

第231回CBI学会研究講演会

「生体高分子シミュレーション：DNA - タンパク質の分子認識メカニズムと水の役割」報告

東芝研究開発センター 田中成典

今回の講演会は「生体高分子シミュレーション：DNA - タンパク質の分子認識メカニズムと水の役割」というテーマで2003年5月21日に日本化学会化学会館で行われた(世話人は富士総合研究所の福澤薫博士と報告者)。

CBI学会では毎年この時期、分子シミュレーションに関する講演会を開催しており、今回は特に、転写制御の問題に焦点を当てた構成となった。CBI学会では従来より、様々な分野の専門家の技術を結集して核内受容体と疾病メカニズムの関係を探るプロジェクトを提唱しているが、分子計算の分野においても近年、分子動力学あるいは分子軌道法の進展によって核内受容体とリガンド分子の結合に関する第一原理的な解析などが可能となりつつある。さらに一歩進んで、核内受容体とDNAとの相互作用が分子レベルから議論できるようになれば、遺伝子の転写に関係した医学・薬学・環境問題等における重要な知見が分子計算を通して得られる可能性がある。事実、フラグメント分子軌道法に代表される計算プログラムの進歩やBlue Geneやグリッドコンピューティングに代表されるハード面の進展によって、蛋白質 - DNA複合体における特異的分子認識メカニズムの解明なども可能な状況となってきた。

今回の講演会では、転写制御に関わる蛋白質 - DNA複合体の分子計算ならびにそこで重要な役割を演じる水分子や水素結合のシミュレーションに携わっていらっしゃる内外の3名の講師をお招きして、この問題の現状と将来の展望をレビューしていただくことにした。講演では、まず、九州工業大学の皿井明倫教授から「転写因子のQSAR解析とシミュレーション」と題して、転写因子のターゲット予測に関する、帰納的(経験的)ならびに演繹的(非経験的)アプローチのお話を伺った。前者は、

蛋白質とDNAの複合体の構造データを用いて統計ポテンシャルを導出し、定量的構造活性相関(QSAR)の解析を行うものであり、後者は、ドッキングシミュレーション、モンテカルロ、自由エネルギー摂動計算など、原子分子レベルのミクロな解析を行うものである。次いで、広島大学理学研究科の相田美砂子教授には「Hydrogen Bonding Interactions in Water Clusters and Biological Systems」という題で、水溶液中の溶質の水和構造、水分子クラスター、さらには生体高分子間の特異的相互作用における水素結合のパターンならびにその重要性について、理論化学の基礎的立場からのご講演をいただいた。そして最後に、スウェーデン・カロリンスカ研究所のLennart Nilsson教授からは、「Molecular Dynamics of Proteins and Nucleic Acids」という演題で、エストロゲンレセプターやグルココルチコイドレセプターなどの核内受容体とDNAの複合体に対する分子動力学シミュレーションの実際例が紹介され、アミノ酸や塩基置換の影響や水分子の役割などが議論された。以上3つのご講演により、転写系における蛋白質とDNAの特異的分子認識機構の解明に向けての分子シミュレーション

の現状と課題が明確にされ、講演後の自由討議の時間においても、薬剤や毒物のスクリーニングや疾病のモデリング等に対して今後分子計算の果たすべき役割に関して、参加者と講演者の間で活発な議論が展開された。



Lennart Nilsson 講師

目次

第231回CBI研究講演会報告	田中成典	1
CBI学会の第6分野「疾患メカニズムと制御モデル」研究の現状	神沼二眞	2
CBI学会研究講演会 予告		4
年次大会事務局からのお知らせ		8
事務局からのお知らせ		8



