

情報計算化学生物学会誌

CBI 学会誌



第 4 卷第 4 号

2016 年 11 月 30 日発行

CBI 学会 2016 年大会

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

会期：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)

CBI 学会 2016 年大会 大会長： 後藤 俊男 (理化学研究所)

CBI 学会 2016 年大会 大会実行委員長：本間 光貴 (理化学研究所)

CBI 学会 2016 年大会を終えて

2016 年大会 大会実行委員長 本間 光貴 (理化学研究所)

CBI 学会 2016 年大会は 10 月 25 日 (火) から 27 日 (木) までの 3 日間にわたり、タワーホール船堀にて開催されました。本大会では、「*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」と題して、理化学研究所の後藤俊男大会長のもと、革新が進むシミュレーション、構造生物学、ビッグデータの分野を俯瞰しつつ、*in silico* 創薬が次の段階に進むための方向性を議論するための企画を多数用意しました。



1 日目は、日本におけるアカデミア創薬の現状と課題について、がん研究会の野田哲生先生、国立国際医療研究センター研究所/米国 NCI の満屋裕明先生にプレナリー講演をいただきました。引き続き、がん研究会の清宮啓之先生、東北大学の宮田敏男先生、東京大学の門脇孝先生からアカデミア創薬における成功例について講演がありました。いずれの講演にも成功に導くためのヒントと今後の課題に関してのするどい分析があり、参加者に好評でした。2 日目には、生体分子シミュレーションの最先端として、京都大学の

北浦和夫先生とミシガン州立大学の Kenneth M. Merz 先生からプレナリー講演、星薬科大学の福澤薫先生、理化学研究所の泰地真弘人先生、横浜市立大学の池口満徳先生から招待講演をいただきました。日本発の FMO 法の最近の展開、分子動力学専用計算機の開発状況、巨大なトランスポーターのシミュレーションなどについて大変興味深い内容でした。

1 日目と 2 日目の夕方には、新しい企画としてパネルディスカッションを開催しました。それぞれの日の講演者の先生方にパネリストとしてご登壇いただき、アカデミア創薬からの *in silico* 創薬への期待、*in silico* 創薬の将来の方向性について、活発な討論が行われました。特に 2 日目には、MD と QM などの手法のシームレス化、多くの研究者が使える堅牢なプロトコルの開発、体内動態・安全性研究の重要性、人工知能創薬実現に向けた課題など、充実した議論を行い、*in silico* 創薬の将来について共通認識を得ることができました。パネルディスカッション開催の趣旨に賛同して協賛してくれた企業に感謝いたします。



3 日目には、構造生物学とビッグデータをテーマとして、X 線自由電子レーザー施設の SACLA の本格稼働とそれが可能にする時分割構造解析について、理化学研究所の石川哲也先生と京都大学の岩田想先生から講演がありました。また、午後にはアカデミア創薬における構造解析について、理化学研究所の白水美香子先生、電子顕微鏡について大阪大学の岩崎憲治先生、ADMET 予測について医薬基盤・健康・栄養研究所の水口賢司先生から講演がありました。



メイン会場以外のセッションとしては、例年通りポスターセッション及びフォーカストセッションが開催されました。今年は、発表投稿の申請時に、口頭発表を希望できるように変更したところ、多くの研究者から口頭発表の希望がありました。口頭発表については、各分野別のフォーカストセッションの枠で発表会を実施し、大変好評でした。ポスターと口頭を含めた投稿数は 120 を超えてこちらもお陰様で盛況な結果となりました。例年好評をいただいているフォーカストセッションについても、すっかり定着した感があり、メイン会場の参加者が少なくなるほどの盛り上がりでした。

また、境界領域を活性化することを標榜する CBI 学会ならではの企画として、他の学会やプロジェクト等とのタイアップ企画があります。今年は、昨年に引き続き科研費新学術領域「分子ロボティクス」の公開シンポジウム、健康医療に関する市民講座を開催しました。さらに、並列生物情報処理イニシアティブ (IPAB) の第 3 回 IT 創薬コンテストの発表会、AMED の創薬支援インフォーマティクスシステム構築プロジェクトについてのセッション等も開催されました。私はこのような柔軟な連携企画の展開は他の学会にない CBI 学会大会の素晴らしい点だと思っています。今後も、大会の場が境界領域の発表の場となり、新しい学問分野の萌芽を助ける場となれるように期待しています。



このように、従来のプログラムの充実と新しい企画が盛り上がったこともあり、参加者はのべ 497 名となり、大盛況のうち大会を終えることができました。プレナリー講演及び招待講演の講演者の先生方、フォーカストセッション及びポスターセッションの発表者の皆様には改めて深く御礼申し上げます。併せて、企画をいっしょに進めてくれた実行委員、プログラム委員の先生方、大会の準備を驚くほど効率的に進めてくれた事務局の皆様にご協力いただき感謝いたします。

次回は、例年よりも 3 週間ほど早い開催となりますが、10 月 3 日 (火) から 10 月 5 日 (木) まで同じくタワーホール船堀にて「データ駆動型研究が拓く創薬」というテーマで開催されます。今大会でも人工知能とその創薬への応用は、いくつかのセッションやパネルディスカッションでも話題になりました。次回の大会では、具体的な方向性が示されるものと大きく期待しています。今大会同様、多数の皆様のご参加をお待ちしております。



講演 演題一覧

*講演の要旨は大会 HP からダウンロードできます
<http://cbi-society.org/taikai/taikai16/index.html>

10月25日(火) 大会1日目

<大会長講演>

後藤 俊男 (理化学研究所)「アカデミア創薬におけるインシリコシミュレーションの役割」

<プレナリー講演>「アカデミア創薬」

野田 哲生 ((公財) がん研究会)「がん治療薬開発におけるアカデミア研究者の役割」

満屋 裕明 (国立国際医療研究センター研究所 / 米国国立癌研究所)

「構造に導かれた HIV-1 感染症と AIDS 治療薬のデザインと開発」

<招待講演>「アカデミア創薬」

清宮 啓之 ((公財) がん研究会)「PARP ファミリー酵素を標的とする抗がん剤の開発」

宮田 敏男 (東北大学)「PAI-1 分子: 新たな役割と臨床応用」

門脇 孝 (東京大学)「アディポネクチン受容体の立体構造の解明」

<スポンサーセッション>「アカデミア創薬」

榎林 陽一 (日本医療研究開発機構)「我が国における協働型創薬の展望」

-- パネルディスカッション -- アカデミア創薬から CBI への期待 --

座長: 岡部 隆義 (東京大学)

パネリスト: 後藤 俊男 (理化学研究所)、野田 哲生 (がん研究会)、満屋 裕明 (国立国際医療センター / 米国国立癌研究所)、清宮 啓之 (がん研究会)、宮田 敏男 (東北大学)、門脇 孝 (東京大学)、榎林 陽一 (日本医療研究開発機構)



後藤俊男先生



野田哲生先生



満屋裕明先生



清宮啓之先生



宮田敏男先生



門脇孝先生



榎林 陽一先生

10 月 26 日 (水) 大会 2 日目

<プレナリー講演>「生体分子シミュレーション」

北浦 和夫 (京都大学)「フラグメント分子軌道法によるタンパク質の量子化学計算」

Kenneth M. Merz, Jr (Institute for Cyber Enabled Research (iCER), Michigan State Univ.)

"Rapid Computation of Thermodynamic Quantities for Molecular Recognition Processes"

<招待講演>「生体分子シミュレーション」

福澤 薫 (星薬科大学)「FMO 創薬の実現に向けた取り組み」

泰地 真弘人 (理化学研究所)「分子動力学計算専用計算機 MDGRAPE-4 の開発」

池口 満徳 (横浜市立大学)「多剤排出トランスポーター AcrB の分子シミュレーション」

<スポンサーセッション>「生体分子シミュレーション」

奥野 恭史 (京都大学/理化学研究所)「スパコン創薬の実用化を目指して」

-- パネルディスカッション -- 生体分子シミュレーションの実用化への道 --

座長: 本間 光貴 (理化学研究所)

パネリスト: 北浦 和夫 (京都大学)、福澤 薫 (星薬科大学)、泰地 真弘人 (理化学研究所)、
池口 満徳 (横浜市立大学)、奥野 恭史 (京都大学 / 理化学研究所)



北浦和夫先生



K. M. Merz, Jr 先生



福澤薫先生



泰地真弘人先生



池口満徳先生



奥野恭史先生

10月27日(木) 大会3日目

＜プレナリー講演＞「構造生物とビッグデータ」

石川 哲也 (理化学研究所)「SPring-8/SACLA と構造生物」

岩田 想 (京都大学)「自由電子レーザー SACLA を用いた構造生物学」

＜招待講演＞「構造生物とビッグデータ」

白水 美香子 (理化学研究所)「構造解析基盤によるアカデミア創薬」

岩崎 憲治 (大阪大学蛋白質研究所)「ハイブリッド解析法による電顕データからの構造構築」

水口 賢司 (医薬基盤・健康・栄養研究所)「データ統合は創薬インフォマティクスを如何に推進するか」



石川哲也先生



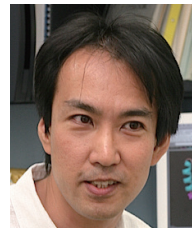
岩田想先生



白水美香子先生



岩崎憲治先生



水口賢司先生



フォーカストセッション報告

FS-01 計算毒性学の基本（多変量解析／パターン認識と人工知能）

◇ 10月25日（火）14:00-15:30 4階研修室

本セッションでは、計算毒性学で使用される基本技術・理論を、近年発展の著しい人工知能の研究例を含めてご講演いただきました。参加者は70名を超え、我が国における計算毒性学の重要性が急速に上昇していると感じ取ることが出来ました。

講演タイトルは以下の通りです。

「計算毒性学の基本（多変量解析／パターン認識と人工知能）」

湯田浩太郎（インシリコデータ）

「毒性予測モデルの構築における化学構造の取扱い」

植沢芳広（明治薬科大学）

「OECD QSAR Toolbox の概要とその活用方法」

池永裕（製品評価技術基盤機構）

第一席は、CBI学会の下部組織として2014年に発足した計算毒性学研究会の主査を務めていらっしゃる湯田浩太郎先生から、計算毒性学の歴史的な流れと最新の研究例をご紹介いただきました。現在世界的に展開されている手法である化学多変量解析／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）に関する概要をご講演いただくとともに、これらの適用事例について発表して下さいました。

第二席は、植沢が演者を担当致しました。定量的構造毒性相関解析における毒性予測モデルにおいて汎化性能を向上させるための技術的な話題とともに、演者が参加し、上位の入賞を果たした二種類の計算毒性学コンペティション（NIH Tox21 data challenge 2014 および ICANN'09 Environmental

Toxicity Prediction Challenge）を紹介させていただきました。これらのコンペティションで使用した機械学習とともに、現在最も注目を集めているディープラーニングの計算毒性学的な課題への適用事例についてもご紹介しました。

第三席の池永裕先生には、行政面で化学品の毒性評価において近年重要性を増しつつあるインシリコ手法について詳細な解説をいただきました。膨大な種類の化学品にたいする毒性評価のための現実的な方策として、構造情報のみから毒性を推定できるカテゴリアプローチやリードアクロス等の利用は重要な選択肢であることをご説明され、年々進化を続けている OECD QSAR Toolbox の詳細等をご紹介下さいました。NITE では QSAR Toolbox の開発にあたり種々の議論に参画し、また化学物質の試験データを提供するなど重要な貢献をされているとのことでした。さらに、QSAR Toolbox と互換性を持つ我が国の有害性評価支援システム統合プラットフォーム（HESS）に関する詳細をご教授下さいました。

様々な分野から多数の方々が参加され、椅子を増席して対応させていただくなど会場は熱気に包まれていました。このような盛会になりましたことを参加者、関係者の皆様に筆末ながら深く御礼申し上げます。

（モデレーター：植沢 芳広（明治薬科大学）、

湯田 浩太郎（インシリコデータ））

FS-02 口頭発表「インシリコ創薬」分野

◇ 10月25日（火）14:00-17:30 4階401号室

大会1日目（10月25日14:00-17:30）にタワーホール船堀4階401号室にて、標記の第2分野フォーカストセッション（以下、FS）を開催し、魅力的な講演およびセッションが並立する中で70名に上る参加者の皆様にお集まり頂き、大いに盛り上がりました。今年は発表投稿の段階で、ポスター発表と合わせて口頭発表を希望される講演者の方が多かったのが特長です。そのため例年と異なり、90分2枠を確保し、前半が依頼講演・後半が一般講演という構成とさせて頂きました。

まず前半の依頼講演について、田上宇乃さん（味の素）には「X

線結晶構造解析とFMO計算によるFABP4阻害剤の相互作用解析」のタイトルで、フラグメント分子軌道（FMO）法を用いたFABP4とその阻害化合物との相互作用メカニズムに関する解析についてご講演頂き、古典計算との比較により量子化学計算ならではの解析結果をお示し頂きました。また、浴本亨さん（横浜市大）には「分子動力学シミュレーションとX線小角散乱法を組み合わせた手法による、ビタミンD受容体リガンド結合ドメインのアポ体及びアンタゴニスト複合体の溶液構造探索」のタイトルで、ビタミンD受容体のアゴニストフォーム形成の鍵となるヘリックス12の溶液中構造に関してX線小

角散乱法と古典シミュレーションを組み合わせた興味深い解析手法をご紹介頂きました。最後に、齋藤大明さん(理研)には「分子シミュレーションを用いた CYP1A2 に対する薬剤代謝部位予測」のタイトルで、薬剤代謝酵素である CYP1A2 に関して、古典分子動力学による薬剤のアクセシビリティと量子化学計算による反応性予測を組み合わせた高精度の薬剤代謝部位予測についてご紹介頂きました。各ご講演とも多くの質疑を頂き、参加者の皆様の本分野への関心の高さを伺い知るとともに、ご講演者の方々の魅力的な発表に改めて感謝申し上げます。

また後半の一般講演では、10 分という限られた時間の中で、

各自工夫したご発表をして頂き、非常に密度の濃い 90 分となりました。ポスター発表のダイジェスト版として各ご講演者の研究内容を伝える・知るチャンスとして今後の可能性を感じるものでした。口頭発表のみを希望された方にはやや性急すぎる発表枠になってしまった点は今後の改善点として、例年とは異なる試みは大いに収穫のあるものとなりました。

(モデレーター: 沖山 佳生(理研 CLST)、福澤 薫(星薬科大)、中嶋 久士(興和)、高岡 雄司(ダッソー・システムズ・バイオア)、片倉 晋一(第一三共 RD ノバーレ)、広川 貴次(産総研)、中村 光浩(岐阜薬科大))

FS-03 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

大会 1 日目の 14:00-15:30 にポスター発表会場に併設された展示ホールにて、「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」と題してフォーカストセッションを開催しました。最初は 10 名程度の参加者でしたが、田口先生の登壇後から徐々に増え、最終的には 30 名を超える皆様にご参加いただきました。

ウンログの田口先生から、スマートフォンを活用した健康管理アプリ「ウンログ」を中心にご講演いただきました。「ウンログ」は「便の色・形・大きさ・臭い等」を記録するアプリであり、継続的に利用してもらうことが重要なポイントである。それためにギフト券に交換可能なポイントの付与、健康関連情報の提供等を仕込まれて、利用者が約 50 万人を超えている。継続的に入力すると各データがグラフ化されたり、コメントが反映されたり、体調管理ツールとしても便利です(ユーザ歴: 1W)。また、腸内フローラ検査、腸内フローラマーケティングから腸内細菌 DB までのビジネス展望についてもご紹介いただきました。

ねむログの濱崎先生からは、アテネ不眠尺度で 5 人に 1 人は睡眠に問題を抱えており、予備軍を加えると日本人の約半数が睡眠に問題を抱えていること。睡眠パターンと不眠の傾向を解析したところ、不規則な睡眠傾向の人は、規則的な人と比較して、ストレスチェックの指標が悪い傾向であること。不眠傾向の勤労者を対象としたスマートフォンアプリ「ねむログ」を利用して 2 週間の生活リズム改善へ向けた介入試験を実施したところ、睡眠・不眠、疲労感の改善傾向が確認されたこ

◇ 10 月 25 日(火) 14:00-15:30 1 階展示ホール

となどのデータをご紹介いただきました。これらはうつ病の予防・早期発見・改善に繋がる可能性を強く感じました。

東工大の山田先生から、腸内細菌のメタゲノム解析を中心に大腸がんの進行に関与する腸内細菌を見出したことなど最新情報をご講演いただきました。また、ぐるなびとの共同研究で味噌・日本酒などの発酵食品に影響を与える乳酸菌、麹菌のゲノム情報・食品の機能性・食文化に関する情報を DB 化し、健康への効果などをエビデンスとして、ブランディングを目指すプロジェクトについてもご紹介いただきました。将来的には発酵食品をめぐる観光ツアーの実施など地域活性化や優れた食文化を世界に発信することも視野に研究を進められています。これらは次世代シーケンサーとバイオインフォマティクスをベースに解析されており、腸内細菌/代謝物と疾患・健康の関連性が解き明かされ、将来的な創薬の研究対象としての可能性も十分に感じました。

本セッションは腸内細菌のみならず、スマートヘルスケア関連の情報の予防医療関連の有用性、メタゲノム解析から食文化発信の可能性など、新しい情報も数多く得られました。また、会場からも沢山の質問・コメントもあり、活発なセッションでございました。最後にご講演いただいた先生方、ご参加いただいた皆様、CBI 学会 2016 年大会関係者ならびに、事務局の皆様、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: 中嶋 久士(興和(株)))

FS-04 計算毒性学関連研究発表

◇ 10 月 25 日 (火) 16:00-17:30 4 階研修室

CBI 学会の「計算毒性学」研究会は皆様のご支援により多くの方々の参加と、ご支援を受け、実質 2 年目となる今年度はテーマ別にフォーカストセッションを 5 セッション設定させていただいております。

本フォーカストセッションは「計算毒性学」研究会主催の 2 番目のものとなります。

このセッションは計算毒性学そのものを適用した研究成果や、計算毒性学と連携することで現在の研究をより効果的なものへと導ける可能性を目指した研究への提案、既存システムの活用によるオフターゲットに関する発表の 3 演題です。

講演 1 : 皮膚感作性定量的構造活性相関 (QSAR) モデルの開発
佐藤 一博 (福井大学医学部環境保健学)

講演 2 : ヒト iPS 細胞の開発と計算毒性学への応用
石田 誠一 (国立医薬品食品衛生研究所)

講演 3 : THE USEFULNESS OF IN SILICO TECHNOLOGIES
TO MINIMIZE OFF-TARGET SAFETY
PHARMACOLOGY EVENTS

Josep Prous Jr. (jprou@prouresearch.com, Prous
Institute for Biomedical Research, Via Augusta
59, 08006 Barcelona, Spain)

