

CBI学会誌



第8巻第3号

2020年9月1日発行

巻頭言

機構論に基づく薬物動態学の発展； CBI 講演会は新しいコンセプト作りの修練場

杉山 雄一

理化学研究所杉山特別研究室

2020 年 11 月には私自身 20 回目の CBI 講演会をオーガナイズする。20 回の講演会タイトルを CBI 学会ホームページ (HP) で眺めていると、世界における薬物動態研究動向が良くわかる。薬物動態の定量的予測、薬物間相互作用 (DDI) の予測 (この間、米国 FDA が中心になり DDI 予測法に関するガイダンスがまとめられた)、薬物動態関連の遺伝子多形情報、疾患を持った患者や special population (人種、年齢など) における薬物動態変化の予測、インシリコ法による化学構造から薬物動態の予測、最近では定量的システム薬理学 (QSP) による、病態時における薬物動態・薬効・毒性の予測など広範囲な内容に及ぶ。この 20 回に亘りオーガナイズした CBI 講演会は、その講演会タイトルにできるだけ新しいコンセプト、キーワードを考える楽しい修練場であった。

振り返ると、CBI 学会に名称が変わり学術団体として認証された 2002 年の頃から、本学会における私の活動も活発になっている。当時から頻りにメールでニュースレターや講演会のお知らせが届き、いつも進化しつづけていると感じさせる活動的な学会であった。決して排他的にならず、分野横断的な学会として発展させた当時の執行部、事務局の方々の慧眼は高く評価できよう。HP に“CBI 学会は環境に柔軟に適応しつつ、常に新しい道を切り開いていくことを基本理念としている”と書かれているが、まさにその理念に沿って学会が育まれてきたことを体感している。

私の 45 年に亘る研究生活で目指してきたものは、東大博士課程の 1 年の時に受けた粟津助教授の大学院講義により産まれた。米国発の“生理学的薬物速度論 (PBPK model)”の考えの新鮮さに感激したことを今でも鮮やかに覚えている。in vitro 実験から得られる生化学的パラメータ (結合、代謝、生体膜輸送) をモデルの中に組み入れることにより、血中濃度のみならず、標的となる組織における濃度推移も予測できることは感激であった。その後、45 年近く、ずっとこの根本的な問いかけに答えるための研究を続けている。この手法は、それまでの抽象的な薬物動態学の世界を、実体のあるパラメータを使って機構論的に表現できるというもので、講義を聴きながら目から鱗が落ちるとはこのことかと思った。

世界における PBPK の最近の応用には目をみはるものがある。FDA などの規制側の支援、使いやすいソフトの開発と結びついて、グローバル企業のほとんどが医薬品の探索・開発に利用する時代となっている。私自身も現在の状況には驚愕している。東大の助手時代に花野教授がよく飲み会で、“丁度、現在のような現実の世界が来るかもしれない”という夢物語を語っていたが、そのときは、“まあ、話し半分に聞いておこう”というような気持ちだったことを、今では恥ずかしく思う。素晴らしい研究成果、手法は、必ず現実の世界での応用に translate できることを思い知った。また、その後の研究生活においても、“医薬品の探索・開発に translate できるものを生み出すことを追究する精神を持ち続ける”ことに導いてくれた。“数理モデルに基づき医薬品の体内動態・薬効・副作用を予測する”という私の研究生活は未だ続いている。いったい、どこまで可能になるのだろうか？というワクワク感を持ち続けてまだまだ研究生活を続けていきたい。

目次

(1) 巻頭言	
「機構論に基づく薬物動態学の発展 ; CBI 講演会は新しいコンセプト作りの修練場」	
杉山 雄一 (理化学研究所杉山特別研究室)	1
(2) ホットトピックス	
「分子シミュレーション解析を用いた機能性核酸分子の設計」	
山岸 賢司 (日本大学 工学部生命応用化学)	3
(3) CBI ジャーナル便り (19)	5
(4) 研究会報告—第 4 回若手の会講演会.....	8
(5) 委員会報告	9
(6) 編集後記	12

Hot!!!

