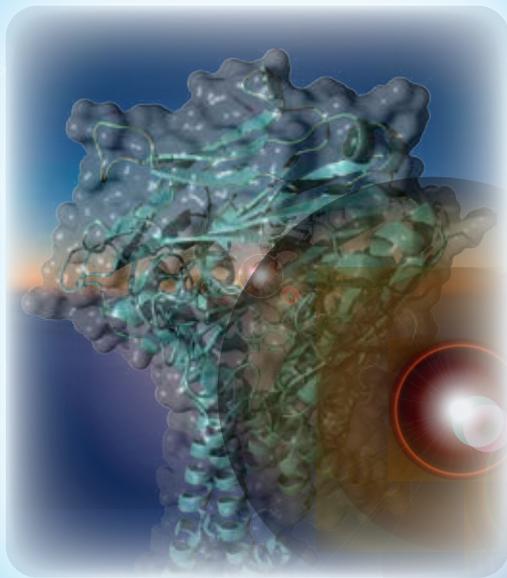


C B I 学会誌



第 7 卷第 4 号

2019 年 12 月 1 日発行

巻頭言

論理的創薬の実践と CBI 学会との関わり

多田 幸雄

CBI 学会

大学院在籍時の 1975 年、研究室のセミナーで「アメリカには、コンピュータで薬を創ろうとしている Hansch という人がいる」という話を聞いた時、この定量的構造活性相関 (QSAR) 解析の一法である Hansch-Fujita 法を用いれば、論理的な創薬が可能ではないかと思われた。そこで、その年にスタートした岐阜薬科大学と大鵬薬品 (株) との抗アレルギー薬開発のプロジェクトに、Hansch-Fujita 法を用いることにした。化合物は S- アデノシルメチオニンに代表されるスルホニウム化合物であり、そのあらゆる物性を基に QSAR 解析を行い、出来る限り毒性の弱い化合物を目指した。その甲斐あって、抗アレルギー薬「アイピーディ」は小児にも適応されている。

また 1970 年代初頭、米国の大手製薬企業では、独自にコンピュータを用いた分子設計システムを開発し始めていた。そんな時代背景の中 1981 年に、当時都立臨床研究所の神沼二真先生と Hansch 研に留学経験のある当時三共 (株) の吉本昌文氏が中心となって設立された CBI 研究会では、Pensak 博士 (Du Pont 社) から寄贈された分子設計システム TRIBBLE が稼働していた。そこで、希望者が毎週土曜日に集まって、TRIBBLE を検証し、入出力例を付加した詳細なマニュアルを作成して、TRIBBLE 講習会を開催したのが 1985 年であった。その頃、分子力学 / 動力学計算も実行可能となり、Structure Based Drug Design (SBDD) による創薬が現実味を帯びて来た時代でした。しかし、私自身が SBDD を用いて、論理的に抗悪性腫瘍薬「ロンサーフ」をデザインできたのは 1994 年でした。まだまだ、水分子や標的酵素の動的取扱いが未熟で不満足な点が少なくないけれども、何とか薬にまで到達できたのは、CBI 学会研究講演会で国内外の著名な先生方や企業の枠を超えたディスカッションの中で創薬を学べた事がベースにあったと思います。

以上の様に、私の世代は計算化学を中心に、コンピュータを用いた分子設計技術による論理的創薬を目指しましたが、現在は人工知能 (AI) を如何に創薬に活用するかが課題となっています。今後とも、CBI 学会が Chem-Bio Informatics の分野における種々の課題に対して、先進的な役割を果たすことを期待しております。

目次

(1) 巻頭言 「論理的創薬の実践と CBI 学会との関わり」 多田 幸雄 (CBI 学会) ※ ¹	1
(2) CBI 学会 2019 年大会特集 ※ ²	
CBI 学会 2019 年大会を終えて 上村 みどり (CBI 学会 2019 年大会実行委員長)	3
大会長講演	5
プレナリー講演「生命科学のブレークスルーを創薬につなげる」	6
「次世代の構造インフォマティクスに向けた取り組み」	7
「情報科学との融合による新領域創成へ」	8
招待講演 「ライフサイエンスにおける先端的構造基盤技術と情報科学の融合 (1)」	9
「ライフサイエンスにおける先端的構造基盤技術と情報科学の融合 (2)」	10
「構造インフォマティクスの創薬応用」	11
パネルディスカッション「情報科学と合体した構造生命科学に何が期待できるか」	12
シンポジウム「ヒト iPS 細胞技術を用いた医薬品の新たな評価法の開発	
－研究開発の最先端と今後の展開－	13
「高機能細胞デバイスを用いた生体模倣モデルの開発	
－より良い生体模倣を目指したモデル開発の取り組み－	14
「AMED/BINDS インシリコユニットにおける創薬支援研究」	15
「公的 DB の活用による創薬への戦略的アプローチ」	16
「経済産業省研究開発事業 毒性関連ビッグデータを用いた人工知能による	
次世代型安全性予測手法開発プロジェクト (AI-SHIPS プロジェクト)」	17
フォーカストセッション	18
市民講座 「分子ロボット倫理シンポジウム」	34
「地域ぐるみで高齢者の健康維持！」	35
チュートリアル「クライオ電子顕微鏡による構造解析法チュートリアル	36
「計算毒性学と化学データサイエンスの基本」	37
ポスター賞受賞演題一覧	38
(3) ホットトピックス「未解明の薬物動態におけるタンパク結合のインパクト」	
水間 俊 (帝京平成大学薬学部)	39
(4) CBI ジャーナル便り (18)	41
(5) 講演会報告・予告	43
(6) 委員会報告	48
(7) 編集後記	52

※¹ CBI 学会長を 2001 年から 6 年間で長い間務められ、現在当学会誌に多大なご協力を頂いている多田先生に寄稿して頂きました。

※² 本号は 2019 年大会特集号でもあります。年大会は複数のセッションなどが並行して進むので、重複して参加できなかった内容、情報を少しでも多く本誌で得て頂ければと思います。

CBI 学会 2019 年大会

構造生物学と情報科学の真の融合を目指して ～ AI 時代の新創薬化学～

会期：2019 年 10 月 22 日（火）～ 10 月 24 日（木）

会場：タワーホール船堀（東京都江戸川区船堀 4-1-1）

オーガナイザー：大会長 岩田 想（京都大学大学院医学研究科）
実行委員長 上村 みどり（帝人ファーマ株式会社）

CBI 学会 2019 年大会を終えて

2019 年大会 大会実行委員長

上村 みどり（帝人ファーマ株式会社）

2019 年の CBI 学会大会は、10 月 22 日（火）より 24 日（木）までタワーホール船堀にて開催することができました。「構造生物学と情報科学の真の融合をめざして～ AI 時代の新創薬化学～」をテーマとし、大会長である岩田想先生とタッグを組み、近いようで遠かった両方の領域をグイッとひきよせた大会となりました。今年は、10 日前には、台風 19 号が襲来し関東地方や、東北地方に甚大な被害をもたらしました。しかも、CBI 大会初日が即位礼正殿の儀と重なり、国民の祝日であり大会参加者の出遅れが懸念されました。このようななか、初日から多くの参加者にめぐまれ大盛況のうちに、2019 大会が開催できましたことは、実行委員長として感謝でいっぱいでございます。また、大会の趣旨にご賛同いただき、ご支援いただきました大会スポンサーの企業様団体様と協賛学会様、ご講演いただきましたすべての先生方に重ねて心より御礼申し上げる次第でございます。おかげで、参加登録者数、企業展示数、ポスター発表数も過去最高とすることができました。ポスター会場では今まで味わったことのないような熱気を肌で感じ、加えて双方の領域の方から毎日勉強になったとの声が大会終了後もメールや SNS を通じて私のもとに直接いただけたのは、参加された皆様が研究室に本大会で得た熱い思いを持ち帰り今後の研究に生かしていただけることにつながるとい意味で実行委員長冥利につける何よりうれしいことでもありました。



本大会は久しぶりに大ホールも使用でき壇上で生花も飾るなど華やいだ雰囲気の中、第一日目は、大会長の岩田先生から本席先生にご紹介いただきました小野薬品の柴山先生は多くの困難と闘われて生まれた新薬オプジーボ誕生秘話は熱意が創薬の源であることを再認識する貴重なものでした。同時期に大阪での構造生物学関連の国際学会があった関係で国際的にも著名の Scripps Research の Ian A Wilson 先生と Southern California 大学の Vadim Cherezov 先生もおよびでき、まさに最先端の構造生物学と計算科学の融合の成果をお話いただくという本大会だけのスペシャルな企画を実施することができました。アカデミアの領域で

あった抗体がブロックバスター薬になったように、アカデミア創業は、我が国においてもっとも注力すべき領域のひとつであることが再認識された初日でありました。また、二日目は、計算科学をご専門とされ先生方による AI や、QM、MM を使ったのアプローチのご講演でありました。情報科学をご専門とされるいわば CBI 学会の常連の先生方の極めて本大会の趣旨にそったご講演内容であったことを特筆しておきたいと思えます。CBI 学会の柔軟性と将来の発展性が現れたものであり印象に強く残りました。三日目は、まさに領域間連携後、将来に向けての発信の場とさせていただきます。特に午後のパネルディスカッションにおいては、将来に向けての人材育成や、我が国として、取り組むべき課題と産学連携の在り方について、今後の我が国の国際競争力と存在感を維持向上する方策を深く議論する場となりました。わたくし自身としても非常に貴重な機会となりました。

本大会は、口頭発表をはじめ、国際学会さながら 3 か所および 4 か所でパラレルにセッションが進行し、珠玉のセッションがオーバーラップし、あれもこれも聞きたいのに、身はひとつというようなジレンマに陥ったと声を多く聞きました。少しでもこのような点を改善すべく、来年のプログラムに工夫し検討をするようにしてまいりたいと思えます。

来年の CBI 学会 2020 年大会は、2020 年 10 月 27 日(火) – 29 日(木)、「科学実験の自動化が拓く AI 時代の創業研究」として、大会長 夏目徹先生、実行委員長 石原司先生（共に産業技術総合研究所）のもとタワーホール船堀で開催されます。来年の大会におきましても皆様のご支援ご協力を賜ることができますように、どうぞよろしくお願い申し上げます。



大会長講演

「実験科学の新展開を情報科学に生かすために」

岩田 想（京都大学大学院医学研究科）

10月22日（火）10:10-10:30 5階 大ホール

座長：片倉 晋一（慶応義塾大学）

京都大学大学院医学研究科分子細胞情報分野教授、岩田想大会長から「実験科学の新展開を情報科学に生かすために」というタイトルでご講演いただいた。まず、今回の大会プログラムのご紹介の後、構造生物学と計算科学について話をされた。日本では構造生物学と計算科学は、別々の研究室となっており構造は構造、計算は計算で解決する風潮があるが、海外、例えば今回の講演者である Ian Wilson 教授（Scripps Research）の研究室では構造生物と計算科学が一体となって研究を進めている。パネルディスカッションも含め新しい構造生物と計算科学の連携を本大会では議論していきたいとお話であった。

続いて岩田先生が中心となって進められている新学術領域「高速分子動画」の紹介があった。高速分子動画法は fs の X 線自由電子レーザーにより数百 fs から ms まで構造の動的変化を見ていく画期的な手法であり、高速分子動画法の結果と計算科学を組み合わせることで合理的な分子設計に対し大きな貢献が期待されている。現在、分子動力学法による動的挙動解析は計算機の大幅な向上に伴い長いシミュレーションが可能となってきたが、まだ十分でなく、高速分子動画法により実際の構造を時間軸で観測できることはシミュレーションの精度ならびに効率にも多大な貢献をし、これまでとは次元の違う分子設計が可能になるのではと感銘を受けた。新学術領域「高速分子動画」はタンパク質の反応機構解明・制御（A01）、動画撮影基盤（B01）、反応精密分析（C01）の3つのグループに分かれており、C01 グループでは電子状態の変化を量子化学計算により詳細な解析を行い、構造全体の動的挙動を分子動力学シミュレーションにより解析する計算科学班が参画し、AI も取り入れていくとのことであった。最近では構造情報を基にした光応答蛋白質（CRY2）の改変により、二光子励起により活性化する 2paCRY2 を獲得し、ERK に適用することで二光子顕微鏡により非常に高い空間解像度で単一細胞レベルでの活性化を確認することにも成功しており、今後は高速分子動画法を基にタンパク質工学、ケミカルバイオロジーを用いて分子を光でスイッチするような仕組みを構築し、スイッチを制御する機能分子あるいは薬剤の開発を進める予定である。

最後に、大変お忙しい中、大会長をお務めいただいたこと、ならびに CBI 学会として非常に示唆に富んだご講演をいただいたことに感謝申し上げます。

（座長 / 報告者：片倉 晋一（慶応義塾大学））



プレナリー講演「生命科学のブレークスルーを創薬につなげる」

22 日 (火) 10:30-12:00 5 階 大ホール

座長：岩田 想 (京都大学大学院医学研究科)

(1) 柴山 史朗 (小野薬品工業株式会社)

「新規がん免疫治療薬抗 PD-1 抗体ニボルマブの研究開発」

(2) Vadim Cherezov (Univ. of Southern California)

"A perspective of using X-ray lasers in GPCR drug discovery"

プレナリーセッションでは近年のノーベル賞に関連した二つのトピックについてお話をいただきました。

最初は小野薬品工業・イムノロジー研究センター長の柴山先生からお話をいただきました。これまでノーベル賞を受賞された本庶先生および共同研究者のお話を学会等で聞くことは多かったと思うのですが、実際の製品の開発を行った小野薬品工業からのお話を聞くことは少なかったと思います。小野薬品は会場にいらっしゃった多くの CBI 学会員の方向様に有機化合物を中心として創薬を行ってきた会社です。そのような会社が抗体医薬のプロジェクトをどのように進めたかについては、会場にいらっしゃる多くの企業の方も興味を持たれると思い講演をお願いしました。さらにがんの免疫療法は長らく医学会において懐疑的な見方をされてきた分野です。このようなプロジェクトを会社の中で進め、さらにアメリカの企業の協力を得て初めて実際の医薬にできた過程についてお話をいただきました。お話にあったようにこの研究の協力を打診したすべての日本の製薬企業は否定的であったわけです。このことは日本の製薬会社そしておそらく創薬研究自体の保守的な側面を明確に浮き出させています。ぼく自身は CBI 学会に参加されている製薬会社も化合物を中心とした非常に保守的な創薬をやっていると感じています。中分子、抗体医薬などさまざまなモダリティを持った医薬に対して、も積極的に計算科学が貢献していくことを考えないと、時代から取り残されてしまうのではないかと危機感を持っています。

二人目の講演者はアメリカの University of Southern California から来ていただいた Vadim Cherezov 博士の講演です。この講演では自由電子レーザーを用いた GPCR の構造解析をメラトニン受容体の例を中心に解説いただきました。博士によると自由電子レーザーを用いた方が従来の放射光を用いるより分解能の良い構造が迅速に解けるといことです。この点でも日本は非常に遅れており、自前の自由電子レーザー SACLA があるにもかかわらず、創薬目的でこの装置を用いるグループは非常に限られています。私たちはこの問題を打破すべく新学術領域「高速分子動画法によるタンパク質非平衡状態構造解析と分子制御への応用」を最近立ち上げました。自由電子レーザーによる動的構造解析によって得られた膨大な情報を計算科学を用いることにより整理、消化することができ、実際の創薬や新規機能性タンパク質・化合物の創出に繋げることが可能になると考えています。日本でも自由電子レーザーの創薬応用を進めていきたいと考えています。

(座長 / 報告者：岩田 想 (京都大学大学院医学研究科))



Vadim Cherezov 先生

プレナリー講演「次世代の構造インフォマティクスに向けた取り組み」

23 日 (水) 10:00-12:00 5 階 大ホール

座長：広川 貴次 (産業技術総合研究所)

(1) 奥野 恭史 (京都大学大学院医学研究科)

「構造生物学における人工知能」

(2) 福澤 薫 (星薬科大学)

「量子化学計算と構造生物学の融合にむけて」

(3) 池口 満徳 (横浜市立大学)

「生体系の分子動力学シミュレーションの展開」

本プレナリー講演では、年会のテーマである「構造生物学と情報科学の真の融合を目指して」に即して、その研究課題の一つである構造インフォマティクスをキーワードに、本分野でご活躍の 3 名の先生方に最新の成果についてご講演をいただきました。

奥野先生のご講演では、「構造生物学と人工知能」をテーマに、ライフサイエンスが抱える AI 利活用の深刻な問題を提示し、新規現象、新規物質の発見や事象のメカニズム理解に重要な課題についての取り組みについてご紹介いただきました。戦略として用いた AI、シミュレーション、実測データを融合したハイブリッド型人工知能により、クライオ電顕の低解像度データからの構造推定、タンパク質折り畳み過程のパスウェイ解析、ドッキング構造予測の高精度化が達成されていました。今後、医薬品開発プロセスの全域と医療をカバーする AI 開発の現状と今後についてもご紹介いただきました。

福澤先生のご講演では、「量子化学計算と構造生物学の融合にむけて」をテーマに、FMO 法技術を基盤とした生命科学研究への量子化学計算の取り組みをご紹介いただきました。ご講演では、FMO 法の概説から、HPCI を活用した FMO 創薬コンソーシアムの活動、中でも構造生物学データに対する FMO 法の多くの応用事例を示されました。特に、エストロゲン受容体やキナーゼを標的としたリガンドとの高精度結合エネルギー計算は、実験データとの相関も極めて高く、創薬現場での応用が期待されるものでした。最後に FMO データベースの進捗状況もご紹介いただき、今後の FMO 研究に期待が高まる内容でした。

池口先生のご講演では、「生体系の分子動力学シミュレーションの展開」をテーマに、MD 計算の概説から、「富岳」稼働に向けた MD 計算の今後の展開と創薬応用について、様々なプロジェクトでの成果と進捗状況をご報告いただきました。MD-SAXS を用いた実験データとの連携では、ビタミン D 受容体を事例に活性調整機構を構造変化に基づいて解明されていました。さらに SAXS データに MSM 法を取り入れることで阻害状態の溶液構造も明らかにするなど、今後も実験データとの連携の重要性が感じられる内容となりました。また中分子で課題となる膜透過性についても MD 計算によるアプローチや、AI 技術との連携など、LINC プロジェクトにおける今後の MD 研究の方向性もご紹介いただきました。

(座長 / 報告者：広川貴次 (産業技術総合研究所))



