

次年度の研究講演会主題の探索： 「ゲノム創薬」から「創薬のためのゲノム」研究へ

下記にも掲載していますように、本年度の研究講演会は3月19日の第241回をもって終了します。事務局では引き続き次年度の研究講演会の企画準備を始めています。ご存知のように次年度は大会のテーマが「ポストゲノム時代の創薬テクノロジー」ということで、CBI学会の主要課題である「医薬品の研究開発」が取り上げられます。そこで、次年度の研究講演会は、年次大会の内容を踏まえ、それとはできるだけ相補的に企画したいと考えております。

CBI学会は、1999年頃のゲノム解読とその関連技術の台頭に適応すべく、ゲノム解読と関連技術に関する情報提供、情報交換に腐心してきました。しかし、最近のNIHの動きを見ると、ゲノム解読の成果とその関連技術を医薬品開発に生かすというより、ゲノム解読事業、すなわちF. Collinsを責任

者とするNational Human Genome Research Instituteの目標を医薬品開発に振り向ける方向に舵を切ったように見えます。すなわち、「ゲノム創薬から創薬のためのゲノム研究」の時代がやってきたようにも思えます。創薬というテーマは、ゲノム研究の応用の中でもとりわけ中心的な課題になってきたとも言えましょう。次年度の研究講演会は、このような時代認識の下で企画、準備すべきではないかと考えております。このことに関し、会員の皆様あるいは外部(ビジター)の方々でも結構ですから、主題、講演者などに関し、ご意見がありましたら、kaminuma@cbi.or.jpまでご連絡ください。また、企画および講演会の世話人などを務めてくださる方がありましたら、同じくご連絡ください。

(神沼二真)

参考資料 - 1

以下は、上記の主題に関する私の雑記的な覚書です。ご提案の参考にさせていただければ幸いです。一部、NEWS掲載の記事と重複します。

Chemical Genomics :

医薬品の標的候補タンパク質、Genome-wideな遺伝子発現やPathway/Networkの知識などを基盤として、候補標的に選択的に結合し生体に影響する低分子化合物のLibraryを作成しておくことによって、医薬品開発を効果的に進めようとする方法論。提唱者としては、Stuart L. Schreiber, Harvard University が良く知られている。(Stuart L. Schreiber, The Small-Molecule Approach to Biology, *Chemical and Engineering News*, March 3, (2003) pp.51-61) なお、こうした考えは最近発表されたNIHのRoadmap (CBI NEWS, 復刊8号, http://www.cbi.or.jp/cbi/CBInews/cbi_news.html) に反映されている。

Diversity-oriented synthesisとNatural Products:

Chemical genomicsの基盤技術の一つが、complexityに富んだ多様な化合物を合成する技術である。Combinatorial chemistryの進歩でchemical libraryの化合物の種類は増したが、本質的なcomplexityは向上していない。そこで天然物に近いcomplexityを有する化合物を合成することが、有機合成化学の進歩とともに、課題となってきた。また、天然物そのものを探索利用する方法への期待もある。しかし天然物からの有用化合物探索は我が国の多くの製薬企業では、むしろ撤収しつつある。英国や米国には新しい発想でこの問題に挑戦している企業がある。(例えばLarry Hardy, Aurigene Discovery Technologies; Michael Chaparian, SelectX Pharmaceuticals) Schreiberと同じDepartment of Molecular and Cellular Biology, Harvard UniversityのGregory Verdineは、

peptide receptor を標的とする活性のある ligand を生成する技術を "peptide morphing" と呼んで研究している。

Signaling perturbation and database:

