

CBI学会誌



CBI学会2024年大会
"Chem-Bio Informatics Society (CBI) Annual Meeting 2024"

**多様性を生み出す
データベースと
モデリング研究**

2024
10.28 MON - **10.31** THU

会場 タワーホール船堀
東京都江戸川区船堀4-1-1

大会長：水口 賢司
(大阪大学 蛋白質研究所)

実行委員長：夏目 やよい
(国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所)

プログラム委員長：関嶋 政和
(東京工業大学 情報理工学)

The poster features a blue background with a network of white lines and nodes, overlaid with mathematical formulas such as $e^x = 1 + \frac{x}{1!} + \frac{x^2}{2!} + \dots$, $f(x) = a_n x^n + \dots + a_1 x + a_0$, $(1+x)^n = 1 + \binom{n}{1}x + \binom{n}{2}x^2 + \dots$, $x = \frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}$, $\cos(\alpha - \beta) = \cos\alpha \cos\beta + \sin\alpha \sin\beta$, $A = \pi r^2$, and $\frac{1}{1-x} = 1 + x + x^2 + \dots$. Chemical structures for H-C-CH3 and H-C-H with COOH groups are also visible.



第 12 卷第 2 号

2024 年 6 月 1 日発行

CBI 学会とのご縁と恩送り

上村 みどり

CBI 研究機構量子構造生命科学研究所

この頃、縁という言葉の意味を改めて考える。人との個人的なつながりと同様に組織というものに対する縁もまた人とのつながりを介して生まれるものであり、これこそが独自の人生を構築していくのだから誠に面白い。宇宙を形成している物理学の法則に従って、人とも出会ったり、離れたり、また再会したりするものなのであろうか？私と CBI との出会いは、大学院時代の同期の友人が東京都臨床医学総合研究所の神沼二真先生の研究室に勤務していた縁で研究室の出入りをお声がけいただいたことにある。東工大の博士課程を修了して学位をとってからもしばらくは学振の奨励研究員をしながら、週一回神沼研究室に通うことになった。私の専門は X 線結晶学であったが、構造解釈の際にガウシアンも利用していたので、もっと計算科学を勉強したいと思ったからである。当時、神沼先生が主催しておられた CBI 研究会は、研究会参加企業の場所を順番にお借りしてセミナーをしていた小さな組織であった。

その後、臨床研の非常勤研究員を経て、帝人株式会社に中途入社できたきっかけも CADD や SBDD で計算科学を活用できる事が志望理由であった。帝人に入社してまもなく欧米製薬業界で開始されていた SBDD のチームを社内で立ち上げるために、米国スクリプス研究所の Wilson 先生のとこに留学させていただく機会に恵まれた。当時の、帝人生物医学総合研究所の所長であった島武男博士に最近お目にかかった際、会社として世界の最先端を研究に活かす重要性を認識したうえで抜擢だったようで、当時の小方副社長はじめ、帝人医薬上層部の熱き思いを改めてお聞きし感激した次第である。帰国後は、日本で最先端をきるべく SBDD のチームを研究所に立ち上げ、合成、計算、構造、評価の研究員を要するグループを率いる幸運に恵まれ、好きなことを好きなようにさせていただき今でも本当に感謝している。

CBI 研究会は 2000 年に CBI 学会となり神沼先生から小長谷先生にバトンタッチされ、2012 年には特定非営利法人として法人化されて、2021 年には新たにその下に、CBI 研究機構が設立され、2024 年 1 月には、科研費を申請できる機関として文科省に認可された。本研究所は、会社ではタイムリミットで不可能であった基盤技術開発も含めて取り組める、かつそれを応用研究に活かすこともできるわけであり、新たな挑戦を大いに楽しんでいる。また、2019 年には、「構造生物学と計算科学の真の融合」というタイトルで大会の実行委員長の務めさせていただき、すべてが、現在の研究所のテーマである integrated structural biology を用いた創薬へとつながっていると思う。このように顧みると、その時々でご縁のあった方々がメンターとしてご指導くださったからと思う。現在、AMED BINDS の PO を拝命しており、サイトビジットすると、計算科学を含む各領域に、これはという宝石の原石のような若手人材が少数だが存在している。特に、計算科学分野は他分野と融合して CBI の名前の由来どおり異分野間の連携をさらに進めることのできる人材を先生方と協力し未来のためにメンターとして育成していきたいと思う。

目次

(1) 巻頭言 「CBI 学会とご縁と恩送り」	
上村 みどり (CBI 研究機構量子構造生命科学研究所)	1
(2) ホットトピックス	
「深層学習ベースのドッキング手法の限界と課題	
- PoseBusters による化学的・物理的妥当性の評価」	
永江 翼 (横浜市立大学大学院 生命医科学研究科)	3
(3) CBI ジャーナル便り (29)	
飯島 洋 (日本大学薬学部薬学研究所)	5
(4) CBI 研究機構便り	
次世代モダリティ研究所 第 9 回次世代モダリティセミナー～抗体医薬品の現在～	
坂田 恒昭 (大阪大学共創機構)	7
CBI 研究機構 量子構造生命科学研究所	
上村 みどり (中性子産業利用研究会 生物生体材料研究会)	9
(5) 若手の会コラム 第 11 回 シリーズ企画「若手の会キャリア (第 8 回)」	
「私のキャリアパス紹介」～長い長い回り道～	
中野 美紀 (神戸大学大学教育推進機構教養教育院)	10
(6) 講演会 報告・予告	13
(7) 委員会開催報告	18
(8) 編集後記	21

Hot!!! TOPICS

～最新文献の紹介

深層学習ベースのドッキング手法の限界と課題

- PoseBusters による化学的・物理的妥当性の評価

永江 翼

横浜市立大学大学院 生命医科学研究科

Buttenschoen, M.; Morris, G. M.; Deane, C. M. PoseBusters: AI-based docking methods fail to generate physically valid poses or generalise to novel sequences. *Chemical Science*, **2024**, 15(9): 3130–3139.