奥野恭史先生



福澤薫先生



池口満徳先生

プレナリー講演「情報科学との融合による新領域創成へ」

24 日 (木) 10:00-12:00 5 階 大ホール

座長：白水 美香子 (理化学研究所)

- (1) 船津 公人 (東京大学)
「ケモインフォマティクスの新展開」
- (2) 中川 敦史 (大阪大学蛋白質研究所)
「情報科学の構造生物学への応用」
- (3) 広川 貴次 (産業技術総合研究所)
「分子シミュレーションによる創薬支援」

本プレナリー講演では、『情報科学との融合による新領域創成へ』というタイトルで、3 題のご講演をいただきました。

1 題目は、東京大学の船津公人先生に「ケモインフォマティクスの新展開」というタイトルでご講演いただきました。詳細なデータが大量に得られるようになった今、これまでに蓄積されてきた多くの実験データとインフォマティクスを活用した研究の重要性について、実際に新規材料設計・分子設計や化学製造プラントの監視や制御に活かされているという創薬や材料科学での成果を元に紹介されました。化学の分野においても、さらなるデータ蓄積・活用におけるデータ駆動型研究の展開に期待されます。

2 題目は、大阪大学蛋白質研究所の中川敦史所長により「情報科学の構造生物学への応用」についてご講演いただきました。X線結晶構造解析や NMR 法で決定された構造に加え、クライオ電子顕微鏡法により決定された構造数も増えて来ており、蛋白質の立体構造情報をアーカイブする Protein Data Bank (PDB) への登録数が非常に増えてきているとの紹介がありました。フォーマットの変更などを行いつつ、より多く取得できるようになった詳細情報や付加情報の格納を目指されているようで、今後、さらに多くの情報を蓄積し、その情報を情報科学的に活用することで、基礎科学的な発展にもつながる可能性を感じました。

3 題目は、産業技術総合研究所の広川貴次先生に「分子シミュレーションによる創薬支援」というタイトルでご講演いただきました。タンパク質 - タンパク質のドッキング計算やタンパク質 - 低分子ドッキングおよび分子動力学 (MD) を組み合わせた結果について、いくつかご紹介いただきました。タンパク質複合体の実構造情報が得られないときに、計算によりタンパク質 - タンパク質相互作用面の予測ができることは非常に有用だと思いました。また、化合物が細胞外から直接膜タンパク質に結合するのではなく、脂質膜にいったん入ってから、タンパク質の膜貫通領域よりポケットに侵入していくという MD によりシミュレーション結果は、視覚に訴えるものがあり、大変、興味深い話でした。

いずれも本大会のテーマ『構造生物学と情報科学の真の融合を目指して～ AI 時代の創薬化学～』を意識された、意義のあるご講演でした。

(座長 / 報告者：白水 美香子 (理化学研究所))



船津公人先生



中川敦史先生



広川貴次先生

招待講演「ライフサイエンスにおける先端的構造基盤技術と情報科学の融合（1）」

22 日（火）14:00-15:30 5 階 大ホール

座長：村田 武士（千葉大学）

(1) 千田 俊哉（高エネルギー加速器研究機構）

「構造生物学への情報科学の応用」

(2) 藤井 郁雄（大阪府立大学）

「ポスト抗体医薬：立体構造規制ペプチド・

ライブラリーを基盤とした分子標的中分子の新しい設計法」

本セッションでは、「ライフサイエンスにおける先端的構造基盤技術と情報科学の融合」と題して、5 階大ホールにて招待講演として 2 題のご講演をいただいた。

1 題目のご講演は、「構造生物学への情報科学の応用」と題して、高エネルギー加速器研究機構の千田俊哉先生に発表いただいた。高エネルギー加速器研究機構の構造生物学研究センターでは、構造解析が専門でないライフサイエンス研究者でも立体構造解析が可能となるように、結晶化から構造決定に至る全ての段階で機械学習等を取り入れて自動化を進めており、現在の自動化状況と開発技術について非常にわかりやすくご紹介いただいた。結晶化ロボットを用いた自動結晶化観察システムに加え、全自動の X 線回折測定と位相決定および構造解析が可能になりつつあり、ユーザーはターゲットタンパク質を郵送すれば構造データが返送される時代がすぐに来ることを予感させた。また、近年急速に発展しているクライオ電子顕微鏡も本センターに導入されており、これを用いた構造解析についても自動化の現状と今後の展望について概説いただいた。

2 題目のご講演は、「ポスト抗体医薬：立体構造規制ペプチド・ライブラリーを基盤とした分子標的中分子の新しい設計法」と題して、大阪府立大学大学院理学系研究科の藤井郁雄先生に発表いただいた。抗体医薬の華々しい成功がある一方で、抗原性や標的が限られること、コストが高いなどの多くの問題を抱えていることを紹介いただいた。そして、藤井先生らが開発した分子標的 HLH ペプチドの有効性とそのライブラリーの作成法およびスクリーニング法についてわかりやすくご説明いただいた。実際に、各種疾患関連タンパク質に対する標的分子 HLH ペプチドの獲得とその立体構造や生理活性について具体的に紹介いただいた。本中分子は、抗原性がなく、細胞膜透過性もあり、化学合成が可能であるためコストも抑えることができるという多くのメリットがあり、ポスト抗体医薬になり得る可能性が期待された。

（座長 / 報告者：村田 武士（千葉大学））



千田俊哉先生



藤井郁雄先生

招待講演「ライフサイエンスにおける先端的構造基盤技術と情報科学の融合 (2)」

22 日 (火) 16:00-17:30 5 階 大ホール

座長：上村 みどり (帝人ファーマ株式会社)

(1) 児嶋 長次郎 (横浜国立大学) 「 ^{19}F -NMR を利用した創薬」

(2) Ian Wilson (Scripps Research) "Structure-based design of therapeutics against influenza virus hemagglutinin"

児嶋先生からは大きく二つのテーマについてお話いただいた。一つは、AI を用いた二次元の自動ピークアサインプログラムである蛋白研小林氏の開発した Magro についてそして ^{19}F を利用した FBDD (Fragment based drug discovery) である。NMR は分子の柔軟性を見ることのできるツールです。しかし、条件検討も含めて NMR は最適な条件を見出し、2次元ピークをアサインするところがエキスパートでないとなかなかできない。蛋白研の小林らは、この過程を AI を用いて自動化した。もともとのコンセプトは、既存のソフトウェアである FLYA, SYANA を利用するのだが、教師データをもちいた deep learning 手法である Deep Magro2018 で拾ったものと、マニュアルでエキスパートが拾ったものと、ほぼ 1.02Å の rms で一致し、MW=15000 以下の分子についてはほぼ同等の精度がでるまでになっている。もう一つの技術は、蛋白研客員教授上村らとの共同でタンパク研において、フラグメントライブラリーを整備して実施した技術である。HTS の反省から、分子量を抑えるために、開発された手法であり、現在まで 3 種の上市薬があるが、いずれも、開発スタートから上市まで 6 年間という短い期間で開発できていることから一気に注目された。 ^{19}F はナチュラルアバundant であるので、ラベルする必要がないのと、ピークが化合物によりブロードになるため、多くの化合物を含むカクテルを用いても、ピークが分離する利点がある。現在 FBDD ライブラリーとして 872 のフラグメントライブラリーを保有している。T2filter を用いて、パートベーションをうけた化合物を Water Rosy 等でバリデーションし、すべてポジティブな化合物をとるようにしており、HSQC から結合活性と ITC で求めた結合エネルギーと一致した。また、フラグメントの向きについても、フッ素と水素をサチュレーション後、HADDOCK でフラグメントの三次元的な位置が収束することがわかり、ここから、フラグメントの最適化が可能となる。

Wilson 先生からは、Influenza のパンデミックは、Group1(H2, H1), Group2(H3) と group1 と group2 に分かれる。これらの状況から group1, group2 の両方に効果のある抗体を売ることは、非常に重要である。いままで、151 のヘマグルチニンに結合する抗体との複合体構造が解析されているが、stem に結合するものと、アッパーステムに結合するものと、ヘッドに結合する抗体がある。これらの解析の結果を利用し、2012 年には、A 型と B 型両方に有効な CR9114 が 2016 年には influenza の 1 と 2 に結合する抗体を取得できており、これらが体内で産生できるワクチンがもうすぐ発売されるは非常に、誇らしいことである。また、解析を進めているとヘマグルチニン構造と中和抗体との相互作用には、Ile, Ile, Tyr を認識するサイトと CDR の Leu を認識する共通のサイトがある。それらをミミックした 8 残基からなるサイクリックペプチドをデザインし $kD=4\text{nM}$ の活性を得た。そのペプチドとヘマグルチニンの構造からホットスポットを見出し、経口投与可能で同活性をもつ、JNJ4796 を見出した。これは、463kDa の、抗体 Fab から 0.5 kDa の低分子まで、サイクリックペプチドをいくつか経由することで、段階的にダウンサイジングしホットスポットを抽出した結果である。ウィルソン先生は、1980 年にヘマグルチニンの結晶構造を解析したご本人であるが、当時インフルエンザのヘマグルチニンが低分子で阻害できるなど考えもしなかった。しかし、それがいま、現実になろうとしているということは大いに刺激となった。

(座長 / 報告者: 上村 みどり (帝人ファーマ株式会社))



児嶋長次郎先生



Ian Wilson 先生

招待講演「構造インフォマティクスの創薬応用」

23 日 (水) 14:30-16:00 5 階 大ホール

座長：本間 光貴 (理化学研究所)

(1) 宮下 治 (理化学研究所)

「構造生物学へのハイブリッドアプローチ：シミュレーションと実験データの融合」

(2) 富井 健太郎 (産業技術総合研究所)

「創薬応用に向けたタンパク質バイオインフォマティクスツール」

(3) 服部 一成 (塩野義製薬)

「創薬プログラムにおける計算化学の現状と課題」

大会 2 日目の 10 月 23 日 14:30-16:00 にタワーホール船堀 5F 大ホールにて、「構造インフォマティクスの創薬応用」と題して招待講演セッションを開催しました。本セッションでは、同じ日の午前中に行われたプレナリー講演において、最先端の計算研究者から構造生物と計算の融合の試みについてのご講演をいただいた後を受けて、生物学のより深い理解や創薬を含めた実際の応用への展開について最新のトピックをお持ちの 3 人の演者の方にご登壇いただきました。

まず、理化学研究所の宮下先生から「構造生物学へのハイブリッドアプローチ：シミュレーションと実験データの融合」というタイトルでご講演をいただきました。静止状態のタンパク質構造だけではなく、タンパク質の動的挙動について、構造生物による実験的なデータと分子動力学シミュレーションの結果を組み合わせて深い解析を行う大変興味深い講演でした。大会長の岩田先生が進めている動的挙動に関する新学術のプロジェクトにも参画しており、今後は量子力学計算も含めたさらに多面的な展開が期待されるトピックでした。

2 番目のご講演は、産業技術研究所の富井先生からいただきました。タイトルは「創薬応用に向けたタンパク質バイオインフォマティクスツール」となっており、タンパク質構造の結合部位を粗視化し、タンパク質機能との関係を解析しデータベース化するとともに、同様の機能を示すタンパク質の候補を提示する PoSSuM を開発した話があり、粗視化によって全タンパク質を網羅的に解析できる世界で初めてのツールであることが示されました。

最後に、塩野義製薬の服部先生から、「創薬プログラムにおける計算化学の現状と課題」というタイトルで、製薬企業の創薬の現場における構造生物、計算、及び合成研究者との連携研究の現状と課題が話されました。創薬研究を進めるためには、ヒットの探索や最適化設計のアプローチについて、プロジェクトが本格的に始まる前から、連携しつつ開始することが重要であり、そのような先手を打った取り組みによる成功例など、いくつかの興味深い事例が紹介されました。製薬企業における創薬研究を志す研究者にとって、大変参考になる内容だったと思います。

会場は、午前中に引き続き、かなりの席が埋まり、大盛況となり、質疑応答についても、岩田大会長自らポイントをついたコメントを多くいただくなど、大変盛り上がりました。

(座長 / 報告者：本間 光貴 (理化学研究所))



宮下 治先生



富井健太郎先生



服部一成先生

パネルディスカッション「情報科学と合体した構造生命科学に何が期待できるか」

24 日 (木) 14:00-15:30 5 階 大ホール

座長：上村 みどり (帝人ファーマ株式会社)

パネリスト：

岩田 想 (京都大学大学院医学研究科)

船津 公人 (東京大学)

中川 敦史 (大阪大学蛋白質研究所)

白水 美香子 (理化学研究所)

大川 和史 (旭化成ファーマ)

田中 英一 (旭化成ファーマ)

1. 我が国のアカデミアにおけるウェット実験とドライの融合の現状と課題

・スクリプス研究所の例でも見られるように、組織として実験結果と実験結果をつなぐ計算科学は融合するのが、当然になるはずである。一方、同時にがっちり本格的な計算科学をできる人材の育成が大切であり、生命科学を専門とする人のなかから、計算科学者を育成する必要がある。(岩田先生)

・化学を専門とする学生の AI 人材育成カリキュラムがあるが、教員個人に依存している傾向がある。授業カリキュラムについても、授業を担当している教員が退職すると、だれも教えられない状況になるなど、個人に依存しすぎているのは問題。国際的なネットワークについてもやはり教授本人に依存している。もっと日本全体的な取り組み必要ではないか。(船津先生)

・理研で非常にうまく両社の連携が行っており、定期的にプロジェクトに関係ある研究者が集まり、議論をしているのがよい結果に結びつくと考えている。(白水先生)

・AI によりあまりに便利になりすぎること、ブラックボックス化してしまうのは懸念される。いわゆるボタンを押せば構造まですべてでしてしまうというのでは結晶学の基礎などをしらないまましていると、なにか起こった時に対応できない。そのあたりは、基礎を修得する教育はやはり重要である。(中川先生)

2. AI を使った取り組みをどう新しい分子設計にいかすか？

・企業での AI を用いた SBDD の方向と自社技術と CRO の効率機な使い分けについて

海外のメガファーマ ASTRAZENECA は自社のウェットラボシステムにうまく実装している、SBDD については、なかなか AI を主体的に利用して進めるというのは難しいという印象がある。(大川先生)

・CRO については、自分たちの強みとする技術以外を依頼するというスタンスである。強味をもつことが大切である。蛋白質の精製や、膜タンパク質というのは、CRO ではとにかく難しいので自社でどれだけうまく精製でき、構造として正確なデータを CADD に渡せるかということが大切だと考えている。(田中先生)

・生理学的な状況での分子のダイナミクスにおける創薬をめざす取り組みについて

今後は構造生物学というだけでなく、イメージングの技術が非常に発達してきて、構造生物の一分野として、動的な解析が可能となるであろう、効果的に細胞状態での変化をイメージング技術を駆使して取得していくようになるものと思われる。計算が作る transient な状態あるいは Interface といった考え方がより明確になってくるのではないかと。(岩田先生)

3. 今後日本として資金を投入すべき分野および方向は？

・Cryo-EM は、まだ、アメリカのように企業単独で購入するというようには、なっていないが、今後は、アカデミアと企業が費用をだしあって、共有して使っていく時代になるのかと思う。(白水先生、フロアから重松先生)

・計算機に関しては、汎用の富岳もいいが、MD 専門の泰地先生たちが開発している量子コンピューターについても、重要と考えており、台数が多ければ多いほどよい (フロアから池口先生)

(座長 / 報告者：上村 みどり (帝人ファーマ株式会社))

シンポジウム

「ヒト iPS 細胞技術を用いた医薬品の新たな評価法の開発 – 研究開発の最先端と今後の展開 –」

◆ 10月22日(火) 14:00-15:30 2階 福寿

◆ モデレーター：石田 誠一、佐藤 薫、山崎 大樹 (国立医薬品食品衛生研究所)

◆ プログラム

1. 「3次元培養によるヒト iPS 細胞由来肝細胞の高機能化」
小島 伸彦 (横浜市立大学大学院 生命ナノシステム科学研究科)
2. 「ヒト iPS 心筋細胞を用いた三次元心筋組織の作製と収縮評価系の構築」
山崎 大樹 (国立医薬品食品衛生研究所)
3. 「非臨床試験におけるヒト iPS 細胞由来神経細胞の新たな可能性 – iNCENS プロジェクト、CSAHi、および HESI NeuTox 協力研究より」
高橋 華奈子、佐藤 薫 (国立医薬品食品衛生研究所)

ヒト iPS 細胞は多分化能を有することから、今まで入手困難であった様々な臓器細胞の供給資源となっている。iPS 細胞から分化誘導されたヒト臓器細胞は再生医療だけでなく、創薬研究にも用いられ始めている。しかしながら、細胞の未成熟性などから成人ヒト臓器細胞との乖離があり応用への妨げとなってきた。そのような中、培養方法を工夫することなどにより、ヒト iPS 細胞分化細胞を用いた *in vitro* アッセイ系の高機能化が図られている。本シンポジウムでは、創薬における重要な臓器、肝臓、心臓、中枢神経に焦点を当て、研究開発の最先端にいる 3 名の研究者から現在の状況について報告いただき、今後の展望について議論した。

まず、横浜市立大学大学院 小島伸彦准教授より iPS 細胞から分化誘導された肝細胞様細胞現状と問題点について報告があった。ヒト iPS 細胞由来肝細胞では代謝機能が実際の肝細胞と比べるとまだまだ低いことが問題となっている。スフェロイドによる 3 次元培養は、肝臓機能を維持あるいは高める手法としてよく知られているが、ヒト iPS 細胞由来肝細胞は一般的な方法ではスフェロイドを安定形成することが難しかった。小島准教授の研究グループが開発したメチルセルロース培地によって細胞を強制的に凝集させる技術を利用することで、ヒト iPS 細胞由来肝細胞は効率よくスフェロイドを形成でき、スフェロイド培養をすることで肝細胞の未成熟マーカーが減少する一方で薬物代謝酵素の発現が増加することが紹介された。

続いて国立衛研 山崎大樹室長より、ヒト iPS 心筋細胞を用いた三次元心筋組織の作製と収縮評価系の構築について報告された。まず心臓に対する医薬品の細胞培養系を用いた安全性評価の日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) ガイドラインとその改定に向けた取り組みの世界動向について紹介された。それに続き、山崎室長が開発を進めるヒト iPS 心筋細胞を用いた三次元心筋組織を用いた評価系について、収縮画像の定量化による抗がん剤による心収縮障害の評価の現状と今後の展開について紹介があった。