講演 1 では現在化粧品関連研究で重要性が増大しつつある皮膚感作性に関する QSAR モデルの開発に関するご発表をいただきました。

佐藤先生がご発表された皮膚感作性は、動物実験データの使用が禁止された EU で化粧品販売実施のため、代替法の展開とその必要性が急激に拡大している評価項目である。評価手法として ADMEWORKS を用いて解析している。皮膚感作性のあり無しで評価する 2 クラス分類には 1 モデル KY 法を採用し、昨年適用した 2 モデル KY 法よりも高い予測率を達成することが示された。向上しても、予測評価を実用レベル的に行うには更なる向上が必要であることが示された。より高い予測が期待できるモデルフリー KY 法の適用、あるいはニューラルネットワークによる深層学習へのチャレンジ等が期待される。

講演 2 では、ヒト iPS 細胞の開発と展開を「計算毒性学」への適用に向けた研究を行う場合の様々な要件に関する現状と今後の展開に向けたご提案をいただいた。ヒト iPS 細胞の採用により動物実験レベルの研究から人環境レベルでの実験が可能となりつつある。しかし、単機能系と異なり、複雑な機能

を有する肝臓等では安定的かつ量的に肝臓 iPS 細胞を供給することは、最前線の問題として多くの研究者が関与されている。この研究の最前線での活動状況に関する様々な現状報告をいただいた。最新のヒト iPS 細胞を用いた実験を安定的に行い、これらの実験結果を評価系の技術と連携させるにはヒト iPS 肝細胞の供給問題が大きなネックとなるが、この種の問題は時間とともに解消されると期待する。また、評価系の技術として化学多変量解析 / パターン認識のみならず、人工知能等の適用も考えられるので、この観点でも期待したい。

講演 3 では、オフターゲットという極めて追求困難で、副作用の無い創薬を実施する上で極めて重要な問題に関するアプローチについて、実際のシステムを用いた結果についてご講演いただいた。オフターゲットは創薬研究において極めて重要であり、特に安全性の高い薬物をデザインする観点では極めて重要である。実際の創薬開発現場ではこのオフターゲット問題の解決として、想定される様々なタンパク質との相互作用を実測して安全性を確認している。このアプローチでは時間と費用がかかり、創薬の観点では安全性評価としての毒性チェックも必要であり、これらの毒性エンドポイント自体も増えている。

一つのターゲットを目指すオンターゲット自体の開発も様々な理由で実施困難になっており、このような困難をかいくぐって開発された候補薬物を副作用等で失うことは避けるべき大きな課題である。一般的に、インシリコによるオフターゲット解析を実現するには様々な情報や機能が必要であり、その実施は極めて困難な課題が存在し、簡単に実現できる内容ではない。

Josep Prous Jr. 博士には、自らが開発した SYMMETRY システムでオフターゲットをチェックする実施するアルゴリズムや、それを支える独自に構築された様々なデータベース等の紹介や発表が行われた。

会場では約 40 名から 50 名に参加いただきました。「計算毒性学」における研究発表および、今後の展開に関する研究や、安全性評価に並ぶ創薬上のオフターゲットに関するご講演をいただくことができた。改めまして、ご講演諸先生方に御礼申し上げます。

(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)

FS-05 口頭発表「分子認識と分子計算」分野

◇ 10 月 25 日 (火) 16:00-17:30 4 階 407 号室

第一分野 (分子認識と分子計算) の口頭発表が、大会初日の 16:00 ~ 17:30 に 407 号室にて開催されました。本セッションでは、ポスター発表の登録者の中から 5 名の先生方を選出し、質疑応答を含め 15 分間でご講演していただきました。このような口頭発表は第一分野としては初めての試みでしたが、多くの方にお集まりいただき、ほぼ満席での開催となりました。大阪大学の土屋先生には、自然免疫反応で重要なタンパク質 STING が、低分子と結合し活性化するメカニズムを MD 計算で解析し、C 末部分のコンフォーメーション変化が分子機構に大きく影響するという、興味深い結果をご紹介していただきました。次に、富士通の谷田先生には、メタダイナミクスとアルケミカル変換法を組み合わせた、リガンド-受容体の結合構造予測法の開発についてご講演してもらい、方法の詳細に加え、核酸と低分子の複合体構造の予測に適用した例をご紹介いただきました。また、立命館大学の杉田先生には、MM/3D-RISM 法についてご説明いただくと共に、シクロデキストリンの包摂、および Pim-1 キナーゼと阻害剤に関して、結合自由エネルギーの予測能を検証した結果について紹介してもらいま

した。産総研の亀田先生には、RNA の二重らせん構造の熱安定性予測と、RNA-タンパク質複合体の立体構造予測についてお話しいただきました。どちらも高精度な予測に成功されており、計算化学手法が核酸研究においても有効な手段であることを再確認することができました。最後に、理化学研究所の宮下先生には、実験で得られた拘束条件にレプリカ交換法を適用することで、生体分子の原子構造モデルを精密に構築する方法についてお話しいただきました。この方法は、電子顕微鏡だけではなく NMR による構造予測にも有効な手法であると感じられました。

このように、理論開発から応用研究まで、幅広い研究成果の発表が行われ、会場からも活発な議論が繰り広げられました。来年も引き続きこのような口頭発表のセッションを開催し、大学院の学生さんを含めた多くの方々にご講演いただければと思っています。

(参加人数: 40 名)

(モデレーター: 石川 岳志 (長崎大学)、山岸 賢司 (日本大学))

FS-06 計算毒性学とインシリコ創薬

◇ 10 月 26 日 (水) 14:00-15:30 4 階研修室

「*in silico* 創薬の将来」が、CBI 学会 2016 年大会のメインテーマです。そこで、本フォーカストセッションでは、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しました。一方、「計算毒性学」研究会のメンバーには、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いらっしゃいます。本セッションタイトルは、計算毒性学に興味を持たれるこのような多様な分野の研究者が集まり交流を計る絶好の機会を提供するものと考えました。そこで、パネル討論会を企画した結果、多くの貴重なご意見をいただきました。

本セッションは以下の様な構成で進行しました。

講演 1 : 「化学多変量解析 / パターン認識 (ケモメトリックス) による計算毒性学手法のインシリコ創薬分野での展開: 薬理活性 / 毒性 / ADME / 物性等の総合的展開」
曾根 秀子 (国立環境研究所)

講演 2 : 「化学多変量解析 / パターン認識の新手法提案: ICT,

IoTそしてビッグデータ時代のインシリコ薬理活性 / 毒性スクリーニングに対応したデータ解析手法の提案」

湯田 浩太郎 ((株) インシリコデータ)

パネル討論: 計算毒性学に関する一般討論

曾根秀子先生には、計算毒性学分野における最新の、そして多量の研究・文献を紹介していただきました。現在、高速仮想スクリーニング、既存薬のドラッグリポジショニング等の様々なインシリコ創薬手法が存在します。これらの様々な方法に計算毒性学的な手法を適用することによって、薬理活性 / 毒性 / ADME / 物性の様々な特性をカバーする次世代型インシリコ創薬へと展開出来ると考えられます。曾根先生は、本領域における機械学習の重要性を含む多様な側面からのアプローチ法に関する最新の知見を発表して下さいました。

湯田浩太郎先生には、近年のインシリコ技術の大きな変革について、ICT、IoT、ビッグデータ等のキーワードを用いて解説していただくとともに、このような技術革新の只中において、

新しい時代に適応したインシリコ薬理活性/毒性スクリーニング法の重要性を語っていただきました。さらに、従来手法よりも数段強力な多変量解析/パターン認識手法が望まれる関連領域の現状とともに、ご自身の研究開発により進化を続けている高精度識別のためのメタ手法である「KY 法」を、現在までに開発されている6種類すべてについて紹介して下さいました。

最後のパネル討論では、CBI 学会の下部組織である「計算毒性学研究会」の主査でもある湯田先生の司会の元で、我が国ではまだ十分に活発とは言えない計算毒性学分野の研究を

いかに盛り立てていくかについて、様々な研究分野の方々間で活発な意見交換がなされました。活発な議論により終了時刻が若干延長してしまいましたことをお詫び申し上げます。

総計 39 名の方に参加していただき熱気のあるご講演・ご討論となったことを、参加者、関係者の皆様に筆末ながら深く御礼申し上げます。

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

FS-07 バイオインフォマティクスとその医学応用・ 第 4 回 オミックス解析における実務者意見交換会

本年はオミックス研究のなかでも、包括的なタンパク質間相互作用 (インタラクトーム) の情報を活用した研究についてフォーカストセッションを開催した。

立体構造をもとにタンパク質相互作用を大規模に予測する計算プラットフォーム、およびドラッグリポジショニング研究についての最新のトピックをご紹介いただいた。

「構造情報に基づくタンパク質間相互作用予測システム MEGADOCK」

大上 雅史 (東京工業大学 情報理工学院)

「生体分子間相互作用ネットワークの情報を用いたドラッグリポジショニングの可能性について」

長谷 武志 (特定非営利活動法人 システム・バイオロジー研究機構、理化学研究所・統合生命医科学研究センター・疾患システムモデリング研究グループ)

1 人目の大上雅史先生は、まずタンパク質相互作用の網羅的解明についてタンパク質の構造情報が大量に蓄積されてきたという背景からクラウドコンピューティングの利用状況など新しい知見を交えつつお話いただいた。さらにタンパク質相互作用 100 万ペアの予測を目指して開発してきている MEGADOCK についてはフーリエ変換による高速化の話から、年内の公開を目指している MEGADOCK GUI・WEB バージョンの話、応用事例として EGFR シグナル伝達系でのタンパク質構造ペア予測をお話しいただいた。幅広くなされた講演であり多くの知識が共有されたことに加え、MEGADOCK を用いた解析結果や応用事例に多くの質問が寄せられた。

◇ 10 月 26 日 (水) 14:00-15:30 4 階 401 号室

2 人目の長谷武志先生には、生体分子間相互作用ネットワークの情報を用いたドラッグリポジショニングの可能性について講演いただいた。最初に薬の開発にかかるコスト・時間の問題を概説することから始まり、ドラッグリポジションのアプローチについてご紹介いただいた。薬剤自体の立体構造の類似性、対象とする疾患の類似性、遺伝子発現情報など多様な試みがある中で生体分子間相互作用ネットワークを用いたリポジショニングは有用なリソースを生み出せる可能性が示された。

この講演に対する質問の中で、リポジショニング候補が見つかった際のアカデミアだけでなく産学連携の動きが必要であるというコメントが興味深かった。

また、バイオインフォマティクスとその医学応用の分野のポスター発表から関連するライトニングトークを加える形として開催し、関西学院大学理工学部生命医化学科・宮木理帆さんから「Generation of Amino Acid Indices to Distinguish Two Peptide Groups」、同・里山翔吾さんから「Network-based-Analysis of Glycosyltransferase and Protein Interaction」のご発表をいただいた。

会場には 26 人の方々にご参加いただき、盛んに質問がなされた。ご講演いただいた 2 人の先生およびご参加いただいた皆様に深く感謝したい。

(モデレーター: 茂柳 薫 (順天堂大学)、

神田 将和 (埼玉医科大学))

FS-08 口頭発表「医薬品研究と ADMET」分野

◇ 10 月 26 日 (水) 14:00-17:30 4 階 406 号室

これまで、CBI 学会年会の一般発表はポスター発表が主であり、口頭発表の機会は極めて少ない状況であった。学会を支えるのは会員であり、また年会の場において口頭発表を行うことは若い方々にとって貴重な経験でもある。そこで、*in silico study* をキーワードとして当分野領域を研究している会員の方々が、口頭発表セッションにおいて face-to-face discussion により、新たな知見を創出するきっかけになればと想い、2016 年大会の「医薬品研究と ADMET」分野では、ポスター発表に加えて口頭発表を一般発表の場としてフォーカストセッションに設けた。モデレーターは、石田誠一先生(国立医薬品食品衛生研究所)と、筆者水間 俊(松山大学)が務めた。

発表7演題(1演題はポスター2演題をまとめて)のうち、ADMET の A に相当する発表が2演題、T に相当する発表が5演題、という内容で、大学院生を含めた7名の演者が発表、質疑応答を行った。同様の分野のセッションが他会場で平行して進行しているのにも関わらず、会場は立ち見が出るほどの盛況となり、時間超過となった。

口頭発表という場合は、発表の内容に加えて質疑応答があり、自分とは異なったそれぞれの視点から質問がなされ、その回答を聞くことができるというポスター発表とは異なった利点がある。異なる専門分野からの質問やそれに対する回答は、得

られる情報の幅が広がり、発表者のみならず出席者(聴衆者)にとっても利点であり、広い領域をカバーする CBI 学会であるからこそ、と強調したい。あらためて口頭発表を開催して良かったと思う。

さらに、セッション終了後、同席の方々との交流もあり、意義の大きい口頭セッションとなったと感じている。2017 大会もこのような機会となる“口頭発表セッション”を設けたいと考えている。(出席者 45 名)(写真は大学院生の発表風景)。

(モデレーター:水間 俊(松山大学)、

石田 誠一(国立医薬品食品衛生研究所))



FS-09 アプタマー創薬をめざした生体分子シミュレーションと構造生物学

◇ 10 月 26 日 (水) 14:00-15:30 4 階 407 号室

フォーカストセッション「アプタマー創薬を目指した生体分子シミュレーションと構造生物学」が、大会 2 日目の 14:00 ~ 15:30 に 407 号室で開催されました。RNA アプタマーとは標的分子に特異的に結合する核酸分子で、抗体と並び、低分子に替わるバイオ医薬品としての利用が期待されています。また、SELEX 法と呼ばれる進化分子工学的な手法によって、巨大な核酸ライブラリの中から効率的に目的のアプタマーを選別できるという特徴があります。その一方で、血中で分解されやすいため、化学修飾による分解酵素への耐性付与が必要となり、適切な修飾を決定するために多くの時間と研究費が費やされています。この問題を解決するために、計算化学によるアプローチが期待されますが、第一分野の口頭発表でも話題になったとおり、タンパク質に比べて核酸のシミュレーションや

コンピュータ解析は非常に少ないのが現状です。本セッションでは、4 人の先生方にアプタマー研究の最前線をお話いただき、CBI 学会の参加者にアプタマー研究もしくは核酸研究へ参入する機会を提示できればと企画されました。当日は、モデレーターの予想を上回り、多くの立ち見が出る中での開催となりました。

まず、東京大学の高橋先生に、「細胞膜タンパク質を標的とした高効率なアプタマー創製法の開発」というタイトルでご講演頂きました。アプタマー研究への導入と SELEX 法をわかりやすくお話していただいた後、先生が開発しておられる Icell-SELEX 法の原理と実際の研究例をご紹介頂きました。次に、千葉工業大学の坂本先生には、「アプタマーの立体構造と標的

タンパク質との相互作用」というタイトルで、X線結晶解析や NMR によるアプタマーの構造解析についてお話いただきました。また、ITC による熱力学解析についてもご紹介いただきました。

続いて、本セッションのモデレーターでもある日本大学の山岸先生に、「生体分子シミュレーションによるアプタマーの最適化」というタイトルで、分子動力学法およびフラグメント分子軌道法を用いた、アプタマーの化学修飾の最適化法の開発と応用についてご講演いただきました。最後に、(株) リボミックの藤原先生に、「アプタマー創薬」というタイトルで社内におけるアプタマー創薬事業についてご紹介いただきました。特に、大学の研究者とは異なる視点で、アプタマーを医薬品とし

て実利用する上での様々な問題点や解決へ向けた取り組みについて、わかりやすく解説していただきました。

いずれのご講演も、低分子に替わる次世代医薬品として、RNA アプタマーの高い可能性を感じさせられる刺激的な内容でした。また、会場からも様々が質問やコメントが飛び出し活発な議論が展開され、学会参加者にアプタマー研究へ参入する機会を提供するという当初の目的は、十分に達成できたように思われます。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。

(参加人数：60 名)

(モデレーター：山岸 賢司 (日本大学)、石川 岳志 (長崎大学))

FS-10 計算毒性学関連トピックス (1)

本フォーカストセッションは「計算毒性学」研究会主催の4番目のフォーカストセッションとなります。

「計算毒性学」自体は様々な研究分野を包括的に取り込んで発展してきましたが、計算毒性学を取り囲む関連研究分野も重要であり、この関連分野を知ることが今後の計算毒性学の展開をさらに深く理解することが出来るものと期待出来ます。

計算毒性学関連トピックス (1) というタイトルの本フォーカストセッションは前記目的に沿って企画されたものです。石川智久先生には薬物トランスポーターの解析に QSAR 的なアプローチを適用することで要因解析まで踏み込んだ詳細なトランスポーター解析が可能となることを報告していただきます。根本先生には NMR を用いたメタボロミクス解析の基本を講演していただき、今後重要となるトキシコメタボロミクスへの展開への可能性について夢を膨らませていただきたく考えます。山田隆志先生には、化合物規制という観点で「計算毒性学」研究分野では主流となります。この研究分野で、日本で昔から研究/開発されてきたシステムや活動実績の最新状況に関するお話をいただきます。

講演 1 : Chemical Fragmentation Codes を用いた QSAR 解析方法 : 薬物トランスポーターの阻害物質の解析

石川 智久 (特定非営利活動法人 地方再興・個別化医療支援)

講演 2 : メタボリック・プロファイリング : NMR をセンシング装置とした代謝応答解析

根本 直 (産業技術総合研究所)

講演 3 : 化学物質の安全性評価のための in silico 手法の開発と活用推進のための方策

山田 隆志 (国立医薬品食品衛生研究所)

◇ 10 月 26 日 (水) 16:00-17:30 4 階研修室

講演 1 では、トランスポーターの研究に構造 - 活性相関 (QSAR) 的な手法を取り入れた新しいアプローチに関する具体的な適用手順と事例に関する発表であった。一般的にトランスポーターはその構造が大きく、また化合物を内外に運搬する機能を持つためにターゲット蛋白の一定の場所に化合物を固定するものではない。このために、一般的なドッキング手法の適用は殆ど不可能である。ADME 研究分野での主要なアプローチとなる PK/PD アプローチは適用可能であるが、基本は物理化学的な特性を基本としたアプローチであるため、化合物の細かな構造的差異を議論することは困難である。

本講演ではトランスポーター研究における前記の様々な問題を解決するべく実施されたものである。トランスポーターの定性および定量的な解析を実施し、またその要因解析を行う時に、化合物のフラグメント単位で議論することを可能としたアプローチの提案と実施例である。

実際の解析に用いた化合物構造式が公開されたが、この構造式の構造変化性が極めて高く通常の構造 - 活性相関的アプローチでの対応は極めて困難と感じられた。本講演で発表された新規の QSAR 解析手法はこのようなダイバーシティの高い化合物群を扱うトランスポーター研究での強力な武器になるものと確信した。

なお、石川先生のご厚意により、本講演で使われたスライドの公開が可能となった。このスライドは「計算毒性学」研究会のホームページにて一般公開されるので、是非参考にしてほしい。

講演 2 は NMR によるメタボリック・プロファイリングの基本に関するご講演をいただいた。

メタボリックは作用機構が極めて複雑で難しく総合的な研

究を行うことは難しかったが、NMRを用いて尿の解析を行うメタボロミクス研究が実用可能となったことで、尿の中の複数成分の同時解析が実現された。これにより、一気に新たな研究分野が広がった。また、安全性研究とメタボリックスはその生命的なメカニズムから連携研究が可能な分野でもある。実際、米国やEUでは「トキシコメタボロミクス」という言葉が提唱され始めており、「トキシコロジー」と「メタボロミクス」の融合は時間の問題と考えられる。この観点で、計算毒性学関連研究者にもメタボロミクスのなんたるかを知っていただきたく、講演ではNMRメタボロミクスの基本に絞ってご講演いただいた。