皿井明倫講師



相田美砂子講師

### 参考書

- 「生体系のコンピュータ・シミュレーション」(岡崎進・岡本祐幸編、化学同人、2002)
- 「新・転写制御のメカニズム」(田村隆明、羊土社、2000)
- 「転写のメカニズムと疾患」(田村隆明・村松正實編、羊土社、1997)
- 「ステロイドホルモン」(武森重樹、共立出版、1998)
- Conformational States of the Glucocorticoid Receptor DNABinding Domain FromMolecular Dynamics Simulations, Johan Bredenberg and Lennart Nilsson, PROTEINS: Structure, Function, and Genetics 49:24?36 (2002)

## CBI 学会の第 6 分野「疾患メカニズムと制御モデル」研究の現状

神沼二眞

### 医学と IT

現在、医療とその基礎になる医学がともに IT とゲノム革命の大波に呑み込まれ、革新 (Innovation) の必要に迫られている。医学が最初に IT すなわちデジタル技術の影響を受けたのは、画像解析の分野である。デジタル技術は、医学や医療分野における撮像、画像の記録、画像処理、画像解析、画像伝送などの技術に革命をもたらした。これは 1960 年代のことである。次のインパクトは医師の経験知識を整理して、コンピュータに入れて、診断や治療の助言をさせるシステムの研究である。1970 年代の初めから盛んに研究されるようになったこうしたシステムは、コンサルテーションシステムあるいはエキスパートシステムと呼ばれたが、その後この方法論は人工知能、知識工学などと呼ばれ、医学の分野よりむしろコンピュータの研究者達に関心をもたれ、1980 年代初めには、いわゆる第 5 世代コンピュータ計画とあいまって情報学の分野でブームになった。

一方で生体をシステムと見なして記述して、Analysis by Synthesis の精神で、解析し理解や予測に役立てようという試みも 1960 年代から広く行われてきた。こうした研究は、生体システム論、生体工学などとも呼ばれ、我が国では医用電子 (Medical Electronics, ME) の一部として研究されてきた。この思想は、現在のシステムバイオロジーにつながるものである。この他に生物の優れた構造や機能を工学的に研究して役立てるという研究も行われてきた。これは Bioinics と呼ばれた。この思想は、先頃なくなられた松本元博士 (理研脳科学総合研究センター) が提唱したいわゆる脳型コンピュータの開発に受け継がれている。

ゲノム革命の先駆となったのは、組換え DNA の技術から始まった遺伝子工学のインパクトである。その最初の影響は、がん遺伝子の発見による疾患としてのがんの統一的な病像の確立である。それは 1980 年ごろのこと

である。それまで臓器別に語られていたがんは、この時期を境に、細胞内の遺伝子の働きとその乱れという共通のモデルで語られ、研究されるようになった。同じ DNA の配列決定技術の進歩により、細胞内の信号伝達を担うキナーゼが多数発見されるようになり、1980 年後半にはその重要性が急速にクローズアップされるようになった。

奇しくもと言うべきか、本格的なゲノム革命の引き金となったヒトゲノム解読計画がはじまった 1990 年代の初めは、インターネットが民間に開放され、WWW 技術が開発された時期でもある。ゲノム解読は、IT のネットワークと強力な演算能力に支えられて急速に進展した。ゲノム解読の国際チームにとって、インターネットによる連係は必須の研究基盤であったし、G. Venter のショットガン法は強力な演算サーバー群に支えられていた。

ヒトゲノム解読計画の完了が宣言された 2000 年代においては、病気を理解し、それをうまく制御するために基盤となる疾患モデルの研究は、従来の研究の蓄積に加えて、ゲノム解読とポストゲノム研究の成果、現在のインターネットと次世代のインターネットの成果、コンピュータの強力な演算機能という 3 つの要素を考慮に入れなければならなくなったとすることができる。このような認識のもとに CBI 学会では、関心領域として新たに第 6 分野を設定した。その背景には、上記のような理由で、新しい疾患モデルを研究する時代がやってきたと考えたからである。