<https://doi.org/10.1039/d3sc04185a>

タンパク質-リガンドドッキング手法の評価においては、一般的に予測構造と実験構造間の平均二乗偏差 (Root Mean Square Deviation; RMSD) が指標として用いられている。しかしながら、特に近年開発が進んでいる深層学習ベースの手法において、RMSD は良好な値を示すものの、物理的に不自然な予測構造がしばしば確認される。この問題に着目した著者らは、ケモインフォマティクスツールキットである RDKit を使用して、ドッキング予測構造の標準的な品質チェックを行う「PoseBusters」を開発した。

PoseBusters は一連のテストを行うことで予測構造の化学的・物理的な妥当性を評価する。テストは大きく 3 つに分けられる。

1. 入力された分子構造が RDKit で処理可能かどうかをチェックする化学的妥当性のテスト。
2. 結合長や結合角、芳香族環の平面性など、リガンドの分子内プロパティをチェックする構造的妥当性のテスト。
3. リガンドとタンパク質および補因子間の相互作用をチェックする分子間相互作用のテスト。

これらすべてのテストに合格した予測構造のみが、化学的・物理的に妥当 (PB-valid) であると見なされる。著者らは PoseBusters を用いて、5 つの深層学習ベースのドッキング手法 (DeepDock, DiffDock, EquiBind, TankBind, Uni-Mol) と 2 つの従来型ドッキング手法 (AutoDock Vina, CCDC Gold) の比較を行っている。さらに、以下の二つのデータセットを使用することで、各手法の訓練データとは異なる例への汎化性能を比較している。

1. Astex Diverse Set: 深層学習ベースの手法の訓練データと重複を多く含む「易しい」データセット。
2. PoseBusters Benchmark Set: 2021 年以降に公開されたタンパク質-リガンド複合体構造から構築された、訓練データに含まれない「難しい」データセット。

その結果、Astex Diverse Set では DiffDock が RMSD のみの評価では最も高い予測精度を示したが、PB-validity を考慮すると従来型手法である Gold と AutoDock Vina が最良の性能を示した (Fig.1, green bars)。PoseBusters Benchmark Set では、RMSD のみの評価でも PB-validity を考慮した評価でも、Gold と AutoDock Vina が最も高い予測精度を示し、深層学習ベースの手法は全体的に低い精度にとどまった (Fig.1, red bars)。配列類似性の低いタンパク質に限定すると、深層学習ベースの手法はほとんど妥当な予測構造を生成できない結果となった。

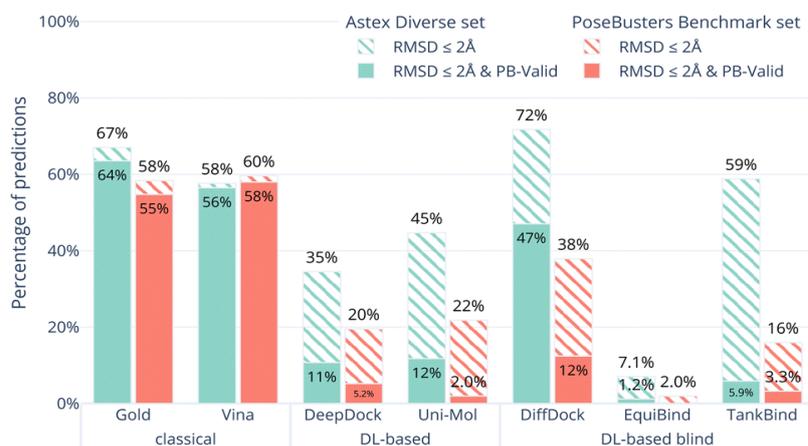


Fig.1 Comparative performance of the docking methods.

原著より転載：Attribution 3.0 Unported (CC BY 3.0)

<https://doi.org/10.1039/d3sc04185a>

さらに著者らは、分子力場を用いて予測構造の事後的なエネルギー最小化を行っている。これによって深層学習ベースの手法の予測精度は大幅に改善することができる。しかし、エネルギー最小化を行っても尚、深層学習ベースの手法は従来型手法の性能を上回ることができなかった。このことから、分子力場に含まれるような物理化学的な情報が、現状の深層学習ベースの手法では十分に考慮されていない可能性が示唆される。

以上の結果から、著者らは、RMSD だけでなく PB-validity も考慮に入れると、現状の深層学習ベースの手法は従来型手法の性能を超えるには至っていないと結論付けている。PoseBusters を用いることで、深層学習ベースの手法の問題点を明らかにし、さらなる改善につなげることができると考察しており、今後の深層学習ベースの手法開発においては、RMSD と PB-validity の両方の基準で従来型手法を上回る性能を目指すべきだと提言している。

また、PoseBusters はオープンソースパッケージとして公開されており、GitHub のリポジトリ (<https://github.com/maabuu/posebusters>) から利用することができる。

※ 図 は、 原 著 Buttenschoen, M.; Morris, G. M.; Deane, C. M. PoseBusters: AI-based docking methods fail to generate physically valid poses or generalise to novel sequences. *Chemical Science*, **2024**, 15(9): 3130–3139.

<https://doi.org/10.1039/d3sc04185a> からの転載

原著は Attribution 3.0 Unported (CC BY 3.0)



著者が紹介する CBIJ 掲載論文

◆ Opinion

Enzyme Kinetics Based on the Concept of Flux

別解！定常状態の酵素反応速度論

飯島 洋

日本大学薬学部薬学研究所 上席研究員

ライフサイエンス分野において要求される生命科学の知識量はどんどん増えている。酵素反応速度論も重要な基礎素養の一つであるものの、そういう現実の中、あまり時間を割り当てられないのが現状だと思うが、多くの初等教科書では、定常速度論を昔ながらの生物物理的な表現（具体的には微分速度論式）で説明している。かつての我々の世代には、数式を咀嚼して酵素反応の性質を理解する時間的な余裕があったが、現代の初学者にはそのような余裕はなく、反応速論式を暗記的に把握するだけで精一杯であるように感じていた。

私は酵素の生成物阻害を解除することで酵素活性を高める物質の研究をしてきた。その関係で数年前に、生成物阻害に関する K_i 値を決定する実験をする必要があって、40 年ぶりに酵素反応速度論と向き合うことになった。そして、酵素反応速度論を流束に基づいて考える方が良い場面を多々経験した。そこで、流束による酵素反応速度論と題した Opinion 論文として、*Chem-Bio Informatics Journal* に投稿させていただいた (Vol.24, pp.1-12 (2024))。今回、さらに機会をいただいたので、その内容をご紹介させていただく。

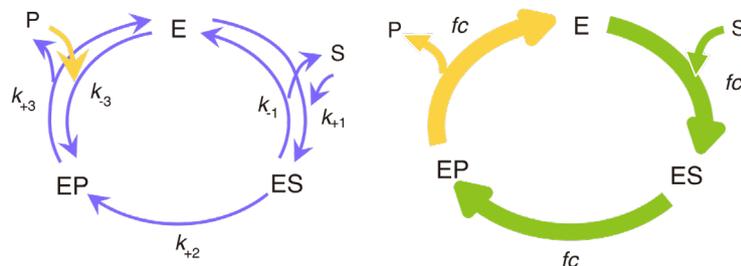


図-1 生成物阻害のある酵素反応

基質 S が酵素 E と結合し、ES 複合体を形成する。この複合体上で酵素により反応が触媒され、S は生成物 P に代謝される。EP 複合体から P が放出されて反応が一回転する。生成物阻害では P に対する酵素の親和性が高いため、 $k_{+3} < k_{-3}$ であるので、EP の解離は遅く、また環境中の P は基質の競合的な阻害剤として働く。