TOPICS

～最新文献の紹介

..... 「分子認識と分子計算」 分野
分子シミュレーション解析を用いた機能性核酸分子の設計

山岸 賢司

日本大学 工学部生命応用化学科

Brianda L Santini, Matías Zúñiga-Bustos, Abraham Vidal-Limon, Joel B Alderete, Sergio A Águila, Verónica A Jiménez, *In Silico* Design of Novel Mutant Anti-MUC1 Aptamers for Targeted Cancer Therapy, *J. Chem. Inf. Model.*, **2020**, *60*, 786-793.

近年、核酸分子に対する分子シミュレーション解析の論文が数多く見られるようになってきた。核酸分子は、医薬品や診断薬をはじめ、ナノキャリア、バイオセンサーなど、機能性の分子として注目されている。本稿では、mucin 1 (MUC1) を標的とする核酸アプタマー分子 (図 1a) の設計を、分子動力学 (MD) 計算を用いて行っている論文について紹介する。

MUC1 は、膜貫通型糖タンパク質であり、がん細胞上に過剰発現することから、がんの治療や診断のための腫瘍マーカーとして考えられている。MUC1 の抗体結合部位である細胞外エピトープは、9つのアミノ酸 (APDTRPAPG) から構成される (図 1b)。このエピトープに特異的に結合する ssDNA 抗 MUC1 アプタマーが報告された (Baouendi M., *et al.*, *FEBS J.*, 2012)。紹介する論文では、MD 計算による構造解析、および MM/GBSA 法による結合自由エネルギー計算を用いて、MUC1 エピトープに対する親和性を高めた新規抗 MUC1 アプタマーの設計が試みられている。

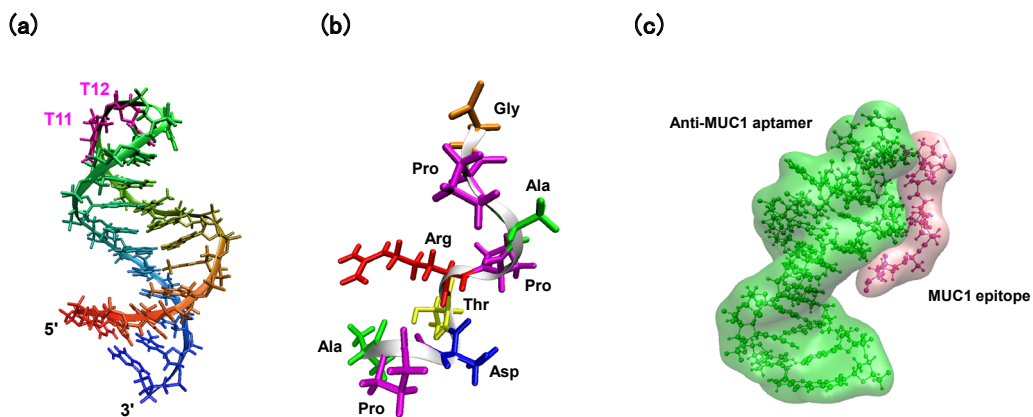


図 1. (a) ssDNA 抗 MUC1 アプタマーの立体構造, (b) MUC1 エピトープ領域の立体構造, (c) ドッキング計算により解析されたアプタマーとエピトープとの複合体構造

論文ではまず、既知の ssDNA 抗 MUC1 アプタマーとエピトープとの複合体構造を、ドッキング計算により構築し (図 1c)、複合体の構造に対して 100ns 間の MD 計算が実行されている。そして著者らは、計算手法の妥当性を評価するため、NMR により解析されたアプタマーの構造と、MD 計算の各ステップの構造とを比較している。その結果、NMR 構造との相違は、RMSD 値で 1.83 ± 0.41 Å となり、著者らの計算手法が妥当であると評価している。