メタボロミクス研究では現在NMRとMassが利用されているがそれぞれに特徴がある。NMRを用いることによる様々な利点を提示された。また、動物の尿を用いた成分解析等の結果についてこれぞメタボロミクスという多成分解析の実際についての話を交えてご発表いただいた。

「計算毒性学」と「メタボロミクス」は研究内容的に隣の家の的に近い研究分野である。このような隣接研究分野の内容を少しでも良く理解しておけば将来的に来るであろう「トキシコメタボロミクス」の時代を容易に迎えることが出来るものと考えられる。

講演3では、化合物規制という観点で日本国内で研究/展開されてきたシステムに関する開発やその開発経緯に関する歴史と今後の展開についてご講演いただいた。

医薬品同様に一般機能性化合物も生産/販売活動を行う為

には個々の国が定めた化合物規制をクリアする必要がある。日本では化審法、米国ではTSCA、またEUではREACH等の化合物規制が存在し、国際的に生産/販売活動を行う企業にとってはクリアすべき項目となっている。これらの項目における世界的な基準統一や、試験データの共通化等の様々な問題がインシリコという観点で、大きく変化しようとしている。今回のご講演では日本国内での化審法への対応と同時に、REACHやTSCAでも重要な基本的技術となるカテゴリーアプローチの実施支援システムとして長期にわたり日本国内で開発されてきた「反復投与毒性」評価支援を行うHESSシステムに関する詳しい報告、および開発に当たった留意ポイントや、経過等が発表された。

講演最後のスライドで、開発者を悩ました利用者からの意見でのトップ項目として掲載されていた「コンピュータでやるのに、何故100%達成できないの?」というものがあつた。これは、現在に始まったものでなく殆ど総ての分野で常に出てくる普遍的な質問である。この質問は、人間がコンピュータを万能化し、夢を載せてしまう為と考える。コンピュータは夢を実現するものではなく、夢に近付ける道や道具を提供するものであるということを理解してほしいと感じた。夢をつかむのはやはり人間である。

現在、HESSシステムはWEB上で公開されているので、是非アクセスしてほしい。

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)

FS-11 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

◇ 10月26日(水) 16:00-17:30 4階401号室

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、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 (Electronic

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持続的な学習の仕組み (Learning Healthcare Ecosystem) である。

このセッションでは、こうした新しい領域の第一線で活躍されている専門家に実践事例を紹介していただき、討議によって理解を深めることを目的として開催した。それぞれの講師の発表の要旨は、下記の通りである。

1. 診療機関の医療データ (EMR) と個人が収集した
健康医療データ (PHR) 16:05-16:30
田中博 (東北大学、東北メディカル・メガバンク機構)

要旨: 医療施設での診療記録は、医療施設内では EMR (Electronic Medical Record) と呼ばれるが、地域や全国に共有化される場合は EHR (Electronic Health Record) と言われる。世界的に見ても、2000 年代初頭から例えば英国の Connecting for Health 計画を始めとして、世界同時に、各国で国家規模の EHR (nation-wide EHR) 運動が始まった。これは国民の一人ひとりの健康医療情報を、「いつでも」「どこでも」参照できるように、継続的連携的な健康・疾病管理を支える国家規模のインフラ、情報基盤の構築を目指したものである。10 年以上経った現在、デンマークやスウェーデン等の小規模人口の国を除いて、英国 (6 兆円) を始め大変な国家予算を掛けたがほとんどが失敗した。国家共通の統一方式では、各地域の医療ニーズを汲み取れなかったからである。今日、英国や我が国のような比較的大きな人口の国は、国家的にトップダウンな方式は不可能であり、地域医療連携をベースにしたボトムアップ方式が有望とされている。ボトムアップ EHR は、健康・医療情報の広域的な共有化 (空間的な広がりにおける共有化) の基盤として必要である。

これに対して、生涯における個人の健康・疾患管理を、個人自身の収集の健康医療データを中心として構築する、かつてから唱えられている PHR (personal health record) 方式が、最近の mHealth (モバイルヘルス) の発展もあり、「個別化」医療の概念からも、また Quantified Self の運動からも、新たな関心と呼んでいる。生涯を通じた健康・疾病把握の概念のもとに、これまでの reactive で occasional な医療ではなく proactive で life-course-directed な医療・ケアの情報基盤として、個人の健康人生を「個人の疾患発症可能性の生涯の全体性」において捉えるもので、「病の医学」ではなく「人の医学」への概念シフトを導くものである。近年のゲノム・オミックス情報 (例えば液性バイオプシーなどの技術) が予測・先制医療を可能にさせる。個人における環境 (exposome) と遺伝素因との相互作用の認識が疾患の発症を個別予測させ、健康・医療情報の生涯的個別化の軸を確立するものである。

広域的な共有化と生涯的個別化は、健康・医療情報の 2 つの軸であり、両者の統合が医療の ICT の究極の目標である。東北メディカル・メガバンクでは、第 2 期の目標として個別化予防の実現のために、個人の健康ポータルおよび疾患発症予測チャートの実装を目指している。

2. 医療機関へのスマートフォンの大量導入 16:30-17:00
畑中洋亮 (東京慈恵会医科大学、先端医療情報技術研究講座)

要旨: 慈恵医大では、昨年 4 月に寄附講座として「先端医療情報技術研究講座」を設置し、10 月からは 3,400 台の

iPhone 6 を全 4 病院の臨床現場に導入、臨床現場からの医療改革を開始している。現代人の多くが保有するスマホが生み出す膨大な量のエンドポイントとデータから生まれる新しい ICT が、患者や医療従事者へ具体的に貢献する新しい「医療と研究」を生み出そうとしている。本講演では、慈恵医大で実践する、産学連携での患者・医療者が「現場で本当に使える・使われる」様々なアプリ開発・導入・評価する枠組み、そして ICT を軸に、急性期での遠隔医療、検診医療情報の患者管理、栄養学と行動変容、看護行動管理、研究や学習の加速基盤など、様々な領域を本質的に変革する活動について、その成果と進め方とキモをできるだけ“腹落ち感”を大事にご紹介する。

3. がん診療への NGS と IBM Watson の利用 17:00-17:30
古川洋一 (東大医科学研究所、臨床ゲノム腫瘍学分野)

要旨: 次世代シーケンサー (NGS: Next-Generation Sequencer) による腫瘍組織のゲノム解析は、がんの発生・進展メカニズムの解明だけでなく、新たな医療の開発にも多大な貢献をしている。がんの医療開発分野では、がん化に関わる新たなドライバー遺伝子変異の発見を通じて、新規分子標的薬の開発にも寄与してきた。また、腫瘍ゲノムの異常に応じた薬剤の選択など、個別化医療の実現にも役立っている。さらに個別化医療を進展させるためには、ゲノム情報と臨床情報を統合したデータベースの整備や、ビッグデータを解析する情報処理システムの開発が必要である。我々は、当研究所血液内科の東條教授、ヒトゲノム解析センターの宮野教授、ヘルスイノベーションセンターの井元教授らとともに、IBM の開発した人工知能 Watson Genomic Analytics をゲノム情報分析に取り入れる共同研究を開始した。具体例では、治療薬耐性となった再発性がんの腫瘍組織の全ゲノム解析を行い、タンパク質をコードする領域に約 4,000 種類の変異と、欠失・増幅、染色体転座などのゲノム構造異常約 90 種類を同定した。この結果を Watson で解析した結果、10 ~ 20 分でがんに関連する遺伝子変異 99 種類と、構造異常 4 種類を選び出した。それと共に、選ばれた変異・構造異常に対して効果が期待される分子標的薬数種類を提示した。これらの候補薬剤の選択根拠となる論文情報も添付されており、変異の解釈にかかる労力および時間が軽減・短縮された。膨大な変異情報の中から、エビデンスに基づいて有用性が示された候補治療薬を探し出すツールは、今後ますます必要になるものと見込まれる。

最後の総合的な質疑は、18:00 まで時間が延長されて行われた。田中先生の講演に関しては、ビッグデータなどとの関係で注目されている医療記録の電子化の歴史がグローバルな視点で概観されたこと、EMR と PHR との統合の具体的な方策が注目されているとの話に関心が集まった。畑中先生の講演では、予定よりも広い医療全体の視野からの ICT 化の具体的な取り組み事例が豊富に語られた。それらの話に共通した ICT 化の意図は、「医療サービスの専門家である医師やコメディカ

ルその他の関係者（サービス提供者）の生産性の向上」であるように感じられた。古川先生の講演では、IBM Watson 型システムが、研究者や医師にとって極めて有用なシステムであると感じられたことが報告された。ただ、現時点ではそうしたシステムの開発過程が、ユーザーにも開示されていないことが問題ではないかという意見も討議の中で出された。

以上の印象はモデレーターにとってのものであるが、全体として極めて新鮮で刺激的、かつ有益な内容であったというコメントを参加者からいただいた。

（モデレーター：中井 謙太（東大医科研）、

神沼 二真（サイバー絆研究所）

参考文献（モデレーターによる）

- ・K. Shameer et al. Translational bioinformatics in the era of real-time biomedical, health care and wellness data streams, Briefings in Bioinformatics, 1-20, 2016.
- ・東京慈恵会医科大学先端医療情報技術研究講座、スマホで始まる未来の医療～医療 + ICTの最前線～、日経 BP, 2016.
- ・D. Ferrucci, Watson: Beyond Jeopardy! Artificial Intelligence 199-200:93-105, 2013.
- ・古川洋一、変わる遺伝子医療（ポプラ新書）、2014 年。

FS-12 並列生物情報処理イニシアティブ（IPAB）

第 3 回 IT 創薬コンテスト：「コンピュータで薬のタネを創る 3」

◇ 10 月 27 日（木）13:30-17:00 4 階研修室

「薬を一つ創る」、このためには十数年に渡る期間と一千億円以上に及ぶ膨大な費用が必要であり、加えて近年はこの研究開発費がますます増加しています。そのため、創薬のための新しい技術が世界的に模索されており、こうした中で、コンピュータを利用した効率的な創薬方法（IT 創薬）に高い関心が寄せられています。

非営利活動法人 並列生物情報処理イニシアティブ（IPAB）では IT 創薬を広く浸透させること、IT 創薬の裾野を広げることなどを目的として、創薬プロセスの上流であるヒット化合物（薬のタネ）の探索をテーマにコンテストを実施してきました。このコンテストでは、化合物ライブラリの中から、課題とした標的蛋白質の機能を強く阻害する化合物を参加グループに予測・選択してもらい、実際にそれらの化合物の阻害活性をアッセイ、ランキングし、“良い”化合物を提案したグループを表彰します。また、コンテストと銘打ってはいますが、勝敗を決めるのはこの次で、むしろ、大学生・大学院生・創薬にかかわる研究者に、「自分たちで化合物を選択する。そのアッセイ結果が実際にフィードバックされる」という過程を経験してもらうことで IT 創薬に関わる人材の育成をしていくことを目的としています。

第三回となる今回のコンテストでは Human NAD-dependent protein deacetylase sirtuin 1 (Sirtuin 1) を標的蛋白質とし、この蛋白質の脱アセチル化を阻害する化合物の探索が今回のテーマとなりました。16 グループにご参加いただき、合計 3,192 化合物の Thermal Shift Assay (TSA) でのプライマリースクリーニングによって 48 化合物が選ばれ、最終的に 3 化合物の IC50 を決定できました。これらの化合

物はいずれも $<20 \mu\text{M}$ となる IC50 値を有しており、同じ実験条件下で決定した Sirtuin 1 の既知阻害剤であるニコチンアミド (Nicotinamide) の IC50 ($158 \mu\text{M}$) と比較すると、これらの化合物の阻害活性は良好であることがわかります。グループの内訳は、産業界から 3 グループ、大学・国立研究所から 13 グループとなり、中には海外からの参加（2 グループ）や、学生のみでのご参加（5 グループ）もいただきました。16 のグループのうち、第 1 回コンテストないし第 2 回コンテストに参加したグループは 11 グループにのぼり、IT 創薬に関わる人材に「フィードバックされた実験結果を活かす機会を提供することで IT 創薬分野の人材育成に貢献する」という本事業の目的の一つが達成されたと確信しています。

フォーカストセッションにおける発表会および表彰式では、総勢 70 名を超す方にご参加いただきました。CBI 学会 2016 年大会には製薬企業をはじめとする多くの企業研究者も参加しており、発表会でも製薬企業の研究者との高度な議論が交わされ、大変有意義な会になりました。

以下に、グランプリと学生奨励賞受賞者を列挙致します。

グランプリ（シュレーディングー株式会社賞）

「Chicken_George」

代表者：小林大祐氏（名古屋大学 大学院

工学研究科 計算理工学専攻 修士学生）

グランプリ（日本マイクロソフト賞）

「IMSBIO」

代表者：望月正弘氏（株式会社情報数理パイオ）

グランプリ (ナミキ商事賞)

「chuo_univ」

代表者:岩館満雄氏 (中央大学 理工学部 生命科学科 准教授)

学生奨励賞 (JBIC 賞)

「Ranker」

代表者:鈴木翔吾氏 (東京工業大学 大学院情報理工学
研究科 計算工学専攻 修士学生)

「TSUBAME グループ」

代表者:安尾信明氏 (東京工業大学 情報理工学院
情報工学系 博士学生)

「シロツメクサと擬装理論」

代表者:談莫東氏 (東京大学 大学院工学系研究科
化学生命工学専攻 博士学生)

(モデレーター:関嶋 政和、石田 貴士、千葉 峻太郎、

大上 雅史 (東京工業大学))

FS-13 計算毒性学関連トピックス (2)

本セッションは、計算毒性学分野における最新の話題について3名のご講演と1名のご意見をいただきました。会場は、大凡 50 名の予想を超えた参加者により活発な質疑応答がありました。

本年 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* 誌に発表され、幹細胞、遺伝子ネットワーク、機械学習と 3 種の技術を組み合わせた新たな化合物毒性予測の仕組みを構築した成果であると話題になりました。そこで、その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ました。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られております。

最初の演者である理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センターの秦咸陽先生からは、ベイジアンネットワーク解析を用いた肝再生調節因子の探索について、大規模遺伝子発現情報によって選択された遺伝子群からベイジアンネットワーク解析ツール RX-TAOPEN を活用して、肝再生調節因子に与える遺伝子の同定と機能解析を行った研究成果を発表していただきました。

次に、群馬大学大学院理工学府電子情報部門の加藤毅先生からは、毒性予測に使える機械学習技術について、エントロピー最大化にもとづく機械学習の方法論を大変わかりやすく紹介していただき、その新技術は毒性予測など多くの応用分野にお

◇ 10 月 27 日 (木) 13:30-15:00 4 階 401 号室

いて飛躍的な予測性能の向上をもたらすと期待されました。

最後の演者として、ベイジアンネットワークと機械学習を組み合わせたヒト胚性幹 (ES) 細胞からの発達毒性予測の研究について、京都大学 iPS 細胞研究所の藤淵航先生より、毒性学、幹細胞学、情報科学の融合領域による成果として、未分化のままの ES 細胞と僅か 10 遺伝子のみを用いて胚発生期に起こる毒性を予測できれば、従来の分化細胞を使用した手法でのコストや時間が大幅に短縮できるという主旨の発表をいただきました。欧米を中心に AI を用いた生命科学データの総括が潮流となり始めている昨今、本成果はその良い先駆けとなったと評価されております。

本講演のまとめである総合討論においては、コメンテーターである理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センターの本間光貴先生より、「このような毒性学、幹細胞学、情報科学の融合した予測解析は、今後、世界標準になるだろうと思われる。そのために、更なる多数の既存物質の解析によるデータベースの構築が必須である。」との、重要なご意見を承りました。このように、計算毒性学は様々な研究分野に深く関係しています。

今回のセッションが、参加された皆様方の研究や業務の一助になればと願っております。ご協力いただいた関係者の皆様及びご参加いただいた皆様に、未筆ながら感謝申し上げます。

(モデレーター:曾根 秀子 (国立環境研究所)、

湯田 浩太郎 (インシリコデータ))

FS-14 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、後半は培養細胞を利用した人工人体代謝系の計測に関して 3 名の若手研究者に御発表いただいた。

開催趣旨説明が石田によりなされたあと、岡部弘基先生（東大・薬 / さきがけ）より、「細胞内温度の計測と操作による温度生物学」と題して、蛍光性ポリマー温度センサーを用いた、細胞内の温度分布測定に関する御発表いただいた。1 細胞レベルでの検出によって、細胞内に数度程度の温度分布差があり、細胞機能との相関が示唆された。ついで、白崎善隆先生（東大・理）より、免疫細胞や希少細胞による分泌の 1 細胞解析の御発表があった。細胞は 1 個 1 個、応答タイミングが異なるが、細胞を一斉に回収するのではなく、刺激に応答してから、一定時間後に個別細胞毎に回収する事で、遺伝子状態を初めとした解析が可能とのことである。3 番目は、朽名夏磨先生（東大・新領域）より、教師付学習、あるいは、能動学習によって、細胞の蛍光画像の自動分類に関する御発表をいただいた。能動学習を用いる事で、学習コストを大幅に低下させる事が出来るとのことである。4 番目は、加藤竜司先生（名大・創薬科学）より、機械学習を用いた細胞の非染色 フェノタイプスクリーニングに関する御発表をいただいた。細胞の種類や、培地・培養環境、あるいは試薬の影響といった物が、特徴量の時間発展と

して記述でき、指紋のように細胞集団の振る舞いを記述できるとの事である。後半 3 題は、Body/Organs on-a-Chip に関する御発表で、5 番目の亀井謙一郎先生（京大・iCeMS）からは、がん細胞と心筋細胞を集積化したチップを用いる事で、通常培養法では再現が難しい、副作用症状の再構成が可能である事、また、3 次元培養技術を用いる事で、物理的・化学的環境を最適化が可能となり、より生体内の状態に近い細胞が得られる、とのお発表をいただいた。6 番目の杉浦慎先生（産総研）からは、圧量駆動型の循環培養システムを用いる事で、4 種類の臓器系を用いたマルチスループットのシステムの構築が可能となったとの事である。最後の木村啓志先生（東海大・工）からは、多孔質膜を用いた、小腸—肝臓システムに関する御発表をいただいた。小腸有効面積と肝臓体積の比 (2:1)、あるいは、門脈流量と肝動脈流量の比 (3:1) を考慮したシステムを用いる事で、より評価対象試薬の影響を正確に記述できる可能性が示唆されていた。最後に石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 Body/Organ on-a-Chip と組合さり、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 2016 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：石田 誠一 (国立医薬品食品衛生研究所)、
多田 限 尚史 (京大・iCeMS))

FS-15 [個別化医療研究会] 個別化医療のための情報活用

2016 年 10 月 27 日 (木)、標題のフォーカストセッション (以下 FS) を開催し、20 人の参加者にお集りいただきました。本 FS は、個別化医療研究会の活動の一環として行われたものです。個別化医療研究会は、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に設立されました。2015 年にキックオフミーティングを岐阜薬科大学で開催し、今回で 3 回目の開催となります。

