のキャリアパス紹介」～生物物理、構造生物から創薬・健康研究への漂流～と題する水口先生の経験が紹介されています。将来に向けて無限の可能性を持った若手の方々にとって、貴重なお話です。

本号も、寄稿頂きました皆様を始め、多くの方々のご協力により発刊できました。ここに御礼申し上げます。(T. M.)

CBI 学会誌 第 11 卷 第 3 号

2023 年 9 月 1 日発刊

CBI 学会誌編集委員会：

水間 俊、高岡 雄司、江崎 剛史、熊澤 啓子、高橋 一敏、
朴 鐘旭、渡邊 博文、渡邊 怜子

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

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。