Pathways/Networksに関わる実験データを知識として computer の中に蓄える仕事が分子生物学だけでなく医薬品開発や医学においても注目されるようになった。Chemical genomics は、こうした知識を基盤として低分子化合物を生体に作用させて pathway/network への影響をしらべ、医薬品開発に役立てようとする発想である。ここで重要なのは特定の医薬品の開発や疾病の理解と制御を目的に据えてしらべてみると、既存の知識ベースの内容が不十分なことである。そうなると改めて関心の対象となる pathway/network を調べなおして見なければならぬことになる。Chemical genomics を意識しただけでないだろうが、欧米の製薬企業は pathway/network に特化した企業（例えば Ingenuity Systems など）と契約するところが増えてきている。一方、我が国の場合 pathway/network が医薬品開発に必須の基盤知識であるという認識がまだ定着していない。Chemical genomics を指向する研究者もどちらかと言うと、chemical に眼が行って pathway を同定する biology の仕事にまだ、あまり注意を払っていないように見える。例えば、先頃（03年9月30日）に開催された「(株)リバーズ・プロテオミクス研究所公開シンポジウム」に招聘された Schreiber 研究室にいた James K. Chen（現 Stanford University）が、発生の重要な pathway である hedgehog の同定とその低分子化合物を駆使した pathway の modulation という、chemical genomics の嚆矢といえる講演を行ったが、質疑は chemical な問題に集中していた。これは Chemical Genomics に対する彼我の認識にはまだずれがあるように見える。いずれにしても医薬品開発には、pathway/network に対応した、それらの modulator, perturbation factor としての低分子化合物の対が必要である。それをデータベースとしたものを Schreiber は ChemBank と呼んでいる。例えば、pathway perturbation が microarray など omics data として蓄えられれば、どのようなデータ管理を行うべきかという問題がある。例えば Spotfire は自社製品のこうした分野への応用事例を報告している。

Multi-target, Multi-receptor analysis:

我々に馴染み深い医薬品でも標的(受容体)が知られていないものは多い。また、ある薬の受容体に

複数の化合物が結合することはよく知られているが、ある薬の標的(受容体)が単一でないことは知られているようで案外問題にされていない。本来であれば、市場にある医薬品は速やかに構造と標的が同定されるべきであり、さらに標的への結合がもたらす pathway/network への影響、post-ligand binding signal transduction pathway、さらにそれらの遺伝的な variation が同定されるべきである。これは Rational drug design、Personalized medicine、Optimal drug regimen の前提であるが、いまだ基盤的な取り組みはなされていない。もちろんこの問題は computational は方法論だけで解決できる問題ではないが、computational approach も寄与できる課題である。Department of Computational Science, National University of Singapore の Yu Zong Chen らの率いる Bioinformatics & Drug Design group は INVDOK というソフトウェアを開発し、multi-target や Chinese Traditional Medicine を意識した natural products の応用研究を進めている。(http://www.cz3.nus.edu.sg/~yzchen; yzchen@cz3.nus.edu.sg)

Bioinformatics 関連

医薬品開発と Genome, Bioinformatics という Proteomics、Protein-Protein Interaction という連想で多くの解説がなされている。しかしそれだけが Bioinformatics と drug discovery の繋がりではない。

Protein folding と drug discovery

最近の Nature horizon symposium は、この特集を組み、Protein folding と創薬が直接的にむすびつく事例を紹介している。

Pharmacophylogenomics

また、医薬品開発への bioinformatics への期待は comparative genomics である。とくに、同一タンパク質でも種が違えば働きは異なる可能性がある。Leptin はその好例で、マウスの結果が必ずしもヒトに外挿できない。この点に関して私がもう少し詳しく教えて欲しいと質問すると、彼の同僚の教授の名前を挙げられた。後にインターネットで検索してみると彼らの興味深い仕事がいくつかでてきた。フリーで読める最近の論文は、Eric A. Gaucher, Michael. M. Miyamoto and Steven A. Benner, Evolutionary, Structural and Biochemical Evidence for a New Interaction Site of the

Leptin Obesity Protein, *Genetics*, **163**, 1549-1553(April 2003)である。化石学から年代を推定して、タンパク質の進化系統樹を解析するという、ゲノムと遺伝学を基礎にした研究手法が売り物である。実験動物モデルの限界を論ずるドラッグデザイナーな毒性学の研究者には有用な仕事であろう。例えば、第233回の研究講演会でRichards教授が紹介してくれたタンパク質の進化的な解析が、創薬にも有用であるという議論を裏付けるような記事が最近のNature Reviews誌に掲載されている。この記事は、David B. Searls, Pharmacophlogenomics:

Genes, Evolution and Drug Target, *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 2, August 2003, pp.612-623である。その趣旨は、医薬品の標的候補であるタンパク質に関する進化的な情報は、そのタンパク質の機能やそれに対応した配列、他のタンパク質との相互作用などを予測するために有用である。こうした知識は、そのタンパク質の役割をpathwaysやnetworksを含む広い立場から理解させてくれるものである。著者はGlaxoSmithKlineのBioinformatics部門の人である。

.....

