

情報計算化学生物学会誌

CBI 学会誌



第 4 卷第 3 号

2016 年 8 月 31 日発行

目次

(1) CBI 学会 2016 年大会フォーカストセッション紹介	1
(2) 総説「計算毒性学コンペティションにおける定量的構造毒性相関モデルの構築と評価」 植沢 芳広（明治薬科大学臨床薬剤学研究室）	4
(3) CBI ジャーナル便り (6)	8
(4) 講演会報告	10
(5) 委員会報告	17

CBI 学会 2016 年大会



Chem-Bio Informatics Society(CBI) Annual Meeting 2016

日時：2016 年 10 月 25 日(火) - 27 日(木)

会場：タワーホール船堀 (東京都江戸川区船堀 4-1-1)

テーマ：*in silico* 創薬の将来 - 生体分子シミュレーション、構造生物学、ビッグデータの連携からアカデミア創薬へ
オーガナイザー：大会長 後藤 俊男 (理化学研究所)、大会実行委員長 本間 光貴 (理化学研究所)

大会ホームページ：<http://cbi-society.org/taikai/taikai16/index.html>

フォーカストセッションのご紹介

一昨年昨年に引き続き、CBI 学会 2016 年大会でも 16 のフォーカストセッションが開催されます。

本号では、大会中に開催されるフォーカストセッションの詳細をご紹介します。

多くの方のご参加をお待ちしております。

計算毒性学の基本 (多変量解析 / パターン認識と人工知能)

計算毒性学で展開される基本技術や理論は通常の薬理活性と大きく異なり、化学多変量解析 / パターン認識 (ケモメトリックス)、および人工知能 (ルールベース) である。計算毒性学を理解し、討論するためには計算毒性学の両輪となる前記二つの技術を理解することが必要となる。本フォーカストセッションではこれらの基本技術に関する基本と最新の展開についての講演、および OECD が開発 / 展開し、計算毒性学の基本ツールとして使える OECD QSAR Toolbox について紹介いただく。

モデレーター：植沢 芳広 (明治薬科大学)、湯田 浩太郎 ((株) インシリコデータ)

口頭発表 (インシリコ創薬)

スマートヘルスケア関連ビジネスと腸内細菌のインフォマティクス

日本再興戦略 2016(素案) には、<健康・予防サービスの成長余力は極めて大きい。ウェアラブル端末の普及、健康・予防サービスに対する個人の嗜好の高まりや多様化等を背景に、サービス需要は今後飛躍的に増大していくものと考えられる。>と記載されている。実際に、ウェアラブル端末で体温、血圧から血糖値等の測定も可能となっており、個人で健康関連情報の収集・解析が可能となりつつある。

本 FS では、腸内細菌の解析も含めうんこから体調・体質を評価・分析するサイトを運営されている<ウンログ>、並びに睡眠時間を記録し、自分の睡眠の質を解析するサイト<ねむログ>の両社長にシステム開発の経緯から将来像まで経営者の視点からご講演をお願いした。また、山田先生には、腸内細菌由来のメタゲノム解析について、研究者の視点からご講演をお願いした。

今後、CBI との関連性が高まるであろうスマートヘルスケア並びに腸内細菌について、ビジネス、研究の両側面から議論できることを期待しております。

モデレーター：中嶋 久士 (興和株式会社)

計算毒性学関連研究発表

計算毒性学研究においては様々な研究アプローチが展開され、また新たなアプローチが開発されている。本フォーカストセッションでは、皮膚感作性データを用いた計算毒性学解析での最新の研究成果について発表いただく。また、hiPSC を用いた計算毒性学の展開に関する新たな可能性についての討論、および実際のシステムを用いた新規アプローチによる最新の研究成果についての発表も講演いただきます。

モデレーター：湯田 浩太郎 ((株) インシリコデータ)、植沢 芳広 (明治薬科大学)、
狩野 敦 ((株) 菱化システム)

口頭発表 (分子認識と分子計算)

計算毒性学とインシリコ創薬

本フォーカストセッションでは、CBI学会2016年大会のメインテーマであるインシリコ創薬と計算毒性学との連携に関する講演を企画する。また、「計算毒性学」研究会には創薬、化合物デザイン、環境、動物実験代替法等の多様な研究分野の方々が集う。このように、研究分野が異なる方々の交流を行う目的でパネル討論会を企画する。「計算毒性学」に興味を持たれる多くの研究者の方々の活発なご討論をお待ち致します。

モデレーター：植沢 芳広 (明治薬科大学)、湯田 浩太郎 ((株) インシリコデータ)
曽根 秀子 (国立環境研究所)

第 4 回オミックス解析における実務者意見交換会

口頭発表 (医薬品研究と ADMET)

RNA アプタマー

計算毒性学関連トピックス (1)

計算毒性学の実施時に適用される研究や技術は多種多様である。さらに、計算毒性学関連研究分野も広範囲にわたる。本フォーカストセッションでは、トランスポーター研究で世界をリードされてきた石川智久先生に、トランスポーター研究にインシリコ技術を適用し、機能性構造フラグメントを特定された研究事例に関する講演をしていただく。

また、近年メタボロミクス関連技術を安全性 (毒性) 関連技術に適用するトキシコメタボロミクスなる研究分野も立ち上がりつつある。今回はNMRメタボロミクスを日本で展開し、メタボロミクス研究会を主催されている産総研の根本直先生に両研究分野の融合についてご発表および討論いただく。

モデレーター：湯田 浩太郎 ((株) インシリコデータ)、植沢 芳広 (明治薬科大学)

次世代ヘルスケアをめざした D2K サイエンスのフロンティア

計算機と通信技術 (ICT) の活用を基盤とした統計学、データ解析、パターン認識、人工知能、グラフィックスなどの情報計算技法の応用は、化学や生物学から、医学、医薬品開発、毒性学、栄養学、農水産学、環境健康科学などヘルスケア (健康医療) に関係した、幅広い分野に拡大している。とくに最近では、Translational Research への関心の高まりから、実験室の成果を臨床や食卓に迅速に届ける (from bench to bedside/dining table) 実践への関心が高まっている。そこで浮上してきたのが、データから知識の生成 (Data to Knowledge) の迅速化、とくにビッグデータからの知識生成 (BD2K) である。このフロンティアでとくに関心が高まっているのが、伝統的な診療機関に蓄積されている記録の電子化 EMR (Electric Medical Record) と、生活者や患者がスマートフォンなどを活用して収集した個人の健康に関する記録 PHR (Personal Health Record) を統合的に活用することである。もうひとつ関心が高いのが、医療機関であるか個人であるかを問わない、介入 (治療や健康への何らかの対処) の記録をしらべて、改善の可能性を探り、それを実践するという学習あるいは進化の仕組み (Learning Healthcare Ecosystem) である。このセッションでは、こうした新しい領域に関係した実践を事例によって紹介していただき、討議によって理解を深めることを目的としている。

モデレーター：中井 謙太 (東京大学医科学研究所)、神沼 二真 (サイバー絆研究所)

IPAB IT 創薬コンテスト表彰式

計算毒性学関連トピックス (2)