この FS では、製薬企業の MID3 戦略、市販後ビッグデータを用いた有害事象解析、臨床現場での個別化医療のピット

◇ 10 月 27 日 (木) 13:30-15:00 4 階 407 号室
フォールの講演を企画いたしました。製薬企業およびアカデミアなどからの参加者を交えて「個別化医療」をキーワードとしたディスカッションができたのではないかと考えます。各講演者には、豊富な経験、解析結果、調査結果を踏まえた具体的な事例をお話いただくことができました。
なお本 FS では以下の方々にご講演いただきました (敬称略)。
1. 鈴木 昭之 (ファイザー株式会社) 「MID3 (Model-Informed Drug Discovery & Development)」
2. 植沢 芳広 (明治薬科大学 臨床薬理学) 「大規模副作用情報に基づく副作用誘発化学構造の解析：アナフィラキシーを例として」

3. 中村 光浩 (岐阜薬科大学医薬品情報学研究室) 「臨床現場からみた個別化医療の実際」

鈴木先生のご講演は、製薬企業での医薬品開発の様々な過程における定量的意思決定に有用な MID3 戦略の現状と課題について解説していただきました。MID3 は「薬物、メカニズムおよび疾病レベルのデータの統合モデルから得られる情報を中心に、意志決定の質、効率および費用対効果の改善を目的とした予測および外挿のための定量的枠組み」とされます。近年 White Paper が発出されたこともあり、会場の方からの質問、討議が活発に行われました。

植沢先生には、本邦の有害事象データベース JADER と医薬品の化学構造上の特徴に対する情報を組み合わせた先進的研究事例をご紹介頂いた。約 1000 種類の医薬品と約 1 万 4 千件のアナフィラキシー症例を解析し、アナフィラキシー発症と構成原子数、分子表面積、三級アミド結合数等との関連性を

示し、これらの構造的特徴量に基づくアナフィラキシー予測モデルを紹介された。中村は、医療現場で実際に個別化医療実践のために企業が提供する TDM 解析プログラムにおいて、組み込まれている母集団パラメータがソフトにより異なるため血中濃度予測値が異なるという事例、体表面積換算式により抗がん剤投与量が異なるが、その情報提供が現実には不十分であるという問題点を説明いたしました。

本 FS では、医薬品開発の最新のマネージメント方法、市販後調査情報を創薬初期のフィルタリングに活用できること、臨床現場での問題点などの多くの課題を参加者の間で共有できたことは有意義であったと思います。最後に、ご講演いただきました先生方、ご参加いただきました皆様、CBI 学会 2016 年大会関係者および事務局の皆様にご心より御礼申し上げます。

(モデレーター：中村光浩 (岐阜薬科大学 実践薬学大講座
医薬品情報学研究室))

FS-16 - 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 27 日 (木) 15:30-17:00 4 階 401 号室

大会 3 日目の 10 月 27 日 (木) 15:30-17:00 にタワーホール船堀 4 階 401 号室にて、「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。参加希望者多数のため椅子を追加しましたが、数人立ち見の参加者も出てしまいました。ご不便をおかけして申し訳ありません。最終的に 68 名と多くの参加者にお集まりいただき、この分野への関心の高さを改めて感じました。

セッションでは、昨年 10 月から始まった 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、医薬基盤・健康・栄養研究所の水口先生、山田先生、理化学研究所の本間から発表がありました。最初に水口先生から、プロジェクトの統括代表研究者として、プロジェクト全体の概要と担当している体内動態の予測の計画について紹介がありました。信頼できるデータベース、機械学習、数理モデルの 3 本の柱を確立しつつ、予測プラットフォームを構築することが話されました。山田先生からは、安全性で問題となる肝毒性について、薬剤投与時のバイオマーカーのパターンによる予測をする計画と進捗について説明がありました。最後に心毒性の予測を機械学習とシミュレーションの両面から進めていることについて紹介がありました。

参加者は主に製薬企業の研究者が多く、予測モデルの目指す方向性や考慮すべきファクターなどについて活発な議論があり、プロジェクトとしては、高い関心と期待を感じることができるとともに、今後に向けて大変参考になる内容となりました。また、セッション終了後には、連携に興味を持つ研究者に残っていただき、実際に企業との間でデータやモデルを共有する場合に解決すべき課題等について意見交換会が開催されました。来年度以降もこのセッションを継続的に開催したいということになりました。

(モデレーター：本間 光貴 (理化学研究所))



科研費新学術領域研究「分子ロボティクス」公開シンポジウム

-DDS/ 人工筋肉への可能性を探る -



CBI 学会 2016 年大会の一環として開催した分子ロボティクスシンポジウムですが、多くの方の協力により無事成功裏に終わらせることができました。今年は、分子ロボティクスの応用としてドラッグデリバリーシステム (DDS) ならびに人工筋肉に焦点を当て、DDS、ロボット、ナノバイオ、AI の第一人者の先生方に招待講演をお願いしました。お蔭様で、二日間で総勢 88 名の参加者を迎えることができ、分子ロボティクスの可能性について幅広く議論することができました。講演者、参加者ならびにシンポジウム開催に関わった関係者にこの場を借りて御礼申し上げます。

小長谷 明彦 (東京工業大学)



プログラム

10 月 25 日 (火)

14:00-15:30 分子ロボットのドラッグデリバリーシステム (DDS) への適用可能性 パート1

萩谷 昌己 (東京大学) 「開会の辞」および「分子ロボティクス：その成果のかたち」

安永 正浩 (国立がん研究センター) 「抗体 DDS」

西山 伸宏 (東京工業大学) 「精密合成高分子材料を基盤するがん診断・治療ナノマシンの創製」

16:00-17:30 分子ロボットのドラッグデリバリーシステム (DDS) への適用可能性 パート2

村上 達也 (富山県立大学) 「リポ蛋白質による DDS」

瀧ノ上正浩 (東京工業大学) 「マイクロ液滴の生物物理学による細胞型 DNA 分子ロボット」

佐藤 佑介 (東北大学) 「アメーバ型分子ロボット」

17:30-19:30 ポスター発表 (CBI 学会大会ポスター会場)

10 月 26 日 (水)

14:00-15:30 分子人工筋肉プロジェクトキックオフ大会 パート1

浅田 稔 (大阪大学) 「マイクロダイナミクスから社会的相互作用に至る過程の理解と構築に基づく未来 AI・ロボット」

川合 知二 (大阪大学) 「バイオナノ工学からの分子ロボットへの期待」

16:00-17:30 分子人工筋肉プロジェクトキックオフ大会 パート2

中島 秀之 (東京大学) 「知能の作り方」

関根 久プロジェクトマネージャ (NEDO) 来賓ご挨拶

小長谷 明彦 (東京工業大学) 「アメーバ型分子ロボットから分子人工筋肉へ」

山本 拓 (関西大学) 「関西大学イノベーション創生センターについて」

小長谷 明彦 (東京工業大学) 閉会の辞



市民講座



健康増進と疾患予防に向けた 新しい取り組み

27日(木) 13:30 - 17:00 小ホール

我が国においては、これまでにない速度で高齢者社会が進行している。そして、高齢者の増加とともに社会保障費や医療費の増大が懸念されるという負のイメージが広がりつつある。しかし、高齢者が健康を維持し、有意義な人生を全うする方向性を積極的に考えなくてはならない。そこで、今回の市民講座は「健康増進と疾患予防に向けた新しい取り組み」と題して、4人の先生方に講演をしていただいた。講演する先生方は日ごろから市民と一緒に活動を続けており、難しい理屈ではなく、実際の行動と経験に基づいて、市民の皆さんに判りやすく説明をしてくださった。

尚、講演は次の通りであった。

五味 常明 (五味クリニック 院長)

「健康増進にとって良い汗と悪い汗」

外気温の上昇に素早く反応して、身体から水分を分泌させて体温を調節する機能を備えたのは、哺乳類の中で人間を含む霊長類である。なかでも人間は、過去約 100 万年の進化の過程で、脳細胞と汗腺を発達させてきた。体温を調節する汗腺の働きは、生まれてから 3 歳ぐらいの間に決定づけられる。最近若い世代、特に子供たちに異変が起きている。エアコンが完全に普及した現代の生活において、乳幼児は夏と冬の区別なくエアコンで快適な温度に調節された空間で育てられているので、汗腺があまり発達しないで成長する。そのために、汗腺での血漿成分の再吸収が不十分で、「悪い汗」をかき、その結果、体温調節がうまく機能せず、熱中症にかかりやすくなる。したがって、熱中症を予防するためには、まず「良い汗」をかくための環境作りと自らの努力が重要である。



金子 猛 (横浜市立大学大学院医学研究科 呼吸器病学 教授)

「世界の死亡原因の第3位となる COPD とは？ ～予防から治療まで～」

COPD は、慢性閉塞性肺疾患の英語名である Chronic Obstructive Pulmonary Disease の略で、従来、慢性気管支炎や肺気腫と呼ばれてきた病気である。2001 年に発表された大規模な疫学調査 (NICE study) によると、国内の患者数は約 530 万人、40 歳以上の 8.6%と推定されている。しかし、実際に COPD と診断されている患者数は 1 割以下であり、大部分は未診断、未治療の潜在患者です。COPD を発症しても最初は自覚症状が乏しいために、多くの人は病気がかなり進行しないと医療機関を受診しないことが診断の遅れにつながっている。診断にはスパイロメトリーと呼ばれる呼吸機能検査が必要であるが、市民が日常生活で取り組む呼吸機能とレーニンが重要である。そのトレーニング方法を、参加者と一緒に実行した。



楠 威志 (順天堂大学医学部附属静岡病院 耳鼻咽喉科 教授)

「誰でも、いつでも、どこでもできる鼻呼吸と腹式呼吸を用いた健康法」

鼻呼吸と腹式呼吸が、私たちの体にとって「なぜ重要なのか」について楠教授が講演した。鼻呼吸が障害されると、鼻・ノドのほか肺・心臓・脳・メンタルの病気を引き起こすかのうせいがあり、その背景にあるメカニズムについて判りやすく説明した。さらに、健康増進・保持、そのほか各種疾患のリハビリにも応用できる鼻呼吸と腹式呼吸を用いた呼吸訓練法、発声訓練を、参加者と一緒にいった鼻呼吸と腹式呼吸が体に良いことを言葉だけでなく、実際、エクササイズで、体で体得してもらった。



石川 智久 (NPO 法人地方再興・個別化医療支援 理事長)

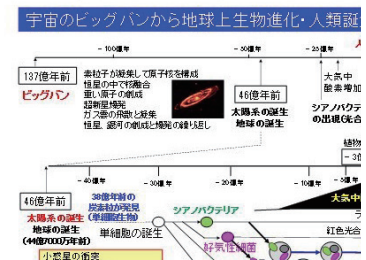
「宇宙ビッグバンから学ぶ健康増進料理」

今から約 137 億年前、宇宙のビッグバンが起きて、私たちが日常普通に体験している時間・空間・物質が生まれた。ビッグバンの後約 90 億年の時間を経て、今から 45 億年前に太陽系ならびに地球を含む太陽系の惑星は誕生した。地球上では、RNA・蛋白質ワールドを経て、約 40 億年前に遺伝子情報媒体として DNA を持つ単細胞生物の祖先が生まれ、嫌気性生物から好気性生物へ、単細胞から多細胞へ、そして動物、植物などへと進化したと考えられている。中でも地球上生物の進化にとって革命的な出来事は、今から約 20 億年前に起きた大気中酸素の出現である。私たちの体内にあって、動脈内皮細胞は酸素化された血液に常時暴露されている。年齢と共に増える動脈硬化の患者数は、酸素分子および活性酸素による動脈内皮細胞の傷害、即ち「酸化ストレス」に起因すると考えられる。酸化ストレスは、動脈硬化のほかにも、癌、糖尿病、炎症等の疾患の原因・重篤化に関係している。換したがって、如何に酸化ストレスに対する防御システムを強化するか?ということが、私たちの健康増進の命題である。酸化ストレスに打ち勝つために、天然抗酸化物質の摂取を促す料理方法を紹介した。



宇宙ビッグバンから学ぶ
健康増進お料理レシピ

NPO法人「地方再興・個別化医療支援」理事長
石川智久・著



<チュートリアル> 「安全性（毒性）評価支援システム」勉強会

◆2016 年 10 月 24 日（月） 12:45-17:30 4 階研修室

◆プログラム：

(1) 12:45-13:00

挨拶および安全性評価システムの概要：湯田浩太郎

(2) 13:00-13:30

ADMEWORKS：毒性予測・予測モデル式作成ソフトウェア「ADMEWORKS」
（株式会社 富士通九州システムズ、古賀裕美）

(3) 13:30-14:00

CASE Ultra：構造活性相関による毒性予測ソフトウェア CASE Ultra
（インフォコム株式会社、山辺英史）

(4) 14:00-14:30

CT-link：ターゲットプロファイリングと副作用予測ソフトウェア
（株式会社 ワールドフュージョン、緑川淳）

(5) 14:45-15:30

Derek Nexus および Sarah Nexus：知識ベース、統計ベース毒性予測ソフトウェアを統一プラットフォームで提供
（CTC ライフサイエンス株式会社、茂木邦雄）

(6) 15:30-16:00

Percepta：より効率的な意思決定のためのインシリコ物性・ADME・毒性 予測ポータル
（富士通株式会社）

(7) 16:00-16:30

SYMMETRY：創薬研究・医薬品開発のための包括的支援システム
（株式会社菱化システム、狩野敦）

(8) 16:30-17:00 討論および名刺交換会

◆開催趣旨：

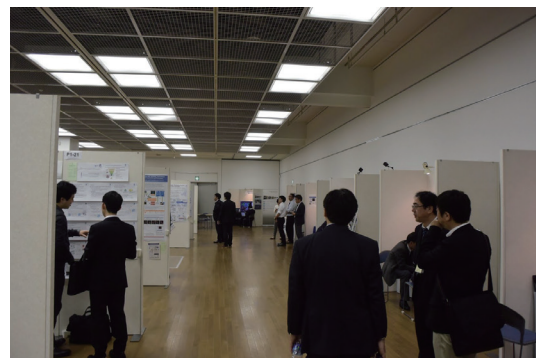
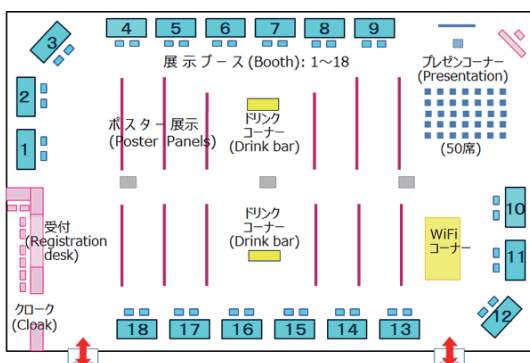
化合物に関する殆ど総ての分野で「安全性（毒性）評価」の重要性が高まっており、インシリコ（コンピュータ）による「安全性（毒性）評価」の重要性が急速に高まっています。現在、インシリコによる様々な安全性（毒性）評価システムが開発され、日本でも販売／展開されています。これらのシステムを十分に活用し、その力を十分に発揮するには、システムの内容を十分に理解して利用する事が重要です。この問題を解決すべく、昨年の CBI 学会 2015 年大会で「安全性（毒性）評価支援システム」勉強会を開催し、多くの方々の参加を得ました。今年度も昨年と同様の趣旨で、国内で販売／展開されているシステムの勉強会を開催します。今年度は新たに一社参加いただき、総数7システムのご講演を予定しております。

化合物の安全性評価という同一の目的を有していても、基本原理が異なったり、たとえ同じ基本原理を採用していても、周辺機能が異なったりと個々のシステムは様々な特徴を有しています。これらのシステムの特徴を理解することは、効率の良い安全性評価を行う上で極めて重要な事です。国内で販売／展開されている多数の「安全性（毒性）評価」支援システムが一堂に会した講演会は国内では存在しません。この勉強会より、インシリコによる安全性評価支援システムの個別の内容や特徴を理解していただきたく存じます。また、講演会場では講演発表システムのパンフレット等も用意されます。講演とパンフレットでシステムを理解し、次の日から開催される CBI 学会大会展示会場で、個々のシステムに関する疑問や質問点等を出展ブースでのデモ等により、さらに深い討論も可能です。得難いチャンスを是非ご活用いただきたく存じます。ご協力いただきました7システムの販売／開発各社様にこの場を借りまして御礼申し上げます。

企業展

出展企業一覧

< 展示ブース >	ブース番号	種別
パトコア株式会社	1	B
みずほ情報総研株式会社	2	C
株式会社夔化システム	3	B
ディスクアヴァリソース株式会社	4	C
クレッセット (CRESSET)/ 株式会社レベルファイブ/ バイオスパイア株式会社	5	C
株式会社クロスアビリティ	6	C
キシダ化学株式会社	7	C
新学術領域研究「分子ロボティクス」	8	B
オープンアイ・ジャパン株式会社	9	B
神戸天然物化学株式会社	10	B
株式会社ワールドフュージョン	11	B
Schrödinger L.L.C.	12	B
シグマ アルドリッチ ジャパン合同会社	13	C
神戸市/計算科学振興財団 (FOCUS)	14	B
タカラバイオ株式会社	15	B
株式会社フィアラックス	16	B
株式会社富士通九州システムズ	17	B
コンプレックス株式会社	18	B
< スポンサーセッション >	場所	日時
アステラス製薬株式会社	桃源 + 福寿 (2F)	25 日 16:00-17:30
小野薬品工業株式会社		
塩野義製薬株式会社		26 日 16:00-17:30
大鵬薬品工業株式会社		
武田薬品工業株式会社		
中外製薬株式会社		
帝人ファーマ株式会社	桃源 + 福寿 (2F)	27 日 15:30-17:00
インテル株式会社		
< ランチョンセミナー >	場所	日時
株式会社夔化システム	研修室 (4F)	25 日 12:00-13:30
トムソン・ロイター	401 (4F)	25 日 12:00-13:30
エルゼビア・ジャパン株式会社	研修室 (4F)	26 日 11:30-13:00
パトコア株式会社	401 (4F)	26 日 11:30-13:00
クレッセット (CRESSET)/ 株式会社レベルファイブ/ バイオスパイア株式会社	研修室 (4F)	27 日 12:00-13:30
CBI 学会	401 (4F)	27 日 12:00-13:30
< スポンサー企業企画枠 >	場所	日時
株式会社バイオモデリングリサーチ	402 (4F)	25 日 16:00-17:30
株式会社夔化システム	402 (4F)	26 日 16:00-17:30
みずほ情報総研株式会社	402 (4F)	27 日 15:30-17:00
< 広告掲載 >		
みずほ情報総研株式会社	パンフレット (カラー)	
化学情報協会	パンフレット (カラー)	
株式会社クロスアビリティ	パンフレット (白黒)	
株式会社カモソフトウェアジャパン	パンフレット (白黒)	
協和発酵キリン株式会社	パンフレット (白黒)	



ポスター発表

ポスター賞

Best Poster

◆ P1-18 Hisae Yoshida

Title: Molecular Simulation Analysis of RNA Aptamer to Human Immunoglobulin G
 Author: Toshiki Fukaya, Masahiro Sekiguchi, Emire Inomata, Kazumasa Akita,
 Takeshi Ishikawa, Taiichi Sakamoto, Kenji Yamagishi

Excellent Poster

◆ P1-13 Tomohide Masuda

Title: Fragment ER : Efficient and Accurate Binding Free Energy Calculation Method
 for Protein-ligand Complex
 Author: Ryuji Tanimura, Nobuyuki Matubayasi

◆ P2-14 Kazuki Yamamoto

Title: Human insight in drug discovery: docking pose selection in protein-ligand
 docking and hit-compounds selection in structure-based virtual screening
 Author: Yoshitaka Moriwaki, Keita Oda, Masahito Ohue, Itsuo Nakane, Ryunosuke
 Yoshino, Hayase Hakariya, Tadaaki Mashimo, Mitsuhiro Wada, Yoshifumi
 Fukunishi

◆ P3-11 Attayeb Mohsen

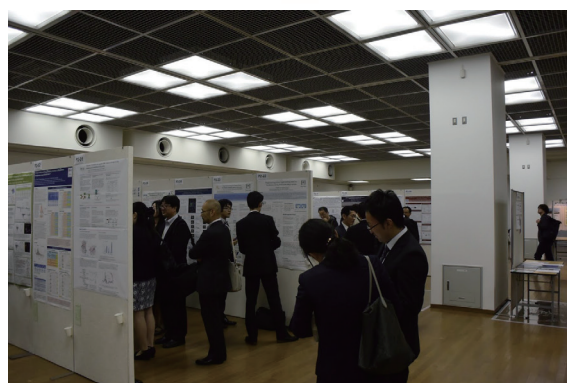
Title: T Using gene expression profiles to identify the underlying mechanism of
 adverse drug events
 Author: Kenji Mizuguchi

◆ P4-07 Ryuta Saito

Title: Estimation of Mechanism-of-Action of Pharmaceutical Compounds Based on
 Systems Biology Approach
 Author: Masahiro Okamoto

◆ P5-02 Kazumitsu Onizuka

Title: Spontaneous pseudorotaxane formation methods targeting on nucleic acids
 Author: Takuya Miyashita, Tomoko Chikuni, Fumi Nagatsugi



現代の新薬発見におけるナレッジ・マネジメントの課題 Knowledge Management Challenges in Modern Drug Discovery

ジョセップ・プロウス・ジュニア

Josep Prous, Jr.

