

## KSBSB-CBI 2009 Joint Symposium にむけた取り組み

### (1) 韓国視察記

CBI 学会会長の河合です。来年度の韓国大会にむけて、CBI Newsを通して取り組み内容をリアルタイムにお伝えし、なぜ今韓国なのか、CBIは何をしようとしているのか、そして最終的に、それなら韓国大会へ行ってみよう、というわくわくする気持ちになるようみなさんといっしょに方向性をさぐっていきたいと思い、連載を始めることにしました。第一弾は9/17-19に行った韓国視察の報告です。

CBI学会の2009年度の年会は韓国バイオインフォマティクス & システムズバイオロジー学会 (KSBSB) と合同で韓国において開催する、という提案がなされて早2年。昨年10月に広島で開催されたCBI2007の会期中に招待講演で参加していただいていたKSBSB会長のNo先生と、CBI2009の大会実行委員長の九州大学岡本正宏先生、藤博幸先生とで基本合意をしてからもすでに一年が経過しようとしています。しかし実現化への具体的な行動は取られておらず、このままでは計画倒れしてしまうのではないかと懸念が強く沸き起こってきました。私自身、韓国でなぜCBI学会の年会を開かなければいけないのか、との疑問に解答を出せぬまま新しい年度を迎えてしまいました。もうあとへは引けない状況にある以上、韓国での合同会議開催の意義を見つけ、先方との意見交換を通して実現化へ向けて前進しなければという焦燥感に駆られ、今回の韓国視察の実現とあいなりました。お忙しい中視察団として参加していただいた岡本先生、多田前会長、川原先生にはなんとお礼を申し上げたらよいかわからないくらいです。

さて、韓国視察を終え、向こうで体験したこと、感じたことなどを忘れないうちに書き留めておこうと思います。日記のような備忘録ですので、あまり真剣に読まないでください。

初日の9/17は、多田さんと私は5時ころイテウォンホテルに到着し、しばし休憩ののち6時にロビーで福岡か

ら参加の岡本先生、川原先生とKSBSBのメンバーと落ち合うことになりました。最初にロビーで出迎えてくださったのは先会長のHong Gil Nam先生です。しばらくするとSang-Hyuk Lee先生が現れ、Kyoung Tai No先生があとに続きました。ホテルは高級住宅街のある丘のふもとに位置しており、会食の会場となった中華料理店はその高級住宅街の中にありました。お店ではKwang-Hwi Cho先生が待っていてくださり、全員そろって双方4名ずつでのディナーを楽しみました。写真1はディナー終了後お店の前の坂道を降りてくる途中で撮ったものです。中華料理も唐辛子でからかったです。お店では向かって左からLee先生(connectivity mapに良く似た疾患と薬とゲノム配列の関係を研究しています)、No先生、Nam先生(先の学会長でジャーナル担当)、そしてCho先生(来年の年会の担当のようで、CO2は地球温暖化の原因ではなく、結果であるとの持論を持っていらっしゃいます)の順で着席されました。私は韓国が初めてでしたが、欧米の研究者との会食では感じたことのない、深い相互理解を感じました。相手が何を言おうとしているのか、こちらが何を言いたいのか、きわめて感覚的ではありますが、よく分かるのです。こんな近くにこ



写真1. 9月17日初顔合わせ。  
左よりCho, Lee, 岡本, 川原, Nam, 多田, No

#### 目次

KSBSB-CBI 2009 Joint Symposium にむけた取り組み	河合隆利 (エーザイ)	1
(1) 韓国視察記		
核内受容体と生活習慣病への情報計算からのアプローチ： 2008年大会の意義とCBI学会のこれから	神沼二真 (CBI学会事務局担当理事 および08年大会事務局担当委員)	3



写真2. 9月18日午前中、景福宮にて。  
左から Hyemin Joo, 川原, 多田, 岡本, Yuji Noh.