参考資料 - 2

2003年度 研究集会一覧表

- 230 4/16/2003 **「化合物データとその利用：
ADMEを考慮したリードジェネレーションへの応用」**
- 「社内化合物DBとロジスティクスの戦略的構築」
西端芳彦(田辺製薬株式会社)
- "Structure-Based Rationalisation and Prediction of Drug Metabolism by Human and Rat Cytochrome P450- Isoenzymes" Nicolas P. E. Vermeulen(Vrije Universiteit Amsterdam)
- 「化学者がスコア付けした化合物のデータに基づき、drug-likenessと合成展開の容易さを予測する試み」
高岡雄司(大正製薬株式会社)
- "Drug Discovery Strategy: The Appropriate Use of the Rule of Five and Other Drug Quality Filters" Christopher A. Lipinski(Pfizer Global Research and Development)
- 231 5/21/2003 **「生体高分子シミュレーション：
DNA - タンパク質の分子認識メカニズムと水の役割」**
- 「はじめに」 世話人
- 「転写因子のQSAR解析とシミュレーション」 皿井明倫(九州工業大学)
- "Hydrogen Bonding Interactions in Water Clusters and Biological Systems"
相田美砂子(広島大学大学院理学研究科化学専攻)
- "Molecular Dynamics of Proteins and Nucleic Acids"
Lennart Nilsson(Karolinska Institutet, Sweden)
- 総合討論
- 232 6/18/2003 **「Pathway/Networkから疾病のモデルへ - その2」**
- テーマ解説、世話人
- 「創薬標的としてのGPCRの網羅的 in silico 解析」
諏訪牧子(産業技術総合研究所生命情報科学研究センター)
- 「ゲノム応答 Cross Network から創薬を考える」深水昭吉(筑波大学応用生物化学系)
- 「動脈硬化研究の最前線」 佐田政隆(東京大学大学院医学系研究科循環器内科)
- 総合討議：「『Pathway/Networkから疾病モデルへ』はどれだけ現実になっているか？」

233 7/2/2003

**「化合物ライブラリーによるリードジェネレーション その3
活性化化合物の探索、評価およびシステム構築とその利用」**

"Discovering bioactive compounds with BioMed CAChe :Asparagine Synthetase "

- 活性部位の構造解析と相互作用解析による新規阻害剤のデザイン -

Nigel Richards (Florida University)

「PDB代表タンパク質チェーン決定システム(PDB-REPRDB)-PDBのタンパク構造を分類して、代表タンパク質を決定するシステム -」 野口 保(産業技術総合研究所)

「HIV-1 protease と阻害剤の相互作用に関する理論化学的研究- 分子軌道法を用いてのタンパク質とリガンドの結合エネルギー評価 -」 鮫島圭一郎 (富士通株式会社)

"Current and Future Drug Discovery Task in USA " 米国でのドラッグディスカバリーの現状と将来

Nigel Richards (Florida University)

234 8/8/2003

「ヒトゲノム解読後のフロンティア」

世話人挨拶 八尾 徹(理化学研究所)

基調講演「ゲノム解析のさらなる進展」

磯野克己(独立行政法人製品評価技術基盤機構)

「ゲノム創薬の新技法としてのRNAi」

多比良和誠(東京大学)

「薬物ターゲット探索法としてのプロテオミクス」

小田吉哉(エーザイ株式会社)

「バイオインフォマティクス - 次の目標 - 」

美宅成樹(名古屋大学)

総合討論

235 8/26/2003

「医薬品開発における物性研究の意味」

イントロダクション

平山令明(東海大学医学部)

「物性研究を創薬にどのように生かすか」

池田幸弘(武田薬品工業株式会社)

「医薬品の安定性に影響する分子運動」

吉岡澄江(国立医薬品食品衛生研究所 薬品部)

「製剤開発と物性研究」

早川栄治(協和発酵工業株式会社)

「医薬品の各種溶媒への溶解性の予測」

池田博隆(株式会社菱化システム)

「Cosmofrag: Fast Prediction of Physical Properties Based on Quantum Chemical Calculations」