Prous Institute for Biomedical Research S.A.

Via Augusta 59, Office 706-707 08006 Barcelona, Spain

E-mail: jprou@prouresearch.com

(論文受付日 September 10, 2016; 公開日 November 30, 2016)

要旨: 近年、様々な実験手法を取り入れることにより、医学生物学研究が進展してきた。その結果、疾病に関与するゲノムと共に新しい治療標的が明らかにされて来た。その意味でこれらの新しい手法は有用である。しかし一方で、これらの手法からは莫大な量のデータが得られるため、より活性が高くかつより安全な医薬を発見するためには、それらのデータを活用しやすい形に組織化することが必須である。幸いにも、情報処理技術が進歩したことにより、かつては手をつけることさえできなかった複雑なデータの持つ意味合いを解析することが今や可能になって来た。医薬開発において実験と情報処理の2つの技術が協調して進歩することの重要性について述べる。具体的には、治療上の重要なエンドポイントである治療活性および毒性プロファイルと低分子特徴を関係付ける予測モデルの開発に焦点を当てて述べる。

Abstract : In recent years, biomedical research has evolved with the incorporation of multiple experimental techniques which have permitted new therapeutic targets to be determined along with genomic implications in disease. Despite their usefulness, many of these new approaches have led to the generation of enormous amounts of data which need to be structured effectively in order to discover more active and safer drugs. Fortunately, the advances in information technologies are making possible to analyze complex data scenarios that could not even be approached previously. The importance of the parallel evolution of the two fields will be emphasized, highlighting the development of predictive models which correlate the features of small molecule with endpoints of therapeutic interest, including therapeutic activities and toxicity profiles.

キーワード: knowledge management; drug discovery; data mining; precision medicine

1. 序論

生物医学研究の複雑さに伴う諸課題や医薬業界の競争激化により、創薬には時間と資源を要し[1][2]、現在最も知識集約的な領域になっている。知識ピラミッドの概念はこの状況を良く表している(図1)。ピラミッドは生データから始まり、構造化された情報に変換され、適切な行動がとられる前に知識に変わる。ハイスループットな化学、薬学及び遺伝子技術により膨大なデータを作成することは簡単であるが、これらの知識を解釈することで初めて創薬における真価が発揮できる[3]。



図1. The knowledge pyramid concept.

最近の指数関数的なデータ生成の増加を考えると、副作用の少ないより優れた薬を見出す上で、データ・マイニング技術の応用は極めて重要である。この総説では、生物医学研究および臨床試験における最近の主たる動向とそれによりこの分野におけるナレッジ・マネジメントの現在と将来がどのようになるのかについて解析する。

2. “1 医薬-1 標的” から “多重医薬-多重標的” へ

複数の標的に効果のある医薬は、単一標的に効く医薬より有効性と副作用に優れる可能性を持つため、創薬分野での多重標的創薬への関心が高まっている[4]。実際に、特定の治療標的に働く活性化合物が、その標的を完全に制御できたとしても、生体系への影響が望ましい形で起こるとは限らない。これは特定の薬理標的の阻害が代替系を誘発し、その医薬が望ましい応答を示さなくなるという事実による。更に、多くの細胞や生体系では、個々の構成成分における変化が大きくても、系全体から出力される変化は大きくならないことが見出されている[5]。

この考えは拡張され、医薬の組み合わせという概念になる。すなわち、複数の化合物が複数標的に同時に作用することで理想的な治療応答を得ることができる。この多重医薬-多重標的の創薬戦略の有効性を確認する手段として、伝統的な表現型試験評価に新しい考え方が導入されている。この概念を実証するために、がん、AIDS または神経変性疾患のような多くの疾病に対して、複合治療が徐々に使われている[6][7]。言うまでもなく、ナレッジ・マネジメントの観点からは、このようなアプローチはさらに取り扱う系の複雑さを増すため、このシステム薬理学を扱うには強力な計算科学を使用することが必要である。

3. 伝統的な標的から新しい標的へのパラダイム・シフト

実験技術の進歩で、治療介入の新しい道が開かれた沢山の遺伝子の発現レベルを同時に測定する DNA マイクロアレイやトランスクリプトーム・プロファイリングのための RNA-seq などが代表的な例である。これらの技術は多重標的の迅速な同定を可能にするが、多くの生理的過程または疾病に関するドラッグブルな標的タンパク質が少ない状況に対処するために、創薬研究は依然新しい可能性を求め続けている。多くの場合、特定の疾病に関与し、低分子因子の標的にできる酵素の数は非常に限られているか、あるいは全くない。最近ではタンパク質-タンパク質相互作用(PPI)を安定化する低分子を用いることが有望な代替アプローチになっている。このアプローチでは、従来の標的のような低分子結合部位を持たない転写因子やアダプター・タンパク質などの機能を制御できる[8][9]。PPI 安定化の考えでは、低分子はタンパク質複合体の相互作用表面に結合する。すなわち両方のタンパク質に同時に結合し、複合体を安定化する。酵素の活性部位が比較的高く構造的に保存されているのに対し、接触面周辺にあるポケットは構造の多様性が高く、低分子 PPIs 安定化剤は高い標的特異性を持つ。従って、接触表面ポケットに結合する特異的な分子を開発できる可能性が従来の阻害剤の場合より高く、次のような利点がある。すなわち、高い標的特異性を持ち、非競合性で、細胞内局在の制御が可能でかつ副作用を軽減した低分子の開発ができ、標的の範囲も広がる。mTOR/FKBP12 またはカルシニューリン/FKBP12 タンパク質複合体を安定化する免疫抑制剤ラパマイシンおよび FK506 が、成功した PPI 攪乱の事例として報告されている[10]。低分子で PPIs を標的として安定化するアプローチはまだ体系的に行われていないのが現状である(表 1)。

表1. Selected Protein-Protein Interactions available for therapeutic intervention

Annexin A2/S100 protein complexes	HPV E1/E2 complex	p53/S100 family
Bcl-2 protein family complexes	HSV-DNA polymerase type 1 complex	Rac1/GEF or GAP
BET family complexes	IAP/Caspase complex	Rad51/BRCA2
Calmodulin/CaMKII	IAP/Smac complex	RGS4/G protein alpha subunit
Calmodulin/MLCK	ICAM-1/LFA-1	RUNX1/CBFbeta
Calthrin/adaptor protein complexes	Integrins	RyR family/FKBP1A
CD2/CD58	Interleukin/Interleukin receptor	RyR2/FKBP1B
CD40/CD154	Keap1/Nrf2	SOD1 dimer
CD74/MIF	K-Ras/GEF	STAT3 dimer
CD80/CD28	LMO2/LDB1	STAT5 dimer
CRM1/Rev	LMO2/TAL1	SUMO-mediated protein-protein interaction
CyclophilinA/HIV-gag	Mad family/Max complex	Tak1/Tab1
CyclophilinB/HCV-NS5B	Menin/MLL	TF/Coagulation factor VIIa
ESX/Med23 complex	Myc family/Max complex	Tox1 dimer
GCK/GCKRP	Neuropilin (NRP) complexes	Transthyretin tetramer
HIV-integrase/LEDGF	p300/HIF-1alpha	Tubulin polymerization
	p53/MDM proteins	XIAP complexes

ヒトにおいて 100,000 から 600,000 の PPIs があると推定されており、これらの相互作用を創薬標的として創薬で活用すれば、ドラッグブルなゲノムの幅を飛躍的に拡大できる[11]。ナレッジ・マネジメントの立場で標的の量が 100 倍拡大することは、円滑に処理すべきデータ量が膨大になることを意味する。

4. 限られた安全性エンドポイントの評価からオフ・ターゲット評価への拡張

最近の研究では、新薬を上市するのに約 25 億ドルかかり、一つに承認医薬を得るために 25 の開発プロジェクトが必要とされている[12]。医薬の R & D において生産性の最適化を行うための領域の一つが、安全性に関する予期せぬ問題 (図 2) に伴う経費の削減である。医薬の臨床適用の過程において種々の前臨床毒性および安全性の問題が定法にのっとり検討されているにも関わらず、不本意な開発失敗例の 1/3 の理由が依然として安全性および毒性の問題である[13]。

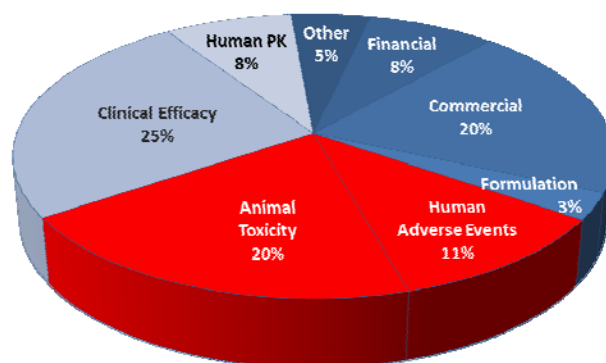


図2. Major attrition rates causes in Drug R&D

このような状況から、最近ではオフ・ターゲット薬理の分野に関心が集まっている。すなわち、一つの治験薬に対して幅広い多重薬理(polypharmacology)空間を考えることで、探索する特定のエンドポイントの候補を広げることができる。従って、新しい低分子治療薬の可能性を考える時には、有益な作用メカニズムだけに注目するのではなく、安全性の問題につながる可能性のある不要のオフ・ターゲット活性に関係したメカニズムにも注意を払うべきである(表 2、図 3)。

表2. Examples of therapeutic targets with associated off-target liabilities

Mechanism of Action	Efficacy (launched and clinical trials)	Safety Issues / Side Effects		Main Organ Class or System Affected	References
AChE Inhibitors	Alzheimer's disease Cognition Disorders Myasthenia Gravis Cancer Arthritis	Hypotension Bradycardia Bronchoconstriction Respiratory secretions increase	Gastrointestinal motility increase (decrease at high doses)	Cardiac Gastrointestinal Respiratory, thoracic and mediastinal	Toxicol. Lett. 1998, 102-103, 509-513
COX-1 inhibitors	Arthritis Pain Cancer	Gastric bleeding Pulmonary bleeding Dyspepsia	Renal dysfunction Congenital disorders	Gastrointestinal Respiratory, thoracic and mediastinal Renal and urinary Congenital, familial and genetic	Pharmacol. Rep. 2007, 59, 247-258
COX-2 Inhibitors	Arthritis Pain Cancer	Myocardial infarction Hypertension	Stroke Atherothrombosis	Cardiac Vascular	J. Clin. Invest. 2006, 116, 4-15
Lck inhibitors	Arthritis Cancer Autoimmune diseases Transplant rejection	SCID like immunodeficiency T cell inhibition		Immune system	J. Clin. Invest. 1998, 102, 471-479
MAO-A Inhibitors	Depression Alzheimer's disease Cognition disorders Cancer	Hypertension Dizziness Sleep disturbances Nausea		Cardiac Gastrointestinal Nervous system	Neurotoxicology 2004, 25, 243-250
PDE4D inhibitors	Asthma (COPD)	Vomiting Vasculitis and arteritis	Thymus atrophy Mood increase	Vascular Immune system Nervous system Gastrointestinal	Br. J. Pharmacol. 2008, 155, 288-290 Br. J. Pharmacol. 2008, 155, 308-315
PDE3A inhibitors	Bronchodilators (Preclinical) COPD (Preclinical)	Cardiac contractility increase Tachycardia Hypotension	Thrombocytopenia Ventricular arrhythmia	Cardiac Blood and lymphatic system	Cochrane Database Syst. Rev. 2005, CD002230 Toxicol. Pathol. 2010, 38, 416-428

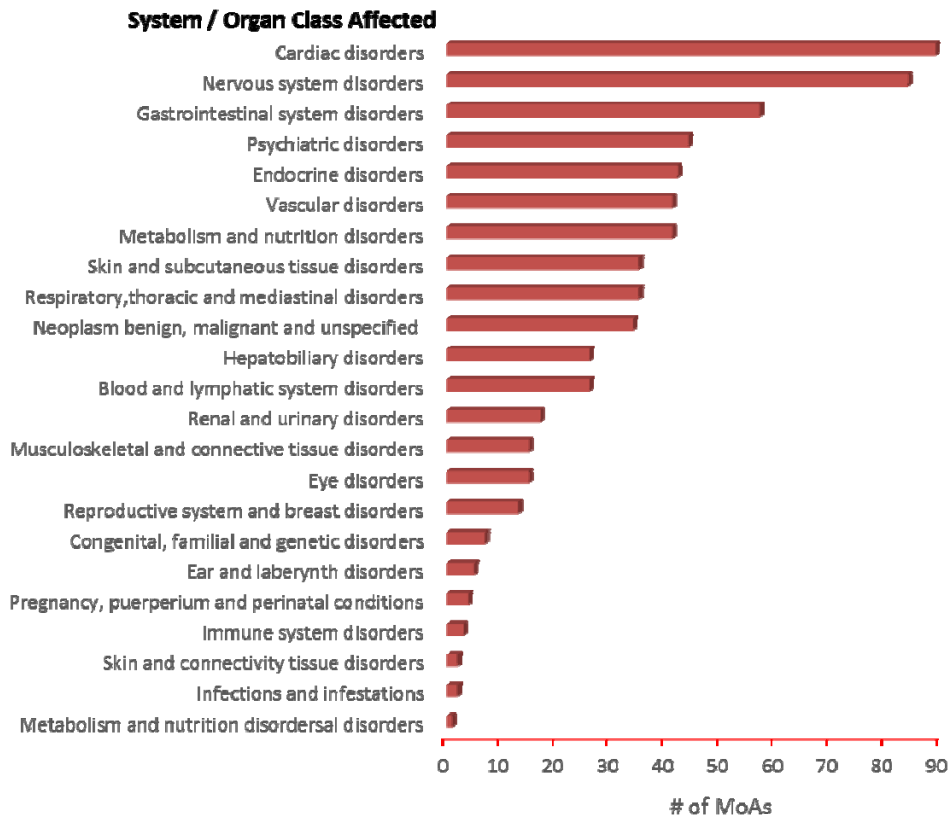


図3. More than 250 therapeutic targets have been linked to safety issues

第 1 相試験において一人のボランティアが死亡し、5 人が重篤な神経損傷で入院した FAAH 阻害剤 BIA10-2474 に関する最近の例は治験薬においてオフ・ターゲット安全性を調べることが必要であることを改めて示した[14]。このことを受け、法定毒性試験および治験段階における不要の出費を回避するために、主要製薬企業は意見を集約し、評価すべき標的を決めることを試みた[15]。さらに、現在の限定的な安全性エンドポイントの提出義務から、より広い二次的な薬理学的データ収集の要請へと規則政策が変わる可能性もある[16]。治験薬に対してすべてのオフ・ターゲット相互作用を網羅的に調べることは、数千の医薬候補化合物に対して実験的な評価を行うことを意味し、極めて費用がかかることである。従って、ここで予測技術を使うことは、実験的な確認が必要なものを最小限にし、安全性の問題のなさそうな分子に集中する上で、非常に有益である。

5. “万人に効く医薬”の考え方から“適確医療”(precision medicine)へ

2015 年の一般教書演説において、米国のオバマ大統領は議会に対して合衆国国民の税金を、個々の患者に応じた治療を行える医療分野である“precision medicine”の研究に使うことを言明した。

「私はがんや糖尿病などの病気克服を目指して、新構想「Precision Medicine」を立ち上げます。また、この構想では、私達皆が健康を維持する上で必要な医療関連の個別化情報を全て国民が利用できることを目指します。」[17]

Precision Medicine とは、疾病に関する臨床および生物学的知識を統合することにより、患者に格段の効果をもたらす治療法を発見かつ開発する取り組みと定義される。この取り組みでは、より有益な疾病標的の選択そして臨床効果の改善を示した患者群の確認を行う。複数の研究分野や治療法がある中でも、precision

medicine のがん分野への応用は、最も有望である。腫瘍の型は歴史的にがん発症の解剖学的な位置によって分類され、取り扱われてきた (例えば乳がん) [18][19]。最近では、臨床医や他の医療従事者は、がんの遺伝子プロフィール (例えば、腫瘍退縮過程を誘導する遺伝子) に益々注目するようになっており、標的化した治療法により、より効果的で毒性の少ない治療を行うようになっている。例えば、EGFR、BRAF、ALK の再構成そしてより最近では ROS や EGFR1 などを含む多様な変異を考慮することで、同じ腫瘍型の患者を治療する腫瘍医は、適切な診断および治療選択を採用することができる。医薬の化学的・構造的性質、標的情報、遺伝子情報、エピジェノミクおよびプロテオミクに関するデータを総合することで、研究者は作動している既知の変異遺伝子のセットに対する最適な化合物群を決定でき、さらに特定の遺伝子変異型に対する新しい医薬設計を合理的に行うことができる。可能性のある応用として次のようなものがある。