### 新しいアプローチによるモデルづくり

ゲノム研究の進展は、遺伝子の発現、タンパク質、タンパク質の相互作用、生体の応答などをゲノム・ワイドなスケールで網羅的に同時計測、解析する道を開いた。ここにおいて、細胞の中の遺伝子制御、合成代謝、信号伝達などの経路 (Pathway) やネットワークに関する知

識を網羅的記述し、記録するところみが盛んになった。代表的な学術誌Science やNatureが専用のデータベース誌を刊行するまでになっている。さらにそうした知識を従来の生理学的なモデルに結びつける方法論に関心が集まってきた。

すでに米国では、こうしたPathway/Network (Signal PathwayとGenetic Network) をベースに疾患を記述するモデルづくりを売りものにするベンチャー企業が多数設立されている。もちろん非営利機関もある。これらのグループは肥満、喘息(Entelos)、循環器系疾患(Physiome Science Inc.)、がん(Gene Network Sciences Inc.)というように、それぞれ得意とする疾病分野をもっている。例えば、Systems Biologyを売り物にするISGのHoodsは、免疫疾患である。また、CWRUのJoseph Nadeauらは循環器系である。さらに最近、National Institute of General Medical Sciences (NIGMS)が、NIGMS InitiativeとしてComplex Biological Systems Initiativeという計画を打ち上げ、この分野の研究を支援し始めた。(NIGMSのホームページ参照)やがてより多くの臨床医学とバイオインフォマティクスの研究者がこの分野に参入してくるであろう。

我が国でもPathway、Network、Systems Biologyへの関心がようやく高くなってきた。とくにこれまでのBioinformaticsは、専ら塩基配列を扱うGenomic Computingが中心だったが、その対象を広げてPathway/Networkを疾病の記述に結びつけようとする試みが始まっている。また臨床医学の世界からも、これまでのME学会や医療情報学会を越えたInformaticsとの結びつきを指向するClinical Bio Informaticsプロジェクト(昨年12月20日のCBI学会研究講演会の永井良三教授の講演)や、生体システムモデルと分子生物学的なモデルを結びつけた京都大学野間昭典教授らの「生体・細胞シミュレーター」プロジェクト([www.bme.sys.i.kyoto-u.ac.jp/project/index.html](http://www.bme.sys.i.kyoto-u.ac.jp/project/index.html))がある。

### ゲノム技術の限界と超越ゲノムモデルの必要性

現在のゲノム技術は、単一の細胞内の現象を網羅的にあるある時点で同時計測する方法論である。言うまでもなく、ヒトや医学研究で使われる実験動物は多細胞生物である。多細胞生物の個々の構成要素である単一の細胞には、すべて同一の遺伝情報(ゲノム)が含まれている(多核細胞や核を失った赤血球のような例外はある)。したがって理想を言えば、個体を構成するすべての細胞内のゲノム情報の利用のされ方を同時計測し、さらにそれらの間の関係を把握しなければならない。実用的な目的からすればこれでも不十分である。なぜなら疾病の発症と進行、自然治癒、医薬品による治療、その効果などはすべて、時系列事象だからである。しかも、細胞集合体としての個体は時間とともにどんどの変化してしまうのである。個体を構成する細胞群は生成消滅するからである。

例えば、多細胞生物として最初にゲノム配列が決定された線虫1種であるC.エレガンスの成虫は(生殖系を

除く)体細胞数が約1000個ほどである。単純に計算して、1000個の細胞が2分裂過程で生成されるとすれば、発生過程では、約2000個の細胞が存在したことになる。幸いなことにそのすべては、名前が付けられ、互いの親子関係(姉妹関係)を含めた記録されているが、約60兆個の細胞から構成されていると推定されているヒトの場合こうした作業は不可能である。