Martin Hornig (COSMOlogic GmbH & Co KG)

「薬物送達システム(DDS)を利用した創薬」

岡田弘晃(東京薬科大学薬学部)

236 11/6/2003

「ゲノム時代の創薬現場におけるIT環境」

第1部: ワークショップ「ゲノム時代の創薬現場におけるIT環境」

基調提言: 創薬とITをめぐる新しい潮流と適応

神沼二真(参考資料)

創薬からの計算化学への期待

仲西功(京都大学、前藤沢薬品)

創薬のためのデータ統合

豊田哲郎(理化学研究所ゲノム科学総合研究センター)

討議: 創薬研究者からITへの期待と要望, 司会 西岡亮(万有製薬)

Solution事例紹介と討議 - 富士通、NEC、スポットファイヤー、ジャパン、日本NCR、その他若干の企業

第2部: 特別講演 16:20-17:20 座長 中馬寛(徳島大学薬学部)

「Density functional studies on the interaction of water molecules with carbohydrates」

Frank A. Momany (National Center for Agricultural Utilization Research)

237 11/21/2003 「臨床診断薬の現在と将来」

- 「臨床診断薬のこれまでの歴史と今後の発展について」 長尾邦弘(アボットジャパン(株)コアR/D)
「臨床検査における酵素的測定法の展開」 西矢芳昭(東洋紡績(株)バイオ事業部)
「臨床診断薬用の発色剤の開発」 佐々本一美((株)同仁化学研究所)
「臨床診断用酵素開発における蛋白質工学の活用」 室岡義勝(大阪大学大学院情報科学研究科)
「臨床診断用検査データを提供する検査現場の現状と問題点」 大澤 進(千葉大学医学部附属病院)

238 12/18/2003 「ADME/Tox の予測」

- 「2nd International Drug Discovery and Development Summit 報告」
多田幸雄(大鵬薬品工業株式会社)
「電子的要因を考慮した化合物の代謝位置及び相対的代謝安定性の予測」
原田恒博(田辺製薬株式会社)
「薬物相互作用の予測およびデータベース」 加藤基浩(中外製薬株式会社)
「トランスポーター特性の予測およびデータベース」 杉山雄一(東京大学)
「薬物肝毒性の薬物代謝的観点からの予測」 池田敏彦(三共株式会社)

今後予定されている研究集会

- 239 2004/2/3 (株)富士総合研究所本社2階 大会議室
世話人: 八尾 徹(理化学研究所) 宮澤三造(群馬大学)
“Protein FoldingとDocking Study(仮題)”
Prof. Ruth Nussinov(Tel-Aviv University, NCI-Frederick)

- 240 2004/3/19 10:00-12:00 「Workshop: 精密な In silico Lead generation」
日本化学会 化学会館601会議室
FMOを基礎とした「Medicinal Chemistが脱帽するComputer-based Drug Design Toolをめざした研究開発、人材育成」についてのWorkshop

- 241 2004/3/19 13:15-17:20 「HTSとChemical Genomics」
日本化学会 化学会館7Fホール
詳細は6ページに

*** 第 241 回 CBI 学会研究講演会のお知らせ ***

「HTS と Chemical Genomics」

開催趣旨：HTS や ADME/Tox に関して、これまでの研究講演会でもしばしば取り上げられてきた（230 回、238 回）。今回は、そうした話題をさらに発展させて、医薬品開発の Bottleneck である毒性を効率的に予測する Toxicogenomics の進歩や Genome を基盤として Pathway を制御する低分子化合物を網羅的に揃える Chemical Genomics を視野に入れた話題を提供する。とくにパネル討論では創薬現場にいる研究者からの話題提供を踏まえて、Chemical Genomics と Proteomics の関係を討論する。明日の創薬を考える得がたい機会なので、ぜひ参加されたい。

日時：2004 年 3 月 19 日（金）13：15 - 17：20

場所：日本化学会 化学会館 7F ホール

東京都千代田区神田駿河台 1-5 (JR お茶の水駅下車、徒歩 4 分)