れだけ心の通じる国際社会があることが、とても幸せに感じました。ディナーではCho先生がしきりとわれわれの空時間を気にしてくださり、市内観光の手はずをとってくださいました。まずは明日のセミナーと合同会議までの空時間。ここはCho先生とNo先生の秘書さんがそれぞれホテルまで迎えに来てくれて、市内観光ののち延世大学まで案内してくれることになりました。ホテルまで歩いて帰ってから、われわれ4人は近所のオープンエアのイタリアンレストランへ行き、ワインを飲みながら明日の会議の作戦を練ったり、今後のCBIの進むべき方向について語り合ったりしました。多田さんが会長になられた時に企画された、飯能の大塚の研修所での泊まり込みの創業懇談会はよかった、とか2010年以降の年会の話などをしたように思うのですが、酔いが回って記憶がほとんどありません。また機会を見つけて視察団のみなさまにもう一度熱く語っていただくようお願いしてみようと思います。

翌日朝9時にNo先生の秘書さんHyemin Joo（朱惠敏）、Cho先生の秘書さんYuji Noh（盧柔智）がわれわれ4名をホテルまで迎えに来てくれました。タクシー2台に分乗しての市内観光です。誤解のないように最初に言い訳をしておきますが、開催地の歴史や文化、習慣やタブーなどを知ることはシンポジウム主催者として必須のことと考えてのことであり、決して遊び目的で観光したのではないことを申し上げておきたいと思います。最初に訪れたのは韓国王朝の故宮の一つ景福宮(写真2)、ハングル文字発祥の宮です。建造物は東照宮を彷彿させる色と彫り物です。日本の植民地時代にほとんどの建物が取り壊されたとのことで、復元された建物が多いものの歴史を感じさせる場所でした。この故宮のあとは、骨董品屋や画廊が立ち並ぶお土産もの通りインサドンへ連れて行ってもらいました。昼食もその中の一つ王宮というような名前のお店でランチコースをご馳走になりました。やはり辛い。後で川原さんから聞いたのですが、出された小皿料理はきれいに食べると同じものがまた出てくるという仕組みになっているので必ず少し残さないと

いけないそうです。昼食をゆっくり済ませて、延世大学へ向かいました。KSBSBの役員さんたちは月に1回会議をするそうで、この日その会議をしていました。延世大学は大学とは思えないくらいきれいなつくりで、しゃれたカフェやレストランがあります。立派な病院も持っている私立大学で、日本の慶応大学にたとえられています。

韓国はなんでもライバルが競い合うお国柄だそうで、延世大学は百済大学と学問の上でもスポーツの上でも常に競い合っているそうです。ビール会社もHiteとCassが、建設会社も現代社とどこかがそれぞれライバルなのだとか。

14:30からの学生向けセミナーでは、岡本先生と川原さんが講義をしました(写真3)。講義棟はYonsei-Samsun Libraryという名の新しい建物で、エントランスを入るとガラス張りの広い部屋の中で学生たちが画面付きのヘキサゴンテーブルに向かって、思い思いのビデオ講義を見て勉強していました。インパクトが強くて、IT技術力の違いというかネット社会にどっぷりつかった環境に驚きました。ビデオ講義はそれを専門にする会社があって、そこからみんな購入しているのだそうです。一番の利用者は高校生で、受験のための勉強はネット講義なのだそうです。合同年会のためのキックオフミーティングについては別途報告書にまとめましたので、ここでは省略。

大変インパクトのある視察旅行でした。韓国での合同会議をやらなければいけない、このままでは静かに消え入るようにCBIは縮小していってしまう、という危機感を覚えました。それを論理的にまとめて学会会員や役員のみなさまに提案し、韓国大会をやるという機運をまきおこすにはまだまだいろいろなことを考えなければいけないようです。これからが正念場と心に言い聞かせ、少しずつ進んでいこうと思っております。

河合隆利(エーザイ)



写真3. 9月18日午後、セミナー直前の風景。

---

# 核内受容体と生活習慣病への情報計算からのアプローチ： 2008年大会の意義とCBI学会のこれから

## 目次

1. はじめに	3
2. CBI学会の設立趣旨と歴史	3
3. 新しい時代精神: Pathway/Network to Disease and Drug Discovery	7
4. 生物医学の重要問題の解決にIT資源と研究者を集中するという戦略思想	8
5. 情報計算的な課題	9
6. これからの課題	13
7. 2010年以後のCBI学会を考える	15
8. おわりに	20
参考文献	20