ゲノムの世界とは、個体を構成する要素細胞ひとつひとつに内在する世界である。実験家は、その世界を全体として(同時)計測した結果生成される膨大なデータの処理に途方にくれているのが現状であり、とても超多重なゲノムの世界を解析する基盤も道具も手にしていない。すなわち、ゲノム解析で成功した網羅的なアプローチをそのまま延長すれば、生物をリアリストックにシミュレーションする道が開かれてくると考えるのはあまりのナイーブだと言わざるをえない。そもそもシミュレーションとは、目的に応じたモデルを基礎とする。少なくともシミュレーションの目的が、医薬品開発、臨床医学、毒性学など実用的なものである限り、現在の網羅的な手法を延長しただけでは、実用的な役に立つようなモデルの作成やシミュレーションは難しいのは明らかである。すなわち(超)原理主義的なアプローチを捨て、単一細胞の世界も生理学的な世界のいずれも不完全なまま両者を統合するという現実的な妥協をせざるをえない。こうした方法論をとると最初から宣言しているのがEntelosである。

### モデル生物、モデル動物

この分野でもう一つ注目しておくべきことがある。それは医学研究を支えてきた実験動物の役割の広がりである。医学用の実験動物として昔から使われてきたマウスやラットもゲノム解読が進むにつれ、染色体の構成、遺伝子、タンパク質レベルでの詳細な対応と比較が可能になってきた。比較ゲノム学(Comparative Genomics)とも呼ぶべきこうした研究の進展は、動物実験結果のヒトへの外挿(類推)精度を飛躍的に向上するだろうと期待されている。昔からのハエや新顔である線虫、ホヤ、メダカ、フグなどの活用も期待される。近い将来ゲノムが解読されるであろうイヌ、ブタ、霊長類などの活用も期待される。

こうした動物を使った実験手法は、より精緻になることが求められている。例えば、ある薬物候補物質を対象動物に作用させた時、いかなる組織の如何なる細胞を効果測る指標として選択するかは知識が必要になる。こうした知識なくゲノム・ワイドな同時計測を多くの組織の細胞に適用すれば、その結果の解析と解釈は、混乱したものになるであろう。こうした研究では、どのような細胞を精密に観察するかをあらかじめ十分検討をしておかざるをえない。つまり、実験はより仮説に先導された(Hypothesis-Driven)なものになるであろう。この意味で、第4分野と第6分野には深いつながりがある。

少し古い動物モデルとシミュレーションとしては下記の論文が注目に値する。

O. Smithies et al.; Importance of quantitative variation in the etiology of hypertension, Kidney International, Vol. 58, 2000, pp.2265-2280

この分野が健全に発展するためには情報計算分野と各学会との関係が必要である。CBI学会もこうした方向に努力していくべきであろう。

## 参考情報

CBI学会のHPのDIGITAL TLよりGenome Based Clinical Medicineをクリックしたところにこの分野に関連したサイトが置かれている。このサイトは今後充実していく予定であり、コメントを期待する。

## CBI 学会研究講演会予告

\*\*\* 第233回 CBI 学会研究講演会 \*\*\* (右ページ参照)

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

\*\*\* 第234回 CBI 学会研究講演会 予告 \*\*\*

テーマ：ヒトゲノム解読後のフロンティア

日時：2003年8月8日(金) 13:20 - 17:30

場所：日本薬学会 長井記念ホール

世話人：磯野克己(独立行政法人 製品評価技術基盤機構) 八尾 徹(理化学研究所)

### プログラム

世話人挨拶

八尾 徹(理化学研究所)

基調講演「ゲノム解析のさらなる進展」

磯野克己((独)製品評価技術基盤機構)

「ゲノム創薬の新技法としてのRNAi」(仮題)

多比良和誠(東京大学)

「定量的なケミカル・プロテオミクスと標的探索」

小田吉哉(エーザイ株式会社)

「バイオインフォマティクス - 次の目標 - 」

美宅成樹(名古屋大学)

\*\*\* 第235回 CBI 学会研究講演会 予告 \*\*\*

テーマ：医薬品開発における物性研究の意味

日時：2003年8月26日(火) 13:00 - 17:40

場所：日本化学会 化学会館7Fホール

世話人：平山令明(東海大学)