最後に、国立衛研 高橋奈子研究員より国立衛研 佐藤薫室長を中心として展開する iNCENS プロジェクト、CSAHi、および HESI NeuTox 協力研究についての動向について紹介があった。その成果として、創薬課程の早期に痙攣誘発有害反応を検出する *in vitro* 薬理評価系をヒト iPS 細胞由来神経細胞により on dish で再現することに成功し、痙攣誘発薬物の検出、さらには抗痙攣薬の薬理的検討も可能であることが報告された。

(モデレーター / 報告者：石田 誠一 (国立医薬品食品衛生研究所))

シンポジウム

「高機能細胞デバイスを用いた生体模倣モデルの開発

－より良い生体模倣を目指したモデル開発の取り組み－

◆ 10月22日(火) 16:00-17:30 2階 福寿

◆ モデレーター：石田 誠一（国立医薬品食品衛生研究所）、藤田 聡史（産業技術総合研究所）

◆ プログラム

1. 「動物実験代替法のための培養モデルにおける必須要素－組織チップによる哺乳類合成生物学－」
田川 陽一（東京工業大学 生命理工学院）
2. 「ヒト多能性幹細胞から分化誘導した 3 次元腎臓の組織構造と薬物試験への応用」
高里 実（理化学研究所 生命機能科学研究センター）
3. 「細胞間接着を誘起するバイオマテリアルを用いた 3 次元培養法の創製と毒性試験への応用」
松崎 典弥（大阪大学 大学院工学研究科）

試験期間の短縮や動物実験の代替の流れから、ヒト化 *in vitro* 試験系の開発が盛んになっている。特に、iPS 細胞等に由来する高機能性細胞のクラスターまたはオルガノイド化されたいわゆる“ミニ臓器”をデバイス上に搭載し、マイクロ流路で連結することで生体を模倣する *in vitro* システムは、動物試験を主としてきた医薬品 / 化粧品開発における次世代の評価系として、製薬企業をはじめとして、世界のライフサイエンス業界がその研究の動向に注目している。昨年度のシンポジウムに引き続き、本年度は国内で機能細胞デバイスを用いた生体模倣モデル（Microphysiological System : MPS）の開発の最先端にいる研究者をお招きし、より生体に近い *in vitro* 試験系として MPS の開発の現状を報告いただき、将来展望を議論した。

東京工業大学 田川陽一准教授は「動物実験代替法のための培養モデルにおける必須要素－組織チップによる哺乳類合成生物学－」というタイトルで講演された。近年注目を集める生命体を部品から再構築するアプローチによる生命体の解明を目指す「合成生物学」について解説ののち、哺乳類の人工生命システムを再構築することにより生命体をさらに深く理解する取り組みについて紹介された。その中で、組織工学と流体デバイス工学を用いて腸内細菌叢や概日リズムを取り込んだヒトやマウスの個体に対応する培養モデルを構築する研究の成果が報告された。

理化学研究所 高里実チームリーダーは「ヒト多能性幹細胞から分化誘導した 3 次元腎臓の組織構造と薬物試験への応用」というタイトルで、腎臓の近位尿管における生理機能・薬物動態を人工的に再現する系の開発について報告した。自己組織化と呼ばれる細胞の天性の力を利用した自律的な 3 次元組織構築法を用いることでヒト iPS 細胞から作製した腎臓のオルガノイドの機能性や組織構造を紹介し、創薬利用への可能性・課題について議論した。

大阪大学 松崎典弥教授は「細胞間接着を誘起するバイオマテリアルを用いた 3 次元培養法の創製と毒性試験への応用」というタイトルで、細胞外マトリックス（ECM）のナノ薄膜を用いて細胞をコートすることで細胞間の相互作用を誘起し、3 次元組織体を構築する「細胞コート法」や、ECM 成分をより積極的に添加し、生体の ECM 密度を再現した「沈殿培養法」を応用した 3 次元培養法と毒性試験への展開について紹介した。

（モデレーター / 報告者：石田 誠一（国立医薬品食品衛生研究所））

シンポジウム

「AMED/BINDS インシリコユニットにおける創薬支援研究」

◆ 10月22日(火) 16:00-17:30 2階 桃源

◆ モデレーター：広川 貴次 (産業技術総合研究所)

◆ プログラム

1. 「分子シミュレーションによるタンパク質の機能解析と機械学習によるクライオ電子顕微鏡撮影の効率化」
寺田 透^{1,2}、横山 雄一²、森脇 由隆¹、清水 謙多郎^{1,2}
(¹東京大学大学院農学生命科学研究科、²東京大学大学院情報学環)
2. 「モデリングとシミュレーションによる生体高分子の構造機能解析」
河野 秀俊 (量子科学技術研究開発機構)
3. 「分子動力学計算による構造生物学データを活用した構造ダイナミクス研究」
池口 満徳 (横浜市立大学 生命医科学研究科)

本セッションでは、AMED「創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 (BINDS)」インシリコユニットの支援・高度化研究の成果を共有することで、多くの研究者に本事業を知っていただき、インシリコ技術の活用を見つけていただくことを目的として3名の課題代表の先生のご講演を企画いたしました。

寺田先生のご講演では、モデリング、MD、量子計算、機械学習の基盤技術による、高度化と支援課題について紹介いただきました。多剤排出膜輸送シミュレーションを用いた支援課題では、トランスポーターの様々なプロトン状態での立体構造変化をMDシミュレーションにより追跡し、自由エネルギー地形解析から、構造変化の可逆不可逆性の違いとその要因について、詳細な考察をご紹介いただきました。また、Cryo-EMの単粒子解析に機械学習を応用した事例では、適切な厚さの氷を張らせた膜穴を高精度で、かつ異なる倍率でも正しく自動検出できる深層学習のシステムを開発についてもご紹介いただきました。

河野先生のご講演では、モデリング、MD、インフォマティクス解析を軸に高度化・支援に取り組んでいる内容についてご紹介いただきました。MDトラジェクトリー比較からの重要残基推定問題では、LDA-ITER法を開発し、サンプル数が少ないことによる誤差や、PCAの揺らぎ依存のノイズの汚染を解決することに成功し、変異残基シミュレーションやリガンド結合・非結合を例に、PCAよりも明確に分布の違いを表現することを示しました。また、SAXSのプロファイルに適したモデリング法についても最新の取り組みについてご紹介いただきました。

池口先生のご講演では、MDの基本から、ゆらぎを観る、相関を観る、相互作用を観る、熱力学力を得る、立体構造変化を観る等、MDで何が可能なるかについて、事例を通じてご紹介いただきました。立体構造変化を観る事例として、DNMT1活性化の分子シミュレーションや、高度なMDとして、モータタンパク質のOpen - Closeの原子レベルの対応をEnhanced sampling法を用いた自由エネルギーシミュレーションで解明した事例などについてご紹介いただきました。また実験結果と一致するMDの例でも、NMRやSAXSなどに基づく拘束MDについても概説し、MDの入門から応用まで幅広い内容のご講演となりました。

(モデレーター / 報告者：広川 貴次 (産業技術総合研究所))

シンポジウム

「AMED BINDS シンポジウム「公的 DB の活用による創薬への戦略的アプローチ」

- ◆ 10月23日(水) 14:30-16:00 2階 福寿
- ◆ モデレーター：上村みどり(帝人ファーマ(株)、善光龍哉(AMED))
- ◆ プログラム
 1. 「横断的オミクス解析によるゲノム創薬への挑戦」
岡田 随象(大阪大学)
 2. 「Protein Data Bank とデータの品質管理」
栗栖 源嗣(大阪大学)
 3. 「個別化創薬の実現に向けた日本人大規模ゲノムコホートデータの活用」
木下 賢吾(東北大学)

岡田先生：英国バイオバンク等、すでに世界的大規模なゲノムシーケンスデータが無償で利用できる時代となった。ベンチャー企業の Regeneron genetics 社がこのほど 5 万人の新しい遺伝子データが医療研究者にとって無料で利用可能となり、これまでにないリソースを提供することで、ヒト生物学の理解を深め、治療上の発見を支援する。英国バイオバンクのエキソーム配列データの新しいデータが、世界の医療研究コミュニティで無償で利用可能となる。これは、主に UKRI の医学研究会議 (MRC) およびウェルカム・トラストが資金支援している医療研究のための主要な国家リソースである英国バイオバンクの創設の意図に合うものである。英国バイオバンクは、2006 年から 2010 年にかけて、このプロジェクトに参加する 40 ~ 69 歳の年齢層の 50 万人を全国から募集した。彼らは検査を受け、その後の分析に必要な血液、尿、唾液のサンプルを提供し、彼ら自身に関する詳細な情報を提供し、彼らの健康を追跡することに同意した。一部の人が特定の病気を発症し他の人々は発症しない理由を、科学者が発見するための助けとするべく、このデータは長年にわたって強力なリソースとして組み込まれることになる。この最新のデータは、英国バイオバンク、リジェネロン (Regeneron) 社 (米国)、GSK 社 (英国) の共同作業を通じて、リジェネロン遺伝学センター (Regeneron Genetics Center) で作成されたもので、詳細な健康記録、イメージング、その他の健康関連データにリンクされている。疾患ゲノム情報から標的遺伝子の同定疾患情報がすべてわかり、これにより、創薬プロセスの効率化が図られる。これに対し、一般公開前にデータアクセス権を有する権利に AstraZeneca や Glaxosmithkline 等が多額の投資を実施済み。

栗栖先生：PDB は、1971 年に 7 構造のエントリーから出発し、アメリカ、ヨーロッパ、そして日本を拠点として現在 15 万件以上の構造をエントリーしている。米国が全体の 45% を占め、アジア由来の構造は、すべて阪大蛋白研で処理されている。創薬においては、8 割が化合物を含む複合体構造となっている。そのうち 2 割が CDC (低分子結晶構造 DB) にもエントリーされ、それらの構造を参考にすることで、リガンドの構造の正確性を向上させている。Glevec をはじめとして多くの SBDD による画期的な医薬品創出に貢献していることがわかる。誰もが無料で利用できるが、天から降ってくるものではなく、各国の PD 担当スタッフの涙ぐましい努力があってこそであることを、資金調達も含めてお話いただく貴重な機会となった。

木下先生：東北バイオバンクは、現時点では英国のバイオバンク等と比較すると中規模といわざるを得ないが、多くの日本人特有の遺伝子変異の情報を取得しており、これをもとに日本人特有のアレイも、精緻な解析が可能になり、ゲノムと代謝物や、5,000 人のメタボロームは多くの疾患遺伝子の rare variants を 含んでいる。このように日本人特有の遺伝子データバンクとして東北を起点に全国への展開を視野にいれている。

(モデレーター / 報告者：上村みどり(帝人ファーマ(株)))

シンポジウム

「経済産業省研究開発事業 毒性関連ビッグデータを用いた人工知能による 次世代型安全性予測手法開発プロジェクト (AI-SHIPS プロジェクト)」

◆ 10月23日(水) 14:30-16:00 2階 桃源

◆ モデレーター：船津 公人 (東京大学)

◆ プログラム

1. 「化学物質管理におけるインシリコ毒性予測システムへの期待」
金地 隆志 (経済産業省)
2. 「毒性発現メカニズムに基づく毒性予測システム (AI-SHIPS) 開発プロジェクトの現状」
船津 公人 (東京大学)
3. 「計算科学的手法による毒性予測システム開発の国内外の現状」
庄野 文章 (東京大学)
4. 「有害性発現経路に基づく化学品肝毒性の QSAR 予測」
植沢 芳広 (明治薬科大学)

2017年6月からスタートした経済産業省研究開発事業である毒性関連ビッグデータを用いた人工知能による次世代型安全性予測手法開発プロジェクト：AI-SHIPS プロジェクトは本年度で3年目となり具体的な成果が着々と得られつつあります。本セッションは、本プロジェクトの背景と具体的な進捗状況および今後の展開を中心に概説し、あわせて国内外の計算科学的手法による毒性予測手法の現状、方向性とその課題についてご紹介する目的で開催させていただきました。

第1席では、経済産業省の金地隆志先生より、AI-SHIPS プロジェクトの立ち上げの背景と事業の概要に関してご紹介いただきました。毎年開発される化学物質には、より高性能かつ安全性の高い製品を短期間に市場に出していくことが要求されています。このような背景から、開発・上市にかかる期間とコストの合理化に資するために本プロジェクトが発足したとのご説明を下さいました。

第2席では、プロジェクトリーダーの船津公人先生 (東京大学) からプロジェクトの目指す方向性と各研究グループの連携体制、および現在までに達成した研究成果の概要に関するご説明をいただきました。さらに、AI-SHIPS プロジェクトで取り組んでいる毒性発現メカニズムに基づく毒性予測システム開発の具体的な方法等について紹介していただきました。

第3席の庄野文章先生 (東京大学) には、OECD をはじめ欧州、米国を中心に積極的に推進されつつある化学物質の毒性予測手法開発における計算科学的手法導入の動きを、近年のAI解析技術・インフォマティクスの進展、動物愛護精神の普及に伴う動物実験の禁止、代替化の推進等々の背景を交えて解説していただきました。

第4席では明治薬科大学の植沢が、肝毒性の予測を中心とした *in silico* 研究の現状と展望についてご紹介しました。有害性発現経路の初期イベントである核内受容体等を介した機械学習モデルを構築することにより発現メカニズムを明示できる毒性予測システムの構築例をお示しするとともに、分子構造画像を用いた新規手法である Deep Snap の説明をさせていただきました。

様々な業界の方々にご参加いただき、広い会場が埋まる大変盛況なシンポジウムとなりました。このような盛会になりましたことをご参加いただいた方々、関係者の皆様方に深く感謝申し上げます。

(報告者：植沢 芳広 (明治薬科大学))

フォーカストセッション

FS-01 CBI ジャーナル / CBI 学会誌特集

10月22日(火) 14:00-15:30 4階 研修室

CBI ジャーナルと CBI 学会誌の論文から、西尾元宏先生 (CHPI 研究所) の CH/π、水素結合等、分子間力に関する意見論文と、多田 (CBI 学会) の抗悪性腫瘍薬論ロンサーフ™ に関する総説を取り上げ、参加人数は少なかったが、内容のあるディスカッションが展開されました。

初めに、「CH/π水素結合、その化学・生化学における含意、SBDD との関わり」について以下のような講演がありました。CH/π水素結合は、(1) 普通の水素結合、(2) CH/X (X = O, N) 水素結合、(3) XH/π (X = O, N)、(4) CH/π水素結合と、4種ある水素結合の一つで、特別な性質をもっている。

- (1) まず、分散力の寄与がほとんどで、クーロン力の寄与は小さいこと。
- (2) 分散力の寄与が多いので、水など極性の溶媒でもはたらくこと。
- (3) C-H をもたない有機分子はないし、フェニル基などπ電子をもつグループをもつ分子も多い。殆どの分子が相互作用に与る可能性が大きい。

CH/π水素結合は、タンパク質のかかわる相互作用、とりわけ SBDD において、欠くことのできない概念である。また、ふつうの水素結合は、水の中では決して働かないことを強調された。

また、教科書や多くの論文に出てくる「疎水効果」は間違った概念である。例えば分液ロートに水とエーテルを入れ、よく振って止めるとどうなるか。2種の液体はたちどころに分離するだろう。これをエントロピー効果と主張するのが所謂「疎水効果」であるが、エントロピーが主な原因であれば水とエーテルは自由に混ざり合うはずとの説明があった。

次いで、「抗悪性腫瘍薬：ロンサーフ™ 創製に至った理由」に関して、次のような項目について解説が加えられた

1. 創薬アイデアが妥当であった
F₃dThd を分解する Tase 阻害剤 (TPI) を併用すれば良い (仮説)
2. 大腸菌 TPase の X 線結晶解析データ (Ca 座標のみ) を基に
ヒト TPase (HTP) のホモロジーモデルを作成し、SBDD を実行した
3. HTP モデルを用いて、それまで報告されていた全ての TPI を評価した
(文献記載データと HTP モデルによりドッキングスタディーに矛盾)
4. アッセイ系 (*in vitro/in vivo*) の高い信頼性
5. 化合物の物性 (水溶解性) を考慮したデザインの実行
6. QSAR 解析に基づく LBDD を実行した
(例外化合物の発見とドラッグデザインの指標が得られた)
7. 毎朝のプロジェクト内ミーティングに基づく意思決定
(優秀なケミストと優秀なバイオリジストの集団)
8. 社外のキーパーソンに恵まれた
9. 創薬メンバーが臨床開発会議の一員であった (参加 14 名)

(モデレーター：多田 幸雄 (CBI 学会))

FS-02 立体構造データベース (3DMET) での討論、ChemAxon における AI 適用について、 生物 / 化学的等価性でのリガンドや蛋白デザインへの AI 適用

10月22日(火) 14:00-15:30 4階 401

今回は化学分野での研究実施の基本環境となるデータベース、特に三次元化合物のデータベースの構築研究をされている前田先生に講演をお願いしました。また、ChemAxon の AI 関連機能に関する機能紹介を富士通の古田先生に講演いただいた。また、CLARITY の化学的等価性に基づくリガンド設計に AI を適用した事例について Mestres 博士に講演頂きました。当日のプログラムは以下のようになります。

1. 「天然化合物のデータベース：計算化学的に正しい立体構造とは？」前田 美紀（農業・食品産業技術総合研究機構）
2. 「ChemAxon 製品機能の化学構造式による AI 学習への適用」古田 一匡 富士通株式会社
3. "A STRUCTURE-BASED MACHINE-LEARNING APPROACH TO DESIGN LIGANDS FOR NEW EMERGING AND DIFFICULT TARGETS" Dr. Jordi Mestres (Chemotargets SL)

本フォーカストセッションの企画は、計算毒性学を直接対象とするテーマではない。しかし計算毒性学は様々な研究や研究分野等から構成される複合研究であり、この点で様々な分野へのアンテナを高くしておくことが重要である。この観点で、計算毒性学を実施する上で理解しておくべき関連研究分野や、現在急速に展開されている AI 技術と計算毒性学との関係や、AI 技術の実質的な取り組み等を発表いただいた。今回のような講演は、自分で選択しながら情報を仕入れて、自分の計算毒性学への理解や展開を図るものであるが、今回は「計算毒性学」という基盤から、化学や AI 等のインシリコ技術を考えるチャンスになったと考えます。