幹細胞を活用した毒性予測～ベイジアンネットワークと機械学習による分化、発達の影響予測

平成 28 年 5 月に、「ES 細胞と遺伝子ネットワークを用いた高精度の化合物毒性予測システムの構築」に関する研究が Nucleic Acids Research, doi: 10.1093/nar/gkw450 に発表された。この研究は、京都大学藤淵教授グループを中心に、東京大学、産業技術総合研究所、国立環境研究所、および群馬大学と共同で、ヒト ES 細胞、遺伝子ネットワークおよび機械学習技術を組み合わせることで、精度の高い、化合物毒性予測の仕組みを構築した成果である。すでに、このシステムの一部は、健康影響予測システム HEALS <http://project.nies.go.jp/heals/> に公開中である。当日は、本研究の概要と活用事例を関係研究者の方々に紹介していただき、議論する予定である。幹細胞を活用した毒性予測は、創薬における安全性評価、毒性検出の早期発見につながるるとともに、近年健康影響が懸念されている生殖発生毒性への検出に役立つものと考えている。このセッションを機に基礎研究者や製薬企業の開発、安全性研究分野の方々に、広く活用していただけるような体制づくりを考えて意見交換を行いたい。

モデレーター：曾根 秀子 (国立環境研究所)、湯田 浩太郎 ((株) インシリコデータ)

先端的計測技術

近年、抗体医薬品、核酸医薬品などのバイオ医薬品の開発が盛んである。生体高分子をベースにしたこれらの医薬品はより複雑な分子作用機序や分子動態を示すので、開発においては、その計測が鍵となる。本フォーカストセッションでは、気鋭の研究者に御発表いただく。前半は高感度・高精度な生体計測に関して、後半は培養細胞を利用した人工人体代謝系の計測に関して広く御議論いただきたい。

モデレーター：石田 誠一 (国立医薬品食品衛生研究所)、多田隈 尚史 (京都大学)

個別化医療のための情報活用

個別化医療では患者の遺伝的背景・生理的状态・疾患の状態などを考慮した薬物療法などを通じて治療の最適化を行う。近年、製薬企業はコンパニオン診断薬開発を含め創薬、開発から上市、市販後調査の全てのプロセスにおいて個別化医療を積極的に推進している。本セッションでは情報計算化学生物学の枠にとらわれず、企業、臨床、アカデミアの研究者を交えて、個別化医療の促進を目指すためのディスカッションを行う。

モデレーター：中村 光浩 (岐阜薬科大学)

薬物動態・毒性の予測プラットフォームを目指して 創薬支援インフォマティクスシステム構築プロジェクトの紹介

平成 27 年 10 月より、AMED のプロジェクト「創薬支援インフォマティクスシステム構築」がスタートした。このプロジェクトは、医薬品開発を行う上で欠かせない薬物動態・毒性の問題点を効率的に解決するための予測プラットフォームを構築することを目標としており、実測データの収集、予測手法の開発、予測モデルの構築を 5 年間かけて実施する計画である。当日は、プロジェクトの概要と計画を薬物動態、肝毒性、心毒性の 3 つの課題を担当している代表研究者に紹介していただき、議論する予定である。

薬物動態・毒性の問題点の解決は、人類共通の課題であり、製薬企業間で協力しあえる precompetitive な研究分野であると考えている。このプロジェクトの発足を機会に産官学で連携する体制を立ち上げたいと考えている。この部分に関しても意見交換を行いたい。

モデレーター：本間 光貴 (理化学研究所)

計算毒性学コンペティションにおける 定量的構造毒性相関モデルの構築と評価

植沢芳広

明治薬科大学臨床薬剤学研究室

東京都清瀬市野塩 2-522-1

E-mail: uesawa@my-pharm.ac.jp

(論文受付日 July 6, 2016; 公開日 August 31, 2016)

要旨：アメリカの公共施設間共同毒性研究プロジェクトである Toxicology in the 21st Century (Tox21) において、米国国立衛生研究所 (NIH) は化学構造式に基づく毒性予測の精度を競うコンペティションである Tox21 Data Challenge 2014 を開催した。筆者は本コンペティションにおけるエストロゲン受容体活性化化合物の予測部門において最高精度の予測に成功した。本稿では、コンペティションに用いたランダムフォレストモデル構築法とその評価に関して解説する。

Abstract : The Toxicology in the 21st Century (Tox21), a collaboration project among US public research institutes such as NIH, EPA, and FDA, held Tox21 Data Challenge 2014, a competition for the predictive performance of toxicity-related activities based on computational toxicology. Using random forest modeling, the author succeeded in constructing the highest accuracy model in a sub-challenge, prediction for activators of estrogen receptors in the competition. Major devices in the model construction are described in the present manuscript.

キーワード: 計算毒性学, Tox21 Data Challenge 2014, ランダムフォレスト

1. Toxicology in the 21st Century

Toxicology in the 21st Century (Tox21) は環境中に存在する多様な物質の毒性関連研究を対象とし、米国国立衛生研究所 (NIH), 米国環境保護庁 (EPA), および米国食品医薬局 (FDA) が共同研究として推進する大規模な施設間共同研究である[1]。2008 年に締結された米国公的機関間共同研究に関する了解書に基づいて開始された Tox21 は、有害物質の生理作用メカニズムの解明、毒性評価法の確立と網羅的な解析、そして毒性評価を実施することのできない化合物に対する予測法の確立等を目標としている[2]。

Tox21 では、広範な毒性評価の標的となる毒性発現経路(adverse outcome pathway; AOP)として種々の核内受容体およびストレス応答経路(表1)を選定するとともに[3], これらを阻害もしくは活性化する化合物を効率的に評価するための超ハイスループットスクリーニング法の開発を完了している[4]。さらに、上記の毒性発現経路の評価のために適切であると考えられる典型的な 1 万種類の化合物 (Tox21 10K ライブラリ) を選定し、これらに対する厳密な実験的評価を実施してきた[5]。これらの測定結果は NCBI の化合物データベースである PubChem に公開されている。

表 1. Tox21 における毒性発現経路

Category	Assay	Description	
nuclear receptor	PPAR γ	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma	
	AhR	Aryl hydrocarbon receptor	
	ER	Estrogen receptor	
	FXR	Farnesoid X receptor	
	AR	Androgen receptor	
	RXR	Retinoid X receptor	
	GR	Glucocorticoid receptor	
	RAR	Retinoic acid receptor	
	VDR	Vitamin D receptor	
	ROR γ	Retinoic acid receptor-related orphan receptor	
	TR	Thyroid hormone receptor	
	PPAR δ	Peroxisome proliferator-activated receptor delta	
	nucR related	Aromatase	Aromatase
	stress response	MMP	Mitochondrial membrane potential
NF κ B		Nuclear factor- κ B	
Nrf2/ARE		Nuclear factor-E2-related factor 2	
p53		p53	
HSE		Heat shock responding element	
ERstress		Endoplasmic reticulum stress	
AP1		Activating protein-1	
Nrf2/ARE		Antioxidant responsive element	
ATAD5		ATPase family AAA domain-containing protein 5	

2. Tox21 Data Challenge 2014

一方、我々を取り巻く環境中には膨大な種類の化学物質が存在することから、いかにハイスループットな測定系をもってしても、このような化学物質の網羅的な実験的評価は現実的であるとは言えない。そこで Tox21 において掲げられた目標の 1 つが、化学構造式を用いてその物質の毒性を評価する方法の確立である。Tox21 の共同研究施設の 1 つである国立先進トランスレーショナル科学センター (National Center for Advancing Translational Sciences: NCATS/NIH) は、このような評価法を“crowdsource”する目的で、Tox21 Data Challenge 2014 を開催した[6]。