次に、既知アプタマーとエピトープとの分子間相互作用を、距離による占有率の解析を用いてアプタマーの塩基ごとに算出し、結合に重要な塩基の特定を試みている。その結果、T11-T13 と T17, A18 において、分子間相互作用の形成が確認された。特に、アプタマーの T11 および T17 のリン酸部位とエピトープの Arg5 のグアニジニウム基との静電相互作用 (図 2 左)、T12 のリン酸部位と Gly9 のペプチド結合の NH 部位との水素結合 (図 2 右) が、両者の結合に重要であると推測されている。

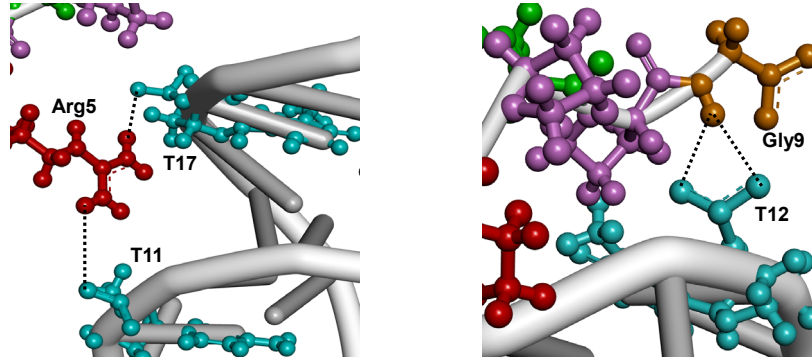


図 2. アプタマーとエピトープ部位との相互作用

続いて、MUC 1 に対する結合性の向上を目的として、変異体アプタマーの設計を行っている。変異は、既知アプタマーに対する解析に基づき、エピトープとの強い分子間相互作用が確認されたアプタマーの T11-T13 領域に対して、5-carboxymethyluridine (5CU), 5-hydroxyluridine (5HU), pseudouridine (PSU), および 1-methylpseudouridine (1MP) などの塩基部位に修飾が導入されたヌクレオチドが検討されている。既知アプタマーの解析と同様に、著者らは設計した変異体アプタマーとエピトープとの複合体構造をドッキング計算により作成し、100ns 間の MD 計算を行っている。そして、MM/GBSA 法による結合自由エネルギーを算出した結果、4 つの変異体アプタマーが、既知アプタマーよりも低い結合自由エネルギーとなることを見出した。特に、2 か所に変異 (T11 を PSU, T12 を U に置換) を加えた 2 変異体のアプタマーは、結合自由エネルギーが最も低くなった (表 1)。

表 1. 変異体アプタマーの結合自由エネルギー (原著論文 Table 1 からの抜粋)

	binding free energy terms (kcal·mol ⁻¹)				
	E _{vdW}	E _{el}	E _{GB}	E _{SA}	ΔG _{bind}
MUC1アプタマー (既知アプタマー)	-23.6	-250.6	257.1	-3.0	-19.9 ± 0.6
2 変異体アプタマー	-24.8	-381.0	380.6	-3.9	-29.1 ± 0.6

さらに論文では、相互作用の解析や RMSF による揺らぎの解析、クラスター解析による MD トラジェクトリー構造の解析を行っている。そして、この 2 変異体のアプタマーが、ナノキャリアやイメージング試薬、もしくは治療薬として、MUC1 を標的とした癌治療に応用できる可能性があること記述している。

本稿で紹介した論文では、MD 計算を基盤とし、ドライ研究から新規抗 MUC1 アプタマーの設計が試みられている。今後、ウェット実験により、設計した分子の検証が待ち望まれる。論文で研究対象としている核酸アプタマーは、疾患の原因となるタンパク質に対して直接結合することができる。標的とする分子に対する親和性や特異性は、抗体と同等以上に高いことから、核酸アプタマーは分子標的薬としての期待も高い。このようなシミュレーション研究が、核酸医薬の開発において、大きく貢献することを期待する。