- 特定の患者群に対して特定の化合物が示す有益／不利益な臨床効果を良好に評価
- 新しい医薬候補化合物の感受性または抵抗性の可能なメカニズムを良好に理解
- より効率的な臨床試験および患者階層化をデザインし、企業主導の臨床試験を可能にする
- 臨床承認の得られている医薬に対する予測により、ドラッグ・リポジショニングへの候補化合物が期待される (遺伝子臨床試験の概念)
- 臨床腫瘍医のためのポイント・オブ・ケア応用を支援できる可能性

これらのアプローチの成功は、関係するゲノム、プロテオミクおよびエピジェノミク情報の巨大なデータセットを臨床的に実用的な予測に変換することのできるナレッジ・マネジメント・システムの能力に依存する。その為には最適なアルゴリズムを活用することが必要である。

6. 一方向性の研究から橋渡し研究へ

基礎研究と臨床の間のつながりを強化する必要性が橋渡し研究の駆動力になる。事実、生物学的過程のメカニズムに関する知識は増大したものの、それに対応して新しい治療法が生まれた訳ではなく、歴史的にも、基礎研究で得られた知識は診療に大きな影響を与えて来なかった。このような中で、基礎科学を臨床応用につなげ医療を向上する為に医薬に関する橋渡し研究の概念が生まれた。この枠組みの中では、基礎研究者、臨床医そして政策決定者が様々な段階において積極的にプロジェクトに参加し、意思の疎通を図る (図4)。

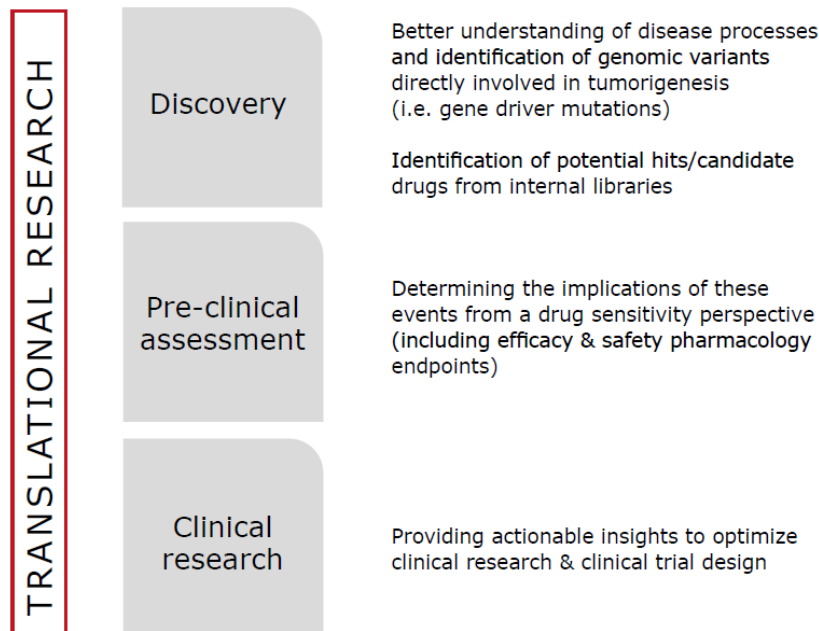


図4. Translational Research in Cancer

米国の国立保健研究所が、100億ドル以上も橋渡し医薬研究所に拠出しているのは、この新しいパラダイムの重要性を明瞭に示すものである[20][21]。基礎研究からの知識を効果的な治療法もしくは予防介入法の発見につなげる上で専門家同士の継続的な交流が必要である。また、この「実験台から患者のベッド横まで」という考えを実現するためには、橋渡し研究により指数関数的増加する異種のデータを活用可能な知識に変換する必要がある。

7. データ・サイエンスの重要性

これまでの節では、科学と医学が集約して、人間の健康を向上させるために極めて大きな活動を行っていることを述べてきた。これら全ての活動は今までにない膨大な量のデータと新しい知識を生成しており、これらの情報をより利用しやすい形に変えることが必要である。その一つとして、低分子の前臨床プロファイルを推定する上でデータ・マイニング技術の応用への興味が高まっている。データ・マイニングは、「大規模なデータベース中に存在するパターンや相関を発見するために、先進的な探索技術とアルゴリズムを用いて、大きなデータベースまたはデータセットから、これまで知られていない有用な情報を自動的に抽出する方法」と定義される。特定のデータ・マイニング法の精度は、もちいた数学的モデルの頑健性(robustness)およびそのモデルを訓練ないし作成するのに使ったデータセットの質に依存する[22][23]。従って、正確なデータベース設計、情報源の正確な選択、現実的なデータ・キュレーションおよびデータ更新計画を含む頑健なデータコンテンツ開発戦略の立案と実行が、生物医学研究における課題を解く上で、これらの技術が成功する鍵となる。データ編成に関しては、近年、個人および公共領域で、生物医学分野の様々なデータベースが開発され、また定評のあるシステムもコンテンツとインターフェースの両面で増強されている。さらに、独自のデータと公共のデータ源を連携し、単一のシステムに集約する共同開発も発表されている。上述したように生物医学研究の進歩により、新たな複雑性がこの領域には付加される。従って、創薬に特化した情報システムを実効的に配置および運用するには、情報の正確な選択とキュレーションおよび明瞭な更新方針と共に、データベースの焦点を明確にすることがますます重要になって来ている。

予測解析技術に関しては、種々の機械学習アルゴリズムが用いられてきたが、分子の薬理プロファイルの決定においての成功率は様々である。この分野における難しい点は、多様な分子を含む巨大なライブラリの中にある数百の異なる作用メカニズムを持つデータ集団に対して予測を行う必要があるということであり、さらに薬理学的に興味のある低分子は幾つかの作用メカニズムに関与していることが多いことである[24][25]。

技術的な観点から、分散処理は、データ・マイニングの実行方法を根本的に変革する傾向にある。データ格納技術の進歩により、有用な情報を抽出するために処理すべき膨大な量のデータの格納が可能になったことによる。分散処理がインターネット時代の要求に合うもう一つの技術的な理由がある。すなわち、テラバイトに及ぶユーザーからのクエリーに妥当な時間内に答えるには分散したハードウェアが必要である。なぜなら、テラバイトの処理はCPU力だけでなく、記録メディア速度によっても遅くなるからである。分散処理を次のレベルに引き上げる目的で動いている新しいソフトウェア・プロジェクト(<http://hadoop.apache.org>)において、一般に NoSQL または非リレーショナル・データベースと呼ばれる第二世代の分散データベースが出現しつつある。これらのデータベースは多くのノードを通して分散されることを目的としており、これまでのリレーショナル・データベースでは破綻してしまうような量のデータを扱える高い処理能力を持つように設計されている。このような技術は、かつてない大きさのデータ集約を可能にし、膨らむ研究開発費の削減を行う一方、新しい分子の発見の機会を増加させると期待される。

8. 結論と展望

現在、我々は冒頭で述べた伝統的な「知識ピラミッド的取組み」からデータ・マイニング技術が必須であるより複雑なシステムに移行しつつある。これはデータを構造化するというレベルの話ではなく、ビッグ・データ・パラダイムへの移行である。このいわば挑戦に取り組む上でとり得る2通りの方法を図5に示す。一つは、この大量のデータを構造化する道具と方法を最適化することである。もう一つは、予測解析技術を進化させ、この膨大なデータ・プールから直接的に知識を生成することである。

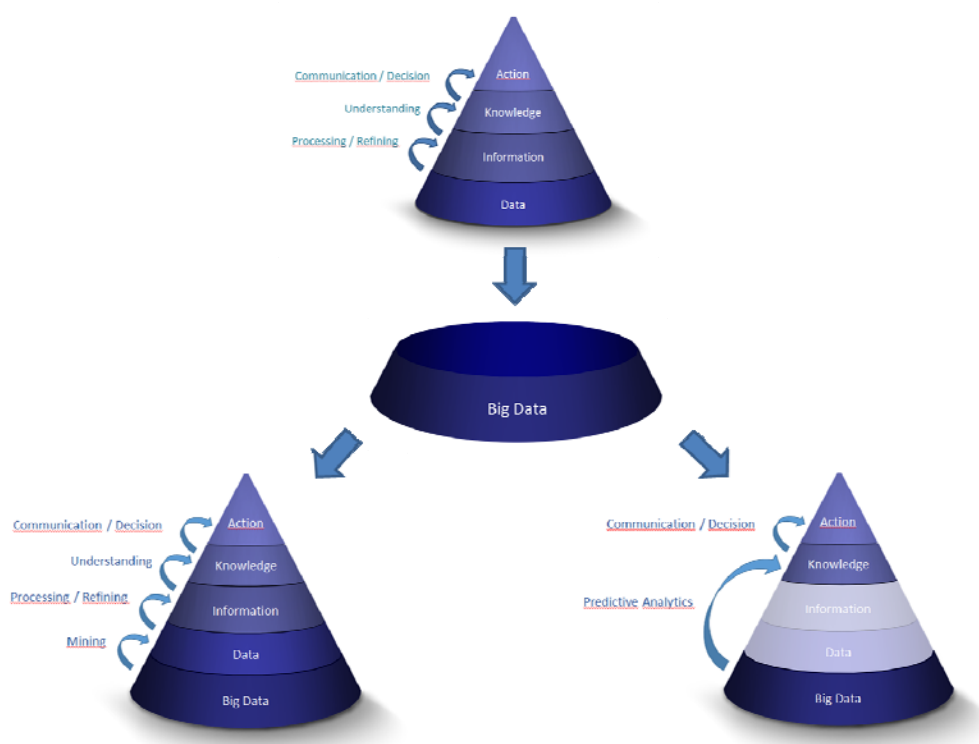


図5. From data to big data

近い将来、より効果的でより安全な治療法の開発は、新しい知識を生み出す能力だけではなく、開発に参加する複数の専門家間の適切な相互作用にも大きく依存していだろう。

参考文献

- [1] Paul, S. M.; Mytelka, D. S.; Dunwiddie, C. T.; Persinger, C. C.; Munos, B. H.; Lindborg, S. R.; Schacht, A. L. *Nature Reviews Drug Discovery* **2010**, *9*, 203-214.
- [2] Garnier, J. *Harvard Business Review* **2008**, *86*, 68-76.
- [3] Nonaka, I. *Harvard Business Review* **1991**, *69*, 96-104.
- [4] Morphy, R.; Kay C.; Rankovic, Z. *Drug Discov Today* **2004**, *9*, 641-51.
- [5] Boran, A. D.; Iyengar, R. *Curr Opin Drug Discov Devel* **2010**, *13*, 297-309.
- [6] Dancey, J. E.; Chen, X. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 649-659.
- [7] Youdim, M. B. H.; Buccafusco, J. J. *Trends Pharmacol. Sci.* **2005**, *26*, 27-36.
- [8] Thiel, P.; Kaiser M.; Ottmann, C.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2012-8.
- [9] Venkatesan, K. et al. *Nature Methods* **2009**, *6*, 83-90.
- [10] Pan, M. H.; Lin, J.; Prior, J. L.; Piwnica-Worms, D. *Mol Cancer Ther.* **2010**, *9*, 2752-60.
- [11] Stumpf, M. P.; Thorne, T.; de Silva, E.; Stewart, R.; An, H. J; Lappe, M, Wiuf, C. *PNAS* **2008**, *105*, 6959-64.
- [12] Tufts Center for the study of Drug Development. "Cost of Developing a New Drug": http://csdd.tufts.edu/files/uploads/Tufts_CSDD_briefing_on_RD_cost_study_-_Nov_18,_2014..pdf (Posted November 18, 2014; last visited August 23, 2016)
- [13] Guengerich, F. P. *Drug Metab. Pharmacokinet.* **2011**, *26*, 3-14.
- [14] Regulatory Affairs Professionals Society. "France's ANSM Investigating Trial Halted After Five Patients Hospitalized, One Brain-Dead": <http://www.raps.org/Regulatory-Focus/News/2016/01/15/23905/France%E2%80%99s-ANSM-Investigating-Trial-Halted-After-Five-Patients-Hospitalized-One-Brain-Dead/#sthash.Dkaf97hv.dpuf>

(Posted January 15, 2016; last visited August 23, 2016)

- [15] Bowes, J.; Brown, A. J.; Hamon, J.; Jarolimek, W.; Sridhar, A.; Waldron, G.; Whitebread, S. *Nature Rev. Drug Discov.* **2012**, *11*, 909–922.
- [16] Papoian, T.; Chiu, H. J.; Elayan, I.; Jagadeesh, G.; Khan, I.; Laniyonu, A. A.; Li, C. X.; Saulnier, M.; Simpson, N.; Yang, B.; *Nature Reviews Drug Discovery* **2015**, *14*, 294.
- [17] The White House. “The Precision Medicine Initiative”: <https://www.whitehouse.gov/precision-medicine> (Posted January 2015; Last visited August 23,2016)
- [18] Cancer Genome Atlas Research Network, “The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project” *Nat Genet.* **2013**, *45*, 1113-20.
- [19] Garnett, M. J.; McDermott, U.; *Current Opinion in Genetics & Development* **2014**, *24*, 114-119.
- [20] Wehling, M. J. *Transl. Med.* **2008**, *6*, 31.
- [21] Zerhouni, E. A.; *N. Engl. J. Med.* **2005**, *353*, 1621-3.
- [22] Loukides, M., “What is data science?” <http://radar.oreilly.com/2010/06/what-is-data-science.html> (Posted September 30, 2011; last visited August 23, 2016)
- [23] Ranjan, J. *Journal of Theoretical and Applied Information Technology* **2007**, *3*, 61-67.
- [24] Tsoumakas, G.; Katakis, I.; Vlahavas, I. “Mining Multi-label Data”, in *Data Mining and Knowledge Discovery Handbook*, 2nd edn.; Maimon O., Rokach L. Eds.; Springer: 2010; pp. 667-685.
- [25] Boutell, M.; Luo, J.; Shen, X.; Brown, C. *Pattern Recognition* **2004**, *37*, 1757-1771.

医薬分子の *in silico* 毒性予測 *In Silico Prediction of Drug Toxicity*

平山 令明
Noriaki Hirayama

東海大学先進生命科学研究所

Institute of Advanced Biosciences, Tokai University

〒259-1292 神奈川県平塚市北金目 4-1-1

4-1-1 Kitakaname, Hiratshuka, Kanagawa 259-1292, Japan

E-mail: r0hirayama@gmail.com

(論文受付日 September 10, 2016; 公開日 November 30, 2016)

要旨：現在でも、医薬分子による毒性は、研究開発がかなり進んだ後や臨床治験の過程でも見つからず、実際に多くの患者に投与されてから見出されることが少なくない。従って、安全な医薬分子を開発していくためには、可能な限り開発の早い段階で毒性発現のリスクを予測することが強く求められている。この要求に応えることのできる有力な方法が *in silico* 毒性予測法である。本稿では、2つの *in silico* 手法について述べる。第1は毒性発現に関与する標的分子と医薬分子との親和性シミュレーションによる毒性予測である。近年、特定の医薬分子による特異体質性薬物毒性 (IDT) の発現とヒト白血球抗原 (HLA) の特定の型との間に高い相関のあることが見出され、その医薬分子と対応する HLA との結合が IDT の発現に繋がること明らかになって来た。そこで我々は HLA と医薬分子のドッキング計算に基づいて IDT を予測する試みを行っている。第2は、バイナリー-QSAR 法を用いた毒性予測である。残念ながら多くの医薬分子の定量的な毒性データは公表されていない。先の IDT についても、定量化された毒性データはほとんど報告されていない。即ち、多くの副作用データは、その事象例があるかないか (yes/no) に関するものである。そこで、このようなバイナリー・データを用いて、毒性予測がどこまで出来るかを試みている。

Abstract : Detecting the adverse effects of a drug is not easy in preclinical testing and in most cases not even during clinical trials. The problems generally become apparent after the drug is approved and many patients are being treated. Therefore it is imperatively needed to determine potential toxicity problems as early as possible. Thus strategic applications of *in silico* approaches to toxicity prediction are called for. In this lecture, two such approaches will be discussed. It is known that there are strong associations between various idiosyncratic drug toxicities (IDT) and particular alleles of human leukocyte antigen (HLA). *In silico* prediction of a specific IDT caused by a drug based on the docking simulations between the drug and the relevant HLA should be useful to predict the IDT of the drug applied to a group of patients with

the HLA. Currently the commonest type of the data of the adverse effects is unfortunately the binary data (yes/no). In order to obtain predictive models, a method to determine quantitative structure activity relationships for binary data (binary QSAR) has been applied. It will be discussed how accurate toxicity prediction can be attained by use of binary QSAR.