Tox21 Data Challenge 2014 は計算毒性学的手法を駆使して多様な化合物の毒性関連活性に関する評価の精度を競う大規模なコンペティションであり、18 カ国から 125 名が参加登録した[7]。対象となった毒性関連活性とは、先に述べた Tox21 10K ライブラリーに登録された約 1 万種類の化合物群による、表 1 の中に含まれる 12 種類の毒性発現経路の活性化の有無である。まず、トレーニングセットとして 7000 ~ 9000 種類程度 (毒性発現経路の種類による) の化学構造が毒性発現経路の活性とともにコンペティション専用ホームページ上に登録された。トレーニングセット開示の 2 ヶ月後、この時点では毒性発現経路に対する活性が伏せられていた 647 種類の最終評価セットが化学構造のみ公表された。この化学構造以外の情報が未公表であった最終評価セット化合物の毒性発現経路活性化能の予測がコンペティションの趣旨である。本コンペティションの解説は、「NIH 主催コンペティションから見た化学構造に基づく毒性予測の現状」(ファルマシア)を参照していただきたい[8]。筆者は 7 種類の毒性発現経路に関して独自の工夫を加えたランダムフォレストモデル

を登録し、良好な成績を修めることができた。特にエストロゲン受容体活性予測モデルは、コンペティションを通して登録された全てのモデルの中で最高精度であった[9]。本稿では、筆者の予測モデルの構築法とモデルの特徴について概説する。

3. 予測モデルの構築

3.1 ランダムフォレストの採用

Tox21 Data Challenge 2014 のトレーニングセットおよび評価セットに含まれる薬物は、農薬、殺虫剤、医薬品、汚染物質、その他環境中に存在し得る多様な化学品の成分から構成されている。すなわち、本コンペティションではこのような多様な化合物の性質を一樣に予測できる極めて高い汎用性を持つモデルの構築が求められる。予測対象は核内受容体の活性化の有無といった単一のタンパク質との相互作用に起因するレポーター遺伝子アッセイの結果が多いが、化合物側のケミカルスペースが多様である場合は化学構造と生理活性の間に単純なルールを見出すのが困難である。そこで、多様な分子記述子を組み合わせることで予測性能の向上を計る。このような手法として PLS 回帰分析等多数の多変量解析法が開発されている。近年ではこのような複雑な関係を認識し、高度な予測を達成するために有用な方法として様々な機械学習法が適用されることも多い。一方、各種機械学習法の予測性能は、予測対象によって異なる。そこで筆者は、予測性能の高いことで定評のある数種類の機械学習法 (サポートベクターマシン、ランダムフォレスト、ブースティングツリー、およびアンサンブルニューラルネットワーク) を用いて予測モデルを構築し、それらの汎化性能を比較検討した。なお、予測モデル構築の時点では最終評価セット化合物の毒性発現経路に対する活性の有無は未だ公開されていなかったため、トレーニングセットを 2 分割した片方をテスト用化合物群とし、外部検証法により各モデルの精度を確認した。種々検討の結果、本コンペティションの課題と最も相性の良い機械学習法はランダムフォレストであることが分かった。

ランダムフォレスト法は高識別性能、高コストパフォーマンス、大規模データに適用可能、標本数の偏った識別問題に対応、外れ値の影響を受けにくい、オーバーフィットしにくい、特徴量の重要度を提示できる、取り扱いが簡単、等の特徴を兼ね備える[10]。

ランダムフォレストは決定木のアンサンブル学習である。決定木の計算は高速であることから、ランダムフォレストも低スペックの計算環境で使用可能である。さらに、決定木はデータのスプリット

のステップで多くの記述子から最良のそれを選択する過程を繰り返す。この過程は変数選択と類似することから、重回帰分析等で必要とされる変数選択を実行しなくてもハイパーパラメーターの調整によって予測性能の高いモデルの構築が可能である。ランダムフォレストは重要な変数を見つけ出すことにも有用であることから、定量的構造活性相関における化合物と生体高分子との相互作用における構造的・物理化学的意味づけに役立てることができる。例えば、エストロゲン受容体活性化化合物の予測のために構築したランダムフォレストモデルにおける記述子の重要度を、決定木の分岐に使用される可能性と分岐によるエントロピー差により評価したときの活性化化合物の特徴として、フェノール性水酸基の数、分子ネットワークで表される構造的特徴等を認めた。このような特徴付けは、エストロゲン受容体と基質の相互作用の理解に有用な知見を与えると考えられる。

3.2 多様な分子構造記述子

化学構造は情報の塊である。化学構造を繙くことによって多様な数値情報が獲得できる。分子量をはじめ、分子体積、脂溶性、極性や電荷、原子間のトポロジカルなネットワーク、3次元構造の形状等々、様々な数値情報が構造から算出される。これらの一部の重要な、そして通常は脂溶性等の限られた記述子のみを使用することにより、類似した化合物群とタンパク質等との相互作用の解明がなされてきた。一方、広大なケミカルスペースを網羅する予測モデルの構築には、より多くの化合物情報を用い、それらが織りなすパターンを適切に認識させる工夫が必要である。

一方、多様な記述子には対象となる生理活性とはほとんど無関係な情報が多く混入するため、変数選択によってこれらのノイズを除去することが高度なモデルを構築するために必要であると考えられてきた。機械学習においても、従来のニューラルネットワークモデルなどでは多数の記述子によって容易にオーバーフィットしてしまい、外部検証の予測性能を向上させることは困難であった。

しかし、近年開発されたランダムフォレストやデュープラーニングでは、多様な記述子をほぼ全投入することによっても高度な予測モデルの構築が可能である。実際筆者は本コンペティションにおいて重複を排除した 4071 種類の記述子を全て使用してより高度な予測モデルの構築に成功している[9]。

3.3 荷電状態の考慮

分子構造に含まれる情報の収集量は機械学習モデルの性能に大きく影響すると考えられる。そこで、

より多くの構造情報を抽出するために、記述子計算の過程において荷電状態を考慮した[9]。同一の化学構造から、生理的条件下においてイオン化し得るアミノ基やカルボキシル基に電荷を付与した荷電フォームと、これらを全て非解離とした非荷電フォームの二種類を生成した。荷電フォームと非荷電フォームの最適化 3D コンフォーメーションは大きく異なる可能性がある。この様な場合、立体構造を反映する記述子は両方で異なると考えられる。すなわち、荷電状態の考慮は分子情報のより詳細な数値表現に有利であると考えた。

3.4 pH 条件の考慮

pH 条件を考慮した脂溶性の推算値である logD を求める場合、通常は生理的 pH である pH7.4 における logD 値を使用する。解離性官能基を有する化合物の場合、logD と logP は大きく乖離する場合がある。同様に、logD 推算値は pH 条件によって大きく変動することが多い。各 pH における平均総電荷や平均水素結合官能基数にも同様のことが言える。この様な pH 毎の変動のパターンもまた化学構造から抽出される重要な情報となる。そこで筆者は、これらの記述子を pH0 から pH14 の条件下でスキャンし、上述のランダムフォレストモデルの構築に投入した。