図-1 に生成物阻害の反応モデルを示す。図の左側は従来の速度論の表現、右側は流束での表現である。(i) 酵素反応は基質過剰で反応は前に進むのが前提なので、必ず、時計回りの流量がある。また、(ii) [E], [ES], [EP] が定常状態ということは、どの状態でもその状態に流れ込む量とその状態から出てゆく量は等しい。そして、(iii) S が P になる速さ、つまり反応速度は、この流れの量 (f_c) と同じである。このことが右の図からは初心者でも読み取れるが、左の図ではどうだろうか？

実際に式に直してみると、たとえば EP 状態について従来の方法で書けば、

$$\frac{d}{dt}[EP] = k_{+2}[ES] - k_{+3}[EP] + k_{-3}[E][P] = 0 \text{ である。}$$

これが流束だと、

$$f_{EP \text{ 状態へ流入する量}} = f_{EP \text{ 状態から出てゆく量}}$$

すなわち、

$$k_{+2}[ES] + k_{-3}[E][P] = k_{+3}[EP] \text{ となる。}$$

流束の考え方で式を書き起こしても、当然であるが、全く同じ式を得るから、解けば従来と同じ速度論式を導ける。むしろ流束で考える時は、流入流束の和と流出流束の和が等しいという足し算だけで立式できるので精神的に楽なくらいである。

また、反応速度は f_c と同じであるということは、E → ES の変化、ES → EP の変化、EP → E の変化の中でもっとも流れの細い段階が律速になることも読み取れる。この図は生成物阻害なので、 k_{-3} が大きいので、ここが律速である。同じように、親和性が低い基質の場合は k_{+1} が、反応性が低い基質では k_{+2} が律速になるであろう。このように式がなくでも酵素阻害機構の特徴を定性的に理解するにも流束の考え方は優れていると思うのである。

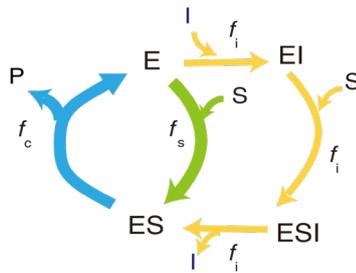


図-2 Non-competitive Inhibition

阻害剤 I が、基質 S の結合ポケットとは別の酵素の部位に結合するというモデルである。EI 複合体だけでなく、ESI 複合体も生じる。このモデルの特徴は、反応サイクルが「E → ES → E+P」ルートと「E → EI → ESI → ES → E+P」ルートの二重になっている点である。もし、後者のルートの方が前者のルートよりも大きな流量を出せるとしたら、I は阻害剤ではなく、活性化あるいは賦活化作用を示すはずである。たとえば、I をカルシウムイオン (Ca^{2+}) と考えてみると、酵素反応の Ca イオンによる制御に相当する。このモデルは正確にはアロステリックモジュレーターによる酵素制御のモデルであり、non-competitive inhibition はその一つの形態であると言える。阻害剤の存在は K_m にも V_{max} にも影響を与える。

図-2 は、教科書にはよく出ている non-competitive inhibition の例である。この機構の速度論式の完全解はとても大きくて長々しい式である。そこで教科書では、いくつかの都合のいい仮定を入れて導ける式、

$$v = \frac{V_{max}[S]}{\left(1 + \frac{[I]}{K_i}\right)(K_m + [S])} \text{ を non-competitive inhibition の式としている。しかし、この機構は決して阻害のモデルで}$$

はなく、アロステリックな酵素反応制御のモデルであることも流束法ならば理解できる。私見だが、酵素反応速度論を数式で教える場合、non-competitive inhibition は初心者には不向きで、その代わりに mixed-inhibition を教えるべきだと思う。詳しくは本論をご覧いただきたい。紹介した流束による方法が教育や研究に役立つと嬉しい。

紹介：飯島 洋 (日本大学薬学部薬学研究所)

2024 年 2 月 13 日公開

Chem-Bio Inform. J. 24 (2024) pp. 1-12.

<https://doi.org/10.1273/cbij.24.1>

CBI 研究機構便り

次世代モダリティ研究所 第 9 回次世代モダリティセミナー ～抗体医薬品の現在～

2024 年 2 月 29 日 (木) ライフサイエンスハブウエスト / オンライン配信

CBI 研究機構 次世代モダリティ研究所 所長

坂田 恒昭 (大阪大学共創機構)



特定非営利活動法人情報計算法学生物学会・CBI 研究機構・次世代モダリティ研究所では、関西医薬品協会及び LINK-J (一般社団法人ライフサイエンス・イノベーション・ネットワーク・ジャパン)、公益財団法人都市活力研究所と共催で、またバイオコミュニティ関西 (BiocK) の協力で、次世代のモダリティについての研究、製造の紹介や相互交流の場を提供することで、産学、産産連携などのオープンイノベーション推進を目指す次世代モダリティセミナーをシリーズで開催している。

2月29日(木)にライフサイエンスハブウエストとオンライン配信のハイブリッド形式で開催した。

今回のセミナーでは東京大学大学院工学系研究科・教授 津本 浩平 氏から「次世代抗体医薬品開発の現状と今後」について、一般財団法人バイオインダストリー協会 運営会議議長 久保庭均 氏から「バイオ産業から見た抗体医薬品製造の現在」について、株式会社イーバック 代表取締役社長 土井 尚人 氏から「ヒト末梢血由来抗体について」それぞれご講演頂いた。また、各講師の講演後、特定非営利活動法人情報計算法学生物学会・CBI 研究機構・次世代モダリティ研究所所長 (大阪大学共創機構 特任教授)・坂田 恒昭 氏を座長としてパネルディスカッションが行われた。

当日の出席者は、大阪会場が 28 社 37 人、オンライン配信登録者数は 526 社 1172 人であった。

-- 記 --

日時：2024 年 2 月 29 日（木）14 時 00 分～16 時 20 分

大阪会場：ライフサイエンスハブウエスト

オンライン会場：ZOOM にてライブ配信

主催：関西医薬品協会、NPO 法人情報計算化学生物学会・CBI 研究機構・次世代モダリティ研究所、LINK-J（一般社団法人ライフサイエンス・イノベーション・ネットワーク・ジャパン）