## 1. はじめに

国際シンポジウムを兼ねた本年のCBI学会の大会について、主に長く会員であった方々から、これまでの大会と随分違うのではないかと、という疑問の声が上がっていると聞いている。また、ポスター投稿への呼びかけに対して、「今年はいつもの年と違うので、投稿しない、あるいは投稿するのが難しい」という答えをいただいたことがある。私はCBI学会および本年の大会の事務局の責任者として、この大会はかなり早い時期から準備するとともに、シリーズで研究講演会を開催しながら、その意義について、会員に理解していただく努力を払ってきたつもりであるが、最後の段階で、その努力が十分でなかったのではないかと感ずるようになった。そこで遅まきながら、この小論によって、説明責任の一端を果たさせていただき、同時にCBI学会の今後の活動に関する提案ともさせていただこうと考えた。

ただし、ここでいう説明責任とは、どの段階からこの会の準備を始め、どのような手続きで会の概要をデザインし、準備委員会を組織し、どのようにプログラムを決定し、Logisticsに対応してきたかというような、事務的な手続きのことではない。これについてはその時々で経過を文書で公開してきたつもりである。2000年以来CBI学会の大会は、さまざまな分野の実行委員長を選出して、その考えをできるだけ尊重するようにして実施してきた。こうした手続きに関しては、今回もこれまでの路線を継承してきたことに変わりはない。また、この数年、使用言語を英語とすること、主テーマは設定するが、大会としての継続性を保つために、CBI学会の7つの関心領域については毎年同じようにポスター発表を募ること、参加費はできるだけ低く設定し、とくに学生が参加しやすい額にすること、国内大会には1年、国際大会には2年、準備に掛けること、などの実施方針が確立してきたが、こうした考えもそのまま踏襲されている。このような意味で、多少の誤解はあったかもしれないが、本

年の大会が他の年のそれと格別違っていただけではない。

今年の大会がこれまでの大会と大きく違うのは、選択した主テーマとそれへの取り組み方にある。そこで以下の小論の目的は、我々がなぜこのようなテーマを選択し、その取り組みに努力を傾注してきたのか、そうした努力はCBI学会の将来にとってどのような意義があるか、を説明することである。

ただ本年の大会の意義を論ずるためには、本学会の現在の状況と、2010年には30年を迎える本学会のこれからのあり方を併せて考えておく必要がある。なぜなら、この大会の意義は、そうした文脈においてのみ、最も正しく理解されうるだろうと考えているからだ。

もちろん、以下に述べる考えは私個人のものであって、学会としての公式のものではない。この小論は、大会の準備に追われている非常に限られた時間に、急いで作成したものである。また説明の都合上、自分の専門外のことまで言及しており、多くの点で不完全であると思われるが、本年の大会の意義とCBI学会のこれからのについての議論の参考になればと敢えて提示させていただくことにした。

## 2. CBI学会の設立趣旨と歴史

### 2. 1 1980年代

本年の大会がCBI学会にとってどのような意味をもっているかを考えるために、この学会のこれまでの活動を簡単に振り返ってみたい。最初に、この学会の使命Mission Statementを述べた設立趣意書を確認してみたい。その文書はこの会の前身であるCBI研究会が活動を開始した、1981年3月に書かれたものである (<http://www.cbi.or.jp/cbi/info/aboutCBI.html>)。そこには、「人間生活に有用な新しい化学物質や微生物を効率的に探索し生産する技術、及びそれらの生産物が人類に真の恩恵をもたらすように、安全かつ効率的に利用するための技

術に関する研究開発が焦眉の急と言える課題である」こと、そうした研究開発は、「分子から生物圏に到る各レベルにおける化学物質と生体系との相互作用に関する経験的・科学的知識を基盤として展開されなければならない。けれども、化学と生物学との、この境界領域は、伝統的な化学と生物学だけではなく、分子生物学、生化学、薬理学、毒性学、栄養学、医学、農学、環境科学等、幅広い学問分野に散在している」から、それらを統合する方法として、「電子計算機に代表される情報技術の成果を駆使する以外にないと考え」、この「化学と生物学の境界領域への計算機と情報学の応用に関する研究会を発足させ、広く関心のある学術同好の士間の知識の交換と研究の交流を計ろうとした」と、述べられている。