3.5 高性能ランダムフォレストモデルの選出

多数のランダムフォレストモデルから高性能モデルを選択した[9]。ランダムフォレストは構築過程で化合物と記述子の組合せのブートストラップ抽出を複数回行う。この過程はランダムに繰り返されることから、構築されたモデルごとにその性能は異なる。そこで、上述したとおりトレーニングセットと同規模の 50%テストセットを用意し、各モデルの中から最良のモデルを選出した。このとき、様々なハイパーパラメーターの組み合わせから得られるモデルの性能を綿密に調査するため、各組み合わせにおいて 100 から 200 種類のランダムフォレストモデルを構築した。これらのモデルのなかからテストセットに対して最高性能を示すモデルを最終評価セットの予測に用いた。

4. 予測結果

上に示した方法は Tox21 challenge において提示された 12 課題中の 7 課題 (ER, ARE, p53, PPAR γ , ATAD5, ER-LBD および AhR; 表 2) に適用した。各課題に最適化されたランダムフォレストモデルを構築し、最終評価セット中の活性化化合物を予測した[8][9]。

表 2 に本手法の成績、すなわち各課題に対する

ROC 曲線下面積 (ROC-AUC) と順位を示す。7 種の毒性発現経路中の 6 課題において、本法は参加者の上位 10 位以内に入った。特に、ER-LBD に関しては本コンペティションにおける最高性能を示した。なお、主催者の用意した 12 種類の毒性発現経路の中の 6 課題において、ヨハネスケプラー大学(オーストリア)の複数のグループが最高性能モデルを構築している[11]。彼らの用いた手法は google 社の画像検索等で注目を集めているディープラーニングであった。今後の計算環境の進歩に伴い、ディープラーニングは計算毒性学においても重要な手法となっていくと考えられる。

表 2. Tox21 Data Challenge 2014 における毒性発現経路活性化化合物の予測精度

Target Assay	ROC-AUC*	Best ROC-AUC**	Ranking
ER-LBD	0.827	0.827	1
ATAD5	0.812	0.828	3
ARE	0.802	0.84	7
ER	0.783	0.81	7
AhR	0.901	0.928	8
p53	0.826	0.88	10
PPAR- γ	0.718	0.861	15

* 筆者の予測精度

** コンペティション全参加者中の最高精度

ER-LBD: Estrogen receptor-ligand binding domain

5. 終わりに

Tox21 プロジェクトにおいて獲得された情報は PubChem 等に公開され、人類が共有できる資産となっている。これらの測定結果は計算機化学的方法論と組み合わせることによって広範な化合物の毒性予測に適用できると考えられる。広範な化合物の高度な毒性予測を達成するために、今後のさらなる計算毒性学関連分野の発展を期待したい。

謝辞

筆者はCBI学会計算毒性学研究会において運営されている掲示板によって Tox21 Data Challenge 2014 の開催を知ることができました。同研究会の主査である湯田浩太郎先生をはじめ、メンバーの皆様に深謝いたします。

参考文献

- [1] Tice, R. R.; Austin, C. P.; Kavlock, R. J.; Bucher, J. R. Improving the Human Hazard Characterization of Chemicals: A Tox21 Update. *Environ Health Perspect* **2013**, *121*, 756-765.
- [2] Shukla, S. J.; Huang, R.; Austin, C. P.; Xia, M. The future of toxicity testing: a focus on in vitro methods using a quantitative high-throughput screening platform. *Drug Discov. Today* **2010**, *15*, 997-1007.
- [3] Gohlke, J. M.; Thomas, R.; Zhang, Y.; Rosenstein, M. C.; Davis, A. P.; Murphy, C.; Becker, K. G.; Mattingly, C. J.; Portier, C. J. Genetic and environmental pathways to complex diseases. *BMC Syst. Biol.* **2009**, *3*(46), 1-15.
- [4] Attene-Ramos, M. S.; Miller, N.; Huang, R.; Michael, S.; Itkin, M.; Kavlock, R. J.; Austin, C. P.; Shinn, P.; Simeonov, A.; Tice, R. R.; Xia, M. The Tox21 robotic platform for the assessment of environmental chemicals--from vision to reality. *Drug Discov. Today* **2013**, *18*, 716-723.
- [5] Hsieh, J. H.; Sedykh, A.; Huang, R.; Xia, M.; Tice, R. R., A Data Analysis Pipeline Accounting for Artifacts in Tox21 Quantitative High-Throughput Screening Assays. *J. Biomol. Screen.* **2015**, *20*, 887-897.
- [6] <https://tripod.nih.gov/tox21/challenge/index.jsp>
- [7] Huang, R.; Xia, M.; Nguyen, D.; Zhao, T.; Sakamuru, S.; Zhao, J.; Shahane, S. A.; Rossoshek A.; Anton Simeonov, A. (2015).
- [8] 植沢芳広. NIH 主催コンペティションから見た化学構造に基づく毒性予測の現状. *ファルマシア* **2015**, *51*, 952-956.
- [9] Uesawa, Y. Rigorous Selection of Random Forest Models for Identifying Compounds that Activate Toxicity-Related Pathways. *Front. Environ. Sci.* **2016**, *4*(9), 1-6.
- [10] Breiman, L. Random forests. *Mach. Learn.* **2001**, *45*, 5-32.
- [11] Mayr, A.; Klambauer, G.; Unterthiner, T.; Hochreiter, S. DeepTox: Toxicity Prediction using Deep Learning. *Front. Environ. Sci.* **2016**, *3*(80), 1-15.

CBI ジャーナル便り (6)

CBI Chem-Bio Informatics Journal
Chem-Bio Informatics Society

◆ CBI ジャーナルへの投稿を募っております

CBI ジャーナルはシミュレーションのみの論文も積極的に受理しております。

また、新たなアイデアや問題などについてできる限り早く報告し、研究の新規性と独創性を主張するポジションペーパーとしても CBI ジャーナルをご活用下さい。

現在、CBI 学会会員の投稿料 (基本料金、ページ単価) は無料です。

◆ 論文受付から掲載までの期間短縮への対応

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

これまでに、論文受付から掲載まで1か月で対応した事例があります。



◆ CBI ジャーナル新掲載論文

「ヒト初代培養肝細胞において肝毒性物質および抗代謝薬により誘導される

核内受容体スーパーファミリーの特徴的な遺伝子発現プロフィール変動」

高乗 仁¹⁾, 江口 至洋¹⁾, 牧野 公子¹⁾²⁾, 寺田 弘¹⁾²⁾³⁾

¹⁾NPO 法人システム薬学研究機構, ²⁾東京理科大学薬学部, ³⁾新潟薬科大学

要旨: ヒト初代培養肝細胞における核内受容体スーパーファミリーの遺伝子発現に及ぼす 19 種類の肝毒性物質および 20 種類の抗代謝薬の影響を、トキシコゲノミクスデータベース Open TG-GATES 内の核内受容体に関するデータを抽出して評価した。多くの薬物が単独で多数の核内受容体の有意な遺伝子発現変動を誘導することが明らかにされた。40% 以上の薬物により有意な遺伝子発現変動を示す核内受容体は 22 種類存在するが、その中で 12 種類 (COUP β , FXR, HNF4 α , LRH1, LXR α , PPAR α , PPAR δ , PXR, ROR α , RXR α および TR4) が肝毒性物質および抗代謝薬に共通であり、3 種類 (GCNF1, RAR β , および TR β) が肝毒性物質に特異的、7 種類 (ER α , GR, RAR α , REVERB α , RXR β , SHP および VDR) が抗代謝薬に特異的であった。また、本核内受容体の中、9 種類が生殖、発生、成長に関与する cluster I に、13 種類が栄養吸収、代謝、排出に関与する cluster II に分類された。更に、8 種類の時計遺伝子核内受容体 (ROR, Rev-