プログラム：

14 時 00 分～14 時 05 分 「挨拶」

特定非営利活動法人情報計算化学生物学会・CBI 研究機構・次世代モダリティ研究所所長
大阪大学共創機構 特任教授 坂田 恒昭 氏

14 時 05 分～14 時 10 分 「挨拶」

関西医薬品協会
理事長 國枝 卓 氏

14 時 10 分～14 時 40 分

「次世代抗体医薬品開発の現状と今後」

東京大学大学院工学系研究科
教授 津本 浩平 氏

14 時 40 分～15 時 10 分

「バイオ産業から見た抗体医薬品製造の現在」

一般財団法人バイオインダストリー協会
運営会議議長 久保庭 均 氏

15 時 10 分～15 時 40 分

「ヒト末梢血由来抗体について」

株式会社イーベック
代表取締役社長 土井 尚人 氏

15 時 40 分～15 時 45 分 「休憩」

15 時 45 分～16 時 15 分

「パネルディスカッション」

座長：特定非営利活動法人情報計算化学生物学会・CBI 研究機構・
次世代モダリティ研究所所長
大阪大学共創機構 特任教授 坂田 恒昭 氏

パネリスト：講師の先生方

16 時 15 分～16 時 20 分 「閉会の挨拶」

LINK-J（一般社団法人ライフサイエンス・イノベーション・ネットワーク・ジャパン）
事業部プロデューサー 林 幾雄 氏

CBI 研究機構 量子構造生命科学研究所

CBI 研究機構 量子構造生命科学研究所 所長

上村みどり

(中性子産業利用研究会 生物生体材料研究会 主査)

早いもので、本研究所を立ち上げましてより、二年余りがたちました。2023 年度は、中性子利用者推進委員会との共催という形で、二回のオンラインシンポジウムを開催し、Cryo-EM を含む多くの技術の統合的な構造生物学の重要性を、多くの製薬会社の皆さまはじめアカデミア創薬にもかかわっている皆様にご視聴いただくことができました。また、当研究所で開催しております VD の代謝にかかわる CYP 研究会は多くの VD 研究の第一線の先生方に集まっていただくことができました。研究成果につきまして、静岡市で開催されました国際学会である ICCP450 で独自のシンポジウムセッションを持たせていただき、CYP 研究の成果を合成、評価、構造生物学の領域で発表できましたことは、誠によい経験となりました。この成果についても、近々に論文として正式に発表できる予定となっております。

また、設立間もない機関であるにもかかわらず CBI 研究機構は、本年一月に、文科省から科研費申請の可能な研究機関としての認可を正式にいただきましたことは、今後の研究への公的資金調達にむけて大きな一歩となりました。今後は、研究所の設立より開催してまいりました CYP 研究会から発展した形で、VD の様々な疾患領域への適応を進めてまいります。もちろん、どの適応にも CYP も含めて考慮せねばなりませんし、VDR を介しましたジェノミックな効果のみならず、ノンジェノミックな作用機序についても、考えていく必要があります。三方を満足する形で着々と研究成果を積み上げていきたいと考えております。我々の成果をもとにしまして、公的資金獲得へも進んでいく所存であります。

我々の研究所として研究および一般への普及活動を理解いただいております法人会員として本年度から製薬会社として初めての帝人ファーマ株式会社様が参加されました。これまで、ご協力いただいております、Biortus Biosciences Co. Ltd. 社、Thermo Fisher Scientific 様、桂ケミカル株式会社様に加えて、法人会員も 4 社となりました。今後は、研究所の研究との強いシナジーを生み出していきたいと思っております。加えまして、研究所設立当時より研究をサポートいただいております小柳財団についても、この場を持ちまして深く感謝いたしております。小柳財団の助成金の用途につきましては、主に老化研究を対象にし、創薬基盤技術プラットフォームネットワークとの確立をめざしております。CYP 研究会のようなアカデミアとのバーチャル研究所のような塊をいくつか作っていただけたらと考えております。引き続き我々の研究所へのご理解とご支援を賜りますようよろしくお願い申し上げます。

2023 年度の活動を総括し、2024 年 3 月末に第二号のニュースレターを発行いたしましたので、詳細はこちらをご覧ください。

<https://qslsl.com/document/newsletter02.pdf>





CBI 若手の会コラム (第 11 回) シリーズ企画「若手の会キャリア (第 8 回)」

「私のキャリアパス紹介」 ～長い長い回り道～

中野 美紀

(神戸大学大学教育推進機構教養教育院)

この 4 月、神戸大学に助教として着任しました中野と申します。本コラムの執筆を依頼され、参考にとバックナンバーのコラムを何本か拝読させて頂きました。皆様の輝かしい経歴の中で、私の寄り道だけの経歴を語らせていただくのは大変おこがましいのですが、輝かしくない経歴も誰かの励みになるかと思いい、執筆をお引き受けいたしました。

まずは、非常に簡単に私の経歴を述べさせていただきます。

【学歴】

1991	神戸大学大学院理学研究科 物理学科専攻 修士課程修了
2007	神戸大学大学院 人間発達環境学研究科 後期博士課程入学
2010	神戸大学大学院 人間発達環境学研究科 後期博士課程修了、博士（理学）取得

【職歴】（一部端折ってます）

1991-1993	住友電気工業株式会社 伊丹研究所 研究員
1993-2012	非常勤講師（神戸総合医療専門学校、常盤短期大学、神戸大学等）
2010-2012	神戸大学大学院人間発達環境学研究科 研究員
2012-2015	甲南大学先端生命工学研究科 技術補佐員・技術員
2015-2024	理化学研究所 計算科学研究機構 特別研究員・研究員
2024- 現在	神戸大学大学教育推進機構教養教育院 助教

自分でも改めて驚いたのですが、修士を取得してから後期博士課程の門を叩くまでに、実に 16 年もかかっていました。この間、専門学校や大学で非常勤講師としてさまよいながら、二人の子供の子育てをのんびりと楽しんでいました。学位取得を目指して再び神戸大学に入学したのは、長男が小学校 6 年生、次男が小学校 2 年生の時です。この年で学位取得を目指した理由はいくつかありますが、最初に就職した会社を簡単に辞めてしまった敗北感をずっとひきずっていたことが一番大きかったと思います。職場はとてもホワイトだったのですが、当時の私は研究者として「自分の賢くなさに耐え続ける」ことができず、勝手に自分でダメ出しをして退場してしまいました。16 年の間に得た経験と年齢を経て、少しずつダメな自分を認める自信がついてきて、途中退場から復帰したいと思いました。そのさい半端な目標では意味がないと思いい、学位取得を目標に設定しました。