その発足以来、我々は、この Mission Statement を基盤として、この CBI 研究会に参加してきた人たちと意見を交換しながら、活動を展開してきた。2000年には、学会と名称を変更し、活動の範囲をさらに広げたが、基本的な考えは変わっていない。問題は、この会を取り巻く環境の変化である。

会の発足と 1980 年代の活動を先導したのは、当時私が主宰していた東京都臨床医学総合研究所（臨床研）医用工学研究室（後の生命情報工学研究室）であった。この頃の主な活動は 1、2 ヶ月おきに開催される研究講演会であったが、その内容は講演だけでなく、ソフトウェアの使い方の講習や配布なども含まれていた。そのため情報計算資源を開発したり集めたりしたのは、私の研究室の研究者と研究会に参加していた研究者の有志たちであった。研究講演会の講演や実習講義は今日でいう、Structure Based Drug Design (SBDD) や Bioinformatics (とくに配列解析) に関連した課題が多かったが、当時はまだ珍しかったモデル生物としての線虫 *C.elegans* の紹介などもあった。この間、計算機に関しては、研究分野で人気のあった DEC 社の PDP11 や VAX のような機種に加えて、PC やワークステーション、OS では UNIX が登場していた。1980 年代の終わりは、こうした言わば最初に用意していた新しい手法や材料が出尽くした時期であり、会の活動を継続すべきか最初に悩んだ時期であった。

## 2. 2 1990 年代

この時期は、私自身が現在の国立医薬品食品衛生研究所（衛研）に移った時期であった。臨床研時代の私は、最新鋭の計算機と、計算機システムの自主開発ができる研究者に恵まれていたが、国立衛研（当時は国立衛生試験所）は、全く異なった行政対応を重視した職場であった。こんどは、CBI 研究会で啓蒙してきたシステムや考え方を、明治時代のようないささか古色蒼然とした雰囲気のあるこの研究所に移管して、その情報計算環境を近代化することが私の仕事の一つとなった。ちょうどその頃、面目を一新した、インターネットの大波が押し寄せてきた。私自身は、1960 年代の末に、インターネットを米本土からハワイに伸ばす、アロハ・プロジェクトに参加し（させられていた）経験があった。また、

臨床研時代の 1984 年には、WHO の感染症情報交換のために国際的なネットワークを利用する環境をすでに構築していたが、当時のネットワークは電子メールも使う気にならないほどの代物だった。

しかしクリントン政権が先導し、民間に積極的に開放された情報 Super Highway として初めに登場してきた 1990 年代のインターネットは、これまでとは全く違った技術になっていた。このことは、WWW 技術の普及で決定的となった。さらに、その後の普及は、あの俊敏な Bill Gates でさえ正しく評価できなかつたほど圧倒的なものとなった。NIH から遺伝研のゲノムデータベース施設づくりに移った宮澤三造氏（群馬大学）、当時金久實氏（京都大学）の紹介で衛研の私の部に移られた中田琴子氏、現在の産業技術総合研究所（産総研）におられた上林正巳氏の尽力によって、私のいた国立衛研（さらに言えば国立感染症研、国立公衆衛生院、東京都の医学系研究所、各県の衛生研究所など）もインターネットを早期に導入することができた。そしてまた CBI 研究会も、独立したインターネット・サーバーをもつ我が国最初の学術団体となり、またネット管理団体ともなることができた。後に、CBI 学会の活動にも大きな影響を与えたヒトゲノム解読計画が始まったのは 1990 年であるが、インターネットは、高速計算機、大規模記憶装置と共に、ゲノム解読計画を支えた強力な基盤技術ともなった。