erb, PPAR, FXR, TR および TR2/TR4) の中、時計振動体遺伝子 REVERB α , β および ROR α を入れて 6 種類が含まれ、また、9 種類の薬物代謝酵素の遺伝子発現を調節する核内受容体 (CAR, FXR, GR, HNF4 α , LXR, PXR, PPAR, RAR および VDR) の中、8 種類が含まれるという特徴を有していた。薬物により動員される核内受容体のクラスター分析では肝毒性物質と抗代謝薬の間でプロフィールに相違が認められた。これらの結果に基づき、核内受容体の薬物に応答する遺伝子発現変動プロフィールは薬物特異的核内受容体群と時計遺伝子および薬物代謝酵素の遺伝子発現調節遺伝子から構成される生体恒常性維持に関わる中核の核内受容体群との協同により決定されるという仮説を提唱した。薬物に関するクラスター分析では、肝毒性物質に関しては、凝固障害作用を有する群とその他の 2 群に分類された。一方、抗代謝薬は 4 群に分類され、一般に類似薬理作用を有する薬は同一群に分類されたが、例外も存在した。核内受容体スーパーファミリーの遺伝子発現に対する作用に基づく薬物の分類結果は薬物の毒性作用様式に関して再検証の必要性を示唆する。

「ピラピン関連化合物、HLA-B*14:02 および T 細胞受容体相互作用の *in silico* 解析」

磯貝 秀夫¹⁾, 平山 令明²⁾

¹⁾ 東海大学医学部基礎医学系, ²⁾ 東海大学先進生命科学研究所

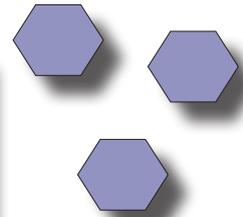
要旨: 抗 HIV-1 治療薬であるネビラピン (NVP) は特異体質性薬物毒性 (IDT) を発現する。この IDT 発症はヒト白血球抗原 HLA- B *14:02 と強く相関することが知られている。しかし、NVP およびその代謝産物の内、どの化合物がどのように HLA- B *14:02 と相互作用するかは明らかにされていない。本研究では、ドッキング・シミュレーションにより、HLA- B *14:02 との親和性の高い NVP 関連化合物の相互作用様式を明らかにした。更に、結合した NVP 関連化合物がどのように T 細胞受容体に対して影響を与えるかについて *in silico* 解析を行った。

CBI ジャーナル編集委員会

CBI ジャーナルは J-STAGE にて論文を公開しています
<https://www.jstage.jst.go.jp/browse/cbij/-char/en>



講演会 記録



第 372 回 CBI 学会 講演会

「システムバイオロジーの最新動向」

日時：2016 年 5 月 24 日（火） 13:15-17:50

場所：東京大学山上会館 2 階 大会議室（東京都文京区本郷 7-3-1）

世話人：嶋根 みゆき（中外製薬株式会社）、高土居 雅法（杏林製薬株式会社）、片倉 晋一（第一三共 RD ノバーレ株式会社）

プログラム：

- (1) 13:15-13:20 はじめに
- (2) 13:20-14:20 「システム医科学におけるオープンイノベーションを促進するガルダ・プラットフォーム」
北野 宏明（(特非) システム・バイオロジー研究機構）
- (3) 14:20-15:20 「幹細胞と遺伝子ネットワークを用いた構造活性相関を使用しない化合物毒性予測システム」
藤渕 航（京都大学 iPS 細胞研究所）
- (4) 15:40-16:40 「システムバイオロジーを用いた免疫シグナル・エピジェネティクスネットワークの理解」
岡田 真理子（理化学研究所 統合生命医科学研究センター）
- (5) 16:40-17:40 「システム分子医学と複雑系疾病理論 --- がん転移のアトラクター理論を例として」
田中 博（東北メディカル・メガバンク機構／東京医科歯科大学）
- (6) 17:40-17:50 おわりに

開催報告：

2016 年 5 月 24 日に東大山上会館にて開催した第 372 回 CBI 学会講演会「システムバイオロジーの最新動向」について報告する。

システムバイオロジーは、生物や細胞をシステムとして捉え、その全体の仕組みや振る舞いを理解することを目的とした学際的研究領域である。分子生物学やゲノム科学、また次世代シーケンサーやコンピュータシステムの飛躍的発展によって遺伝子やタンパク質の網羅的解明が進むことで進展した分野である。こうした背景を基に、最新の研究動向や創薬への応用について下記 4 名の先生方にご講演いただいた。参加者は講師と世話人を含め 84 名を数え、本領域の関心の深さがうかがえた。

講演では、まず、幅広いデータの取得と大規模データへの高度な解析技術について、Garuda Platform を題材にシステムバイオロジー研究機構の北野先生に全体を俯瞰して頂いた。次に京都大学の藤渕先生に、幹細胞と遺伝子ネットワークを用いた化合物毒性予測システムをご紹介頂いた。続いて理研の岡田先生には、BCR-NF κ B シグナル伝達系を題材に数理モデルと実験を通じた免疫シグナルとエピジェネティクスネットワークの研究についてご紹介頂いた。最後に、東北大学／東京医科歯科大学の田中先生にがん転移のアトラクター理論を例としてシステム分子医学と複雑系疾病理論をお話し頂いた。



4名の先生のご講演により、本テーマに関する最新の研究状況が整理されると共に、将来展望も見えたことから、この分野の研究者のみならず企業の創薬研究者にとって非常に意義深い会となった。本会で示された様々なアプローチにより研究が重層化され新しい知見が見つげられることにより、革新的な新薬が一日も早く見つけられる環境になることが期待される。



北野宏明先生



藤淵航先生



岡田真理子先生



田中博先生

第 373 回 CBI 学会 講演会

「トランスポーターの関わるヒト薬物動態を *in vitro* 実験を基に予測する； 実験条件の違いにより生じえる予測結果の相違」

日時：2016年6月2日（木）10:30-17:50

場所：東京大学山上会館 2 階 大会議室（東京都文京区本郷 7-3-1）

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

プログラム：

- (1) 10:30-11:00 「本講演会の目指すもの」
杉山 雄一（理化学研究所）
- (2) 11:00-11:50 「トランスポーターの関わるヒト肝クリアランスの予測；
アルブミンの関与する肝取り込みを *in vitro* で評価すべきか？」
杉山 雄一（理化学研究所）
- (3) 11:50-12:35 「肝臓における薬物間相互作用の解析；IVIVE はどの程度可能か？」
前田 和哉（東京大学大学院薬学系研究科）
- (4) 13:30-14:05 「多様な相互作用活性（誘導、阻害）を持つリファンピシンはそれ自身が肝臓内に
濃縮的に取り込まれる；その *in vitro* 評価と PBPK モデルへの組み込み」
浅海 竜太（小野薬品工業株式会社）
- (5) 14:05-14:35 「時間依存性の OATP 阻害を示す *in vitro* data を用いてどのように
in vivo 予測に活かしていけばよいのか？」
設楽 悦久（サノフィ株式会社）
- (6) 14:35-15:15 「脳におけるフリー薬物濃度を、*in vitro* 試験、*in silico* 試験より予測するための方法論の提案」
楠原 洋之（東京大学大学院薬学系研究科）
- (7) 15:15-15:50 「消化管における P-gp, CYP3A4 の活性が FaFg に与える影響を *in vitro* data を基に予測する」
高野 順市（杏林製薬株式会社）
- (8) 16:05-18:00 ラウンドテーブルディスカッション
「薬物輸送の測定法、解析法の違いに起因する薬物間相互作用予測の実験室間の違いの最小化を目指して」
モデレーター；杉山 雄一（理化学研究所）、前田 和哉（東京大学大学院薬学系研究科）、
奥平 典子（第一三共株式会社）、浅海 竜太（小野薬品工業株式会社）