そのためには、まず受け入れてくれる先生を探さなければなりません。学費が安く自宅から通える大学となると、選択肢は神戸大学しかありませんでした。次に分野の選択です。修士課程の時は素粒子実験の研究室に所属し、加速器実験で用いられる鉛ガラスカウンターの特性を宇宙線ミュオンを用いた実験とシミュレーションで解析していました。子育てをしながらの実験はどうも無理と考え、分野をシミュレー

ションに絞って受け入れてくれそうな研究室を探し、田中成典先生にたどり着きました。田中研への最初の訪問は、ほぼ飛び込み営業でしたが、こちらが拍子抜けするほどすんなりと受け入れていただきました。あの時、なんの躊躇もなく後期博士課程の受験を勧めてくださった田中先生には心から感謝しています。若い学生達と一緒に勉強や研究をする毎日は想像以上に楽しく、大学の資源を最大限に活用し楽しませていただきました。

後期博士課程では、分子動力学計算を用いて、神経変性病の原因となるポリグルタミン蛋白質の特性解明に取り組みました。生命分野は未知の領域でしたが、長らく医療系の専門学校で非常勤講師をする中でそれなりの知識はあったこと、対象が素粒子から生体分子に変わったものの物理的な視点で対象にアプローチするという研究手法に違和感がなかったこと、16年のブランクがあり基本方程式も異なるもののシミュレーションの手法自体にもなじみがあったことから、比較的すんなりと新しい分野に取り組みたいと思っています。とはいえ、若いころから頼りなかった記憶力はさらに低下していたので、自宅トイレにアミノ酸やコドンの一覧表を貼って勉強に取り組んでいました。

先に書きました通り、学位取得をやり遂げることで自分が目的だったので、その後、研究者を職業にすることは考えていませんでした。ところが運よく、私が学位取得時に、創設されたばかりの神戸大学の女性研究員育成事業に研究員として選ばれ、そのまま神戸大学に研究員として残ることができました。その後、たまたま「計算ができる人」を探していた甲南大学先端生命工学研究所 (FIBER) に技術補佐員として雇われ、さらに理研の研究員となることができました。

本当に運がよかったと思います。何より人との出会いに恵まれました。学位取得でお世話になった田中先生・蛭名先生との出会いはもちろんですが、修士時代、会社員時代、今日に至るまで、これまで出会った全ての出会いが、私のキャリアを後押ししてくれました。後期博士課程の入学試験を受けることにした、と（相談ではなく）報告した私を、「あ、そう」と理解してくれた夫にもとても感謝しています。子供たちが大きな病気や障害がなく健康に育ってくれたことも幸運でした。何よりも、激震地区（震度7）で遭遇した阪神大震災を生き延びたことも幸運でした。生きてるだけで丸儲けです。

仕事と子育ての両立をどうしていたのですか、と問われることが時々あります。先に書いた通り、後期博士課程に入学した時は子供たちは小学校に上がっていました。それまではずっと非常勤講師だったので、子供たちの乳幼児期は実はそれほど忙しくありませんでした。仕事と子育てとの両立に悩む若い方には参考にならなくて申し訳ありません。

ただ、私にとって子育ては予想をはるかに超えて楽しく面白いものでした。当時は生活できる収入があれば、それ以上はおまけだと自分に言い聞かせていました。まともに働いていない自分への言い訳だったとも思いますが、今でもその考えは変わっていません。時間に余裕があったおかげで存分に子育てを楽しむことができましたし、求められる以上に非常勤講師の仕事にも力を入れることができました。その期間の蓄積が今日のキャリアにつながっているので、トータルではプラスだったと思っています。

子育て期間の出会いの一つに実験教室活動があります。ちょうど米村傳次郎さんがテレビで活躍し始めたころだと思います。身近な道具を使って自然を直接観察する。実験教室の活動を通して、どのような手段を使って、どのように自然を観察するのか、科学の基本的な手続きを始めて学んだ気がします。科学館の実験教室や、やはりちょうどそのころ始まった科学の祭典なども、子供をあちこち連れまわして楽しみました。子供がいないと大人だけで参加できるイベントは少なかったもので、付き合ってくれた子供たちには感謝しています。この活動を通して、もう一度科学と向き合う覚悟ができたと思っています。



この春、これまでさんざんお世話になった神戸大学で、大学初年度の物理学実験のサポートをする仕事に就くことになりました。結局ここに戻るのかと、とても感慨深いです。自分が学生の時、ただひたすら振り子の周期を測る実験にどんな意味があるのか、わからないことだらけでした。答えはいくつもあると思いますが、学生達がそれぞれ答えを見つけ、実験を楽しめるよう手助けしていきたいと思っています。

長い長い回り道でしたが、ここに至るまで、私にとっては全ての寄り道が大事でした。回り道人生を自慢する気もお勧めする気も到底ありません。特に若い人には、研究者に限らず自分になりたい者に一直線に向かってほしいと心から思っています。でも人生、必ずしも洋々たる広い道が続いているわけではないので、途中で寄り道したり、一休みしたりすることがあってもいいのかなと思います。16年のブランクは(それなりに)取り戻せますし、寄り道で得たすべてが宝物です。そしてもう一つ、回り道しても、結局はになりたい者にしかなれないのではないかと考えています。

自分の人生の幸運に改めて感謝しています。私の回り道が、誰かの励ましになれば幸いです。



CBI 若手の会コラム担当通信

今回は神戸大学の中野美紀先生に「私のキャリアパス～長い長い回り道～」のタイトルで、ご自身の歩みについてご寄稿して頂きました。中野さんは今年度より、神戸大学で助教として赴任されました。修士号取得から長い時間をおいてから博士号を取得され、それまでの様々なご経験を集約して生かしてこられた中野先生のご経歴は、多様なキャリアの1つとして若手研究者のみなさまが興味を持たれることと思います。

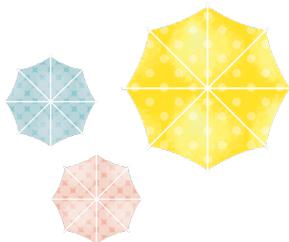
読者の皆さまにおかれましては、是非新しい企画や感想などお寄せ下さい。また、一緒に企画して下さる仲間も募集中です (URL: <https://wakate.cbi-society.info/wakate/contact/>)。