キーワード: *in silico* prediction ; idiosyncratic drug toxicity; human leukocyte antigen; docking simulation, binary QSAR

1. 序論

医薬研究開発における医薬分子の毒性の問題は極めて重要である。開発過程で多くの医薬分子が毒性の問題により開発から外れることはよく知られていることである。また、決して少なくない数の医薬分子が実際に市場に出てから、その毒性により回収そして販売停止になることもまた公知の事実である。21 世紀になっても、このような状況はほとんど変わっていない。市場に出てからの毒性の発見は、多くの患者の Quality of Life (QOL) を大きく損なうばかりではなく、製薬企業ひいては社会全体への経済的な負担にもなる。従って、医薬開発を行う上で、研究開発の当初から毒性の問題を強く意識することが肝要である。

残念ながら、薬効発現の分子メカニズムとは異なり、毒性発現の分子メカニズムに関する研究は必ずしも進んでいないのが現状である。また実験動物を使うことへの制限が近年強くなる中で、毒性研究を従来のように行うことが難しくなって来ている。一方、毒性に関する詳細な情報は、これまで積極的に公開されて来なかったが、毒性に対する意識の向上、インターネットの普及、そして多くの研究機関における関連データのデータベース化が進む中で、研究者が手に入れることのできるデータは徐々に増加している。

こうした状況において、特定の化合物の特定の毒性について、従来の *in vitro* 手法に代わり *in silico* 手法を用いて予測することがますます重要になっている。例えば、ICH M7「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理」[1]がガイドラインになり、*in silico* 変異原性予測が Ames 試験に代わって認められるようになった。この傾向は今後益々高まって行くと思われる。

毒性予測を *in silico* で行う場合に、大きく分けて2つのやり方がある。第1は、毒性発現の分子メカニズムに基づいて予測する方法である。毒性発現メカニズムの詳細が解明されている場合にはこの方法は有効であるが、現状では限定的に使われているに過ぎない。第2は、毒性発現メカニズムは不明であるが、これまでに得られているデータを最大限に活用することにより、予測する方法である。従来は活用できるデータの量と質が限られていたが、毒性に対する関心の広がりや生命科学・技術およびコンピュータ科学の進展により、近年それらは格段に向上しており、それに従いこの方法を用いた予測の正確さは向上しており、その必要性も高まっている。

さて、特異体質性薬物毒性（idiosyncratic drug toxicity (IDT)）は主に患者の遺伝的形質によって発現する毒性で、発生頻度は比較的low、症状も比較的軽微であることが多いが、時に重篤な状況を引き起こすことが知られている。現状でも、特定の医薬分子が IDT を引き起こすかどうかを研究開発段階で見出すことは非常に困難であり、実際にその医薬分子が上市され、多くの患者に対して処方された後で、IDT が発見されることがほとんどである。そのため、IDT は多くの患者の QOL を著しく損なうばかりか、製薬企業に大きな経済的な損失をもたらす問題である。

近年、多くの IDT 発症と特定のヒト白血球抗原（human leukocyte antigen: HLA）が深く関わっていることが明らかになり、IDT 回避の対策に関する研究も進みつつある。しかし、特定の医薬分子による IDT 発症と特定の HLA アレルとの相関を実験的に求めることは容易ではないのが現状である。そこで、本論文では、IDT 予測に *in silico* 法がどのように活用でき得るかをについて著者らのこれまでの研究に基づき概観する。

2. 標的分子構造に基づく IDT 予測

実際に IDT を引き起こす医薬分子が特定の HLA 分子とどのように相互作用するかは、暫くの間不明であ

った。2012 年になり、Illing らは抗 HIV 薬の一つであるアバカビルが *HLA-B*57:01* と直接相互作用をすることを実験的に明らかにした[2]。アバカビルは HLA 分子の抗原ペプチド結合溝の底に非共有結合的に結合し、その上に新たな抗原ペプチドが結合し、それが T 細胞受容体(TCR)と相互作用することにより、IDT につながる一連の反応が進むことが解明された。すなわち、IDT を引き起こす医薬分子は特定の型の HLA 分子にまず特異的に結合することが IDT 発現の重要なメカニズムの一つであることが分かった。

このことは、IDT 発症と密接に関係する HLA アレルが判明している場合には、その HLA と問題の医薬分子の結合の強さと様式を知ることによって、IDT を予測できる可能性を示唆する。しかし、実際に医薬分子と HLA との相互作用の強さと様式を実験的に求めることは必ずしも容易ではない。そこで筆者らは、*in silico* ドッキング法を用いることで、IDT 予測ができるかどうかを検討した。

よく知られている IDT の一つに Stevens-Johnson 症 (SJS) がある。市販の感冒薬が SJS を引き起こすことが一時報道され、それが社会問題にもなった[3]。上田らは日本人における SJS 発症と *HLA-A*02:06* が深く関係することを報告している[4]。一般的に市販されている総合感冒薬にはビタミン剤等を除いた薬効分子だけでも通常 20 種類余り含まれており、これら全てについて *HLA-A*02:06* との相互作用を実験的に検証することは容易ではなく、可能なら *in silico* で相互作用の強弱を予測することが妥当である。

*HLA-A*02:06* 分子の X 線構造は既に報告されている[5]ので、本研究ではその立体構造(PDB ID: 3OXR)を用いた。ドッキング計算にはプログラム ASEDock[6]を用いた。結合の親和性を判断する為に、結合自由エネルギーに相当する GBVI/WSA_dG[7]を用いた。この方法の有効性を確認するために、現在までのところ唯一実験的に相互作用が確認されているアバカビル - *HLA-A*02:06* 系のドッキング計算を行った[8]。その結果、X 線構造とドッキング構造におけるアバカビル分子中の非水素原子の root-mean square deviation(rmsd)は 0.99 Å であり、HLA 分子と医薬分子のドッキング計算を行う上で、上述の方法が有効であることが確認された。

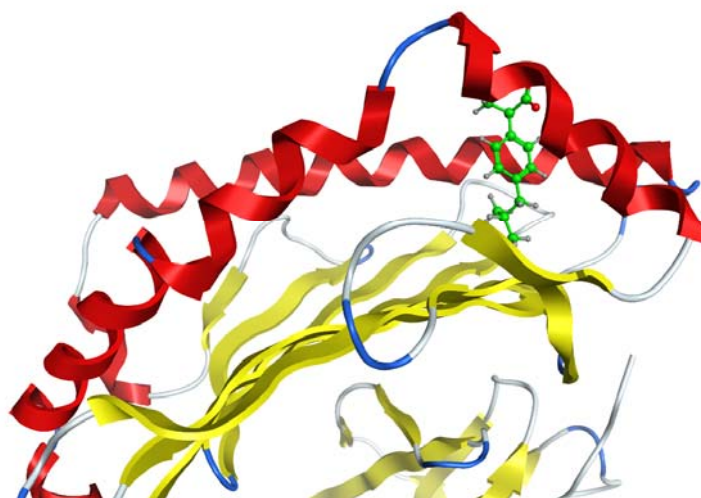


Figure 1. Binding mode of ibuprofen (ball-and-stick) at the peptide-binding groove of *HLA-A*02:06* (cartoon).

医薬分子が HLA 分子と結合することが IDT 発症への引き金となるなら、医薬分子と HLA 分子との結合親和性だけでなく、医薬分子の濃度も発症に関わる一つの因子になると推定される。そこで、GBVI/WSA_dG(kcal/mol)値と一日当たりの投与量(mol)の積の絶対値を求め、これを複合危険因子(composite risk index)とした。市販の総合感冒薬に含まれる 20 種類の医薬分子について計算した結果を Table 1 に示す。すべての計算は統合計算化学システム MOE[9]を用いて行った。アバカビルと *HLA-B*57:01* とのドッキング結果も参考の為に示した。SJS を引き起こすことが知られているイブプロフェンが *HLA-A*02:06* と相互作用している様子を Figure1 に示す。

Table1 において、composite risk index が 1 以上の医薬分子をオレンジ色で示した。これらの医薬分子については、これまでに国内または国外で SJS 発症が報告されているか、警告されている。すなわち、少なくともこの基準を使う限り、ドッキング計算結果に基づく composite risk index に基づき、既知の IDT に関する報告を説明することができる。さらに、もし composite risk index に基づく判断が妥当であるなら、ノスカピンや *d*-クロルフェニラミンのように投与量が少ないが HLA への親和性が特に高い医薬分子は、その血中濃度が何らかの原因で上昇する場合には、HLA 発症に繋がる可能性を本結果は示唆する。ここに示した HLA と医薬分子の親和性が IDT 発症にどのように関係するかは、今後実験的に検証する必要がある。しかし、それらが完了するまでには、相当の時間のかかることが予想される。従って、それまでは本研究の結果のように *in silico* 研究で得られる知見を IDT 発現の判断基準として参考にすることが、危険回避の観点から望ましいと筆者らは考える。

3. IDT に関与する標的分子が明確でない場合の予測

これまで IDT の報告されている全ての医薬分子について、相互作用する相手の HLA 分子が明らかにされている訳ではない。また IDT の発症には HLA 以外の原因を排除することもできない。

drug name	maximum dose/day (mmol)	GBVI/WSA_dG (kcal/mol)	composite risk index
ethenzamide	6.356	-5.335	33.914
acetaminophen	5.954	-4.608	27.438
tranexamic acid	4.771	-5.613	26.776
ibuprofen	2.181	-5.720	12.477
abacavir	1.789	-6.562	11.740
guaifenesin	1.211	-5.820	7.047
guaiacolsulfonate	0.991	-5.482	5.430
pseudoephedrine	0.669	-5.348	3.579
caffeine	0.463	-5.128	2.377
loxoprofen	0.168	-6.184	1.038
dextromethorphan	0.130	-6.315	0.819
noscipine	0.116	-6.792	0.789
<i>d</i> -methylephedrine	0.139	-5.636	0.784
ambroxol	0.109	-6.247	0.678
dihydrocodeine	0.060	-5.709	0.343
bromhexine	0.029	-5.655	0.164
carbinoxamine	0.018	-6.073	0.112
isopropamide	0.012	-6.102	0.076
<i>d</i> -chlorpheniramine	0.010	-6.690	0.064
mequitazine	0.012	-5.021	0.062
clemastine	0.003	-6.265	0.018

Table 1. Binding affinities of the ingredients of cold medicines to the antigenic-peptide binding groove of *HLA-A*02:06*.

さらに、近い将来に IDT 発症の分子メカニズムの全容が解明される見通しもない。一方、現実には、多くの医薬分子に対して IDT が報告されている。IDT による患者の QOL を損なわないためには、この貴重なデー

タを有効活用することが重要である。しかし、分子メカニズムが明かでなく、複合的な要因が絡んでいる毒性データから毒性予測モデルを作ることは容易ではない。

標的分子が明かでない場合に、*in silico* 創薬においては、定量的構造活性相関(quantitative structure-activity relationship: QSAR)を利用するのが一般的である。例えば酵素阻害剤の場合には、一連の化合物の酵素阻害活性値を測定することができ、それらの値はある範囲に分散する。このような場合には、それらの化合物の構造記述子を用いて、活性値を最も良く説明できる回帰式を求めることができる。

しかし、ほとんど全ての IDT 観測では、発症の重篤程度を示す定量的な数字は報告されておらず、「IDT 発症が認められるか否か」すなわち「0 か 1 か」の二値 (binary) データしか使えないのが現状である。このような二値データのみからなるデータ・セットに対しては、原理的に回帰式を用いる通常の QSAR 法を適用することはできない。

Labute らは、ベイズ統計法に基づき、このような場合にも意思決定を支援できる予測モデルを作る上げるために binary QSAR 法 [10]を開発した。一般的な QSAR 法においては、毒性値を分子の構造記述子の関数として表現する。これに対して、binary QSAR 法では、与えられた分子の記述子を用いて、毒性値を確率として表現する。今 X を分子の構造記述子とし、 Y をバイナリ・毒性値 (毒性が「ある」(1) か「ない」(0) か) とすると、記述子の値が x である時に、毒性が「あり」すなわち $Y=1$ である確率はベイズ定理によれば、次式で表現される。

$$\Pr(Y = 1|X = x) = \left[1 + \frac{\Pr(X = x|Y = 0)\Pr(Y = 0)}{\Pr(X = x|Y = 1)\Pr(Y = 1)} \right]^{-1}$$

binary QSAR では、このベイズ定理を基本的に使い、事前確率に基づき、binary toxicity を求める。通常の QSAR とは異なり、binary QSAR に基づき明確な毒性予測を行うことは困難である。しかし、複雑な要因が絡み、定量的な毒性データが得にくい状況で、少なくともそれまでに経験的に得られた陽性および陰性のデータに基づき、与えられた化合物の毒性に関して何らかの予測を行う必要がある場合には、binary QSAR は有用である。本研究では、MOE[9]に搭載されている binary QSAR を用いた。

SJS に非常に類似した症状を示し、SJS より重篤な症状を示す IDT に中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis(TEN)) がある。これらの2つの疾患はひとまとめにして、SJS/TEN と総称されることが多い。本研究では、現在使用されている医薬分子に関する SJS/TEN 発症 (警告) 報告に基づき binary QSAR を求めた場合、その QSAR モデルは IDT 予測に使えるかどうかを検討した。

現在国内で使用されている医薬分子の内、化学構造が明確であり、タンパク質や造影剤などを除く、1,165 分子に対して binary QSAR による解析を行った。これらの化合物の中で、国内で SJS または TEN の発症報告があるか、警告の出ている医薬分子は 261 種である。29 種の構造記述子を用いて、261 分子により SJS/TEN が発症し、残りの 904 分子では SJS/TEN が発症しないと考え、binary QSAR を行った。二値分類を行った時の、正確度(total accuracy)は 0.826、感度(sensitivity)は 0.421、そして特異度(specificity) は 0.943 であり、必ずしも十分な分類ができなかった。しかし、binary QSAR で予測された SJS/TEN 発症確率が 0.8 以上の分子では、74.6%が実際に SJS/TEN を発症している。また逆に予測 SJS/TEN 発症確率が 0.1 以下と判定される分子では、93.5%について SJS/TEN 発症の報告がされていない。SJS/TEN 発症の分子メカニズムの全貌が明かでない現在、発症に関わる HLA が解明されていない場合には、与えられた分子が SJS/TEN 発症のリスクを予測する手立てはない。本項で述べた binary QSAR 法は、必ずしも明確なリスク予測を行うことは、残念ながら今の所は出来ない。しかし、上述したように、このモデルを用いて確率 0.8 以上と予測された化合物については、十分に注意をしながら開発そして治験に進むべきことを示唆するものと思われる。今後 SJS/TEN 発症に関する情報が増加するに従い、binary QSAR 法による予測確率は高くなっていくことが期待される。現段階では、binary QSAR 法による予測結果だけで意思決定をすることは困難であるが、リスク予測に使える重要な一つの因子として今後注目すべきであろうと、著者は考える。

4. 結語

本稿では、現状では予測が難しい IDT の予測に *in silico* 手法がどのように活用でき得るかについて、筆者らによる最近の研究に基づき述べた。より信頼できる毒性予測を行うために毒性発現の詳しい分子メカニズムと定量的な毒性測定値が必要である。しかしながら、少なくとも IDT に関する限り、近未来的にこれらの条件を満たす状況になることは難しいと推定される。一方で、医薬分子の毒性を可能な限り早期に知ることが、安全に医薬品を使用する上で必須である。本稿で述べた2つのアプローチは、コンピュータ科学の進歩により、非常に手軽に行える。また、IDT に関する情報量が増加するに従い、これらの方法を活用した予測能力はより向上していくと期待される。IDT による被害を可能な限り少なくするために、このような *in silico* 手法が、従来は非常に困難だった IDT 予測に今後は研究・開発の早い段階から積極的に利用され、さらに市販後において報告される毒性情報を解析する上でも活用されることが望まれる。またより正確で融通性の高い *in silico* 手法の研究・開発が今後も続けられことに期待したい。

参考文献

- [1] <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm347725.pdf>.
- [2] Illing, P. T.; Vivian, J. P.; Dudek, N. L.; Kostenko, L.; Chen, Z.; Bharadwaj, M.; Miles, J. J.; Kjer-Nielsen, L.; Gras, S.; Williamson, N. A.; Burrows, S. R.; Purcell, A. W.; Rossjohn, J.; McCluskey, J. *Nature*, **2012**, *486*, 554-558.
- [3] <http://www.nhk.or.jp/gendai/articles/3275/1.html>
- [4] Ueta, M.; Tokunaga, K.; Sotozono, C.; Inatomi, T.; Yabe, T.; Matsushita, M.; Mitsuishi, Y.; Kinoshita, S. *Mol. Vis.*, **2008**, *14*, 550-555.
- [5] Liu, J.; Chen, K. Y.; Ren, E. C. *Eur.J.Immunol.* **2011**, *41*, 2097-2106.
- [6] Goto, J.; Kataoka, R.; Muta, H.; Hirayama, N. *J. Chem. Inf. Model.*, **2008**, *48*, 583-590.
- [7] Corbeil, C. R.; Williams, C.I.; Labute P. *J. Comput.Aided Mol. Des.*, **2012**, *26*, 775-786.
- [8] Isogai, H.; Miyadera, H.; Ueta, M.; Sotozono, C.; Kinoshita, S.; Tokunaga, K.; Hirayama, N. *J. Toxicol.*, **2013**, Article ID 514068, 6 page (2013). doi:10.1155/2013/514068
- [9] MOE (Molecular Operating Environment), 2011.01; Chemical Computing Group: Montreal, Quebec, Canada (2011).
- [10] Labute, P. *Pacific Symp.Biocomput.*, **1999**, *4*, 444-455.

CBI ジャーナル便り (7)

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を中核とする論文を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 (editor@cbi-society.org) 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。

◆ 速報 CBI ジャーナル新掲載論文

「Limited sampling データの母集団薬物動態解析におけるパラメータ推定値:

血中アルコール濃度の解析」

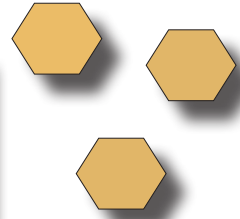
根本明日香、松浦正明、山岡和枝 (帝京大学大学院公衆衛生学研究科)

要旨: 母集団薬物動態 (population pharmacokinetic: PPK) 解析では、臨床試験実施上の制約から、適切に採血時点が選択されたデータサンプリング計画を実現できないことがある。限定されたサンプリング (limited sampling) に基づくパラメータ推定値の信頼性について検討されることなく公表されることは、臨床薬理学の実践上の課題である。本研究の目的は、母集団平均薬物動態パラメータの推定値の精度と正確度を確率的シミュレーションと推定により評価した後、信頼性の点で改善されたパラメータ推定値を取得する手順を提案することである。アルコール摂取 60 分後より後の測定値がない血中アルコール代謝データの解析事例では、母集団平均消失速度定数 (kel) の推定精度が低いことが示された。この問題に対処するために、アルコール代謝に関する既存の知識に基づき確率的に生成したデータを実際のデータと合わせ、パラメータ推定を行った。実際のデータのみに基づく kel の推定値は、低値の方へ偏っていることを示すことができた。

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 375 回 CBI 学会 講演会

「治療する医療から先制医療・予防医療へ」

日時：2016 年 8 月 2 日（火）13:15-17:30

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：中嶋 久士（興和（株））、田上 宇乃（味の素（株））、佐藤 秀行（オープンアイ・ジャパン（株））

プログラム：

- (1) 13:15-13:20 開催趣旨
- (2) 13:20-14:00 「予防医療・予防薬の概要と今後の方向性」
番場 聖（（株）BBブリッジ）
- (3) 14:00-14:40 「健康長寿社会の構築に向けて ～健康増進・予防マーケットの拡大と産業育成について～」
植木 貴之（経済産業省 商務情報政策局）
- (4) 14:40-15:30 「テロメア G テールとマイクロ RNA を活用した未病検知システム」
田原 栄俊（広島大学大学院 医歯薬保健学研究院）
- (5) 15:50-16:40 「東北メディカルバンクの予防・未病の取り組み」
山本 雅之（東北大学 東北メディカル・メガバンク機構）
- (6) 16:40-17:30 「アスピリンによる大腸がん予防」
武藤 倫弘（国立がん研究センター研究所）

開催報告：

近年、医療技術の発展や急速な高齢化などのさまざまな要因が考えられるが、国民医療費が高騰しており、医療保険制度の見直しも含め議論が続いている。一方で、政府は健康長寿社会の実現に向けて、世界最高水準の技術を用いた医療、並びに新しいヘルスケアサービスの提供できる社会を目指す「健康・医療戦略」に織り込んでおり、また病気予防や健康管理に役立つための公的保険外の ICT 利活用なども明記している。そのような状況を鑑みると先制医療・予防医療へのニーズは今後確実に高まるだろう。今回は、先制医療・予防医療をキーワードとして、経産省の取り組み、マイクロ RNA を用いた検査、コホート研究、アスピリンの臨床研究などの実例を挙げて、各先生にご講演いただいた。創薬研究関連のテーマではなかったが、100 名を超える方々にご参加いただき大盛況であった。



番場先生からは、予防医療・予防薬の全体概要やビジネス展開におけるポイント・留意点や解決すべき課題などについて概説して頂いた。予防薬は、感染症領域でワクチンとして使用されていることがほとんどであるが、例えば、アルツハイマー病、癌、ロコモティブシンドローム、加齢黄斑変性症などに対する予防薬ができれば、今後大きく注目される可能性がある。また、ビジネス展開の際は、サービスの基礎となる臨床データの入手・蓄積や、アメリカより厳しい規制の順守、保険適応がないため収益の確保などが留意するポイントであり、入念な準備が必要とのことであった。既に、ヤンセンファーマでは予防センターを設立しており、ノバルティスでは、抗アミロイドβ薬のアルツハイマー予防薬の可能性を検討しているとのことであり、世界的にも予防医療は関心が高い分野である。