フォーカストセッション当日、計算毒性学に興味を持たれる研究者や安全性分野の研究をなされている方々等が多く参加され、積極的な討論が行われたのは今後の計算毒性学研究会の活動の新たな方向性を示したものとと言えます。

本フォーカストセッションへの参加者は約 40 名となり、講演された諸先生方に深く御礼申し上げます。また、参加された研究者の方々には今後とも「計算毒性学」へのご理解や積極的な取り組みをお願い致します。なお、計算毒性学研究会が提供いたしますホームページでは関連情報も含めて発信しておりますので、チェックいただければ幸いです。

(<http://comp-toxicology.com/>)

(モデレーター：湯田 浩太郎 (株式会社インシリコデータ)、前田 美紀 (農業・食品産業技術総合研究機構)、古田 一匡 富士通株式会社)、狩野 敦 (株式会社モルシス))

FS-03 第 3 回オミックスを原理的なところから考える

－「生命」と生物多様性を生み出す原理は？－

10月22日(火) 14:00-15:30 4階 406

ゲノム配列には、二つの種類の秩序が書かれています。一つは、生物の部品であるタンパク質のアミノ酸配列についての情報が書きこまれていて、その情報によってタンパク質の高次構造ができています。もう一つは、生物個体を作るための遺伝子全体の組合せの秩序です。学会全体では前者を中心としているが、この FS では、後者について焦点を当てて議論しました。生物に関するインフォーマティクスを考えるには、このような議論も含む必要ではないかということで、本 FS が行われました。参加者は約 30 名でしたので、部屋のキャパシティとしては適切な FS でした。

以下に、議論された内容の要点を示します。

生物個体は偶然性によって秩序を生み出していかねばならないという非常に難しい問題があります。というのはゲノム配列に偶然的な変異が集積することによって、新しい生物が生み出され、『生命』という秩序が維持されるのだが、そ

の時に「組み合わせ爆発の問題」と秩序形成の問題（必然性の形成）を同時に可能にしなければならないのです。つまり、「<生命>という状態は、膨大な数の変異を絞り込むことでゲノム配列ができていますが、どのような絞り込み方法を取っているか?」、また「種・属などは、ゲノム配列のどのようなメカニズムで多様性を増やしているのか?」という問題を解かねばならないのです。そこで本フォーカストセッションは、それぞれの問題を扱う2つのパートで構成しています（タイトル等は以下に示す）。そして、ゲノム配列の必要条件（原理）を定義するヌクレオチド組成空間でのハビタブルゾーンの存在と、その微細構造でそれぞれ理解できるということを議論しました。



1.『生命』という状態を生み出す原理

美宅 成樹、 澤田 隆介

2. 種属の多様性を生み出すゲノム配列のパラメータ変化 —生物多様性の原理—

澤田 隆介、 谷澤 英樹、 美宅 成樹

（モデレーター：美宅 成樹（名古屋大学名誉教授）、 広川 貴次（産総研創薬分子プロファイリング研究センター）、 荻島 創一（東北大学 東北メディカル・メガバンク機構）

FS-04 第 8 回 個別化医療研究会 – TDM の進展

10月22日（火）14:00-15:30 4階 407

1970年代以降、薬物血中濃度モニタリング（TDM）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投与計画立案手法として個別化医療の推進に大きく貢献してきた。本セッションでは TDM に関する情報を長年にわたり医療現場に提供してきた企業から講師をお招きして、TDM の理論的背景および最新の知見をご紹介頂いた。参加者は 13 名であった。

ファイザー R&D 合同会社の鈴木昭之先生には「個別化医療と TDM」の演題でご講演頂いた。本年度「母集団薬物動態/薬力学解析ガイドライン」（薬生薬審発 0515 第 1 号 令和元年 5 月 15 日）が発出されたこと、「医薬品の曝露 - 反応解析ガイドライン」が現在作成中であることを踏まえ、医薬品業界における MIDD（Model-Informed Drug Development）の重要性の高まりを解説された。併せてメトトレキサートを例として、薬物動態モデルの利用に関する注意点を解説された。

次にノバルティスファーマ株式会社 免疫・肝臓・皮膚メディカルフランチャイズ部、津田浩二先生が「臓器移植医療におけるシクロスポリン、エベロリムス - 個別化医療の進展と TDM の役割 -」の演題でご講演された。臓器移植医療で用いられる、レシピエントとドナーの HLA 適合性やアロ免疫応答の強さに応じた免疫抑制剤の調節の考え方、シクロスポリンを題材としてマイクロエマルジョン製剤化による吸収プロファイル改善、エビデンスに基づく採血タイミングの最適化に関する啓蒙活動など 25 年以上にわたる企業の医療貢献の歴史をご紹介いただいた。

岐阜薬科大学の中村光浩は「臨床現場からみた TDM の実際」という題材で、(Pharmacokinetics) -PD (Pharmacodynamics) パラメータなどを概説した。シクロスポリン、タクロリムスなど全血採血の薬剤が臨床での採血手技により測定値が意図せず変動してしまうリスク、および体表面積算出式に基づく投与量設計のピットフォールなどを紹介した。本フォーカストセッションでは特に製薬企業の第一線でご活躍の先生から国内の TDM に基づく個別化医療の現状について貴重な情報をご提供いただくことができた。

（モデレーター：中村光浩（岐阜薬科大学）

FS-06 AI 時代の新創薬化学薬物動態・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

10月22日(火) 14:00-15:30 4階 研修室

大会1日目の10月22日16:00-17:30にタワーホール船堀研修室にて、「AI時代の新創薬化学薬物動態・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」と題してフォーカストセッションを開催しました。本セッションは、2016年から毎年開催(昨年は、メイン会場でのスポンサーセッション)しており、4回目になります。

セッションでは最終年度となった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」において目指している薬物動態・毒性の予測プラットフォーム開発の進捗について、

若手で現場における開発を担当している研究者に登壇していただきました。医薬基盤・健康・栄養研究所の渡邊先生からは、薬物動態データベースの構築と公開、代謝安定性、溶解度、中枢移行性等の予測モデルの構築状況やWebでの公開状況が話されました。同じく医薬基盤・健康・栄養研究所の五十嵐先生からは、肝毒性に関する様々なアプローチ、データベース予測システム、Webでのサービスの説明がありました。理化学研究所の佐藤先生からは、hERGを中心とした心毒性の予測について、判別、回帰の両予測モデル、Webでの公開状況が紹介されました。最後に、本事業の商用化をプレスリリースしている富士通九州システムズから古賀先生が、商用化する範囲や今後のスケジュールについての話がありました。

毎回、60名から90名くらい(昨年はメイン会場のため人数はカウントしていませんが、大盛況でした)の参加者が来場しますが、今年も会場の定員を上回る72名の参加者がありました。議論も大変活発で、本事業への高い関心と期待を感じることができるとともに、商用化など今後の取り組みに向けて大変参考になる内容となりました。

(モデレーター：本間 光貴 (理化学研究所))



FS-07 産業界の研究開発におけるゲノム情報の利用のあり方

10月22日(火) 16:00-17:30 4階 406

従来のSNPアレイの普及に加え、近年の次世代シーケンサーの普及によって、個人の遺伝情報の取得がより簡便・低価格になった。それにより、個々人のゲノム情報の利活用がアカデミア・産業界を含めて大きく進む素地が形成されつつある。一方、このようなデータの利活用は原則的にオプトインでの同意が必要となる。このような背景を含め、各社での取り組みや課題などについてお話を伺うとともに、会場を交えた議論を行った。

まず、ジェネシスヘルスケア株式会社の根岸 公祐様からは「Genesis Healthcareにおけるゲノム情報を活用した研究と取り組み」についてご講演をいただいた。日本で個人向け遺伝子解析を手掛ける代表的企業のひとつであり、国内最大規模の遺伝情報を蓄積している。データ利活用における同意モデルや、遺伝情報管理者・遺伝子解析実施者・データ解析者の独立した体制、GenesisGaiaによるデータ利活用の事業展開と研究推進の展望など、多岐に渡る話題のご提供をいただいた。

次に、株式会社DeNA チーフメディカルオフィサー(CMO)およびDeSCヘルスケア株式会社 代表取締役社長の三宅 邦明様より「エンゲージメントサイエンスを活用したDTC遺伝子検査サービスの可能性」についてのご講演をいただいた。参加者との「きづな」を重視し、医学・科学の発展にデータの利活用を進める取り組みを進めており、個人が楽しんで続けられることを念頭に置いた、参加者の目線に立ったヘルスケアサービスの提供を実施している。また大学

や企業・研究機関との共同研究についてもご紹介いただいた。

最後の演者であるアメリカエフ株式会社の代表取締役社長の山口 昌雄様より、「臨床研究情報と個人健康情報（PHR）の活用に向けた課題と展望」についてご講演いただいた。患者情報や遺伝情報を含むビッグデータの利活用により、データ主導のエコシステムの社会実装を目指している。さらに、病院・臨床検査企業・企業研究部門など各施設向けの解析プラットフォームの仕組みについてご紹介や、米国における FIHR などのデータ利活用の規格などについて情報提供をいただいた。

当日の参加者は約 10 名と、例年のゲノム医療・オミックス医療関連のフォーカスト・セッションよりも少ない人数ではあったが、少人数での充実した議論ができたものと考えている。出席者の減少についてはパラレルセッションが増加傾向にあることも影響していると考えられるが、今後のフォーカスト・セッションの企画に生かしたい。

（モデレーター：茂榎 薫（富士通株式会社）、神田 将和（株式会社 DeNA ライフサイエンス）、
荻島 創一（東北大学東北メディカル・メガバンク機構）

FS-08 計算科学を利用した抗体設計の現状と展望

10月22日（火）16:00-17:30 4階 407

従来の典型的な創薬は、疾患に重要なタンパク質を特定して構造を解析し、特異的に結合する低分子を設計することで、タンパク質機能を阻害するものでした。そのためインシリコ創薬で開発されてきた計算手法も、標的タンパク質に強く結合する低分子の設計を想定したものがほとんどでした。しかし近年、抗体医薬品や核酸医薬品さらには中分子医薬品といった多様な創薬戦略がとられるようになり、インシリコ創薬においてもこれらに対応した新たな計算手法の開発が望まれています。中でも抗体医薬品は、抗体が持つ標的特異性のため副作用が少なく高い治療効果が期待できるため、癌や間接リウマチなどの治療で広く利用されています。

大会初日に開催されたフォーカストセッション「計算科学を利用した抗体設計の現状と展望」では、コンピュータを利用した抗体設計の研究に携わる二名の先生にお越し頂き、最近の研究成果などについてご講演頂きました。最初の講演者の黒田大祐先生（東京大学工学系研究科医療福祉工学開発評価研究センター）には「コンピュータ技術に基づく抗体の物性・機能予測の現状と課題」といったタイトルでお話頂きました。実験グループと密に連携し、抗体の安定性、凝集性、結合親和性をコンピュータで予測する手法の開発を精力的に進めていることをご紹介頂きました。また、抗体と標的の荷電アミノ酸を入れ替えるといった研究も非常に興味深いものでした。二人目の講演者の池上貴史先生（株式会社モルシスライフサイエンス部）には「インシリコによる抗体の相互作用解析と Developability の評価」というタイトルで、分子モデリングソフトウェア「MOE」の機能を中心に講演頂きました。中でも、空間的に近接した複数のアミノ酸をバッチとして取り扱い、抗体設計に利用するお話がとても印象的でした。

本セッションは 30 名程度の参加者を想定し比較的小さな部屋で開催されましたが、当日は 40 名以上の方々にご参加頂き、計算科学を利用した抗体設計への期待の大きさを改めて感じさせられました。また機会があれば、是非このようなセッションを開催したいと考えております。最後に本セッションの開催にご尽力くださった大会事務局の皆様、心より感謝申し上げます。（参加約 45 名）

（モデレーター：渡邊 博文（神戸大学）、山岸 賢司（日本大学）、石川 岳志（鹿児島大学）



FS-09 創薬に貢献する中性子の現状と今後

10月23日(水) 14:30-16:00 4階 研修室

構造生物学において X 線回折・散乱の手法が中心的な役割を果たしていることは言を俟ちません。しかしながら、X 線では、タンパク質の約半分を占める水素原子の観測は通常分解能においては実質不可能で、その動的な挙動を知ることも困難です。X 線が苦手とするこれら 2 つの観測を、前者については中性子回折が、後者については中性子非弾性・準弾性散乱によるダイナミクス解析が可能とします。これらの解析が可能な中性子源が国内には 2 つあります。1 つはパルス中性子源である J-PARC、もう 1 つは研究用原子炉 JRR-3 で、前者は来年度にフル出力運転が、後者は約 10 年ぶりの再稼働が予定されています。

この時宜を得て、本セッションでは中性子の特長および現状と今後の創薬への貢献の可能性について、冒頭にモデレーター - からセッションの概要を説明したのちに、3 名の先生方から以下の通りご講演いただいた。

1. 日下勝弘先生 (茨城大学)

「茨城県生命物質構造解析装置 iBIX による蛋白質中性子構造解析—現状、成果及び今後の展望」

2. 中川洋先生 (日本原子力研究開発機構)

「中性子非弾性・準弾性散乱と分子シミュレーションによる蛋白質ダイナミクスの解析」

3. 木下豊富先生 (大阪府立大学) 「創薬標的タンパク質の中性子線結晶構造解析」

日下先生からはハイスループットな中性子構造解析を実現するために茨城県が J-PARC に設置した回折装置 iBIX の現状、中性子構造解析の特徴を生かし iBIX によって得られた研究成果及び、その将来展望が紹介された。中川先生からは中性子非弾性・準弾性散乱で得られた分子ダイナミクスの時空間スケールと分子シミュレーションを相補的・相乗的に用いた蛋白質ダイナミクスの研究結果が紹介された。木下先生からは薬物候補化合物との相互作用を精密に解析するうえで重要となる水素原子の位置決定に有効な中性子線構造解析についてご自身の解析例に基づいて紹介いただいた。20 名程度の参加者であったが、途切れることなく質疑応答がなされ、計算科学者の方に中性子技術を紹介するよい機会となった。

(モデレーター：玉田 太郎 (量子科学技術研究開発機構))

FS-11 先端的計測技術

10月23日(水) 14:30-18:00 4階 406

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いた。前半は高感度・高精度な生体計測に関して 4 名の若手研究者に、後半は新規の薬物動態・安全性評価系として生体計測連携が期待される培養技術・細胞制御技術に関して 3 名の若手研究者に御発表いただいた。

開催趣旨説明が多田隈によりなされたあと、廣島通夫先生 (理研・BDR) より、「全自動化 1 分子イメージングによる大規模計測」と題して、御発表いただいた。1 分子計測は、従来は難しかった情報 (分子状態等) を得られるが、スループットが課題であった。全自動化により、最近では、8000 細胞 / 500 万分子が 1 日に計測でき、薬理作用解析に適用しつつあるとのことである。ついで、名和靖矩先生 (産総研 / 阪大) より、蛍光の高次非線形成成分を抽出することで、従来の共焦点顕微鏡を用いて超解像イメージングが実現できる技術について、ご発表をいただいた。異なる励起強度での蛍光励起とシンプルな計算処理により、三次元における空間分解能の向上が達成されるとのことである。3 番目は、川上英良先生 (理研 / 千葉大) より、機械学習を用いた医学・生物学におけるデータ駆動型研究に関して御発表いただいた。教師あり学習で疾患分類などの高精度予測ができるのに加えて、教師なし学習やランドスケープモデルを用いて新たな疾患分類や未病の状態を発見することが可能になるとの事である。4 番目は、立松健司先生 (阪大・産研) より、御発

表いただいた。388 種類のヒト嗅覚受容体を個別に発現させた細胞をアレイ状に並べた匂センサーを用いる事でヒトの感じる匂い全てをデジタル化し、データベースを構築しているとの事である。5 番目の植木亮介先生（東大・工）からは、細胞を制御する為の高価な蛋白質性因子（サイトカイン等）を安価な核酸に置き換える核酸創薬に関して御講演をいただいた。血清中でも 1 日程度は壊れずに残存しておりマウスモデルを用いた評価を行っているとの事である。6 番目の長森英二先生（大阪工業大）からは、骨格筋細胞の制御に関して御講演をいただいた。短冊型コラーゲン薄膜を足場にする事で、骨格筋が自律的に配向するとの事である。最後の梶弘和先生（東北大・工）からは、眼底を模倣する臓器チップに関して御講演をいただいた。2 層のチップを用い、マイクロ流路の形状や表面処理、細胞培養方法等を工夫し、毛細血管も含めて再構成できたとの事である。また、同様の方法で胎盤モデルも構築できたとの事である。最後に藤田よりまとめの言葉があった。

各分野で活躍されている研究者が集い、全体的に非常に活発な議論であった。今後、先端的な計測が培養技術と組み合わせ、バイオインフォマティクスの基盤的なデータとなる事を期待したい。最後に御講演いただいた先生方、御参加いただいた皆様、CBI 学会 2019 年大会関係者ならびに、CBI 学会事務局の皆様にご場をお借りし、厚く御礼を申し上げます。

（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（阪大・蛋白研）、

藤田 聡史（産業技術総合研究所 / 阪大・産研）

FS-12 医療と薬づくりの AI、新しい課題は何か？

10 月 23 日（水）14:30-16:00 4 階 407

CBI 学会は、いわゆる第 2 次 AI ブーム以前の 1970 年代末から構想され、1980 年代から活動が開始された。そこでは統計手法、パターン認識（機械学習）、エキスパートシステム、分子計算と 3D 分子グラフィクス、化合物や配列データベースなど、今日話題になっている情報計算技法のほとんどの活用が考えられていた。このセッションでは、今日話題になっている AI が CBI 学会にどのような衝撃を与えつつあるのか、新しい課題は何か、それらにどのように取り組むべきかを討議することを目的とした。

最初にモデレーターより、以下の状況が解説的に紹介された。

- (1) 計算化学と情報化学の本質的な融合：これまで計算科学と情報化学は、独立に発展してきたが、機械学習が計算化学に浸透し、さらに量子計算とのつながりが認識されるようになった。
- (2) AI 論理の透明性と説明可能性、Explainable AI (XAI)：FDA が AI 内臓の機器を認可し始め、内部の計算技法の論理性、信頼性、説明可能性への懸念と関心が急激に高まっている。
- (3) 製薬企業の「パイプライン」再考：N I H が Translational Research の司令塔として設立した NCATS が先導して、ビッグファーマの研究者と製薬企業の「パイプライン」再考の会合が開催され、低分子およびバイオ医薬ごとの「パイプライン」の再考案が公開されている。
- (4) 人材（とくに D2K サイエンスの）育成：NIH は、データサイエンスを基盤とした組織（Enterprise）に進化すると 2018 年に宣言した。我が国でも、データサイエンス（あるいは D2K サイエンス）の人材育成が焦眉の急になっている。