開催報告：

以前（第 367 回）に企画した CBI 講演会では、薬物動態分野における *in vitro* 実験法およびヒト動態予測のための解析法に関して、特に実験条件の違いによる予測結果の相違を出来る限り最小化するためにどのような工夫がしうるかについて、パネルディスカッションも交えて、特に企業間での情報交換を促すことを目的として実施した。臨床試験に入る前の go or no-go decision の過程で、*in vitro* 実験の結果に基づく *in vivo* クリアランス等各種ヒト動態パラメータの予測や、薬物相互作用リスクの予測が求められるケースは多い。しかしながら、単純なスケールアップ理論が成立しないような経験的スケーリングファクター（SF）の導入の必要性を説く論文も多く、前向きな予測を行うには困難が伴う。そこで、本 CBI 研究講演会は、前回に続き、特にトランスポーターが関与する薬物動態予測における *in vitro* 実験から *in vivo* での予測（IVIVE）を行うにあたって留意すべき点を議論する場を提供することを目的として実施した。

前半は、各種臓器におけるトランスポーターの役割を IVIVE をベースに様々な手法により定量的に解析した事例が紹介された。まず、理化学研究所の杉山先生からは、本講演会の趣旨説明として、トランスポーターが関わる臓器クリアランスの予測に必要な素過程のパラメータの定量的な見積もり、経験的 SF を理論的に埋めるための理論構築の必要性や臓器内濃度の予測を行う上で実証データとして重要な PET 試験データの集積の必要性について語られた。続いて、同じく杉山先生より、ヒト肝クリアランスのヒト肝細胞を用いた IVIVE において、これまでの蛋白非結合形薬物のみが膜透過に関与するとする旧来型の仮説では実際の肝クリアランスを低く見積もってしまうことが紹介された。またそれに対して、*in vitro* 取り込み実験の系にアルブミンを共存させることにより、非結合形基準の取り込みクリアランスがアルブミンの共存により上昇していくことを実験的に見出し、それを説明するためにトランスポーターの実体が分かる前に提唱していたアルブミン介在性輸送を考慮したモデルを導入することで定量的に説明可能となることを示した。



次に東京大学の前田は、肝取り込みトランスポーター OATPs を介した薬物相互作用（DDI）の解析において *in vitro* 実験の留意点として、阻害薬の preincubation により阻害薬の見かけの阻害定数（ K_i ）が低下すること、また PBPK (physiologically-based pharmacokinetic) モデルによる予測を成立させるために preincubation 時の K_i 値を用いる必要があることを示した。また、スクリーニングプロセスにおいて K_i 値を見積もる際に、基質依存性があり、現行の DDI を説明する上では、estradiol-17 β -glucuronide を基質として求めた K_i 値が最も適していることを紹介した。他にも、基質の細胞内振り分けを表す β 値の見積もりの必要性や、代謝物によるトランスポーター阻害の考慮など、今後 DDI 予測の IVIVE を進める上で問題となることをまとめて紹介した。

次に、小野薬品工業（株）の浅海先生からは、複数の代謝酵素・トランスポーターに対して、誘導・阻害能を同時に有すること、また自身も OATPs の基質となり細胞内濃縮を受けるために非常に複雑な予測を余儀なくされるリファンピシンが関わる DDI を定量的に説明するための試みとして、実際にヒト肝細胞を用いてリファンピシンの肝胆系輸送にかかるパラメータを入手した後に、PBPK モデルによって、過去に報告された複数の要因が絡む複雑な DDI を定量的に良好に予測できることを複数の事例を用いて実証した。リファンピシンは、DDI 予測の上で非常に重要なブローブ薬物であることから、本予測法の提示は、今後の DDI 予測のために非常に有益な情報を与えるものであった。



次に、サノフィ（株）の設楽先生からは、cyclosporin A による OATP1B1 阻害における preincubation 効果について、様々な *in vitro* 実験の結果に基づき、それらを合理的に説明しうる数理モデルを構築することにより、preincubation による見かけの K_i 値の低下が説明できることを示した。結果として、cyclosporin A が、細胞外のみならず、細胞内からも OATP1B1 を阻害し、細胞内からの K_i 値が細胞外からの K_i 値よりも小さいとして計算することでつじつまがあう説明が可能であることを示した。

次に、東京大学の楠原先生からは、脳における薬物移行を予測するための方法論として、PET リガンドを用いた脳内レセプター占有率を実証データとして、それを説明するための数理モデルを構築し、*in vitro*, *in vivo*, *in silico* データを駆使してモデルパラメータを設定することにより、逆に、各化合物の脳内への移行性を考える場合、受動輸送だけを考慮すればいいのか、それとも何らかの能動輸送が血液脳関門にあると考える必要があるのかについて、一定の結論を得ることができることを示した。

最後に、杏林製薬（株）の高野先生からは、消化管吸収を決定付ける FaFg 値の定量的な見積もりにおいて必要とされる ACAT モデル上の P-gp, CYP3A の SF を設定するための方法論を提示した。複数の P-gp, CYP3A 基質の FaFg に関する臨床情報を収集すると共に、統一された条件下で *in vitro* 実験を行い、溶解度や P-gp, CYP3A の速度論パラメータを収集し、これら全てを統一的に説明可能な P-gp, CYP3A の SF を設定することに成功した事例を紹介した。また、この SF を用いることで、過去の microdose 試験における quinidine, verapamil の投与量依存的な FaFg 値の予測や、投与量依存的な吸収過程に非線形性を示す薬物の FaFg 値の変動の予測が良好に成立することを示した。



後半は、ラウンドテーブルディスカッションとして、杉山先生、前田および第一三共（株）の奥平先生、小野薬品工業（株）の浅海先生と共に、トランスポーター機能を評価するに当たっての *in vitro* 実験系の設定の現状と課題について、特に企業間での情報交換を促し議論を行った。特に今回は、難溶性薬物の評価における最高濃度の設定、肝 OATPs の阻害試験における preincubation 導入の現状、非特異的な吸着がある場合の阻害薬濃度の見積もりや対処法、胆汁排泄側のトランスポーターの IVIVE の必要性などが話題となった。

特にトランスポーターが関わる薬物動態の予測においては、前臨床段階で精度よい IVIVE が求められているニーズもあるせいか、当日は、産官学それぞれより多数のご参加を頂き、会場が満席になる 117 名の方に議論に加わっていただくことが出来た。