番場聖先生



植木貴之先生

植木先生には、「生涯現役社会」の構築のための経産省の取組を中心にご講演いただいた。具体的には、糖尿病軽症者・予備軍を対象に、ウェアラブル機器等を使用して日々の健康情報（歩数、体重、血圧等）を取得し、①その情報を医療機関に活用してもらうこと、②健康改善効果をアルブミンの数値変化のエビデンスを取ること、③8つの企業（イーウェル、NTT データ etc.）が取得する情報を、フォーマットを定めてデータベース化することである。これにより、データを用いた健康増進・予防の効果を検証し、エビデンスに基づいた健康増進や予防を普及させていくことを目指す。更に、この分野のマーケットの拡大、産業育成を進めたいとのことであったが、アメリカより規制が厳しいことによる律速については、解決すべき課題であるとのことであった。

田原先生からは、未病検知システムの多くの可能性に関してご紹介頂いた。染色体末端に存在するテロメア DNA は加齢とともに徐々に長さが短くなり、様々な加齢疾患の発症と密接に関係していることが知られている。この知見より、罹患リスク評価への適応が期待されている。一方、テロメア DNA が一本鎖で突出した数百塩基程度の G テール部は、環境因子の悪化により短縮するが、環境因子が改善することで長さも改善することが知られている。この性質に着目し、ストレス度合いを客観的に評価出来るマーカーとして期待されていることから、G テール長測定を 40 分で完了出来る独自の方法を開発されているとのことであった。具体例として、血流依存性血管拡張反応 (FMD)、慢性腎疾患、心血管イベント、大脳白質病変等との相関、並びに血中 miRNA とガン予測に関する成果もご紹介頂いた。



田原栄俊先生



山本雅之先生

山本先生からは東北メディカル・メガバンク (ToMMo) における地域住民コホートと三世代コホートを組み合わせた、ゲノムコホート研究の取り組みに関してご説明頂いた。既に 8 万人の地域住民コホートのリクルートを完了しているとのことであった。被験者血液サンプル 34ml からの全ゲノム配列を高精度に解析し、約 2,000 人分のデータを ToMMo 全ゲノムリファレンスパネルとして公開している。データ解析結果からは、日本人特有の 2120 万個の遺伝子多型に関する知見が得られているとのことであった。さらに、DNA Methylation に関する情報も蓄積しており、有益な情報収集を進めている。今後は、被験者調査票から得られる環境要因と遺伝情報との組み合わせから次世代医療モデルの構築を目指しているとのご計画も紹介された。会場からは今後の成果に期待するコメントが多く挙がっていた。

武藤先生からは、がん予防薬の 1 剤目を世に出すことを目標にこれまでアスピリンを用いて取り組まれてきた非臨床 / 臨床研究についてご報告いただいた。さらに、がん化学予防剤の実現化に向けた出口戦略までご紹介いただき、健康と病気のグレーゾーンの定義づけなど課題も多いが、産官学の知恵を集約し、科学的根拠に基づいた議論の重要性についても説かれた。



武藤倫弘先生

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）13:35-17:55

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 B05+B06+B07（大阪市北区大深町 3-1）

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）

プログラム：

- (1) 13:30-14:25 「理化学研究所 革新知能統合研究センターについて」
上田 修功（理化学研究所 革新知能統合研究センター）
- (2) 14:25-15:20 「人工知能の現状と展望 - 医療・生命科学への適用」
辻井 潤一（産業技術総合研究所
人工知能研究センターデータ駆動知能システム研究センター）
- (3) 15:35-16:30 「社会全体の知の分析に向けて」
鳥澤 健太郎（情報通信研究機構 ユニバーサルコミュニケーション研究所）
- (4) 16:30-17:25 「脳科学が拓く次世代 ICT 社会」
柳田 敏雄（情報通信研究機構 脳情報通信融合研究センター）
- (5) 17:25-17:55 総合討論

開催報告：

「人工知能」がブームである。コンピュータが将棋や囲碁のプロの棋士を打ち負かし、ヒューマノイドが音声で人間と対話する世界が現実のものとなりつつある。知識集約産業の典型と呼ばれている創薬においても、はたして「人工知能」が活躍する日は来るのであろうか。もし、あるとしたら、どのような技術がどのような場面で使われるのであろうか。

このような観点から、本講演では、文科省、経産省および総務省の国内人工知能研究拠点より講師をお招きし、各拠点での人工知能技術について紹介して頂くと共に、創薬およびライフサイエンス分野における人工知能技術の展望について議論して頂いた。



理化学研究所・革新知能統合研究センターからは、副センター長である上田修功先生より理研での AI 研究の活動状況ならびにディープラーニング技術について紹介頂いた。組織が立ち上がったばかりであり、今回は創薬に直接つながるような AI 技術の紹介はなかったが、医療・介護、ものづくり、防災科学、マテリアル科学、教育など様々な分野に応用可能な人工知能の基盤を構築するという方針が示された。

産業技術総合研究所・人工知能研究センターからはセンターである辻井潤先生より環境科学、生命科学、物質科学などの巨大科学に対処するための人工知能研究の方針が示された。これまでの AI 技術では対応できていない複雑で文脈依存性が強い問題に対しては、言語理解を含めた異質な人工技術の統合が重要という。また、様々な実験プロトコルを学習可能なロボットサイエンティストの紹介があった。

情報通信機構・データ駆動知能システム研究センターからは鳥澤健太郎先生より膨大な Web ページの情報から様々な回答や仮説を提示する大規模 Web 情報分析システム WISDOMX や災害時の Twitter 情報を分析し有用な情報を提供する対災害 SNS 情報分析システム DISAANA の紹介があった。特に、東日本大震災や熊本地震に関するツイート情報分析はリアルタイムな情報分析の重要性を理解する上で印象的であった。

情報通信機構・脳情報通信融合研究センターからはセンター長である柳田敏雄先生より人間の脳機能を解明するための、脳科学、医学、認知科学、情報科学、数学など融合研究の紹介があった。fMRI 装置から得られる脳情報に関しては、機械学習や深層学習を活用することにより視覚情報や感性情報の抽出が可能という。また、痛みや脳神経疾患の解明など創薬につながる連携研究が始まっているという。



上田修功先生



辻井潤一先生



鳥澤健太郎先生



柳田敏雄先生

今後の講演会 予定

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：2015 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（東京都文京区本郷 7-3-1）

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）

第 379 回 CBI 学会講演会

「モレキュラーダイナミクスによる相互作用の評価
～生体分子のシミュレーションを目指して～」

日時：2017 年 1 月 27 日（金）13:15-17:40

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：石川 誠（日産化学工業株式会社）、江頭 啓（小野薬品工業株式会社）、

谷村 直樹（みずほ情報総研株式会社）

第 380 回 CBI 学会講演会

「AI 創薬の可能性：自然言語処理技術の現状と課題」

日時：2017 年 2 月 3 日（金）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 C 9 階

VisLab OSAKA（予定）（大阪市北区大深町 3-1）

世話人：森 浩禎（奈良先端大）、小長谷 明彦（東京工業大学）

第 381 回 CBI 学会講演会

「難解析性タンパク質の構造解析手法の新展開」

日時：2017 年 2 月 16 日（木）13:30-17:45

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：岡田 興昌（田辺三菱製薬株式会社）、松本 俊二（富士通株式会社）、

谷村 隆次（東レ株式会社）

第 382 回 CBI 学会講演会

「人工知能と創薬－創薬現場で備えておくべきこと－」

日時：2017 年 3 月 2 日（木）13:20-17:45

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：相良 武（大鵬薬品工業株式会社）、緑川 淳（株式会社ワールドフュージョン）、

嶋田 朋嘉（帝人ファーマ株式会社）

委員会報告

【総会】

- 日時：2016 年 10 月 25 日 (火) 17:30-18:00
 場所：タワーホール船堀 2 階 福寿・桃源 (東京都江戸川区船堀 4-1-1)
 参加人数：21 名
 議題：CBI 学会の事業活動に関する報告
 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



【評議員会】

- 日時：2016 年 10 月 25 日 (火) 18:00-19:00
 場所：タワーホール船堀 2 階 平安 (東京都江戸川区船堀 4-1-1)
 出席者 (敬称略)：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)、新井 好史 (上原記念生命科学財団)、石川 岳志 (長崎大学)、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)、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)、片倉 晋一 (第一三共 RD ノバーレ株式会社)、河合 隆利 (エーザイ株式会社)、小長谷 明彦 (東京工業大学)、高岡 雄司 (ダッソー・システムズ・バイオビア株式会社)、多田 幸雄 (東京工業大学)、藤 博幸 (関西学院大学)、広川 貴次 (産業技術総合研究所)、福澤 薫 (星薬科大学)、船津 公人 (東京大学大学院工学系研究科)、本間 光貴 (国立研究開発法人理化学研究所)、水間 俊 (松山大学薬学部)、宮本 秀一 (崇城大学薬学部)、茂柳 薫 (順天堂大学)、湯田 浩太郎 (株式会社インシリコデータ)、小澤 陽子 (事務局)
 欠席者 (敬称略)：一石 英一郎 (国際医療福祉大学病院)、岡本 正宏 (九州大学大学院農学研究院)、坂田 恒昭 (塩野義製薬株式会社/大阪大学)、相良 武大 (大鵬薬品工業株式会社)、杉山 雄一 (国立研究開発法人理化学研究所)、田中 成典 (神戸大学)、中馬 寛 (徳島大学大学院医歯薬学研究部)、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)、広野 修一 (北里大学薬学部)、水口 賢司 (国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所)

- 議題：(1) 会長選挙規定の説明、会長選挙投票、開票
 (2) 2017 年度 CBI 学会活動計画
 1. しゅくみねっとのシステム導入について
 2. 講演会予定
 3. 大会予定
 4. 研究推進委員会報告
 5. 若手の会設立について
 6. CBI 学会誌の J-Stage 搭載について

- 資料：(1) CBI 学会会長選挙規定
(2) 会員管理システムについて
(3) 2016-2017 年 講演会予定一覧
(4) CBI2017 年大会概要
(5) 研究推進委員会報告
(6) 若手の会設立について
(7) CBI 学会誌 J-STAGE 掲載の経過
(8) J-STAGE 掲載・公開基準



【創薬研究会運営委員会】

第 25 回創薬研究会運営委員会

日時：2016 年 9 月 8 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)：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)、相良 武 (大鵬薬品工業)、佐藤秀行 (オープンアイ・ジャパン)、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)、田上 宇乃 (味の素)、多田 幸雄 (東京工業大学)、谷村 直樹 (みずほ情報総研)、谷村 隆次 (東レ)、中嶋 久士 (興和)、松本 俊二 (富士通)、徳良 誠健 (大正製薬)、小澤 陽子 (CBI 学会事務局)、塩塚 真理 (CBI 学会事務局)

欠席者 (敬称略)：石川 誠 (日産化学工業)、江頭 啓 (小野薬品工業)、岡部 隆義 (東京大学)、田中 博 (東北大学 ToMMo)、本間 光貴 (理化学研究所)、新美 達也 (アステラス製薬)、水間 俊 (松山大学)、緑川 淳 (ワールドフュージョン)

- 議題：(1) 2016 大会の進捗状況の報告
(2) 講演会企画進捗状況の報告
(3) 関西部会の報告
(4) グループ討議

資料：(1) 講演会予定一覧

【関西部会】

第 10 回関西部会運営委員会

日時：2016 年 9 月 1 日 (木) 10:30-12:30

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 会議室 (大阪市北区大深町 3-1)

出席 (敬称略)：小長谷 明彦 (東工大)、坂田 恒昭 (関西副部会長、大阪大、塩野義製薬)、六嶋 正知 (塩野義製薬)、山崎 一人 (大日本住友製薬)、水口 賢司 (医薬基盤)、森 浩禎 (奈良先端大)、志水 隆一 (都市活力研究所)、中嶋 久士 (興和)、田中 成典 (関西部会長、神戸大)、牛尾 (書記、神戸大)

欠席 (敬称略)：田口 隆久 (情報通信研究機構)、森 一郎 (神戸大)、鶴田 宏樹 (神戸大)、木下 誉富 (大阪府立大)、正城 敏博 (大阪大)、奥野 恭史 (京都大)

- 議題：(1) 9 月 1 日講演会について
(2) 次回 (2016 年 11 月 25 日 (金) 13:00 ~) の CBI 学会関西部会講演会について
(3) 次回 AI 創薬セミナーの開催について
(4) 今後の企画・運営、その他

【執行部会】

第 25 回執行部会

日時：2016 年 8 月 26 日 (金) 18:10-19:40

場所：コンベンションルーム AP西新宿 E 会議室 (東京都新宿区西新宿 7-2-4 新宿喜楓ビル 5 階)

出席者 (敬称略)：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)、石川 智久 (NPO 法人地方再興・個別化医療支援、TEL)、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)、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)、田中 成典 (神戸大学、Skype)、福澤 薫 (日本大学)、本間 光貴 (理化学研究所)、水間 俊 (松山大学、Skype)、小澤 陽子 (事務局)

欠席者 (敬称略)：河合 隆利 (エーザイ)、広川 貴次 (産業技術総合研究所)

- 議題：(1) 会員管理システム発注 (報告)
(2) 連合大会プログラム (報告)
(3) 講演会講師の高額交通費の扱いについて (報告など)
(4) 2016 年大会について
(5) 会長候補について
(6) 今後の講演会日程について
(7) 2017 年大会の会場決定について
(8) 2019 年大会会場予約について
(9) 若手の会について
(10) 和文論文について

- 資料：(1) しゅくみねっと資料
(2) 連合大会プログラム
(3) 現行のテンプレート (講師依頼状、交通費申請記入例、回答用紙)
(4) 20160524 創薬研究会運営委員会資料 2 (小長谷)
(5) 2016 年大会懸案事項
(6) 会長立候補状況
(7) 今後の講演会日程一覧
(8) 2017 年大会の会場予約状況
(9) 2019 年大会の日程候補



第 26 回執行部会

日時：2016 年 9 月 26 日 (月) 18:00-20:00

場所：コンベンションルーム AP西新宿 G 会議室 (東京都新宿区西新宿 7-2-4 新宿喜楓ビル 5 階)

出席者 (敬称略)：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)、岡部 隆義 (東京大学創薬機構)、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 成典 (神戸大学、web)、広川 貴次 (産業技術総合研究所)、本間 光貴 (理化学研究所)、水間 俊 (松山大学、web)、小澤 陽子 (事務局)

欠席者 (敬称略)：片倉 晋一 (第一三共 RD ノバーレ)、高岡 雄司 (ダッソー・システムズ・バイオピア)、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)、福澤 薫 (日本大学)

- 議題：(1) 2016 年度研究推進委員会 追加報告
1. 各研究会の 2016 年度役員構成
 2. 各研究会の 2015 年度活動補助金の残高
- (2) 2016 年大会および今後の大会について
- (3) 若手の会の進め方について
- (4) 功労賞について
- (5) 関西西部会の経理方式の変更について
- (6) 部会制について(水間先生の提案)

- 資料：(1) 2016 年度研究推進委員会 追加報告
- (2) 大会関連資料
- 2-1 CBI 学会 2016 年大会報告事項
 - 2-2 タワーホール船堀下見打ち合わせ確認事項
 - 2-3 大会期間中の委員会
 - 2-4 今後の大会



【2017 年大会拡大実行委員会】

第 1 回 2017 年大会拡大実行委員会

日時：2016 年 10 月 26 日(水) 12:00-13:20

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

出席者(敬称略)：堀本 勝久(産業技術総合研究所 創薬分子プロファイリング研究センター)、広川 貴次(産業技術総合研究所 創薬分子プロファイリング研究センター)、石川 智久(NPO 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)、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)、田中 博(東北大学 東北メディカル・メガバンク機構)、水間 俊(松山大学)、小宮山 直美(事務局)、小澤 陽子(事務局)

欠席者(敬称略)：(敬称略)：豊柴 博義(武田薬品工業株式会社)、西中 重行(大日本住友製薬株式会社)、奥野 恭史(京都大学大学院/理化学研究所)、岡部 隆義(東京大学)、田中 成典(神戸大学)、福澤 薫(星薬科大学)、本間 光貴(理化学研究所)

- 議題：(1) 各委員の自己紹介
- (2) 2017 年大会の概要の説明
 - (3) 委員の構成
 - (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

- 資料：(1) 2017 年大会委員一覧
- (2) 2017 年大会の概要(2016 年大会予稿集より)
 - (3) 大会までのスケジュール(委員会予定)
 - (4) 2017 年大会の仕事とスケジュール(事務局作成)
 - (5) プログラム枠(案)

【CBI ジャーナル編集委員会】

2016 年第 1 回 CBI ジャーナル編集委員会

日時：2016 年 10 月 27 日 (木) 12:00-13:30

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

出席者(敬称略)：石川 岳志(長崎大学)、宮本 秀一(崇城大学)、福澤 薫(星薬科大学)、河合 隆利(エーザイ(株))、高岡 雄司(ダッソーシステムズ・バイオピア(株))、平山 令明(東海大学)、広川 貴次(産業技術総合研究所)、荻島 創一(東北大学 東北メディカル・メガバンク機構)、ポール・ホートン(産総研)、茂榎 薫(順天堂大学)、森岡 涼子(国立環境研究所)、水間 俊(松山大学)、石田 誠一(国立医薬品食品衛生研究所)、粕谷 敦(第一三共(株))、本間 光貴(理化学研究所)、湯田 浩太郎(株インシリコデータ)、小長谷 明彦(東京工業大学)、田中 成典(神戸大学)、福井 一彦(産業技術総合研究所)、多田 幸雄(東京工業大学)、塚田 優子(事務局) 小宮山 直美(事務局)

報告事項：

- (1) CBI ジャーナル論文投稿状況の報告
- (2) 投稿を促すためにこれまでに実施した内容
 - ① 会員の投稿料無料化
 - ② CBI 学会誌等において、シミュレーションのみの論文投稿の呼びかけ
 - ③ CBI Journal Supplement Site の新設。
 - ④ CBI 学会誌において、博士論文等、早急な論文掲載の要望にも対応できることを明示
 - ⑤ 各分野長からの論文投稿依頼(各分野年 5 万円の予算充当)
- (3) 今後の予定と計画案
 - ① CBI 学会年会のポスター投稿者全員に CBI ジャーナルへの投稿呼びかけメール配信
 - ② インシリコ創薬以外の分野に於いてもシミュレーションのみの論文投稿を募集
 - ③ 大学院生の学位取得に関わる論文投稿先として、CBI ジャーナルを利用して頂ける研究室への声かけ
 - ④ 英文投稿規定の作成と原稿投稿規定の見直しと改訂
 - ⑤ 5 年以内にインパクトファクターを得られる様、毎年の論文数を確保
 - ⑥ 若手研究者の副分野長就任

討議事項・提案事項：

- (1) 投稿論文を増やす方策
 - ① CBI 学会年会のポスター発表とジャーナル投稿について。
 - ② シミュレーション結果のデポジット等について。
 - ③ 投稿論文数確保について
 - ④ インパクトファクター取得について

添付資料：

- (1) 2016 年ジャーナル編集委員名簿
- (2) 2016 年度 CBI ジャーナル編集委員会 討議資料
- (3) 3_2015-2016 ジャーナル投稿・刊行状況



CBI 学会誌 第 4 卷 第 4 号

2016 年 11 月 30 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。