著者が紹介する CBIJ 掲載論文

◆ Communication

HLABAP: HLA Class I-Binding Antigenic Peptide Predictor

HLABAP: HLA クラス I に対する抗原性ペプチドの結合予測システムの開発

片岡 良一¹、甘利 真司¹、池上 貴史¹、平山 令明²¹ 株式会社モルシス² 東海大学 先進生命科学研究所

ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen : HLA) はヒト免疫機構において重要な分子であり、少なくとも 27,980 種類の多様なアレルが発見されている。免疫反応は HLA に結合する 8~20 残基程度のペプチドによって惹起される。従って、特定の HLA に対して高い結合能を持つペプチドは、感染症やアレルギー性疾患そしてがんなどの治療に使える可能性がある。しかし、膨大な数のアミノ酸配列の可能性が存在するため、適切なペプチドを実験的に発見することは極めて困難である。そこで我々は HLA 結合抗原性ペプチド予測プログラム HLABAP (Human Leucocyte Antigen-Binding Antigenic Peptide Predictor) を開発した。HLABAP では、X-線結晶構造やホモロジーモデリングで得られた HLA-ペプチド複合体立体構造に基づき、一群の候補ペプチドと対象 HLA 分子との複合体立体構造をまず構築する。次に各複合体について、HLA-ペプチド相互作用の強さを判断する親和性スコアを計算し、高い結合能を持つペプチド候補を定量的に選択する。実際に HLABAP を HLA Class I に対して適用した所、約 4,000 の候補ペプチドから効率よく結合能の高いペプチドを選別(親和性スコアは Contact Energy) することができた。

紹介 : 甘利 真司 (株式会社モルシス)

2020 年 3 月 2 日公開

https://www.jstage.jst.go.jp/article/cbij/20/0/20_1/_article/

◆ Opinion

Open Innovation Platform using Cloud-based Applications and Collaborative Space:
A Case Study of Solubility Prediction Model Developmentクラウドベースのアプリケーションとコラボレーションスペースを活用した
オープンイノベーション環境の構築 ～溶解度予測モデルの構築を例に～

江崎 剛史¹、熊澤 啓子²、高橋 一敏³、渡邊 怜子⁴、増田 友秀⁵、渡邊 博文⁶、清水祐吾⁷、
岡田 晃季⁸、瀧本 征佑⁸、嶋田 朋嘉²、池田 和由^{7,9}

¹ 滋賀大学 データサイエンス教育研究センター、² 帝人ファーマ株式会社、

³ 味の素株式会社、⁴ 医薬基盤研・健康・栄養研究所 AI 健康・医薬研究センター、

⁵ 東レ株式会社、⁶ 株式会社ウイズメーティス、⁷ 慶應義塾大学 薬学部、

⁸ 日本たばこ産業株式会社、⁹ 理化学研究所

生物化学情報学分野では、化学・生物学のデータに対して情報計算学の手法を適用して、新しい知見を得ることを目指している。しかし異分野の融合研究では、言葉や文化の違いといった特有の問題があり、円滑な議論の障壁となることが多い。創薬や食品開発に向けて新しい分析手法を適用するためには、これらの問題を乗り越えるオープンイノベーションの推進が求められる。

そこで、所属や距離の垣根を超えたコラボレーションを可能とするため、Slack（ビジネスチャットツールでの議論）や Google Colaboratory（Jupyter Notebook 環境での分析）といったクラウドベースのツールを駆使した方法を提案した。これらツールを利用することで、あたかも Face to Face で作業しているかのような効率的な共同研究が可能となった。本稿では溶解度の予測というテーマに対し、3つのチャンネル（データセット、モデル評価、スクリプト）を作成し取り組んだ。各チャンネル内の議論を他チャンネルと共有することで、課題や重要な視点が浮かび上がった。例えば、ケミカルスペースの可視化方法や多値分類の精度評価方法について、新たな課題として分析や議論を開始することができた。

計算科学者にとっては「使ってもらえるモデル」を、実験科学者にとっては「実際に使えるツール」を目指して議論と分析を繰り返し、創薬を支援する成果として作り上げていきたいと考えている。

紹介：江崎 剛史（滋賀大学 データサイエンス教育研究センター）

2020 年 4 月 27 日公開

https://www.jstage.jst.go.jp/article/cbij/20/0/20_5/_article/

◆ Original

Tensegrity representation of microtubule objects using unified particle objects and springs