杉山雄一先生



前田和哉先生



浅海竜太先生



設楽悦久先生



楠原洋之先生



高野順市先生

第 374 回 CBI 学会 講演会

「感染症研究の将来 ～グローバルヘルスに貢献する創薬～」

日時：2016 年 7 月 22 日（金）13:10-17:40

場所：東京大学山上会館 2 階 大会議室（東京都文京区本郷 7-3-1）

世話人：新美 達也（アステラス製薬株式会社）、矢城 美代子（大正製薬株式会社）、狩野 敦（株式会社菱化システム）

プログラム：

- (1) 13:10-13:15 開催の挨拶
- (2) 13:15-14:00 「シャーガス病を引き起こす *Trypanosoma cruzi* の
ジヒドロオロト酸脱水素酵素を標的にした阻害剤設計」
稲岡 健 ダニエル（長崎大学 国際連携研究戦略本部）
- (3) 14:00-14:45 「顧みられない熱帯病創薬に向けた薬剤標的タンパク質選定補助システム iINTRODB」
石田 貴士（東京工業大学大学院 情報理工学研究科）
- (4) 15:00-15:45 「人獣共通感染症研究における計算科学の活用」
五十嵐 学（北海道大学 人獣共通感染症リサーチセンター）
- (5) 15:45-16:30 「ウイルス感染症と計算科学」
佐藤 裕徳（国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター）
- (6) 16:45-17:30 「マクロライド化学変換とセレンディピティ」
森本 繁夫（元 大正製薬株式会社 医薬研究所長）
- (7) 17:30 -17:45 総合討論

開催報告：

急速なグローバル化にともない、人々の健康課題に対して地域や社会を超えた協力や連携が必要とされるグローバルヘルスに対する関心が高まっています。「顧みられない熱帯病（NTD）」や、エボラ出血熱などの新興感染症、耐性菌の出現によって深刻な問題となっている再興感染症は、開発途上国だけでなく先進国においても大きな脅威です。また、季節性インフルエンザ等も依然として人々の生活に大きな影響を与えています。

今回の研究講演会では、感染症研究の第一線の現場でご活躍されている先生方に、グローバルヘルスにおける現在進行中の取組みや、新興・再興感染症に対する創薬研究、抗生物質の開発と育薬などについて幅広くご講演頂きました。

稲岡 健 ダニエル先生には、シャーガス病を引き起こす原虫であるクルーズトリパノソーマのジヒドロオロト酸脱水素酵素（TcDHOD）の阻害剤設計についてご講演頂きました。数十種類の基質と TcDHOD との結晶構造解析を行い SBDD の手法により有望な候補化合物を設計するプロセスを通して、TcDHOD 阻害剤がシャーガス病の有望な医薬品となりえることが示唆されています。

石田貴士先生には、NTDs 創薬研究向け統合データベース「iINTRODB」についてご講演頂きました。iINTRODB



は、寄生原虫のゲノム上にコードされた全てのタンパク質について、関連する立体構造情報、寄生原虫内での保存性、関連する既知化合物情報など、創薬ターゲットの選定に役立つ情報を付加しており、世界中の NTD 研究者に活用されています。iINTRODB の利用方法や応用事例、今後の開発計画について詳細にご説明頂きました。

五十嵐学先生には、人獣共通感染症の研究について概説して頂いた後にインフルエンザウイルス研究における計算科学の適用事



稲岡健ダニエル先生



石田貴士先生



五十嵐学先生



佐藤裕徳先生



森本繁夫先生

例についてご説明頂きました。インフルエンザウイルスの主要抗原であるヘマグルチニンとそのモノクローナル抗体との自由エネルギー計算が、相互作用や安定性の解析に有用であることを実証されました。

佐藤裕徳先生には、ウイルスの感染・増殖、免疫逃避、薬剤耐性、病原性発現、流行、進化といった様々な生命現象の基盤の解明についてご講演頂きました。様々な研究事例の紹介を通して、初動対応の迅速性が問われる感染症対策において計算科学の重要性を示して頂きました。

森本繁夫先生には、マクロライド系抗生剤のクラリスロマイシンの開発から育薬研究までのプロセスについてご講演頂きました。内容は、創薬研究におけるセレンディピティ（思いがけない重要なものを偶然の中から発見する才能、目標とした目的には合致しないが別の大発見に巡り合うこと）の必要性やセレンディピティを高めるための手がかりにまで及び、創薬研究を推進する上で大きな励みとなりました。



先生方には、感染症研究における情報生物学や計算化学の最新の成果について多数の実例を示して頂きました。グローバルヘルスへ貢献するための基盤研究や、実践的な創薬研究について理解が深まり有意義な講演会となりました。ご講演頂きました先生方にはこの場をお借りして深くお礼申し上げます。



今後の講演会 予定

第 376 回 CBI 学会講演会

「AI 創薬の可能性と展望について」

日時：2016 年 9 月 1 日（木）13:30-17:55

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 B 10 階カンファレンスルーム

世話人：小長谷 明彦（東京工業大学）、坂田 恒昭（塩野義製薬）、田口 隆久（NICT・CiNet）

第 377 回 CBI 学会講演会

「fMRI 脳機能イメージング：新しいバイオマーカーを求めて」

日時：2016 年 11 月 25 日（金）13:00-18:00

場所：グランフロント大阪ナレッジキャピタル 北館タワー C 9 階 VisLab OSAKA

世話人：田口 隆久（NICT・CiNet）

第 378 回 CBI 学会講演会

「薬物動態、組織移行性、薬効・副作用予測を目指した

創薬支援インフォマティクスシステムの構築に向けて」

日時：2016 年 12 月 8 日（木）10:30-17:40

場所：東京大学山上会館 2 階 大会議室

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



委員会報告 *Committee*

【創薬研究会運営委員会】

第 23 回創薬研究会運営委員会

日時：2016 年 5 月 24 日 (火) 10:00-12:00

場所：東京大学山上会館 会議室 001 (東京都文京区本郷 7-3-1)

出席者 (敬称略)：江頭 啓 (小野薬品工業)、岡田 興昌 (田辺三菱製薬)、片倉 晋一 (第一三共 RD ノバーレ)、狩野 敦 (菱化システム)、小長谷 明彦 (東京工業大学)、嶋田 朋嘉 (帝人ファーマ)、嶋根 みゆき (中外製薬)、高土居 雅法 (杏林製薬)、多田 幸雄 (東京工業大学)、谷村 直樹 (みずほ情報総研)、中嶋 久士 (興和)、新美 達也 (アステラス製薬)、本間 光貴 (理化学研究所)、松本 俊二 (富士通)、緑川 淳 (ワールドフュージョン)、矢城 美代子 (大正製薬)、塚田 優子 (CBI 学会事務局)

欠席者 (敬称略)：石川 誠 (日産化学工業)、岡部 隆義 (東京大学)、相良 武 (大鵬薬品工業)、佐藤 秀行 (オープンアイ・ジャパン)、田上 宇乃 (味の素)、田中 博 (ToMMo)、谷村 隆次 (東レ)、水間 俊 (松山大学)