### プログラム

「物性研究を創薬にどのように生かすか」(仮題)

池田幸弘(武田薬品工業株式会社)

「医薬品の安定性に影響する分子運動」(仮題)

吉岡澄江(国立医薬品食品衛生研究所)

「製剤開発と物性研究」

早川栄治(協和発酵工業株式会社)

「医薬品の各種溶媒への溶解性の予測」(仮題)

池田博隆(株式会社菱化システム)

「COSMOthermo法の原理とそれを用いたADMET研究 in silico ADMET」(仮題)

Frank Eckert(COSMOlogic GmbH & Co)

「薬物送達システム(DDS)を利用した創薬」

岡田弘晃(東京薬科大学薬学部)

\*\*\* CBI 学会研究講演会 予告 \*\*\*

テーマ：ADME/Toxの予測

日時：2003年12月18日(木) 13:00 - 17:30 予定

場所：日本化学会 化学会館7Fホール

世話人：多田幸雄(大鵬薬品株式会社) 杉山雄一(東京大学)

### プログラム

「2nd International Drug Discovery and Development Summit 報告」多田幸雄(大鵬薬品株式会社)

「in silicoの動態特性の予測」(仮題)

原田恒博(田辺製薬株式会社)

「薬物相互作用の予測およびデータベース」(仮題)

加藤基浩(中外製薬株式会社)

「トランスポーター特性の予測およびデータベース」

杉山雄一(東京大学)

「薬物肝毒性の動態代謝的観点からの予測」(仮題)

池田敏彦(三共株式会社)

## 第233回CBI学会研究講演会のお知らせ

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

今回はフロリダ大学のNigel Richards 講師には asparagine synthetase を例としてその活性部位の構造解析と相互作用解析による新規阻害剤のデザインについて話して戴く。さらに、米国でのドラッグディスカバリーの現状と将来についても話して戴く。続いて産業技術総合研究所の野口 保講師にはPDBのタンパク構造を分類して、代表タンパク質を決定するシステム(PDB-REPRDB)について話して戴く。また富士通株式会社の鮫島圭一郎講師には、HIV-1 protease と阻害剤の相互作用に関する理論化学的研究について話して戴く。最後には簡単な懇親会もありますので、気軽にご参加下さい。

日時：2003年7月2日(水) 13:30 - 17:30

場所：日本化学会 化学会館7Fホール

東京都千代田区神田駿河台1-5 (JRお茶の水駅下車、徒歩4分)

世話人：沢田宗孝(富士通(株))、多田幸雄(大鵬薬品(株))

#### プログラム

1. 13:30 - 13:40 世話人挨拶

2. 13:40 - 14:40

“Discovering bioactive compounds with BioMed CAChe :Asparagine Synthetase ”

- 活性部位の構造解析と相互作用解析による新規阻害剤のデザイン -

Nigel Richards ( Florida University)

3. 14:40 - 15:30

“PDB代表タンパク質チェーン決定システム(PDB-REPRDB)”

- PDBのタンパク構造を分類して、代表タンパク質を決定するシステム -

野口 保(産業技術総合研究所)

< 15:30 - 15:50 休憩 >

4. 15:50 - 16:30

“HIV-1 protease と阻害剤の相互作用に関する理論化学的研究 ”

- 分子軌道法を用いたタンパク質とリガンドの結合エネルギー評価 -

鮫島圭一郎 (富士通株式会社)

5. 16:30 - 17:30

“Current and Future Drug Discovery Task in USA ”

- 米国でのドラッグディスカバリーの現状と将来 -

Nigel Richards (Florida University)

6. 17:30 - 18:00 懇親会

講演会参加費：(2003年4月より変更になりました。)