これに対して、池田和由（慶応大学薬学部）、多田幸雄（CBI 学会、ICA）、中井謙太（東京大学医科学研究所）、田中博（東北大学 MMB、東京医科歯科大学）、生島高裕（数理先端技術研究所）らから、スライドあるいは口頭によるさらに詳しい具体的な状況説明や解説があり、新しい行動への必要性が討議された（敬称略）（参加約 30 名）。

（モデレーター：神沼 二真（NPO 法人サイバー絆研究所、ICA）

FS-13 OECD の動物実験代替法、化合物ライブラリー、ADMET データキュレーション

10月23日(水) 16:30-18:00 4階 403

本フォーカストセッションは、昨年度帰国されたばかりの櫻谷先生に、OECD における化合物規制に関する最新の状況についてご講演頂きました。平野先生には理研が開発/運用している天然化合物ライブラリーについてのご講演をお願いしました。Prous 博士には、創薬で重要となる前臨床及び臨床における安全性情報提供ポータルに関する最新情報のご講演をいただきました。当日のプログラムは以下の内容となります。

1. 「動物実験代替法に関する OECD の動向 ～ IATA と AOP ～」 櫻谷祐企 ((独) 製品評価技術基盤機構)
2. 「公的研究資源としての理化学研究所 天然化合物ライブラリー (NPdepo)」 平野弘之 (理化学研究所)
3. "THE IMPORTANCE OF A SOLID KNOWLEDGE MANAGEMENT STRATEGY IN COMPUTATIONAL TOXICOLOGY" Dr Josep Prous Jr, (Executive Director, Bioinfogate)

フォーカストセッション当日は、会場に立見席が出るほど(約 40 名)の多くの研究者の方々に参加いただきました。また、質問や討論も活発に行われ、計算毒性学分野に興味を持たれる多くの方々の関心や理解が高まっていることを強く感じる事が出来ました。

櫻谷先生の OECD への派遣期間中に実際に学ばれた事、感じ取りや化合物規制の実態等の発表は地球の反対側に位置する日本の安全性研究者にとり極めて貴重な情報となります。また、櫻谷先生は国内でも構造-毒性相関等の研究で活躍され、計算毒性学分野では先を走っておられました。OECD の化合物規制をインシリコという切り口で IATA や AOP の最新の考え方やアプローチ、そして基本技術等に関する貴重なご講演をいただきました。

平野先生は創薬や関連分野で急速に重要性を拡大している実化合物ライブラリーの最新情報についての講演でした。化合物ライブラリーの内容が当初から大きくその内容が変化し、さらに収蔵化合物数も大きくなっていることが示されました。また、平野先生が行ってきた構造-活性相関に関する研究に関する発表もあり、今後の化合物ライブラリーの展開に大きな役割やポテンシャルを持つものと私は期待しました。

Prous 博士には昨年に引き続き発表いただきました。創薬研究では、計算毒性学同様幅広い研究領域での情報の集積が大事な働きをします。特に医療関係との連携は研究の進展とともに急速に拡大しております。Prous 博士は前臨床や臨床での化合物安全性や関連情報を提供するポータルサイトの構築と適用についてご講演されました。

当日は、立見席が出るような活気の中で、質問時間等大きく過ぎてしまいました。計算毒性学に興味を持つ研究者の方々にお役に立てる情報提供を目指してまいります。

(モデレーター：湯田 浩太郎 (株式会社インシリコデータ)、櫻谷 祐企 (製品評価技術基盤機構)、
平野 弘之 (理化学研究所)、狩野 敦 (株式会社 モルシス))

FS-14 第 20 回 FMO 研究会 生命現象を量子構造生物学で解き明かす

10月23日(水) 16:30-18:00 4階 401

近年、構造生物学と量子化学計算を融合させた研究は「量子構造生物学」として新たな学術領域として創生されつつあり、実験・計算技術の向上に伴いさらなる発展が期待されています。本セッションでは構造生物学と計算化学の両方の観点において、お互いにどのような情報を引き出し、生命科学研究推進に役立てることが出来るかを議論するために企画されました。

まず、仙石徹先生(横浜市立大学)に「生体高分子による特異的分子認識機構の FMO 解析」と題して、X 線結晶構造解析と FMO 計算を組み合わせた分子認識機構の解明について、これまでの解析事例をご紹介頂きました。量子化学計算を組み合わせることの有用性について、実験家の立場から語って頂きました。次に、安達基泰先生(量子科学技術研究開発機構)に「ヒト由来プロテインキナーゼ CK2 の中性子結晶構造解析」と題して、最近解析に成功した創薬標的タンパク質の中性子結晶構造を紹介し、得られる水素原子位置情報と量子化学計算の課題について実験家の立場から語って頂きました。最後に、渡邊千鶴(理化学研究所)より、「量子化学計算に基づくリガンド結合ポケット周辺の水素原子の構造解析」と題して、量子化学計算を行う上でプロトン化状態の決定や水素原子位置の重要性と、今後の FMO を使った超分解能構造解析への取り組みについて計算の立場から語りました。

まとめの総合討論では星薬科大学の福澤薫を司会として構造生物学と計算化学の真の融合に向けて「1. 実験・計算が相手に望むこと」、「2. 相互発展に向けてどのような連携が望ましいか？」について講演者の先生方に話して頂きました。実験で観測された構造をどこまで利用し（温度因子の高いところは？）、どのようにモデリングして（欠損部位の補完は？）計算に用いるのかなど、構造の取り扱いについてお互い同様の疑問を持っていることが分かりました。会場からもこれまでに遭遇してきた実験構造で取り扱いが難しい事例の紹介や、計算と実験の精度比較に関する質問やコメントが寄せられ、今後の実験と計算の連携研究につながる良い議論が出来たと思います。また機会があれば、是非このようなセッションを開催したいと考えています。最後に、本セッションの開催にご尽力 くださった大会事務局の皆様にご心より感謝申し上げます。（参加 26 名）

（モデレーター：渡邊 千鶴（理化学研究所）、福澤 薫（星薬科大学））

FS-16 生命の起源：代謝システムの誕生

10月23日（水）16:30-18:00 4階 407

「生命の起源」研究の近年の急展開を踏まえ、今後 CBI 学会においても「生命の起源と人工生命」に関する研究発表や学術交流を活発化させたいと考えており、そのキックオフ的な意味合いで、昨年の CBI2018 でフォーカストセッション「生命の起源：その現状と展望」を開催した。今回の CBI2019 ではそれに引き続き、特に「代謝系」の形成にフォーカスして、関連分野をリードする 3 名の若手研究者をお招きして掲記フォーカストセッションを開催した。

北台紀夫氏（海洋研究開発機構）は「代謝は深海熱水噴出孔環境で生じた？：地球化学から探る生命発生ストーリー」と題して、地球上の生命、そして生命を形作る有機合成システム（代謝）が発生した場所として、深海熱水噴出孔に注目し、最近、海洋研究開発機構による沖縄トラフ熱水フィールドの調査から、噴出孔近傍の岩体を流れる電流の存在が確認されたことを紹介した。この熱水噴出孔で生じる発電現象は、原初の海洋底で無機分子（二酸化炭素や硝酸など）から生命の部品が生じ、代謝システムの原型が形作られるプロセスを後押ししたと考えられている。



武藤愛氏（奈良先端科学技術大学院大学）は「化学反応モジュールから探る代謝ネットワークの進化」と題して、生命を司る物質代謝システムの進化を探るにあたり、代謝酵素の分子進化だけでなく代謝反応の化学進化、及び代謝ネットワークの進化についても考慮し、代謝ネットワークに見られる連続反応の保存性に着目して代謝経路の知識データベース KEGG PATHWAY から保存された連続反応を網羅的に抽出した例を紹介した。解析の結果、一部の代謝ネットワークの構築原理が、保存された連続反応の組み合わせによって説明できることが見出され、これらを代謝の機能単位（化学反応モジュール）と定義した。代謝ネットワークがどのように進化してきたかの議論に、この化学反応モジュールという観点は有用である。

古澤力氏（理化学研究所）は「生物システムの安定性と可塑性の理解へ向けて：実験室進化と理論解析」と題して、生物システムが持つ本質的な特徴としての安定性と可塑性の理解へ向けて、自動化システムを用いて多様なストレス環境下での大腸菌進化実験を行った例を紹介した。進化実験で得られたストレス耐性株について、表現型と遺伝子型の変化を網羅的に解析したところ、遺伝子発現プロファイルの変化は、比較的低次元のダイナミクスに拘束されていることが示唆された。こうした大規模データから、進化過程の持つ性質がどのように理解し得るか、そして生物システムの起源にどのように迫ることができるかが議論された。

以上のように、太古の地球環境から、いかにして代謝システム・生命システムが生まれてきたか、そのシナリオに関する様々な説を展開していただき、約 15 名の参加者の皆さんとともに、活発な議論が展開された。

（モデレーター：田中 成典（神戸大学））

FS-17 未来化学データサイエンス、毒性予測検出と予測、ロボット合成と創薬

10月24日(木) 14:00-15:30 4階 研修室

本フォーカストセッションは、現在から今後のインシリコやロボットといった最新の技術の展開に関する内容をまとめて企画された。

現在、様々な分野で多種多様な技術が急速に発展し続けている。現在や過去を見て議論することも大事であるが、少し前の展開を考えながら今後の技術動向を考えることも重要である。現在急速に発展しているデータサイエンス、特にAIシステムの形に関する提案、インシリコによる化合物安全性評価に関する研究発表、そして今後急速に発展すると考えられるロボット合成のさきがけとなる天然化合物(タキソール)の全合成を発表いただく。

1. 「ビッグデータ時代の未来化学データサイエンスシステム」湯田浩太郎((株)インシリコデータ)
2. 「創薬における早期毒性の検出と予測の重要性」曾根秀子(横浜薬科大学)
3. 「Drug Discovery Applying Robot Synthesis & Flow Chemistry and Its Social Effect in Japan」

高橋 孝志、横浜薬科大学

最初にインシリコデータの湯田が、今後到来するビッグデータ時代における化学データサイエンスシステムの形態について「未来のAIシステム」という観点で提案した。同時に、近未来に展開されるであろう、製薬/化学企業における「合成(製薬)ロボット工場」の概念について未来像を語った。本講演で用いたスライドは(株)インシリコデータのホームページに掲載されているので、興味ある方は参照してほしい。<http://insilicodata.com/document.html>

続いて、曾根先生はご自身の安全性評価への経験や技術を通して実施された内容について紹介し、最近展開されているAIとの関連性や適用可能性についてご講演された。

最後に高橋先生がロボット合成についてご講演された。高橋先生はコンビナトリアルケミストリーを日本に導入されており、また日本(世界で)初といえる液相自動(ロボット)合成装置を用いて抗腫瘍活性を有するタキソールの全合成を実現した。タキソールは世界的に著名な合成研究者が6人しか全合成に成功していない天然化合物であるが、この全合成を合成ロボットが7人(?)目として名を挙げた。

フォーカストセッション自体が現実的な研究報告ではなく、未来を窺い探るという内容であったが、参加者は約30人程度となり、様々な観点からの討論が出来た。化学データサイエンス、AI、計算毒性学、合成ロボット等の新しい流れは今後急速に発展するはずである。関連研究の近未来の形を少し垣間見れたものとする。

(モデレーター: 湯田 浩太郎((株)インシリコデータ)、曾根 秀子(横浜薬科大学)、高橋 孝志(横浜薬科大学))

FS-18 創薬専用 MD シミュレータ MDGRAPE-4A の開発と創薬応用に向けて

10月24日(木) 14:00-15:30 4階 401

大会3日目の10月24日14:00-15:30にタワーホール船堀401室にて、「創薬専用MDシミュレータMDGRAPE-4Aの開発と創薬応用に向けて」と題してフォーカストセッションを開催しました。本セッションに関連した内容は、一昨年もランチョンセミナーとして開催しており、CBI学会での開催は2回目となります。最終日の午後にも関わらず25名程度の参加者が来場しました。

本セッションでは、今年の春にハードウェアが完成した創薬専用MDシミュレータMDGRAPEシリーズの最新機種であるMDGRAPE-4Aについて、ソフトウェアの調整が順調に進み、本格稼働と供用が近づきつつあることを紹介するために、理化学研究所で創薬専用MDシミュレータ開発を主導している泰地先生、及び研究室で実際に開発を担当している森本先生、小松先生に登壇していただきました。また、最後に、本セッションのモデレーターを務めた本間から、MDGRAPE-4Aへの期待についてお話ししました。

泰地先生からは、スーパーコンピュータ「京」、「富岳」などの汎用計算機と創薬専用MDシミュレータの違い、近年の世界的な状況、MDGRAPE-4A開発の狙い、今後の展望について話がありました。森本先生からは、MDGRAPE-4Aを

効率的に動かすためのソフトウェア開発の状況について説明がありました。小松先生からは、製薬企業が興味を持つタンパク質系を用いた性能の検証状況が話され、一般的な汎用大規模計算機や、GPU などと比較して約 10 倍の計算速度性能を持つことが示されました。

以上のように日本で使える MD 計算用の計算機としては、最速クラスの計算機に仕上がっており、本間からの今後への期待に関する話のあと、本開発プロジェクトのプロジェクトマネージャーの小山先生から、利用に向けて、計算時間の購入や共同研究形式など柔軟に応じたい旨が話されました。また、アカデミア研究者についても成果公開の無償枠を考えており、提案を歓迎しているとのことでした。興味のある方は mdgrape-contact@ml.riken.jp までご連絡いただければと思います。

(モデレーター：本間 光貴 (理化学研究所))

FS-19 口頭発表 「創薬・医療 AI」分野

10月22日(火) 14:00-15:30 2階 平安

大会初日の午後、「創薬・医療 AI」分野の口頭発表セッションを開催し、9名の発表者にご登壇いただきました。本セッションは昨年の大会から新しく設けられた分野であり、昨年は4F研修室で開催しましたが立ち見ができるほどの大盛況となったことから、今年は会場を変更して、より広い平安にて開催致しました。同時時間帯に創薬 AI に関する別セッションが行われていたにも関わらず、当日は120名の参加者にお集まりいただきました。1件あたり質疑応答を含めて9分間という限られた発表時間でしたが、議論は大いに盛り上がり、その後のポスター発表でも引き続き活発な議論が行われていました。

内容としては、細胞画像からタンパク質・化合物などの分子構造情報までを解析対象として、Deep learningの中でも最もポピュラーなCNNの他にGCNやGANなど多岐に渡るアプローチを用いて創薬プロセス全般に渡って議論されました。また、正解ラベルが一部にしか得られていない場合に対するPU Learningに加えて、テンソル分解や分散表現などの次元削減技術の活用などの機械学習手法にも議論が及び、有意義なセッションとなりました。いずれの発表も大変興味深いものであり、タンパク質配列に対して自然言語処理技術であるDoc2Vecを適用し、かつ条件付きVariational AutoEncoderを用いることによってGPCR familyに対する新規化合物生成に関する発表を行った、Gen Li様(東京工業大学)の“Focused Library Generative Model for GPCR Family”がポスター賞に選出されました。

次年度の大会でも本セッション同様の開催を予定しており、引き続き創薬・医療分野で活用できる人工知能(AI)についての研究を発表し議論する場として、参加者の皆様には本セッションを有効活用していただければ幸いです。同一分野の他セッションと時間が重複しないように調整したいと思っております。最後に、ご講演いただいた発表者の皆様、ご参加いただいた皆様、CBI学会2019年大会関係者並びにCBI学会事務局の皆様にはこの場を借りて厚く御礼申し上げます。(参加120名)

(モデレーター：本間 光貴 (理研、分野長)、関嶋 政和 (東京工業大学)、

増田 友秀 (東レ (株))、藤田 直也 (大鵬薬品工業 (株))



FS-20 口頭発表 「創薬データサイエンス」 分野

10月22日(火) 16:00-17:30 2階 平安

大会初日の午後、「創薬・医療 AI」分野の口頭発表セッションを開催し、9名の発表者にご登壇いただきました分野7「創薬データサイエンス」は、大会1日目午後の開催となり、合計7名の発表者にご登壇いただきました。本分野は、今年から単独で初めのセッションとなりましたが、聴講者は述べ約70人を集め、近年のデータサイエンス研究の注目が高いことを改めて実感しました。内容は多岐にわたり、一つ前のAI創薬分野のフォーカストセッションとも繋がる内容でもある Graph Convolutional Network を利用した化合物-タンパク質の相互作用予測(京都大学)から、マルチタスクラーニングなどの機械学習法による疾患とタンパク質の関わりに着目した研究(九州工業大学)、同じく、機械学習法を創薬初期の化合物ライブラリーデザインに適応したインフォマティクス研究(慶應大学)の発表が続きました。前半の発表は、「予測」の研究が主でしたが、質疑応答の中で会場から学習に用いたデータセットや今後の検証用データについての質問や提案などがでて、これらはどれも予測モデルの「精度」や「応用性」に直結する”データの大切さ”に気づかせるもので、発表者との間で活発な議論と意見交換が行われました。

後半は、登壇者の発表として、モチーフ同定(広島商船高)、副作用データ(FAERS)を対象とした Multidimensional Clustering(三重大学)、創薬レイドバトル(東京大学)、論文を対象とした自動抽出技術(奈良先端大)がありました。このうち、東京大学の発表では、いくつかの参加者が活性化化合物を予測するオープンコンテストのスタイルの研究であり、これから実験による検証が行われる予定とのことなので、今後ヒット化合物が見つかるか大変興味深い。

最後に、今年度は本分野からのベストポスター賞などの選出はならなかった。データサイエンスは、まだ始まったばかりの研究も多いと感じられたので、次回以降の各研究の進展が期待される。(参加のべ約70名)