これからも読者のみなさまのご協力頂きながら、楽しく役に立つ企画を目指して参ります。



若手の会コラム担当

- | | |
|-------|----------------|
| 熊澤 啓子 | (帝人ファーマ株式会社) |
| 渡邊 博文 | (株式会社ウィズメーティス) |
| 高橋 一敏 | (味の株式会社) |
| 渡邊 怜子 | (大阪大学) |
| 朴 鐘旭 | (医薬基盤健康栄養研究所) |



講演会 報告・予告

第 453 回 CBI 学会 講演会

「中分子創薬を革新する計算科学、情報科学の最前線」

日時：2024 年 2 月 26 日（月）13:00 - 16:40

会場：オンライン配信（Zoom ウェビナー使用）

世話人：天野 靖士（アステラス製薬株式会社）、佐藤 秀行（株式会社 Preferred Networks）、
門 祐示（Meiji Seika ファルマ株式会社）、中村 信二（武田薬品工業株式会社）、増田 友秀（東レ株式会社）、
谷村 直樹（みずほリサーチ & テクノロジー株式会社）

プログラム：

- (1) 13:00 - 13:05 開会挨拶
- (2) 13:05 - 13:55 「核酸医薬研究を加速する情報技術の開発と応用」
浜田 道昭（早稲田大学）
- (3) 13:55 - 14:45 「中分子創薬を革新する分子シミュレーション手法の開発」
原田 隆平（筑波大学）
- (4) 14:55 - 15:45 「アンチセンス核酸の安全性向上に向けた化学修飾設計」
正木 慶昭（東京工業大学）
- (5) 15:45 - 16:35 「次世代ペプチド創薬プラットフォーム：Biodrug Design Accelerator
～プロセス可視化とデータの一元管理によるデータ駆動型創薬の推進～」
島田 裕三、北島 正人（富士通株式会社）
- (6) 16:35 - 16:40 閉会挨拶

開催報告：

2024 年 2 月 26 日（月）にオンライン開催した第 453 回 CBI 学会講演会では、「中分子創薬を革新する計算科学、情報科学の最前線」と題し、今後、医薬品モダリティの一翼を担っていくことが期待される中分子薬に焦点をあて、国内の大学および企業から、特に核酸医薬やペプチド医薬に関連した研究に携わっている先生方をお招きして、最新の研究成果や、創薬研究を加速する *in silico* 技術、プラットフォームの詳細をご紹介いただいた。

初めに、早稲田大学の浜田道昭先生から、AI を活用した RNA アプタマー設計に関するご講演をいただいた。実験データ HT-SELEX から得られる配列モチーフに基づく RNA アプタマーの確率的生成モデル RaptGen、機能性 RNA 生成モデル RfamGen を中心にご紹介いただいた。また、抗 SARS-CoV2 アプタマー、抗 Dengue ウイルスアプタマー創製での実証研究の成果をお示しいただいた。

次に、筑波大学の原田隆平先生から、通常の分子動力学（MD）計算の時間スケールでは取扱いが困難なレアイベントに対する効率的なサンプリング法である PaCS-MD/OFLOOD についてご講演いただいた。独立に多数の短時間 MD 計算を繰り返す PaCS-MD を用いた標的タンパク質への化合物結合過程やタンパク質 - 核酸複合体モデリング、また OFLOOD 併用によるペプチドの膜透過過程等の具体的な計算事例について詳説いただいた。

東京工業大学の正木慶昭先生からは、RNaseH 依存型アンチセンス核酸の安全性向上に向けたアプローチについてご講演頂いた。アンチセンス核酸で問題になる毒性と RNaseH の関連性、オフターゲット効果の問題、相補性の評価方法等についてご紹介いただいた。さらに、RNaseH の核酸配列の認識制御を目的に糖部分のコンホメーションを規定した新規核酸モノマーユニットのデザインとその機能評価に関する研究成果についてもお示しいただいた。

最後に、富士通株式会社から島田裕三先生・北島正人先生に、ペプチド創薬をサポートするプラットフォームである Biodrug Design Accelerator (BDA) と NGS-AI 解析での活用をご紹介いただいた。BDA に関しては、ペプチド創薬の DMTA サイクルでの課題解決に向けた機能について、NGS-AI 解析では、XAI 技術である Wide Learning を用いたヒットペプチド選択手法の提案とユースケースについて詳説いただいた。

当日は 200 名を超える方がオンラインで参加し、活発にご質疑をいただき、大変盛況なうちに終了した。ご講演いただいた講師の先生方、ご参加いただいた皆様、ご支援いただいた関係者の皆様に、この場を借りて深く感謝申し上げます。

(世話人一同)



浜田 道昭 先生



原田 隆平 先生



正木 慶昭 先生

第 454 回 CBI 学会 講演会

「ナノ医薬品がもたらす創薬イノベーションと将来展望」

日時： 2024 年 3 月 8 日 (金) 13:00 - 18:00

場所： オンライン配信 (Zoom ウェビナー使用)

世話人： 佐藤 太郎 (杏林製薬株式会社)、大槻 幸恵 (大鵬薬品工業株式会社)、大原 康徳 (日本たばこ産業株式会社)、
奥田 歩 (興和株式会社)、狩野 敦 (株式会社モルシス)、高橋 瑞稀 (第一三共 RD ノバーレ株式会社)、
村崎 広太 (田辺三菱製薬株式会社)

プログラム

- (1) 13:00 - 13:10 はじめに
- (2) 13:10 - 13:45 「RNA/ 核酸創薬を加速する環境応答性脂質様材料 ssPalm の開発」
秋田 英万 (東北大学)
- (3) 13:45 - 14:20 「FMO 法を活用した DDS 製剤設計」
福澤 薫 (大阪大学)
- (4) 14:20 - 14:55 「脂質ナノ粒子のエンドソーム脱出の分子機構：分子シミュレーションによるアプローチ」
篠田 渉 (岡山大学)
- (5) 15:10 - 15:45 「高分子ミセルのコア - シェル設計に基づくバイオ医薬品送達システムの開発」
西山 伸宏 (東京工業大学)
- (6) 15:45 - 16:20 「生体内バリアを突破する核酸ナノ医薬の創成」
宮田 完二郎 (東京大学)
- (7) 16:20 - 16:55 「ナノ医薬品の品質安全性確保に向けたレギュラトリーサイエンス」
加藤 くみ子 (北里大学)
- (8) 17:10 - 17:50 パネルディスカッション
- (9) 17:50 - 18:00 おわりに