仮想現実 (VR) 上で分子モデルを手で体感できる手法を開発！

Arif Pramudwiatmoko^{1,2}、Gregory Gutmann¹、上野 豊³、角五 彰⁴、山村 雅幸¹、小長谷 明彦¹
¹東京工業大学、² Universitas Teknologi Yogyakarta、³産業技術総合研究所、⁴北海道大学

近年、仮想現実 (VR) 技術と数値シミュレーション技術を組み合わせることにより、タンパク質のような高分子だけでなく、DNA オリガミや微小管のような巨大分子についても「仮想分子」として VR 上に表示し、操作者の手の動きを反映した VR 上の「仮想手」で触わり、粘弾性のような分子の力学的特性を「体感」することができるようになってきた。光ピンセットなどの実験的手法で観測できる力学的特性はサブ秒単位での力であり、これを分子動力学シミュレーションのような従来型の分子計算で VR 上に再現することは計算時間的に困難である。また、巨大分子が動く際に溶媒からの抵抗が粘性として生じるが、VR 上では、粘性を水分子との相互作用やダッシュポットのような力学モデルで表現することも計算時間および構造の複雑性の観点から困難である。本研究では、これらの問題を解決するために粘性と弾性をスプリングで表現することが可能な巨大分子の“tensegrity representation”と粗視化シミュレーションを提案している。VR を用いることの最大の利点は巨大分子の動きを VR 上で観察しながら粗視化シミュレーションのパラメタを調整できる点にある。これにより、実験結果を良く再現できる微小管 tensegrity representation モデルの探索に成功した。

紹介：小長谷 明彦 (東京工業大学)

2020 年 7 月 17 日公開

https://www.jstage.jst.go.jp/article/cbij/20/0/20_19/_article/



研究会報告

第 4 回 CBI 若手の会講演会

日時：2020 年 7 月 8 日（水）14:00-17:30

場所：Zoom によるオンライン開催

開催報告：

7 月 8 日に「第 4 回 若手の会講演会」を開催致しました。昨今の新型コロナウイルス感染症の状況から、例年通りの東京会場・大阪会場を用意しての開催は、極めて困難であると判断し、Zoom によるオンライン開催といたしました。

昨年度開催された CBI 学会 2019 年大会でポスター賞を受賞された 10 名のうち、3 名の先生方：梅森祐樹さん（帝人ファーマ株式会社）、高井健太郎さん（富士通株式会社）、北村貴美子さん（国立医薬品食品衛生研究所）に講演いただきました。

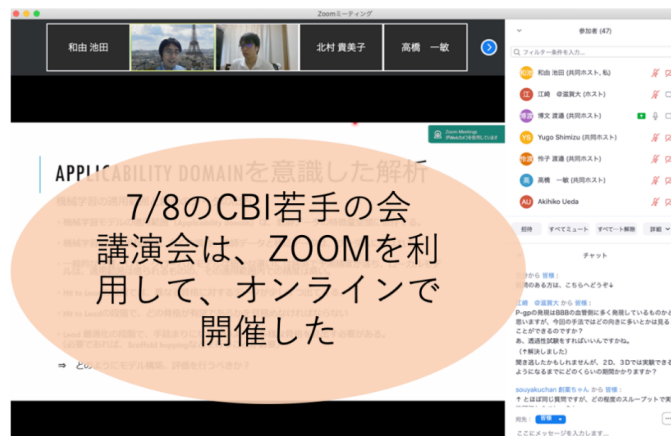
梅森さんからは、化合物の特徴量から脳内のフリー体薬物濃度を推測する機械学習手法について、高井さんからは、環状ペプチドの配列を効率的に推測する計算手法の開発について、北村さんからは、脳幹閥門を実験室で再現する 2D、3D 培養方法の確立と可能性について、お話しいただきました。これまでの講演会と同様、講演者の方々には自己紹介の時間を作っていただき、「研究者の顔が見える」講演会を心掛けました。