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

FS-21 口頭発表 「分子ロボティクス」 分野

10月22日(火) 16:00-17:30 4階 401

CBI 学会 2019 年大会のフォーカストセッションとして、10月22日(火)に「分子ロボティクス」分野の口頭発表セッションを開催いたしました。東京工業大学の小宮健と東北大学の川又生吹がモデレーターを務め、ポスター投稿から選出された6件の演題について口頭発表が行われました。前半最初の講演者は東北大学の安部桂太さんで、「Programmable DNA reaction-diffusion system for a Voronoi pattern formation in hydrogel」についてご発表いただきました。続いて東北大学の川又生吹さんおよび荒館笙さんに「A database to store design information of DNA nanostructure」について、東京工業大学のGregory Gutmannさんに「Negating Latency for Fluid Interactions with Biomolecules in a Client/Server VR System」についてご発表いただきました。後半最初の講演者は大阪大学の福本紘大さんで、ご発表のタイトルは「Reconstitution of kinesin-based transport complex using DNA origami」でした。東京工業大学の我妻竜三さんには「Molecular dynamics study on breakage of photoresponsive DNA」について、最後は埼玉大学の寺井琢也さんに「Functionalization of liposomes using artificially evolved peptides against lipid membranes」についてご発表いただきました。本セッションでは大学院生を含む若手を中心とした研究者により、分子ロボティクスの観点からDNA、ペプチド、タンパク質など多様な生体分子を対象とする実験研究、理論研究に加え、シミュレーションツールやデータベースの構築など幅広い話題が提供され、盛況な議論が行われました。(参加15名)



(モデレーター:小宮 健(東工大)、川又 生吹(東北大))

FS-22 口頭発表 「分子認識と分子計算」分野

10月23日(水) 14:30-18:00 2階 平安

分子認識と分子計算の分野ではポスター発表の数が特に多く、本フォーカストセッションでも多くの先生方に発表のご登録を頂きました。そのためセッション枠を2つにして、前半と後半でポスター発表登録者の中から16名の先生方にご講演頂きました。どちらのセッションも50名ほどの聴講者にお集まりいただきました。時間の都合上、発表7分・質疑応答3分とタイトなスケジュールになりましたが、活発な議論が行われました。

講演の内容も多岐にわたりましたが、フラグメント分子軌道法(FMO)関連の発表が特に多くみられました。FMO研究分野の発展を去年に引き続き感じるところとなりました。また、中分子関連の発表も多くみられ、昨今の創薬におけるモダリティの多様化も反映された内容となりました。また大会のテーマである「構造生物学と情報科学の真の融合」に沿った発表も数多くあり、タンパク質・低分子・中分子の単体や複合体構造を計算化学でどのように実際に解析するかについて、FMO, Free Energy Perturbation, Molecular Dynamics, ドッキング計算, ディープラーニングなどの様々な手法を活用した実例が発表されました。またそれらの技術の開発と発展についての発表もあり、まさに構造と計算が融合した研究について議論される場となりました。また、本セッションで富士通株式会社の高井様よりご講演頂いた環状ペプチドの網羅的かつ効率的な構造発生についての発表がポスター賞にも選出されました。



本セッションのご講演内容は以下の通りです。

【前半セッション】 <https://cbi-society.org/taikai/taikai19/FS/FS-22a.pdf>

【後半セッション】 <https://cbi-society.org/taikai/taikai19/FS/FS-22b.pdf>

様々な質問・コメントを通じて今後の研究につながる良い議論ができる場になったと思います。最後に、本セッションの開催にご尽力いただいた大会事務局の皆様へ感謝申し上げます。

(モデレーター：石川 岳志 (鹿児島大学)、山岸 賢司 (日本大学)、熊澤 啓子 (帝人ファーマ (株))、

渡邊 博文 (神戸大学)、岡田 晃季 (日本たばこ産業 (株))

FS-23 口頭発表 「バイオインフォマティクスとその医学応用」分野

10月23日(水) 14:30-18:00 4階 401

第4分野の「バイオインフォマティクスとその医学応用」分野の口頭発表のフォーカストセッションを開催した。本分野は疾患のシステムのモデリングや、ゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム・メタボロームなどの網羅的分子情報の解析手法の開発、およびこれらの創薬のための応用研究についての分野である。

<https://cbi-society.org/taikai/taikai19/FS/FS-23.pdf>

5演題の発表で、約20名のご参加をいただき、活発な質疑応答があった。

九州工業大学の濱野桃子先生からは、シングルセルによるトランスクリプトーム解析により、心疾患に関わる分子の探索について発表が、ジェネシスヘルスケアのWirawit Chaochaisit先生からは、遺伝子検査サービスから得られた日本人のSNP/疾患情報とOpen target platformデータを組み合わせ、GWASをベースにした創薬ターゲット探索法の発表があった。東北大学の永家聖先生からは東北メディカル・メガバンク計画の統合データベース「dbTMM」の紹介と、収集した大規模データの活用予定についての発表があった。東北大学水野聖士先生からは創薬に向けた「dbTMM」の活用例として、妊娠高血圧症候群のルールベースによる病型分類と機械学習による発症予測について発表があった。そして、

医薬基盤・健康・栄養研究所の笠原桂子先生からは、プロテオームデータの扱い方についての問題提起があった。患者由来の希少かつ貴重なサンプルから得られたデータを有効活用するための欠損値の処理方法について、検討を交えて講演いただき、活発な議論が行われた。

本 FS では、バイオインフォマティクスの医薬品開発への応用について、最新の研究開発と今後の課題を参加者の間で共有でき、大変有意義であった。今後医学応用に結び付ける研究、そして既に実装が始まっている研究等あったが、いずれも最新鋭の研究であり、今後の医学分野に広く活用されることが期待される。

最後に、ご講演いただいた先生方、ご参加いただいた参加者の皆さま、本大会関係者及び学会事務局の皆さまに心より御礼申し上げます。

(モデレーター：江崎 剛史 (滋賀大学)、夏目 やよい (医薬基盤・健康・栄養研究所))

FS-24 口頭発表 「構造生物学」分野

10月23日(水) 16:30-18:00 4階 研修室

本大会では「構造生物学」分野として19件のポスター投稿があり、そのうち6件が本セッションにて口頭発表を行った。

機械学習を構造生物学に利用した研究として、早稲田大学亀山先生より「Influence Analysis of Amino Acid Residues on Protein Functions using Attention-based Neural Networks」という演題で、GFPの変異体データに対してアテンションニューラルネットワークを用いることで、GFPの蛍光強度と重要な関連性を持つアミノ酸残基の組み合わせを計算する手法について報告があった。タンパク質機能に対するアミノ酸残基の影響を分析するには多大な労力が必要であるため、こういった手法には期待したい。

三井情報株式会社 佐藤先生より「Validation of protein structure from low resolution density map using Deep Learning」という演題で、Protein Data Bank中の座標データを学習させることで、低解像度電子密度から高解像度タンパク質構造を予測する手法開発について報告があった。既知の高解像度タンパク質を用いた検証では良い予測結果が得られているとのことであった。なお佐藤先生の発表はExcellent Poster賞に選ばれた。

X線結晶構造解析の手法開発として理研 中野先生より「Effect of binning size of XFEL Diffraction Patterns on the resolution of reconstructed 3D-molecular structure」という演題で、XFEL測定で得られるデータの擬似データをシミュレーションで作製し、それを解析した結果について報告があった。XFELで得られた反射データを処理する際の最適なビンサイズについて検討されており、データ消失と計算コストの最適化について提案されていた。

X-rayデータ取得後の解析ソフトウェアの開発として高エネルギー加速器研究機構 小祝先生より「Automated X-ray crystallographical inhibitor screening against an insect ecdysteroidogenic enzyme, Noppera-bo」という演題で、X線結晶構造解析を自動化するための包括的MR-nativeSADパイプライン (COMPASS) の開発と、その有用性について報告があった。なお小祝先生の発表はExcellent Poster賞に選ばれた。

X線結晶構造解析の研究成果として、Bellido先生から「IsdH: mechanism of action and novel antibacterial strategies」という演題で、黄色ブドウ球菌の細胞壁に発現しているタンパク質IsdHの構造解析と、MDシミュレーションなどを用いた分子機構の解析について報告があった。ヘモグロビンからのヘム抽出にサブユニット間のリンカー配列が重要であることを示していた。

Axceleadの曾我部先生から「Structural insights into cyclic peptides in complex with target proteins」という演題で、ファージディスプレイにより見出された環状ペプチドと、標的タンパク質とのX-ray構造が3例報告された。環状ペプチドを見出す技術に加え、標的と環状ペプチドの複合体構造を解析することでペプチドの低分子化の可能性を示唆されていた。

本セッションで発表された内容は、本年度のCBI大会テーマ「構造生物学と情報科学の真の融合を目指して」と正に合致するものであり、最先端の研究成果を聞くことが出来る貴重な機会となった。(参加約25名)

(モデレーター：上村 みどり (帝人ファーマ株式会社)、高橋 一敏 (味の素株式会社))

FS-25 口頭発表 「インシリコ創薬」分野

10月24日(木) 14:00-15:30 2階 平安

「インシリコ創薬」分野では大会3日目の午後2時より会場2階平安にて口頭発表を行いました。アカデミアから6名、企業から1名の合計7名の方にご発表いただき、約60名の聴講者を集めました。発表内容はケモフィンフォマテイクスの予測手法が2件、FBDDによる阻害剤設計1件、FMOを用いた量子化学計算が2件、X線結晶構造の分類に関して1件、分子力場による薬剤耐性変異の機序の解明が1件と多岐にわたっており、「インシリコ創薬」という目的に対する多様なアプローチについてバランス良く情報交換できる場になったのではないかと思います。

本年度の発表の特徴として、具体的な標的タンパク質 - 阻害剤間の相互作用を扱った「Discovery of novel selective CSF-1R Inhibitors with *de novo* drug design of FBDD and MD simulation」(和田睦世さん 富士通株式会社)、「Analysis of subtype selectivity in estrogen-like compounds」(関祐哉さん 星薬科大学)「Insights into the Mechanism of NA-I117V-Mediated Oseltamivir Resistance in H5N1 Avian Influenza Virus」(Mohini Yadavさん 千葉興業大学)の3発表がいずれも標的タンパク質に対する選択性を研究成果、あるいは解析の対象としていたことが挙げられます。和田睦世さんの発表では、FBDDとMD計算を組み合わせた新規CSF-1R選択的阻害剤の設計についてご報告いただきました。関祐哉さんからはER α およびER β それぞれに対する選択的阻害剤について、Mohini YadavさんはH5N1インフルエンザについてノイラミニダーゼのoseltamivir耐性変異体についてそれぞれFMOとMM-PBSAを用いて相互作用を解析することで選択性の違いをもたらすメカニズムを考察した結果についてご発表いただきました。分子ドッキング、類似化合物検索など標的タンパク質に対する阻害剤設計手法が定着する中で、選択的阻害剤の合理的設計方法が次の課題として注目を集めていることがうかがえるセッションとなりました。

(モデレーター：佐藤 朋広 (理化学研究所)、池田 和良 (慶応義塾大学)、福澤 薫 (星薬科大学))

FS-26 口頭発表 「医薬品研究とADMET」分野

10月24日(木) 14:00-15:30 4階 407

最終日(3日目)の午後14時より、407にて、「医薬品研究とADMET」分野の口頭発表セッションを開催し、3名の発表者にご登壇いただきました。モデレーターは、瀧本征佑(日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所)と、渡邊怜子(医薬基盤・健康・栄養研究所)が務め、最終日の最終セッションにも関わらず約20名の皆様にお集まり頂きました。「医薬品研究とADMET」分野全体としては、創薬支援を目的とした薬物動態及び毒性予測についてのポスター演題が多くありました。その中から、以下の3演題について口頭発表が行われました。

1. Cluster Gauss-Newton method for efficiently estimating multiple sets of parameters: Application to Physiologically-Based Pharmacokinetic models

速水 謙 先生 (国立情報学研究所, 総合研究大学院大学)

薬物動態を予測する手法としてのPBPKモデルにおいて、新たな数理モデルを用いることで、計算コストを下げながらより正確にパラメータを推定する手法を発表されました。推定されたパラメータと生物学的解釈との関係や、パラメータ候補のゆらぎの大きさの解釈についての議論が行われました。

2. Prediction of Health Effects of Food Peptides and Elucidation of The Mode-of-action Using Multi-task Graph Convolutional Neural Networks

福永 一貴 先生 (九州工業大学)

食品タンパク由来のペプチドやアミノ酸の標的タンパクおよび健康効果を、既知のペプチド - タンパク相互作用データを用いて deep learning (マルチタスク及びシングルタスクのGCNN, RNN) で予測した結果を

発表されました。化学構造から算出したフィンガープリントを用いて予測する方法の可能性についてや、計算手法に関する議論が行われました。

3. Free Energy Landscapes of Cyclic Hexapeptide Diastereomers by Multicanonical Molecular Dynamics Simulations

小野 聡 先生 (田辺三菱製薬株式会社)

新たな創薬モダリティとして近年注目を集めている環状ペプチドについて、その膜透過性を予測するためにシクロヘキサン中および水中での構造アンサンブルを比較することが有効であることを示すとともに、それぞれの構造アンサンブルを取得する際の MD 条件についても発表されました。紹介された手法の汎用性についての議論が行われました。

フォーカストセッションとしては 3 名という少ない発表者でしたが、1 演題あたり 20 分間の発表時間を取ることで、各演題の内容をより深く議論する時間を取ることが出来、有効な時間をなりました。製薬企業とアカデミア研究者両方からの高い関心を感じました。(参加約 20 名)

(モデレーター：瀧本 征佑 (日本たばこ産業株式会社)、渡邊 怜子 (医薬基盤・健康・栄養研究所))



市民講座 ロボット倫理シンポジウム 2019



主催：分子ロボット倫理研究会

協賛：CBI 学会

日時：10月23日（水）14:30-18:00

会場：小ホール

プログラム

第一部「循環共生圏農工業による環境対策」

講師：

白戸 康人（農研機構）「土壌への炭素貯留～持続的食料生産と気候変動緩和の両立」

山村 雅幸（東京工業大学）「メタゲノム解析に基づく環境介入の倫理的課題」

小長谷 明彦（東京工業大学）「分子ロボットの倫理問題：循環共生圏農工業への展開」

第二部「農業の実際と環境問題における分子ロボット倫理」

講師：

石川智久（NPO 法人地方再興・個別化医療支援）「元・医科学研究者による農業の実際」

河原直人（九州大学）「分子ロボット技術の研究開発ガイドライン策定のための論点」

パネル討論「環境対策における分子ロボットの倫理問題」

モデレータ：標葉 隆馬（成城大学）

パネリスト：山村 雅幸、小長谷 明彦、石川 智久、河原 直人

前半の「農業の実際と環境問題における分子ロボット倫理」セッションでは、はじめに、白戸康人（農研機構）より、土壌細菌による土中の CO₂ 量は地上の植物による CO₂ 量よりも倍以上あり、土壌細菌による大気中の CO₂ 固定の促進が地球温暖化の緩和策として極めて重要な役割を果たす、との言及があった。引き続き、山村雅幸（東京工業大学）より、分子ロボットと合成生物学による改変微生物を環境介入の観点から比較した場合、自己増殖しない分子ロボットのほうが倫理的課題は少ないという言及があった。小長谷明彦（東京工業大学）からは、分子ロボットの研究開発状況と、循環共生圏農工業への適用可能性について紹介があった。

後半の「農業の実際と環境問題における分子ロボット倫理」セッションでは、はじめに、農業の事例として、石川智久（NPO 法人地方再興・個別化医療支援）より、四国西条市で展開中の有機農業と取れた野菜を使った健康増進に結びつく料理ならびに国際ゲストハウスの紹介があった。引き続き、河原直人（九州大学）より分子ロボット倫理原則策定の経緯から今後の基礎研究ガイドライン策定への方針について紹介があった。最後に、モデレータとして標葉 隆馬（成城大学）を迎え、講演者をパネラーとして「環境対策における分子ロボットの倫理問題」に関してパネル討論を行い、シンポジウム参加者を交えて熱い議論を交わした。

分子ロボット倫理と環境問題という新しいテーマにも関わらず約 20 名の参加者があり、極めて有意義なシンポジウムであった。

（モデレーター / 報告者：小長谷明彦（東京工業大学））



市民講座

地域ぐるみで高齢者の健康維持！



主催：情報計算化学生物学会（CBI 学会）
 共催：NPO 法人 地方再興・個別化医療支援
 後援：江戸川区
 日時：10 月 24 日（木）13:30-15:00
 会場：小ホール

わが国では、少子高齢化の高速進行とともに、大都市と地方との地域間格差の拡大、地方における医師不足、医療保険の負担増加など様々な問題が露見してきています。高齢化の問題は、地方ばかりでなく、都市においても深刻化してきています。さらにインターネットや IT、AI（人口知能）などが世界的に普及する中、日本は国際的に遅れをとってきています。そのような状況にあって、高齢者の健康増進は喫緊の課題です。そこで、今回の市民講座では高齢化社会における地域の人間的な絆、自分の健康は自分で守る、疾患にならないための予防医学、最新情報技術を使った地域医療、そして高齢化社会を支える地域活性化などに焦点を絞って講演をしていただき、市民の皆さんと率直な意見交換を行いました。



秦 百香里（マミー施術院西条）

「健康寿命を延ばすことの大切さと簡単にできる運動法」

平均寿命と平均健康寿命とのギャップという課題に取り組むべく、予防医学の 1 つであるカイロプラクティックを実施してきました。これまで 2 万人以上の人達に対して施術してきた経験に基づいて、普段の生活に取り入れることができる簡単な運動を市民講座で実演してくれました。



豊崎 禎久（アーキテクトグランドデザイン株式会社）

「益田市スマートシティのスマート・ヘルスケア推進事業」

島根県の益田市スマート・ヘルスケア推進事業では、医療ヘルスケア IoT 技術を活用して、地域に住む高齢者の健康データをモニタリングして、朝夕の血圧データを集約しています。今後、尿検査や活動量計測などを取り入れて、約 1000 人の市民の健康データを構築する計画です。



石川 智久（NPO 法人地方再興・個別化医療支援）

「高齢者の健康増進と個別化医療実現をめざす地方再興プラン」

愛媛県西条市（人口約 11 万）で、疾患にかからないための予防的食生活の実現をめざしています。果皮に多く含まれる天然の抗酸化物質を効率的に摂取するための料理方法の開発、高齢者の「生きがい」を刺激するような地域住民の絆作り等が極めて重要です。

（司会 / 報告者：石川 智久（NPO 法人地方再興・個別化医療支援））

チュートリアル

クライオ電子顕微鏡による構造解析法チュートリアル

日時：10月21日（月）13:00-17:00

会場：4階 研修室

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を示すので、開発においては、その立体構造を詳細に決定し、作用機序を原子レベルで決定する事が鍵となる。その際、水溶液中での構造を詳細に決定できるクライオ電子顕微鏡は、非常に有効な手法である。