世話人：松末朋和（持田製薬株式会社）、岡部隆義（萬有製薬）、神沼二真

プログラム

1 . 13：15 - 14：15

「Toxicogenomics の進歩」

菅野 純（国立医薬品食品衛生研究所）

2 . 14：15 - 15：15

「プロテオミックスの進歩」

川村 猛（東京医科大学臨床プロテオームセンター）

15：15 - 15：40 休憩

3 . 15：40 - 16：00

「Lead Discovery through HTS」

中野明人（セレップ・ジャパン株式会社）

4 . 16：00 - 17：20

パネル討論：Chemical genomics とプロテオミックス

話題提供：西村俊秀（東京医科大学臨床プロテオームセンター）

松末朋和（持田製薬）

岡部隆義（萬有製薬）（他に何名かパネル参加者交渉中です）

講演会参加費：（2003 年 4 月より変更になりました。）

法人賛助会員：無料

個人会員（非営利）：無料

個人会員（一般企業）：¥5,000

ビジター（非営利）：¥1,000

ビジター（一般企業）：¥10,000

出席を希望される方は事前に必ず事務局セミナー受付 seminar@cbi.or.jp に連絡してください。

連絡先：CBI 学会事務局 セミナー受付

〒158-0097 東京都世田谷区用賀 4-3-16 イイダビル 301

TEL：03-5491-5423

FAX：03-5491-5462

E-mail：seminar@cbi.or.jp

テーマ：「ポストゲノム時代の創薬テクノロジー」**New Technologies for Drug Design and Discovery in the Post-Genome Era**

会期：2004 年 7 月 28 日（水）～ 30 日（金）

会場：こまばエミナース（東京都目黒区大橋 2-19-5）

趣旨

ヒトゲノム解析の完了を受けて、CBI 2004 年大会では、we(experimental) / dry(in silico)を含めたいろいろな「創薬テクノロジー」の新展開に焦点を当てて、

- 1) 新しい理論・手法・技術が創薬の現場でどのように適用されているか
- 2) 現在の手法・技術の克服すべき問題点とその解決法へのアイデア
- 3) 今後創薬に適用可能な理論、実験手法、技術

などについて、活発な発表・ディスカッションを予定しています。特に、1) に関しては、成功例だけではなく、(新たな研究・開発につながるような)失敗例の発表も期待しています。

内容

一般講演（2004 年大会での変更点）

2004 年大会では、分野毎の演題募集という形式は取らずに、上記のメインテーマを強く意識した演題を幅広く募集したいと考えています。従来分野名はこの大会で取り上げる研究内容の参考となるキーワードとして扱い、それにいくつかのキーワードを加えた下記のような研究領域の演題募集を行う予定です。

分子計算 / 分子認識 / 分子生物学における情報計算技法 / ゲノムワイドな解析 / 医薬品開発と有害事象研究基盤 / 疾病モデル / 新規技術 / 創薬に利用可能な計測技術 / 創薬・製剤におけるナノテクノロジー / 医薬品開発と毒性研究の情報計算基盤 / in silicoscreening / 蛋白質の立体構造決定技術の展開 / 標的蛋白質への分子ドッキング

一般講演は従来のポスター発表形式のほかに、口頭発表形式（20 分程度）も募集いたします。

従って、一般講演（ポスター）、一般講演（口頭）のどちらか希望するほうに申し込むこととなります。

参加登録費

	事前登	当日登
法人・個	¥3,000	¥4,000
一般	¥8,000	¥10,000
学生	¥3,000	¥4,000

事前登録は2004 年 4 月上旬よりホームページ上にて申込み受付をいたします。

実行委員会

会長	多田幸雄（大鵬薬品工業株式会社）	
実行委員長	広野修一（北里大学）	
実行委員	岡部隆義（萬有製薬株式会社）	粕谷敦（三共株式会社）
	片倉晋一（第一製薬株式会社）	河合隆利（エーザイ株式会社）
	小長谷明彦（理化学研究所）	高岡雄司（大正製薬株式会社）
	田中成典（株式会社東芝）	土橋朗（東京薬科大学）
	藤原巖（大日本製薬株式会社）	船津公人（豊橋技術科学大学）
	松末朋和（持田製薬株式会社）	養王田正文（東京農工大学）