開催報告：

2024 年 3 月 8 日(金)にオンライン開催した第 454 回 CBI 学会講演会では、「ナノ医薬品がもたらす創薬イノベーションと将来展望」と題し、第一線でご活躍されている先生方をお招きしご講演いただきました。

秋田英万先生（東北大学）からは、核酸や RNA 分子を基盤とした薬剤で利用されている脂質ナノ粒子（Lipid Nano Particle: LNP）についてご講演いただきました。LNP を基礎からご説明いただいた後、ジスルフィド結合を有する環境応答性脂質様材料である ssPalm の開発について、設計デザインや免疫制御技術など、最新の研究結果を解説いただきました。また、Ready-to-Use 製剤についてもご紹介いただきました。

福澤薫先生（大阪大学）からは、FMO 法を活用した DDS 製剤設計についてご講演頂きました。リボソームや合成脂質粒子、さらには COVID-19 ワクチンなどの例について、LNP における安定構造と脂質分布、核酸との相互作用の可視化・解析について、pH などの周辺環境の影響等も交えて最新の研究動向についてご説明頂きました。

篠田渉先生（岡山大学）からは、先生が開発された定量的素子化モデルである SPICA 力場を用いた LNP とエンドソーム膜の膜融合に伴う DNA の放出過程のシミュレーションについてご講演いただきました。シミュレーションにより膜融合の過程で脂質分子のソーティングが観測されるなど、エンドソーム脱出過程の詳細が明らかになりました。

西山伸宏先生（東京工業大学）からは、高分子ミセルの新規シェル、コア設計開発についてご講演頂きました。シェル設計では標的細胞に高い集積性を有する pH 応答性ベタインポリマー開発について、コア設計ではタンパク質を内包する高分子ミセル開発についてご紹介頂きました。バイオ医薬品の応用開発についてもご紹介頂きました。

宮田完二郎先生（東京大学）からは、核酸ナノ医薬の創成についてご講演いただきました。難治がんや脳疾患を標的とする最小スケールの核酸ナノ医薬「ユニットポリイオンコンプレックス (uPIC)」や脳内に移行可能なリガンド搭載ナノ医薬について、ターゲットとなる腫瘍への集積性を視覚的に示す動画データなどを用いて最新の研究成果が紹介されました。

加藤くみ子先生（北里大学）からは、ナノ医薬品のレギュラトリーサイエンスについてご講演頂きました。ナノ医薬品の品質特性評価法の開発研究と標準化研究の取り組みと、リフレクションペーパー（先端分野でガイドライン作成の際に参考にされるドキュメント）とガイドラインについてご紹介されました。ナノ医薬品の開発環境整備と安全性の確保には、開発段階から科学的な対話と知識の共有が重要であり、国際調和にもとづいて評価基準が作成されていることをご説明頂きました。

本講演は、273 名の方にご登録いただき、講演会は大盛況のうちに終了となりました。ご講演いただいた先生方、会の開催にご助力いただいた関係者の皆様にこの場を借りて御礼申し上げます。

(世話人一同)



秋田 英万 先生



福澤 薫 先生



篠田 渉 先生



西山 伸宏 先生



宮田 完二郎 先生

第 455 回 CBI 学会 講演会

「創薬における構造生成 AI の貢献と活用事例」

日時：2024 年 5 月 15 日（水）13:30 - 17:00

会場：オンライン配信（Zoom ウェビナー使用）

世話人：江崎 剛史（滋賀大学）、志水 隆一（都市活力研究所）、水口 賢司（大阪大学）

主催：CBI 学会関西支部

共催：NPO 法人バイオグリッドセンター関西

プログラム：

- (1) 13:30 - 13:35 世話人あいさつ
- (2) 13:35 - 14:15 「グラフオートエンコーダとモンテカルロ木探索を用いた新規化合物の生成」
岩田 浩明（鳥取大学）
- (3) 14:15 - 14:55 「構造生成 AI とドラッグデザインへの応用」～ヒット化合物からの多目的最適化～
米澤 朋起（慶應義塾大学）
- (4) 15:05 - 15:45 「SMILES 言語モデルを用いた仮想化合物空間の効率的な探索」
中田 柊也（神戸大学）
- (5) 15:45 - 16:25 「Transformer GAN を用いた化学特性の最適化を目指した分子生成」
李 晨（名古屋大学）
- (6) 16:35 - 17:00 総合討論

開催報告：

ChatGPT や Stable Diffusion がさまざまな分野で注目を浴びており、上手い活用方法に対して関心が高まっています。創薬の分野においても例外ではなく、ライブラリの拡張や新規化合物の提案など、生成 AI によって推進が期待される課題が多くあります。本講演会では、生成 AI を活用してご研究されている先生方に、生成 AI を使うことで出来ること、そして実際に使ってみて分かった課題など、実務的な観点から御講演いただき、関心領域への応用に向けて広く議論を行いました。

鳥取大学の岩田先生からは、物理化学的特性を学習するグラフオートエンコーダと、分子を生成するモンテカルロ木探索を組み合わせた新規分子生成手法を紹介いただきました。提案手法により、従来の手法では十分に探索されていなかった化合物空間の新規分子を効率的に設計することが可能となりました。

慶應義塾大学の米澤先生からは、構造生成 AI が上市薬、臨床薬の構造を発生させられるか検討した研究の報告をいただきました。構造発生の際は、溶解度、膜透過性等の予測モデルに加え、ドッキングや 3D 重ね合わせによる主活性評価をリワードとして用いて多目的最適化による目的の構造発生を目指しました。



岩田 浩明 先生



米澤 朋起 先生



中田 柊也 先生



李 晨 先生

神戸大学の中田先生からは、超巨大仮想化合物空間を効率的に探索するための、SMILES 言語モデルを用いた生成的アプローチについて紹介いただきました。また、タンパク質立体構造予測や自然言語処理分野における生成 AI との関連についても講演いただきました。

名古屋大学の李先生からは、生成型敵対ネットワーク (GAN) にトランスフォーマーを適用した新たな手法、TransORGAN、TenGAN、SpotGAN を紹介いただきました。これらのモデルにより、SMILES 文字列から化学特性を最適化しながらの分子生成が可能になりました。

最後には、事前に用意したアンケートに寄せられた聴講者からの質問に答えていただく、総合討論を行いました。多くの質問が寄せられ、全てを議論することができなかったことは残念でしたが、単なる手法の紹介にとどまることなく、生成 AI の特徴や課題、そして今後に向けた期待など、広く議論を行うことができました。

事前登録では 472 名、当日は同時参加で 300 名以上の方々にご参加いただき、大盛況のうちに終了いたしました。ご講演いただいた講師の先生方、ご参加いただいた皆様、そしてご支援いただいた全ての関係者の皆様に、この場を借りて深く御礼申し上げます。