本チュートリアルでは、気鋭の研究者に御発表いただいた。前半はクライオ電子顕微鏡の原理や、解析ソフト Relion に関して、安永卓生先生（九工大・情報工学）から、後半は川本晃大先生（阪大・蛋白研）から、最近の知見や、実際の撮影の様子を、御発表いただいた。

安永先生による第一部では、結像の原理の話から始まり、像補正について（例えば、電顕は、磁界レンズを使用しているため、像が回転してしまうので補正が必要。あるいは"像ぼけ"の補正やら、球面収差について）、といった基礎的な知識を、時間は限られてはいたものの、丁寧に御説明いただいた。また、電顕では、電子が試料に当る事で、温度が上昇し、アモルファス結晶の氷や周辺の金属が伸びたりする。その結果、粒子が撮影中に動き、ボケが生じて分解能を低下するが、近年のカメラの改良（ダイレクト検出器の導入）で、動画が撮れるようになり、動いていない画像のみの使用や、補正が可能となり、分解能が劇的に向上したとの事である。第一部の後半では、単粒子解析に関して、御発表いただいた。解析ソフト Relion では、教科書的には使わないといわれていたフォーリ工法を用いているとの事である。また、ウィナーフィルターに近い仕組みが組み込まれているため、サイクルを回す度に、良い方向性の場合、だんだん細かい情報が出てくる一方、駄目な場合は、ずっとぼけたままの構造との事である。また、3次元再構成についても御発表いただいた。

第二部では、クライオ電顕の実際に関して、豊富な御経験を有する川本先生より御発表いただいた。現状では、試料による個別性が強い為、"一般化されたコツ"は中々難しく、経験則ベースになっているとの事である。一方で、蛋白質の安定化に良く使われるグリセロール等の、粘性が高い物は相性が悪い、あるいは、膜蛋白の場合では、界面活性剤の濃度をできるだけ下げた方が良いといった、tips も御紹介いただいた。現状では、150kDa の蛋白質の場合、1mg/ml が 20 μ l あれば、解析可能との事である。また、最新のカメラ（Gatan 社 K3）では、1日に5000枚の撮影が可能で、サンプルや条件が良ければ、撮影は1日で完了し、原子分解能まで到達できるとの事である。現状は、マシンタイムや人手が限られているとの事であるが、導入機関が少しずつ増えてきているとの事である。

各分野で活躍されている研究者が集い、非常に活発な議論であった。今後、クライオ電子顕微鏡を用いる事で、生体分子の構造解析が進み、バイオインフォマティクスの基盤的なデータとなる事を期待したい。最後に御講演いただいた先生方、御参加いただいた皆様、CBI 学会 2019 年大会関係者ならびに、CBI 学会事務局の皆様がこの場をお借りし、厚く御礼を申し上げます。

（モデレーター / 報告者：多田隈 尚史（大阪大学蛋白質研究所））

チュートリアル

計算毒性学と化学データサイエンスの基本

日時：10月21日（月）13:00-17:00

会場：4階401

化学データサイエンスに関する基本的事項の講習を目的として開催した。

今回は本研究に興味を持つ研究者が多く、参加登録者数が募集予定数（65名）を上回ったので、10月初旬には募集を打ち切っている。

講義はCBI学会の要旨内容に従って、以下の項目にて実施した。

- 13:05-13:20（15分）◆導入 計算毒性学と「化学データサイエンス」
- 13:20-13:50（30分）◇第一部 計算機化学（Computer Chemistry）関連
- 13:50-15:20（90分）◇第二部 化学多変量解析／パターン認識（ケモメトリックス（Chemometrics））関連
- 15:40-16:20（40分）◇第三部 人工知能（Artificial Intelligence）関連
- 16:50-17:00（30分）◇第四部 計算機科学（Computer Science）関連

今回の講義内容は多岐にわたり、且つ参加者は初心者が多く、化学研究分野でのデータサイエンスを自分の研究に適用することを目的として参加されていると考えた。また、データサイエンスの基本技術の内容は様々な機関でセミナーや講義が実施されており、受講や参加のチャンスは多い。以上のことを考慮し、今回はデータサイエンスを化学分野の個々の研究に適用し、運用する場合に必要な基本知識についての解説を中心とした。このような内容は、データサイエンスを化学研究に適用する場合に必須であり、高い精度や信頼性を有する解析を行うには常に留意しなければならない。講義内容は、多くがデータサイエンスの化学分野への適用上での留意点や適用ルールに関するものとなった。この種の情報は、汎用的なデータサイエンス関連の講義では殆ど言及されないが、実際の研究適用時には極めて重要で、化学データサイエンス実施の成否を左右するものである。

参加者からは、「化学データサイエンス」の内容を一気通貫的にまとめて聴講できる点が魅力的で参加したという声があった。また、実際に適用上での問題解決を目指している方や、自分の研究への適用を考えておられる方等も多数参加されていた。なお、講義内容をその場で検索して、ヒットしないということが質問としてあげられた。内容は二クラス分類における適用制限事項で、サンプル数／パラメーター数が4以上無ければ偶然相関の出る可能性が高いというものである。この内容について論文を検索したがヒットしなかったという。この制限事項は、化学データサイエンス適用上での基本中の基本で、数十年前には論文として討論されたが現在では、常識的な内容であり、論文にはならない。

当日は時間が足りずかなり省略したが、用いた講義資料は（株）インシリコデータのホームページに掲載してあるので、参考にしてほしい。<http://insilicodata.com/document.html>

（司会 / 報告者：湯田 浩太郎（（株）インシリコデータ））

2019 年大会ポスター賞

Best Poster

- P6-12 3D-RISM-AI: A machine learning approach to predict protein-ligand binding affinity using 3D-RISM
Kazu Osaki, Tsutomu Yamane, Toru Ekimoto, Mitsunori Ikeguchi

Excellent Poster

- P1-28 Advanced methods to predict the property of cyclic peptides: exhaustive and efficient conformation search
Kentaro Takai, Sakiko Mori, Yoshiaki Tanida, Atsushi Tomonaga, Hiroyuki Sato, Azuma Matsuura, Hirotaka Oshima, Mutsuyo Wada, Akihiko Ueda, Seiji Fukui
- P3-15 Validation of protein structure from low resolution density map using Deep Learning
Miwa Sato, Hiroyuki Nakagawa, Yuichi Kokabu, Ikuko Miyaguchi, Akiko Kashima, Biao Ma, Sigeyuki Matsumoto, Atsushi Tokuhisa, Masateru Ohta, Mitsunori Ikeguchi
- P3-16 Automated X-ray crystallographical inhibitor screening against an insect ecdysteroidogenic enzyme, Noppera-bo
Kotaro Koiwai, Kazue Inaba, Fumiaki Yumoto, Yusuke Yamada, Ryusuke Niwa, Toshiya Senda
- P5-08 Development of a pharmacokinetics prediction system using multiscale integrated modeling: 15. Development of an in silico prediction system of human renal excretion and clearance from chemical structure information
Reiko Watanabe, Rikiya Ohashi, Tsuyoshi Esaki, Hitoshi Kawashima, Yayoi Natsume-Kitatani, Chioko Nagao, Kenji Mizuguchi
- P5-11 QSAR model to predict $K_{p,uu,brain}$ with small-scale dataset -incorporating predicted values of related parameters-
Yuki Umemori, Koichi Handa, Seishiro Sakamoto, Shin Umeda
- P6-18 Focused Library Generative Model for GPCR Family
Gen Li, Nobuaki Yasuo, Masakazu Sekijima
- P9-01 Attempts to establish the in vitro BBB model suitable for drug development - Comparative study of 2D rat model, 2D human cell line model, and 3D human cell line model -
Kimiko Kitamura, Yukari Shigemoto-Mogami, Kazue Hoshikawa, Agathe Figarol, Michiya Matsusaki, Tomomi Furihata, Seiichi Ishida, Kaoru Sato
- P10-01 Evidence for the utility of human induced pluripotent stem cell-derived neurons in safety pharmacology-fact data indicating the achievement of network activities
Kanako Takahashi, Kaori Chujo, Yasunari Kanda, Aoi Odawara, Ikuro Suzuki, Kaoru Sato

Hot!!!

TOPICS ~最新文献の紹介：第4分野~

.....「医薬品研究と ADMET」分野

未解明の薬物動態におけるタンパク結合のインパクト

水間 俊

帝京平成大学薬学部

Bowman CM and Benet LZ. An examination of protein binding and protein-facilitated uptake relating to in vitro-in vivo extrapolation. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2018**, 123, 502-514.

薬物の体内動態においては、アルブミンなどの生体成分に結合していない、いわゆる非結合型（遊離型）の薬物が生体膜を透過でき、また薬効に関わることができる、という大原則があり、その濃度（非結合型濃度、遊離型濃度）は、薬物動態の定量的、速度論解析に使用される重要な値である。しかしながら、薬物が肝臓、肝細胞へ取り込まれる速度は、この非結合型濃度では説明ができないことが 1980 年代に入り相次いで報告され始めた。その後特に、医薬品開発において重要な薬物動態の速度論的予測法の一つである in vitro-in vivo extrapolation (IVIVE) における非結合型の濃度の扱いに大きな関心が寄せられ、検討されている。

そのような中、Bowman & Benet は、長年の“ホット”な課題について、この 40 年余りに報告された論文を整理し、タンパクが薬物の取り込みを促進している（Protein Facilitated Uptake）として、そのメカニズムを以下のように分類して、紹介、考察している。

- 1) 肝細胞表面には特異的なアルブミンのレセプターが存在する（Specific albumin receptor on hepatocyte surface）。
 - 2) 薬物のアルブミンとの複合体からの解離が律速である（Rate-limiting dissociation of ligand from the albumin-ligand complex）。
 - 3) Disse 腔などの非攪拌水層拡散過程が律速である（Rate-limiting diffusion of ligand through the unstirred water layer）。
 - 4) 肝細胞表面（アルブミンレセプターでは無い）との相互作用による（Interactions with the hepatocyte cell surface (not albumin receptor)）。
- 4-1-1) 結合タンパクのコンフォメーション変化により、薬物の結合性（親和性）が低下し、解離する（Facilitated-dissociation model）。
- 4-1-2) 肝細胞表面の酸性環境（Acidic microenvironment）によって結合タンパクのコンフォメーションが変化し、薬物の結合性（親和性）が低下し、解離する。

- 4-2) 肝細胞表面とアルブミン薬物複合体とのイオン相互作用 (Ionic interactions between the cell surface and albumin-ligand complex)。肝臓内の非結合率は血漿中非結合率よりも大きいとの仮説に基づき、以下の非結合率 ($f_{u,p-adjusted}$) を Well-stirred model の肝クリアランス (CL_H) 式に用いた以下の式を紹介している。

$$f_{u,p-adjusted} = \frac{PLR \cdot f_{u,p} \cdot F1}{1 + (PLR - 1) \cdot f_{u,p} \cdot F1}$$

PLR, $f_{u,p}$, F1 はそれぞれ、血漿 / 肝臓濃度比、血漿中非結合率、イオン化ファクター (血漿中非イオン化薬物の割合 / 細胞内水中非イオン化薬物の割合)

$$CL_H = \frac{Q_H \cdot CL_{int} \cdot R_B \cdot f_{u,p-adjusted} / f_{u,inc}}{Q_H + Q_H \cdot CL_{int} \cdot R_B \cdot f_{u,p-adjusted} / f_{u,inc}}$$

Q_H , CL_{int} , R_B , $f_{u,inc}$ はそれぞれ、肝血流速度、肝固有クリアランス、全血 / 血漿濃度比、*in vitro* 実験におけるタンパク非結合率

- 5) トランスポーターによるタンパク結合シフト (Transporter induced protein binding shift)。薬物が、結合タンパクよりも、トランスポーターに対する親和性がより高いため、タンパク薬物複合体から薬物が剥がされ輸送される、とするメカニズムである。

と、紹介したところで、紙面スペースが無くなってしまった。詳細は原著を読んで頂くこととして、この論文では最後に、より良い IVIVE が行え、医薬品開発を行うためには、これらのメカニズムのさらなる研究、理解が必要であるとして締め括っている。今後の動向、さらなる解明に注目したい。



◆ 学位審査のための論文を歓迎します

CBI ジャーナル編集部としては、境界領域などで適切なジャーナルが見つけない分野の論文発表を支援しており、特に学位審査のために迅速な査読・出版を行っていますので、ぜひご相談ください。

◆ 投稿カテゴリーの追加

CBI ジャーナルの新しい投稿カテゴリーとして、Calculation report と Application note を新設することが正式に決定しました。Calculation report は、ある程度まとまった計算結果を持っているが、詳細な検証や考察に進むにはハードルが高く、これまで発表できなかったデータを投稿することができるカテゴリーです。適切な設定による計算結果は、検証、考察が充分ではない場合でも、後に続く研究者にとって参考になるものであり、学術的な価値があると判断し、新設することになりました。また、Application note は、すでに Nature Methods 誌や Journal of Chemical Information and Modeling 誌において同様のカテゴリーがありますが、新しく開発したプログラム・ツールの method のみを記載して論文とするものです。こちらについても、無償ないしはそれに近い形で公開できるプログラム・ツールであれば、検証、考察が充分ではない場合でも、CBI の学問分野で価値があると考えています。

両カテゴリーは、インフォマティクス、シミュレーションを基盤とした幅広い境界領域の学問を奨励する CBI 学会の趣旨に合致するものであり、これまで埋もれてしまっていた学術的価値のあるデータを共有することに繋がります。投稿規定ができるのは数カ月先ですが、上記の趣旨にある論文は、今すぐでも査読可能ですので、ぜひ積極的に投稿ください。

◆ 分子設計コンテストの企画 (2021 年開催を計画)

分子を設計する様々な計算手法は、どれか一つの手法でオールマイティーに適用できるということは無く、どの手法も有用性と限界 (Scope and limitations) があります。手法を開発する基礎研究者、手法を創薬等に应用する研究者の両方にとって、どのような場合にどの手法が有用化を検証することは、非常に重要であり、応用研究での効率はもちろん、基礎研究者が次の開発アイデアを得ることに繋がります。

CBI ジャーナル編集部では、CBI 学会若手の会及び CBI 以外の計算系の学会と連携し、上記のような検証につながるようなコンテストを企画し、コンテスト応募者の手法・データを CBI ジャーナル誌上で出版することを検討しています。

コンテスト用のブライドデータについては、国プロやアカデミア研究機関と連携して提供いただくことを想定しており、準備に時間はかかりますが、2021 年の開催に向けて企画を進めていく予定です。



著者が紹介する CBIJ 掲載論文

◆ Original

Discovery of a Robust Gene Regulatory Network with a Complex Transcription Factor Network on Organ Cancer Cell-line RNA Sequence Data

臓器がんセルライン RNA シークエンスデータから抽出した複雑な転写因子ネットワークにおける頑健な遺伝子制御ネットワークの発見

Bharata Kalbuaji¹, Y-H. Taguchi², Akihiko Konagaya¹

Bharata Kalbuaji¹、田口善弘²、小長谷明彦¹

¹Department of Computer Science, Tokyo Institute of Technology

¹ 東京工業大学

²Department of Physics, Chuo University

² 中央大学

遺伝子発現レベルを分子単位で観測することが可能な RNA シークエンスデータは遺伝子発現制御ネットワークを解析するための基本的かつ重要な情報源となる。がん発生をリードする遺伝子発現制御を理解する上で、もっとも重要な相互作用は転写因子を含む遺伝子発現調節相互作用である。本研究では、メッセンジャー RNA の転写および翻訳プロセスを模倣することで新しい遺伝子発現調節ネットワークの構築を試みる。このようなネットワークを 4 種類の異なるガンタイプ、すなわち、胆管がん (BDC)、肺腺がん (LUAD)、大腸がん (CRC) および肝細胞がんの RNA シークエンスデータから構築する。

はじめに、各患者の正常細胞とがん細胞の差次的発現データを統合して、差次的遺伝子発現相互作用を抽出する。次に、上記の四種のがんタイプに共通な相互作用サブネットワークを探索する。我々は、この共通相互作用サブネットワークに含まれる転写因子遺伝子が、がん細胞の成長メカニズムに強く関与していると信じている。

本研究では、複数のがんデータセットから得られた相互作用サブネットワークの遺伝子セット濃縮分析において、TEAD4、IRX5、HMGA1、E2F 遺伝子ファミリー、SOX 遺伝子ファミリーなどの転写因子遺伝子群がポジティブループを形成していることを発見した。これらの遺伝子群は、細胞周期の調節不全、細胞分裂、がん細胞の細胞増殖メカニズムに関与しており、がん治療のための新しい抗癌剤標的になるかもしれない。

紹介 : 小長谷明彦 (東京工業大学)

2019 年 10 月 3 日公開

https://www.jstage.jst.go.jp/article/cbij/19/0/19_32/_article

講演会 報告・予告

第 408 回 CBI 学会 講演会

「分子シミュレーション技術の新たなる展望

～ AI 活用、高精度力場、データ駆動型シミュレーション～

日時：2019 年 7 月 16 日（火）13:30-17:40

場所：東京工業大学キャンパスイノベーションセンター（CIC 田町）1 階 国際会議室（東京都港区芝浦 3-3-6）

世話人：谷村 直樹（みずほ情報総研株式会社）、奥田 歩（興和株式会社）、川上 智教（東レ株式会社）

プログラム：

- (1) 13:30 - 13:35 はじめに
- (2) 13:35 - 14:20 「機械学習による分子動力学シミュレーションの高速化と結果の解析」
泰岡 顕治（慶應義塾大学）
- (3) 14:20 - 15:05 「機械学習を用いた高精度分子力場の構築に向けて」
加藤 幸一郎（みずほ情報総研株式会社）
- (4) 15:05 - 15:50 「リガンド結合自由エネルギー計算への応用を指向した高精度力場の開発」
市原 収（シュレーディンガー株式会社）
- (5) 16:05 - 16:50 「データ駆動型分子動力学シミュレーションに立脚した
効率的タンパク質構造サンプリング手法の開発」
原田 隆平（筑波大学）
- (6) 16:50 - 17:35 「人工知能・分子シミュレーションを活用した酵素高機能化」
亀田 倫史（産業技術総合研究所）
- (7) 17:35 - 17:40 おわりに