CBI 事務局神沼二真

連絡先

CBI 学会 2004 年大会実行委員長広野修一
北里大学薬学部創薬物理化学教室

〒108-8641 東京都港区白金5-9-1
TEL 03-3443-7780
FAX 03-3440-5246
E-MAIL cbi2004@pharm.ki.tasato-u.ac.jp

CBI Journal 論文募集中

2001年にJST(日本科学技術振興事業団)のJ-STAGEの活用を前提に創刊された学術誌としての英文のオンラインジャーナル、CBI Journalは、さまざまな問題に遭遇してきましたがその多くを克服し、現在安定的に刊行できるようになりました。この雑誌はJ-STAGEだけでなくCBI学会のウェブサイトにも置かれており、また1年分が1冊の印刷物としても刊行されています。新規性だけでなく、データベース開発のような実践的な価値のある仕事や創薬における記録に値する失敗例などの報告に関する投稿も受け入れています。学際領域の即報性に富んだ雑誌と早くも高い評価を得ています。ぜひ投稿を検討下さい。



関心領域

1. 分子計算
2. 分子認識
3. 分子生物学における情報計算技術
4. ゲノムワイドな実験データの解析
5. 医薬品研究と毒性研究支援システム
6. 疾病メカニズムと制御モデル
7. その他

* J-STAGEは、ChemPort・PubMed・CrossRefといった海外のサイトと協力関係にありますので、J-STAGEに登載された論文は、これらのリファレンスサイトを経由し、海外の様々な電子ジャーナルサイト上に登載されている論文と相互にリンクされます。(http://info.jstage.jst.go.jp/)

閲覧：<http://cbij.jstage.jst.go.jp/en/>

投稿規程：http://www.cbi.or.jp/cbi/CBIj/kitei_frame.html

事務局からのお知らせ

入会のご案内

CBI学会には、個人会員と法人会員の2種類が定められています。

[個人会員]

会費および講演会参加費：

所属	資格	年会費()	講演会参加
非営利機	個人会	5,000	無料
	ビジタ	-	1,000
営利機	法人賛助会	無料	無料
	個人会	5,000	5,000
	ビジタ	-	10,000
学部学	個人会員()	3,000	無料
	ビジタ	-	1,000
名誉会		原則免	無料

注1：ここで、非営利研究機関の研究とは、国公立の研究機関や大学などの教育機関の研究者とそれに準ずる者を意味します。それに準ずる者に関しては、明確な規定がないが、慣例として上記の機関や企業を定年で退職し、個人(フリー)で研究を続けている研究者などを指します。企業が主たる雇用者であり、非常勤講師や研究生として大学に籍があるような場合はこの範疇には入りません。最終的な判断は会長に一任されます。

注2：法人賛助組合に参加の企業の方も個人会員として個別にご登録下さい。その場合は会費が免除されます。

注3：学生とは学部生を意味し、紹介者とは通常指導教官を意味します。大学院生は非営利機関個人会員として登録して下さい。大学院生は紹介者は必要ではありません。*個人会員登録はweb上でできます。http://www.cbi.or.jp/ から迎ってください。

[法人会員]

会の趣旨に賛同した企業(法人)で、定められた会費(本年度は、30万円、入会金は30万円、)をCBI学会法人賛助組合に支払った者。

注：法人賛助会員に年途中の下期に入会の場合は年会費は15万に減額されます。また、かつて法人賛助会員であったことのある企業が再入会される場合は、入会金は免除されます。

会員の声をお寄せ下さい---CBI学会の主要な活動はほぼ月例の研究講演会、年次大会、学術誌CBI Journalの刊行、WWW(HP)による情報提供、電子メールなどによるコミュニケーションです。これらいずれかの事業、あるいはその他の事業の企画、参加した感想、助言、その他ご意見をぜひ事務局(cbstaff@cbi.or.jp)にお寄せ下さい。今後の運営の参考にさせていただきます。また、会員の皆様の著作、発表論文、書評や有用なウェブサイトなどをお寄せいただくのも歓迎します。

● CBIの講演会やWebサイト上で広告をご希望の方は事務局までご連絡下さい。

情報計算法学生物学会(CBI学会)事務局

〒158-0097 東京都世田谷区用賀 4-3-16 イダビル301

TEL.03-5491-5423 FAX.03-5491-5462

cbstaff@cbi.or.jp http://www.cbi.or.jp/