また、最後に CBI 若手の会より、江崎剛史（滋賀大学）と渡邊博文さん（株式会社ウィズメーティス）から、若手の会によるオンラインコラボレーションの進捗について講演を行いました。

今回は初めてのオンライン開催ということもあり、手探り状態なところはありましたが、チャット機能を活用した質疑応答や、オンライン懇親会など、充実した会とすることが出来ました（参加者 54 人）
ご講演いただいた先生方、御助力いただいた皆様方に、この場をお借りして深く御礼申し上げます。

若手の会として、今後も様々なイベントを企画していきます。ぜひ若手の会の HP (<https://wakate.cbi-society.info/wakate/>) をご覧ください。一緒に活動して下さる運営メンバーも随時募集中です。

（江崎 剛史（滋賀大学データサイエンス教育研究センター））



委員会報告

創薬研究会運営委員会

第 43 回創薬研究会運営委員会

日時：2020 年 6 月 5 日（金）10:00-11:25

場所：Web 会議

議題と討議事項

- (1) 新規法人会員ならびに窓口担当者ご紹介
- (2) 今後の講演会予定について

特定非営利活動法人 情報計算化学生物学会 総会

日時：2020 年 3 月 30 日（月）18:00-18:15

場所：Web 会議

情報計算化学生物学会事務局（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）

審議事項：主たる事務所の移転年月日決定に関する件

- 第 1 号議案 2019 年度活動報告
- 第 2 号議案 2019 年度決算報告・監査報告
- 第 3 号議案 2020 年度活動計画
- 第 4 号議案 2020 年度予算
- 第 5 号議案 2020 年度役員推薦

特定非営利活動法人 情報計算化学生物学会 臨時理事会

日時：2020 年 1 月 14 日（火）20:00-20:45

場所：Web 会議

情報計算化学生物学会事務局（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）

審議事項：

- 第 1 号議案 研究所の新設に関する件

日時：2020 年 3 月 30 日（月）18:15-18:30

場所：Web 会議

情報計算化学生物学会事務局（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）

審議事項：

- 第 1 号議案 理事の資格要件の見直しについて
- 第 2 号議案 新年度の理事について
- 第 3 号議案 理事の役職について
- 第 4 号議案 次世代モダリティー研究所の新設について
- 第 5 号議案 研究機構経費支出承認について
- 第 6 号議案 特定非営利活動法人の運営について

関西部会運営委員会

日時：2020 年 5 月 29 日（金）13:00-14:10

場所：Zoom による遠隔会議

- 議題：(1) 次回の講演会の開催について
(2) 次々回以降の講演会の開催について
(3) オンライン講演会のための Zoom ウェビナーの事前接続練習について
(4) 2020 年大会・大阪会場について

執行部会

第 60 回執行部会

※コロナウィルスの感染拡大を鑑み、議題は審議事項のみとし、メール審議とした。

(締め切り令和 2 年 3 月 30 日(月))

議題：審議事項

- (1) 新規研究会設立について（「オミックスの原理」研究会）
- (2) しゅくみねっとシステム改修について
- (3) 執行部担当の変更について（事務・会計担当の新設）

第 61 回執行部会

日時：2020 年 5 月 18 日（月）18:00-19:00

場所：Web 会議

議題：報告および討議事項

- (1) 年会担当：2020 年大会の開催（オンライン配信）について
大会期間延長と進捗報告
ポスター発表（口頭発表のみ）について
- (2) 会計、事務局担当：予算計画に関するコロナウィルスの影響について
- (3) 渉外担当：学会、カンファレンスへの後援、協賛、会告配信の報告
- (4) 編集担当：投稿数の報告と特集号について
インボイスの PDF について
- (5) 事業担当：「研究者の英知提供サービス事業」の検討状況について
次世代モダリティー研究所の設立について
- (6) 地域担当：関西部会の講演会について（5/15 は延期、9/7 の講演会はオンライン開催）
年次大会（大阪）の場所について
- (7) 若手の会：オンライン会議開催（4/14）、5 月開催予定だった若手の会講演会を延期
若手の会の研究活動の論文化報告
- (8) 研究推進委員会：「オミックスの原理研究会」発足（4/1）の報告
本年度活動方針の提出、審議について
- (9) 創薬研究会：2020 年内の研究講演会開催について
新規法人会員の報告
- (10) 事務局担当理事：大会のキャンセルポリシーについて