開催報告：

第 408 回 CBI 講演会では、分子シミュレーションの飛躍的發展に向けて、AI や機械学習、高精度力場、データ駆動型シミュレーションに関する研究に取り組みおられる先生方にご登壇いただいた。

泰岡顕治先生からは機械学習を用いた MD シミュレーションの時間発展の高速化とデータ解析についてご報告いただいた。高速化については、短時間 MD のデータから部分系の時間発展法を学習する MD-GAN をご紹介いた

いただいた。これをポリエチレンの平均自乗変位予測に適用し、約 20 倍の高速化を達成したとのことである。データ解析については、系を特徴づける分子のふるまいを自動的に検知する機械学習モデルをご紹介いただき、アミノ酸水溶液系内の特徴的な水分子のダイナミクスを自動で抽出した結果をご提示いただいた。



加藤幸一郎先生からは機械学習を用いた高精度分子力場の構築に向けた取り組みをご報告いただいた。LINC (Life Intelligence Consortium) の PJ14 で検討している AI に基づいた高精度分子力場の構築を目指した研究に

ついでご紹介いただいた。第一原理計算結果を教師データとした機械学習による分子力場モデルの構築では、非均一系においても良好な精度が得られているとのことである。また、蛋白質等の化合物の周辺環境の影響を考慮した原子電荷の高精度予測モデル構築についての取り組みをご紹介いただいた。

市原収先生からはリガンド結合自由エネルギー計算への応用を指向した高精度力場の開発についてご報告いただいた。OPLS3 及び OPLS3e にて従来のカ場から改良された点に関してご紹介いただいた。OPLS3 では各プロジェクトにて蛋白質 - リガンド結合自由エネルギー計算 (FEP+) によって得られた予想値と実測値の乖離が大きいケースにおいて原因を特定し、大きな誤差の原因と考えられるパラメータに関しては新たにパラメータを加える事で改良されている。OPLS3e では、さらに部分電化をオン・ザ・フライの量子化学計算により割り当てるなどして、さらに精度の向上を試みられた。これら改良により FEP+ 法では、平均して RMSE $< \sim 1.1$ kcal / mol 程度という、高い予想精度が達成されているとのことである。

原田隆平先生には、効率的なタンパク質構造サンプリング手法として「データ駆動型分子動力学シミュレーション」をご紹介いただいた。タンパク質などの構造変化において、膨大な遷移状態の候補の中からデータ科学的手法に基づいて効率よく遷移経路を探索する手法であり、タンパク質のフォールディング問題、タンパク質 - リガンド結合などへの応用例についてご説明いただいた。

亀田倫史先生には、人工知能・分子シミュレーションを用いたタンパク質高機能化についての研究として、アミノ酸残基の変異により GFP を YFP に変換するモデル系について、ご紹介いただいた。実験的手法により作成した変異体 153 種の実測データをもとに、ベイズ最適手法による全変異体の黄色蛍光性を予測した結果、予測上位の変異体で既存 YFP やそれを越える黄色蛍光を示す変異体が得られたことについてご説明いただいた。

当日 100 席ほど用意した会場は満席となり、いずれの講演においても活発な質疑応答が行われ大盛況のうちに講演会は終了となりました。ご講演いただいた先生方、ご支援いただいた関係者の皆様に、この場を借りて深く御礼申し上げます。

世話人一同



泰岡顕治先生



加藤幸一郎先生



市原収先生



原田隆平先生



亀田倫史先生

第 409 回 CBI 学会 講演会

「2025 年大阪・関西万博に対する期待～生命医薬学の未来への挑戦～」

日時：2019 年 9 月 9 日（月）13:30-18:20

場所：大阪大学中之島センター 10 階 佐治敬三メモリアルホール（大阪市北区中之島 4-3-53）

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

主催：CBI 学会関西部会

後援：（公財）都市活力研究所、NPO 法人バイオグリッドセンター関西

プログラム：

- (1) 13:30 - 13:35 世話人挨拶
- (2) 13:35 - 14:05 「2025 大阪・関西万博 “未来社会の実験場” に期待するもの」
小林 宏行（一般社団法人 2025 年日本国際博覧会協会 上席審議役）
- (3) 14:05 - 14:45 「脳型 ICT が拓く “つながる” 近未来社会」
田口 隆久（NICT 脳情報通信融合研究センター（CiNet）副研究センター長）
- (4) 14:45 - 15:25 「真のインクルーシブを実現しユートピアを目指す社会実験」
高橋 政代（株式会社ビジョンケア 代表取締役社長）
- (5) 15:35 - 16:05 「大阪商工会議所の「スーパーシティ」「万博」にむけた提案
～ Wellness-Centric Inclusive and Vibrant City の実現へ～」
槇山 愛湖（大阪商工会議所 理事・産業部長）
- (6) 16:05 - 16:45 「生涯現役社会の構築 —健康・医療データの活用と AI の可能性—」
江崎 禎英（経産省商務・サービスグループ政策統括調整官 兼 内閣官房健康・医療戦略室次長）
- (7) 16:45 - 17:25 「生ライフサイエンスインダストリー（LSI）の構築と発展に向けて」
小林 鷹之（衆議院経済産業委員会理事 衆議院議員）
- (8) 17:35 - 18:20 「パネルディスカッション
モデレーター：坂田 恒昭（大阪大、塩野義製薬）
パネリスト：各演者

開催報告：

2019 年 9 月 9 日に大阪大学中之島センターで開催した第 409 回 CBI 学会研究講演会について報告する。「2025 年大阪・関西万博に対する期待～生命医薬学の未来への挑戦～」と題し、計 6 名の講師の先生にご講演をいただき、その後パネルディスカッションを行った。

小林宏行先生（一般社団法人 2025 年日本万国博覧会協会 上席審議役）からは「いのち輝く未来社会のデザイン」をテーマとして開催される 2025 大阪・関西万博に関するコンセプトと誘致の経緯がまず説明された。ロボット工学・AI 技術なども取り入れ未来社会の実験場にしたい。健康・長寿はもちろんであるが、歴史・食・文化・自然などの関西の魅力を発信する場としたいという構想の紹介もあった。

田口隆久先生（NICT 脳情報通信融合研究センター（CiNet）副研究センター長）は視覚情報などの感覚情報に



fMRI を使って解析し、まだ人間には及ばないが視覚を再現できるとした、また視覚情報を文字情報に取り出すことにも成功している。今後は fMRI より小型のウェアラブルデバイスの開発を試みているとの説明があった。

高橋政代先生（株式会社ビジョンケア 代表取締役社長）は先生の理研、神戸アイセンターでの取り組みに関する講演があった。もちろん網膜の iPS 細胞を使った研究・治療の解説はもちろんのこと、さらにはアイセンターでは敢えてバリアフリーにはしていない。また患者のクオリティーオブライフを重要視して、患者さんに寄り添う取り組みをしているなどという非常に興味深い紹介があった。

槇山愛湖先生（大阪商工会議所 理事・産業部 部長）は大阪商工会議所が提案しようとしている、スーパーシティの紹介があった。健常人も障害者も分け隔てなく暮らせる社会の実現を目指している。また、ものづくりからことづくりへの転換が求められているとの説明があった。

江崎禎英先生（経産省商務・サービスグループ政策統括調査官 兼 内閣官房健康・医療戦略室次長）は人生 100 歳時代を迎えるにあたり、社会保障制度の考え方の転換が求められている。生活習慣病に対してどのように保険制度を使っていくかを再考する必要がある。またお年寄りがやりがいをもって生き生き暮らせる社会の実現を真座さなければならない。それにより病気のリスクも減らすことができるということの説明された。



小林鷹之先生（衆議院経済産業委員会理事・衆議院議員）はデータの統合と開放を政府が責任をもって行う必要性を説かれた。

最後に、パネルディスカッションとして輝く命とは何か、SDGs への万博としての取り組みなどを議論して、大阪・関西万博に対する大きな期待を述べて研究講演会を終了した。

（大阪大学、塩野義製薬（株）坂田 恒昭）



小林宏行先生



田口隆久先生



高橋政代先生



槇山愛湖先生



江崎禎英先生



小林鷹之先生



今後の講演会 予定

第 411 回 CBI 学会講演会 (兼 第 21 回 FMO 研究会)

「加速する構造生物学と情報科学の融合 ～構造ベース創薬の近未来～」

日程：2019 年 12 月 11 日 (水) 13:20-17:40

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

世話人：湯本 史明 (アーク・イノベーション)、福澤 薫 (星薬科大学)

第 412 回 CBI 学会講演会

「薬物の体内動態・薬効・毒性の数値モデル解析；

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

日程：2019 年 12 月 18 日 (水) 10:30-17:30

場所：東京大学 山上会館 大会議室 (東京都文京区本郷 7-3-1)

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

第 413 回 CBI 学会講演会

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

日程：2020 年 1 月 24 日 (金) 13:00-17:30

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

(大阪市北区大深町 3-1)

世話人：六嶋 正知 (塩野義製薬(株))、藤渕 航 (京都大学)、森浩禎 (奈良先端科学技術大学院大学)

第 414 回 CBI 学会講演会

「実験と計算化学を用いた抗体医薬設計の最近の進展」

日程：2020 年 2 月 4 日 (火) 13:30-17:20

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

世話人：栗飯原 一弘 (Meiji Seika ファルマ(株))、遠藤 真弓 (大正製薬(株))、高橋 一敏 (味の素(株))、丸岡 博 (第一三共 RD ノバーレ(株))

第 415 回 CBI 学会講演会

「広がりゆく核酸医薬」

日程：2020 年 2 月 21 日 (金) 13:20-17:35

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

世話人：今枝 泰宏 (武田薬品(株))、熊澤 啓子 (帝人ファーマ(株))、緑川 淳 (株)ワールドフュージョン)、石川 誠 (日産化学(株))



委員会報告

総会

日時：2019 年 10 月 22 日 (火) 12:00-12:30

場所：タワーホール船堀 4 階 402 (東京都江戸川区船堀 4-1-1)

出席者：26 名

議事：小長谷評議員より資料に沿って報告があり、承認された。

資料：(1) CBI 学会の会員状況

(2) CBI 学会の体制

(3) NPO 情報計算化学生物学会の公開情報

(3-1) 前事業年度の事業報告書

(3-2) 前事業年度の活動計算書

(3-3) 前事業年度の貸借対照表

(3-4) 前事業年度の財産目録

(4) CBI 学会の会員状況 (2019.10.1 現在)

個人会員：716 名 (個人会員 662 学生会員 35 役員 19)

法人会員：818 名

創薬研究会法人会員：24 社

旭化成ファーマ株式会社

味の素株式会社

アステラス製薬株式会社

オープンアイ・ジャパン株式会社

小野薬品工業株式会社

杏林製薬株式会社

興和株式会社

塩野義製薬株式会社

シュレーディングー株式会社

大正製薬株式会社

大鵬薬品工業株式会社

武田薬品工業株式会社

田辺三菱製薬株式会社

第一三共 RD ノバレ株式会社

大日本住友製薬株式会社

中外製薬株式会社

帝人ファーマ株式会社

東レ株式会社

日産化学株式会社

富士通株式会社

みずほ情報総研株式会社

Meiji Seika ファルマ株式会社

株式会社モルシス

株式会社ワールドフュージョン

(5) CBI 学会の体制 (* : 執行部会)

会長 片倉 晋一 * (慶応義塾大学)

評議員 新井 好史 (日本医療研究開発機構)

池田 和由 * (慶応義塾大学薬学部生命機能物理学講座)

石川 岳志 (鹿児島大学学術研究院)

石川 智久 * (NPO 法人地方再興・個別化医療支援)

石田 誠一 * (国立医薬品食品衛生研究所)

今枝 泰宏 (武田薬品工業株式会社)

岡部 隆義 * (東京大学創薬機構)

荻島 創一 *	(東北大学東北メディカル・メガバンク機構)
粕谷 敦	(第一三共株式会社)
河合 隆利 *	(エーザイ株式会社)
小長谷 明彦 *	(東京工業大学情報理工学院)
坂田 恒昭	(塩野義製薬株式会社/大阪大学)
相良 武 *	(大鵬薬品工業株式会社)
杉山 雄一	(理化学研究所)
高岡 雄司 *	(ダッソー・システムズ株式会社)
多田 幸雄 *	(CBI 学会事務局)
田中 成典 *	(神戸大学大学院システム情報学研究科)
田中 博 *	(東京医科歯科大学 / 東北大学東北メディカル・メガバンク機構)
藤 博幸	(関西学院大学理工学部)
富田 勝	(慶應義塾大学先端生命科学研究所)
中井 謙太	(東京大学医科学研究所)
中嶋 久士 *	(株式会社エクサウィザーズ)
広川 貴次 *	(産業技術総合研究所)
広野 修一	(北里大学薬学部創薬物理化学研究室)
福澤 薫 *	(星薬科大学薬学部)
船津 公人	(東京大学大学院工学系研究科)
本間 光貴 *	(理化学研究所)
水口 賢司	(医薬基盤・健康・栄養研究所)
水間 俊 *	(帝京平成大学薬学部)
宮本 秀一	(崇城大学薬学部)
茂柳 薫 *	(富士通株式会社)
湯田 浩太郎	(株式会社インシリコデータ)

アドバイザー

神沼 二真	(サイバー絆研究所)
菅原 秀明	(国立遺伝学研究所)
中田 吉郎	(群馬大学名誉教授)
西沢 元仁	(日本 OTC 医薬品協会)
美宅 成樹	(名古屋大学名誉教授)
山内 あい子	(徳島大学大学院医歯薬学研究部)

評議員会

日時 : 2019 年 10 月 22 日 (火) 12:30-13:30

場所 : タワーホール船堀 4 階 403 (東京都江戸川区船堀 4-1-1)

議事 : (1) 2019 年度 CBI 学会活動計画

- 1) 講演会予定
- 2) 大会予定
- 3) 研究推進委員会報告

(2) 個人会費変更と講演会参加費変更について

(3) シニア会員の新設について

関西部会運営委員会

日時：2019 年 9 月 9 日 (月) 10:00-11:45

場所：大阪大学中之島センター 9 階 会議室 1

- 議題：(1) 本日の CBI 学会関西部会講演会について
(2) 次回の講演会の開催について
(3) 次々回以降の講演会の開催について (2020 年以降の講演会のプラン)

2020 年大会拡大実行委員会

第 1 回 2020 年大会拡大実行委員会

日時：2019 年 10 月 23 日 (水) 12:00-13:30

場所：タワーホール船堀 4 階 403 (東京都江戸川区船堀 4-1-1)

- 議題：(1) 各委員の自己紹介
(2) 2020 年大会の概要の説明
(3) 委員の構成、役割確認
(4) 大会までのスケジュールについて
(5) スポンサー募集とポスター募集について
(6) プログラムの枠組みと部屋の使用について
(7) 講師選定に関して

CBI ジャーナル編集委員会

日時：2019 年 10 月 24 日 (金) 12:00-13:30

場所：タワーホール船堀 4 階 403 (東京都江戸川区船堀 4-1-1)

- 議事：(1) 2019 年度投稿論文状況
(2) 1) 投稿論文を増やすために 「各分野の特集号の発行について」
2) CBI 投稿カテゴリー ① Calculation report ② Application note
3) その他 分野追加について
(3) 分野長会議開催について



執行部会

第 54 回執行部会

日時：2019 年 8 月 27 日 (火) 18:15-19:45

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)

議題：(1) 報告事項

- 1) 年会担当：大会取材ポリシーおよびポスター発表の確定
- 2) 庶務担当：学会誌第 3 号の発刊
- 3) 渉外担当：他セミナーの後援と案内配信
- 4) 編集担当：ジャーナル投稿数の向上について
- 5) 事業担当：科研費取得の準備について
- 6) 地域担当：研究講演会 (9 月 9 日) の講師変更
- 7) 若手の会：大会でのランチョンセミナー (10 月 24 日) の開催について
- 8) 創薬研究会：シュレーディング株式会社法人会員への参加と副主査の決定
- 9) 2019 年大会申し込み状況
- 10) イベント保険への加入
- 11) 来年度の大会寄付の取り扱い
- 12) 新規法人会員委員のグループ分け
- 13) 「構造生物学と計算科学の歩み寄り」CBI 学会講演会 (12 月 11 日) の開催

(2) 討議事項

- 1) 2020 年大会の委員会編成について
- 2) 2022 年大会の会場予約について
- 3) 2019 年大会の評議員会について

第 55 回執行部会

日時：2019 年 9 月 25 日 (水) 18:20-19:35

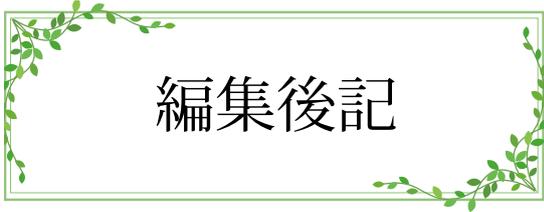
場所：CBI 学会事務局 (東京都港区芝浦 3-11-1 キョウワクリエイト第一ビル 3 階)

議題：(1) 報告事項

- 1) 庶務担当：学会誌第 3 号の発刊と第 4 号の内容
- 2) 渉外担当：学会協賛、会告配信の報告
- 3) 編集担当：CBI ジャーナルへの投稿数の改善について
- 4) 事業担当：企画調査事業の検討報告 (関西部会)
- 5) 地域担当：5 月 15 日開催予定の関西部会について
- 6) 若手の会：若手の会ランチョンセミナー (10 月 24 日) について
- 7) 創薬研究会：副主査の決定と評議員へ推薦について
- 8) 事務局：2019 年大会の申込み状況と 2021 年大会長委嘱状送付

(2) 討議事項

- 1) 2020 年大会の委員会編成について
- 2) 大会収支、大会参加費の決定手順など
- 3) 大会取材規定について



本学会誌は今年最初の第 7 巻 1 号から新装して再スタートし、早くも今年最後の第 4 号発刊となりました。今号では 10 月に開催された年会において座長やモデレータを務められた先生方から各セッションの内容をご報告頂き、「大会特集」として掲載させて頂きました。お忙しい中ご協力頂きありがとうございました。CBI らしく広範な内容についてそれぞれ深い議論がなされたようで、大会が大成功であったことが読み取れます。さて、来年は新装 2 年目となります。今後も皆様のお役に立てる学会誌を目指して改善していきたいと考えておりますので、皆様からのご意見やご感想をお待ちしております。(Y.T.)

CBI 学会誌 第 7 巻 第 4 号

2019 年 12 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。