(世話人一同)



今後の講演会 予定

詳細や申込み方法は CBI 学会ホームページ：講演会のページをご参照ください

https://cbi-society.org/home/meeting_seminar.html

第 457 回 CBI 学会講演会

「Predictive ADME 最前線」

日程：2024 年 6 月 18 日 (金) 10:00 – 17:15

場所：オンライン配信 (Zoom ウェビナー使用)

世話人：杉山 雄一 (城西国際大学イノベーションベース)、前田 和哉 (北里大学薬学部)

委員会開催報告

創薬研究会運営委員会

第 64 回創薬研究会運営委員会

日時：2024 年 5 月 9 日 (木) 10:00 - 12:00

場所：Zoom ミーティングによる遠隔会議

執行部会

第 101 回執行部会

日時：2024 年 3 月 22 日 (火) 18:00 - 19:15

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

第 102 回執行部会

日時：2024 年 4 月 23 日 (火) 18:00 - 19:00

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

第 103 回執行部会

日時：2024 年 5 月 21 日 (火) 18:00 - 19:20

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

CBI ジャーナル編集委員会

第 7 回分野長会議

日時：2023 年 12 月 14 日 (月) 9:00 - 11:00

場所：Zoom ミーティングによる遠隔会議

第 8 回分野長会議

日時：2024 年 5 月 22 日 (水) 10:00 - 12:00

場所：Zoom ミーティングによる遠隔会議

CBI 学会誌編集委員会

2024 年第 1 回編集委員会

日時：2024 年 1 月 26 日 (金) 11:00 - 12:00
場所：Zoom ミーティングによる遠隔会議

2024 年第 2 回編集委員会

日時：2024 年 4 月 25 日 (木) 16:00 - 17:00
場所：Zoom ミーティングによる遠隔会議

CBI 研究機構

第 36 回運営会議

日時：2024 年 3 月 18 日 (月) 8:00 - 8:50
場所：Zoom ミーティングによる遠隔会議

第 37 回運営会議

日時：2024 年 4 月 23 日 (火) 13:00 - 14:00
場所：Zoom ミーティングによる遠隔会議

第 38 回運営会議

日時：2024 年 5 月 22 日 (水) 13:00 - 14:00
場所：Zoom ミーティングによる遠隔会議

2024 年大会実行委員会

第 3 回 2024 年大会実行委員会

日時：2024 年 3 月 19 日 (火) 15:00 - 16:00
場所：Zoom ミーティングによる遠隔会議

第 4 回 2024 年大会実行委員会

日時：2024 年 4 月 12 日 (金) 14:00 - 15:00
場所：Zoom ミーティングによる遠隔会議

第 5 回 2024 年大会実行委員会

日時：2024 年 5 月 17 日 (金) 14:00 - 15:00
場所：Zoom ミーティングによる遠隔会議

2024 年大会プログラム委員会

第 3 回 2024 年大会プログラム委員会

日時：2024 年 3 月 19 日 (火) 16:00 - 17:00

場所：Zoom ミーティングによる遠隔会議

第 4 回 2024 年大会プログラム委員会

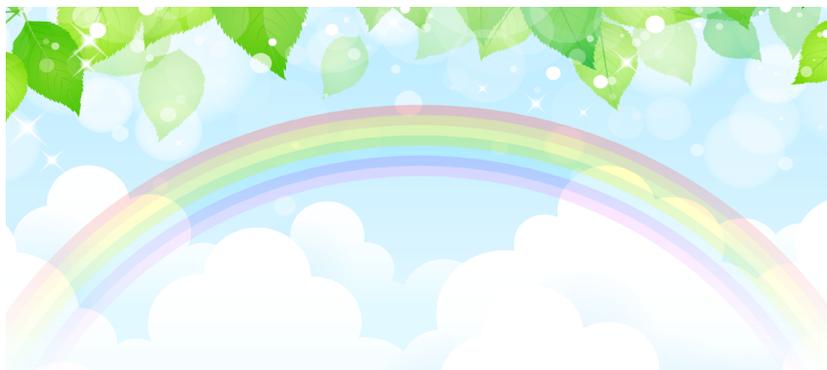
日時：2024 年 4 月 12 日 (水) 15:00 - 16:00

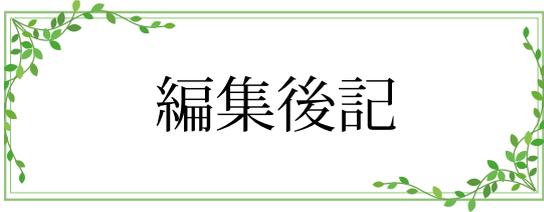
場所：Zoom ミーティングによる遠隔会議

第 5 回 2024 年大会プログラム委員会

日時：2024 年 5 月 17 日 (金) 15:00 - 16:00

場所：Zoom ミーティングによる遠隔会議





編集後記

毎年この時期になると製薬企業の決算が公表されたり、昨年の売り上げランキングが発表されたりする一方、多くの機関で新年度が始まり、異動や組織変更があったかもしれません。将来について不安に感じておられる方々もいらっしゃるかもしれませんが、一方で昇給、昇格に喜ぶ姿もあるでしょう。

少し落ち着いたところで今後のご自身のキャリアについて真剣に考えてみてはいかがでしょうか？目の前の仕事をこなすだけではあっという間に時は流れてしまいます。

CBI 若手の会のコラム「若手の会キャリア」は、皆さんの周りにおられる方々がどのような考えでキャリアを形成されてきたか、オープンに語っていただく大変貴重なシリーズです。今号においても神戸大学の中野先生から大変興味深いお話をいただきました。皆様のご参考になれば幸いです。(Y. T.)

CBI 学会誌 第 12 卷 第 2 号

2024 年 6 月 1 日発刊

CBI 学会誌編集委員会：

編集委員長 水間 俊 (帝京平成大学薬学部)

副編集委員長 高岡 雄司 (シュレーディングー株式会社)

編集委員 江崎 剛史 (滋賀大学)

熊澤 啓子 (帝人ファーマ株式会社)

高橋 一敏 (味の素株式会社)

朴 鐘旭 (株式会社明治/医薬基盤・健康・栄養研究所)

渡邊 博文 (株式会社ウイズメーティス)

渡邊 怜子 (大阪大学蛋白質研究所)

制作：小澤 陽子、塩塚 真理、牛尾 律子、岸 早絵、高澤 恵、小宮山 直美、藤田 真澄

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。