- 議題：(1) 脱会、担当者交替の報告
 (2) 運営委員会副主査について
 (3) 講師旅費について—小長谷理事 (資料 1)
 (4) 執行部会・関西部会報告—小長谷理事 (資料 2)
 (5) 2016 年大会の紹介—本間大会実行委員長 (資料 3)
 (6) 講演会企画進捗状況の報告 (資料 4)
 (7) グループ討議

- 資料：(1) CBI 学会旅費及び経費支払い規定
 (2) 執行部会議事録、関西部会議事録
 (3) CBI 学会 2016 年大会 _ 開催趣旨、主なプログラム、FS 企画一覧、ポスター投稿詳細
 (4) 講演会企画一覧

第 24 回創薬研究会運営委員会

日時：2015 年 7 月 22 日 (金) 10:00-12:20

場所：東京大学山上会館 会議室 001 (東京都文京区本郷 7-3-1)

出席者 (敬称略)：石川 誠 (日産化学工業)、岡田 興昌 (田辺三菱製薬)、片倉 晋一 (第一三共 RD ノバーレ)、狩野 敦 (菱化システム)、相良 武 (大鵬薬品工業)、佐藤 秀行 (オープンアイ・ジャパン)、嶋根 みゆき (中外製薬)、高土居 雅法 (杏林製薬)、多田 幸雄 (東京工業大学)、谷村 隆次 (東レ)、中嶋 久士 (興和)、新美 達也 (アステラス製薬)、松本 俊二 (富士通)、緑川 淳 (ワールドフュージョン)、矢城 美代子 (大正製薬)、小澤 陽子 (CBI 学会事務局)

欠席者 (敬称略)：江頭 啓 (小野薬品工業)、岡部 隆義 (東京大学)、小長谷 明彦 (東京工業大学)、嶋田 朋嘉 (帝人ファーマ)、田上 宇乃 (味の素)、田中 博 (東北大学 ToMMo)、谷村 直樹 (みずほ情報総研)、本間 光貴 (理化学研究所)、水間 俊 (松山大学)

- 議題：(1) 2016 年大会の進捗報告
(2) 講演会講師の高額交通費の取り扱いについて
(3) 講演会企画進捗状況の報告
(4) 9 月の運営委員会の日程について
(5) グループ討議

- 資料：(1) 2016 年大会チラシ
(2) 講演会講師の高額交通費について
(3) 旅費及び経費支払い規定 (5/24 資料再録)
(4) 講演会予定一覧



【執行部会】

第 30 回執行部会

日時：2016 年 5 月 27 日 (金) 18:15-19:30

場所：CBI 学会 新宿オフィス (東京都新宿区西新宿 7-2-6 西新宿 K-1 ビル 3 階会議室)

出席者(敬称略)：石川 智久(NPO 法人地方再興・個別化医療支援、webEX)、河合 隆利(エーザイ)、小長谷 明彦(東京工業大学)、相良 武(大鵬薬品工業)、多田 幸雄(東京工業大学)、田中 博(東北メディカルメガバンク機構/東京医科歯科大学)、広川 貴次(産業技術総合研究所)、水間 俊(松山大学、webEX)、小澤 陽子(事務局)

欠席者(敬称略)：石田 誠一(国立医薬品食品衛生研究所)、岡部 隆義(東京大学創薬機構)、片倉晋一(第一三共 RD ノバーレ)、田中 成典(神戸大学)、高岡 雄司(ダッソー・システムズ・バイオピア)、本間 光貴(理化学研究所)、福澤薫(日本大学)、

- 議題：(1) CBI 学会会長選挙について
(2) 会員管理システムについて
(3) 講演会について
(4) WebEX の継続中止について
(5) 2017 年大会長について

- 資料：(1) CBI 学会会長選挙について
(2) 会員管理システムについて
(3) 講演会について
(4) WebEX の継続中止について

第 31 回執行部会

日時：2016 年 6 月 24 日 (金) 18:10-19:40

場所：CBI 学会 新宿オフィス近くの会議室 (東京都新宿区西新宿 7-2-4 新宿喜楓ビル 5 階 F 会議室)

出席者(敬称略)：石川 智久(NPO 法人地方再興・個別化医療支援、webEX)、石田 誠一(国立医薬品食品衛生研究所)、岡部 隆義(東京大学創薬機構)、片倉 晋一(第一三共 RD ノバーレ)、河合 隆利(エーザイ)、小長谷 明彦(東京工業大学)、相良 武(大鵬薬品工業)、高岡 雄司(ダッソー・システムズ・バイオピア)、多田 幸雄(東京工業大学)、水間 俊(松山大学、webEX)、小澤 陽子(事務局)

欠席者(敬称略)：田中 成典(神戸大学)、田中 博(東北メディカルメガバンク機構/東京医科歯科大学)、広川 貴次(産業技術総合研究所)、福澤 薫(日本大学)、本間 光貴(理化学研究所)

- 議題：(1) 2016 年大会収支見込
(2) 2016 年大会フォーカストセッションの講師の大会参加費について
(3) CBI ジャーナル 懸案事項について
(4) 講師旅費の支払い方について
(5) 2017 大会講師謝金額について
(6) 研究推進委員会からの報告：2016 年度各研究会活動計画
(7) 創薬研究会 ML の確認

- 資料：(1) 2016 年大会収支実績
(2) 2016 年大会パネルディスカッションの協賛依頼について
(3) フォーカストセッションの講師の大会参加費について
(4) CBIJ 懸案事項 (投稿促進について、エディター業務について)
(5) 国税庁 HP より「報酬、料金等に係る源泉徴収」
(6) 2017 大会講師謝金額について
(7) 2016 年度第1回CBI学会研究推進委員会 _ 決裁付き
(8) 創薬研究会メーリングリスト

CBI eBook シリーズのご紹介

2012 年 11 月 30 日第 1 巻発行の本電子ブックシリーズ (CBI eBook シリーズ) は、CBI 学会が関わる先端的境界領域の話題を日本語でより多くの読者に提供し、知識や経験を共有することを目的としている。

CBI 学会は、その前身である CBI 研究会の頃より、インシリコ創薬に着目し、関連する IT ツール、ソフトウェア技術、データベース、数理モデルの普及に貢献してきた。しかしながら、これらの研究成果、技術およびノウハウは必ずしも論文として公開されるとは限らない。さらにいえば、従来型の紙媒体が必ずしも IT 技術やソフトウェアの公開に適しているわけではない。

本電子ブックシリーズでは、このような必ずしも論文化されない知識をより効率的に共有するために、電子ブックという新メディアを採用する。電子ブックは単なる紙媒体の代替ではない。WEB 技術との連携により、リアルタイムでの情報更新や検索が可能な新たな情報共有手段として CBI 学会は位置づけている。

本電子ブックシリーズが、CBI 学会からの新たな情報発信手段の一助となれば幸いである。

CBI eBook シリーズは下記 URL でご覧いただけます。

http://cbi-society.org/home/pub_ebook.html

◆第 1 巻 「ADMET 市販ソフトはどこまで有効か -e-ADMET 構築に向けて 3-

(2012 年 11 月 30 日発行)

◆第 2 巻「DNA 分子デザインのすべて～ BIOMOD 虎の巻～」

(2016 年 4 月 15 日発行)

CBI 学会誌 第 4 卷 第 3 号

2016 年 8 月 31 日 発刊

制作責任：小長谷 明彦

制作：小澤 陽子 塚田 優子 藤田 真澄

塩塚 真理 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。