第 62 回執行部会

日時：2020 年 6 月 25 日 (木) 18:00-19:15

場所：Web 会議

議題：報告および討議事項

- (1) 年会担当：2020 年大会の開催（ポスター発表）について
2020 年大会最終日の講演者について
- (2) 会計、事務局担当：予算計画の見直しについて
- (3) 学会誌担当：学会誌発刊に関するコロナウィルスの影響について
- (4) 渉外担当：遠隔講義への後援の報告
- (5) 編集担当：編集業務へのサポートについて
他学会との連携について
- (6) 事業担当：CBI 研究機構運営委員会（6 月 5 日）の開催報告
- (7) 地域担当：関西部会研究講演会（9 月 7 日、オンライン開催）の進捗報告
- (8) 若手の会：若手の会講演会（7 月 8 日、オンライン開催）の進捗報告
ポスター発表に関する役割分担について
- (9) 研究推進委員会：各研究会の今年度計画提出について
- (10) 創薬研究会：運営委員会の報告
各社 ZOOM への対応状況とオンライン開催に対応した環境整備について

第 63 回執行部会

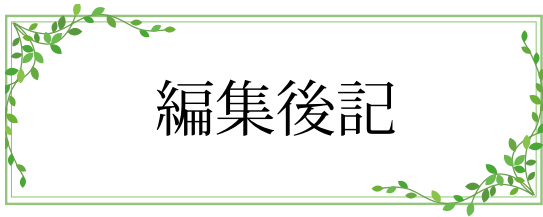
日時：2020 年 7 月 28 日 (木) 18:00-19:30

場所：Web 会議

議題：報告および討議事項

- (1) 年会担当：協賛承諾の報告、SNS（CBI 学会の Facebook）の活用について
会場（東京拠点）のレイアウトと 10 月 30 日のセッションのテーマについて
2021 年大会会場の予約と 2022 大会の大会長、実行委員長について
- (2) 会計、事務局担当：予算案の検討会開催と報告を予定
- (3) 学会誌担当：執筆者紹介の依頼
- (4) 渉外担当：学会後援とウェビナー告知の配信
- (5) 編集担当：CBIJ の査読での基準について
- (6) 事業担当：研究所事業の打ち合わせと報告を予定
- (7) 若手の会：7 月 8 日第 4 回若手の会講演会報告
- (8) 研究推進委員会：4 研究会の年度計画の紹介
- (9) 創薬研究会：秋以降の講演会の開催形式について
- (10) 事務局：来年度の会費、評議委員会と会長選挙の実施について
11 月 10 日の研究講演会について





会員の皆様、在宅勤務、遠隔講義（送る教員、受ける大学（院）生）と従来の生活パターンから大きく変わった方はどの位おられるのでしょうか。以前の編集後記に、「新型コロナウイルスの報道に～当学会は社会に対してどのような役割、寄与が～」と述べさせて頂いた。その後、学会関係者の知見の報道もあり、CBI 学会の活動領域の広さを考えると、さらなるポテンシャルを持つ会員の方々に期待したい。

さて、本号の表紙を飾るのは、今年の年会ポスター（一部）。2020 年大会の会場は、今年？限りの稀有な貴重な機会であってほしいと思う一方で、今後の標準となりそうな予感もさせる「オンライン配信（Zoom ウェビナー）」である。巻頭言は、2005 年に理研で開催された年会のキーノートをお願いして以来、CBI 学会に関わって頂き、理研に移られて精力的に講演会を担当して頂いている杉山先生に寄稿して頂いた。日々“唯ひたすら自粛”の感が否めないような自粛ムードに流されたわけではありませんが、さらに充実した学会誌となるように務めて行きたいと思えます。（T. M）

CBI 学会誌 第 8 卷 第 3 号

2020 年 9 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。