法人賛助会員：無料

個人会員(非営利)：無料

個人会員(一般企業)：¥5,000

ビジター(非営利)：¥1,000

ビジター(一般企業)：¥10,000

出席を希望される方は事前に必ずセミナー受付(seminar@cbi.or.jp)に電子メールで連絡してください。

連絡先：CBI学会事務局 セミナー受付

〒158-0097 東京都世田谷区用賀4-3-16 イイダビル301

TEL：03-5491-5423 FAX：03-5491-5462 E-mail：[seminar@cbi.or.jp](mailto:seminar@cbi.or.jp)



# Bio-IT World 日本版

Bio・ITWorld Online

<http://www.idg.co.jp/bioit/index.html>

---

---

# HPC ムーブメント 最先端バイオ IT” の魅力に迫る

バイオが創出する HPC の新たなステージ  
ライフサイエンスと HPC の “ 良き関係 ” を知る

躍進する Linux クラスタ  
バイオ企業に愛される低コストの HPC システム

グリッド再考  
改めて考える、インフラであることの意味と意義

特別企画 祝！ DNA2 重らせん発見 50 周年  
“ 遺伝子パズル ” の完成に向けて

*Feature for Beginners* バイオインフォマティクス入門  
要素と相互作用、個別と網羅の観点から

*TECHNOLOGY FOCUS* Web サービスによるバイオ IT の革新  
ライフサイエンスと Web サービス、その関係をひもとく  
Web サービスの価値と課題を知る  
Web サービスがバイオ IT の「無秩序」を正す

*Special Report* 化学遺伝学に挑む  
化学と生物学の “ ハーモニー ” に賭ける研究者たち

*STRATEGIC INSIGHTS* IT で臨床試験を効率化せよ  
e クリニカル実践の手引き  
e クリニカルの最新事情を追う  
e クリニカルの “ 青写真 ” を描く  
e リクルートの可能性を探る

*COMPANY WATCH* 日立ソフトウェアエンジニアリング

Bio-IT Topics & Analysis  
SARS ウイルスのゲノム解読が完了  
バイオ IT ベンチャーの新戦略、ほか

## 年次大会事務局からのお知らせ

実行委員長 養王田正文 (東京農工大学)

会期 2003年9月17日(水)~19日(金)

会場 こまばエミナース(東京都目黒区大橋2-19-5)

テーマ New Frontiers for Chem-Bio Informatics

## ポスター発表と参加登録の受付を開始しました!

### ポスター発表の申し込み

演題受付 2003年6月1日~7月11日

採否通知 2003年7月22日

発表要旨受付 2003年8月15日

事前参加登録の上、領域区分、演題、氏名、所属、連絡先(メールアドレスを含む)と200字程度の内容説明(brief summary)をご記入の上、電子メールにてお申込みください。

### 参加登録

受付期間:6月1日~9月10日

### 参加登録費

	事前登録	(当日)
法人・個人会員	¥3,000	(¥4,000)
一般	¥8,000	(¥10,000)
学生	¥3,000	(¥4,000)

### 分野

1. 分子計算
2. 創薬テクノロジー
3. 分子生物学における情報計算技法

4. ゲノムワイドな解析
5. 医薬品開発と有害事象研究基盤
6. 疾病モデル
7. その他 新規技術

### 大会事務局

東京農工大学工学部 養王田研究室(担当 武村佳子)

〒184-8588 小金井市中町2-24-16

TEL&FAX 042-388-7479 e-mail cbi2003@bel.bio.tuat.ac.jp

<http://www.cbi.or.jp/cbi/taikai/Taikai.2003.09.17-19/Announce/indexJ.html>

## 事務局からのお知らせ

大会に個人会員として参加される方は、8月15日までに個人会員登録と年会費の支払いをお済ませ下さい。

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

### 情報計算化学生物学会(CBI学会)事務局

〒158-0097 東京都世田谷区用賀 4-3-16 117ビル301

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

cbistaff@cbi.or.jp <http://www.cbi.or.jp/>