1990 年代の後半には、CBI 学会のかんりの会員が参加した科学技術庁の振興調整費による、研究班が発足した。この中で、私たちの研究部は、世界でも最初の細胞信号伝達経路データベースの一つである CSNDB を医薬品の研究開発に応用する研究を分担したが、上林正巳氏は北浦和夫氏（現大阪市大、現京都大学）と Fragment-Based Molecular Orbital (FMO) 法の開発に取り組んだ。これが縁となって、私の研究部の中野達也氏が、独自に FMO のプログラム開発に取り組むことになった。この仕事に協力してくださったのが、当時、新世代コンピュータ研究機構におられた秋山泰氏（後の産総研生命情報科学研究センター長、現東京工業大学）である。私たちは FMO を当時社会的な関心が高まっていた内分泌かく乱物質問題に応用すべく、Estrogen Receptor と内分泌かく乱物質と乳がんの治療薬などを含む各種のリガンドとの結合エネルギー計算に適用し、よい結果をうることもできた。この計算に関しては、後に富士総合研究所（現みずほ情報総研）の福澤薫氏が論文作成にまで発展させてくれた [Fukuzawa05]。

また同じ頃、中田琴子氏は、後に KiBANK となる受容体と医薬品との結合データのデータベースの開発を始めた。また、これとは別に、医薬品の相互作用に関係した CYP のデータベースの開発も試みた。この最後の仕事の一部は、後で杉山雄一氏（東大薬学部）のグループとの共同研究ともなった。この他に私たちは、日本医薬品一般名称データベースと呼ばれる我が国で承認されているすべての薬の名称 Japanese Accepted Names of Pharmaceuticals (JAN) 文書のデジタル化とインターネットへの掲載、医薬品添付文書の電子化と公開など、

医薬品行政に関わることも応援した。さらに中野達也氏は、JANの薬の3Dモデルデータベースの作成を試みていた。後者のデータベースは、市場にある医薬品をもちいて薬らしさの特徴を抽出するという平山令明氏(東海大学)のアイデアの実験に使われた。

地味ではあるが、このような仕事は、医薬品研究開発の情報計算基盤の一部になると私は考えていたが、衛研全体の研究は、薬の開発よりは、安全性(毒性研究など)に重点を置くものであり、十分な理解がえられたとは言い難い。我々の本業も、こうした医薬品研究開発の情報計算基盤構築よりは、WHOなどと協力した化合物の毒性に関するデータベースづくりなど、毒性研究の情報基盤構築にあった。また当時、計算毒性学を提唱し、自分たちもこれに挑戦しようとしていたのであるが、残念ながら研究費がどうしてもとれなかった。

## 2. 3 2000年代

ヒトゲノム計画の完了が見え始め、SNPsの探索などが始まった1990年代の終わり頃から、2000年代の初めにかけての数年間、CBI学会は、ゲノム解読やオミックスのインパクトへの対応を最重要課題としていた。そうした時期の2001年3月に私は、衛研を定年退官した。CBI研究会がCBI学会と名前を変えたのは、その前年の2000年である。ついでながら、1981年の発足からここまでのCBI学会の活動は、2000年の第1回の年次大会の予稿集の中の「CBI20年のあゆみ」に記録してある。

それでは、ゲノム解読やオミックスのその後の進展によって、CBI学会を取り巻く環境がどのように変化してきたのだろうか。ゲノム解読やオミックスが生物医学一般にもたらしている変化を要約すれば、

- (1) 進歩が加速度的となる、
- (2) 大量のデータ発生し、その処理で情報計算の技法と専門家への依存度が高まる、
- (3) ヒト遺伝学が医学の中核知識基盤になってくる、
- (4) 酵母、線虫、ハエなど、簡便なモデル動物を使った比較ゲノム学が盛んになる、
- (5) 疾病の概念が臓器ごとから遺伝子と経路網を基礎にしたものになる、
- (6) 個別的な医療 Personalized Medicine が求められてくる、
- (7) 予兆的段階での対策、予防的な対策への対応が求められてくる、
- (8) 医療の提供者と利用者との情報知識の共有が必要になってくる、

ということになるのではないだろうか。こうした変化は、Genome、Omics、Pathway/NetworkすなわちGPN(ジーピーエヌ)が生物医学の研究機軸となった時代とも要約することができる。そして、このような変化は、生物医学に関係するITおよびそれを駆使する専門家の役割をも大きく変化させている。こうした時代の変化は、当然、CBI学会の活動に関しても、発想の転換を迫っているように思われる。つまりCBI学会は、自己改革してこれからも活発な活動を維持していくか、改革が

できずに停滞期に入っていくかの岐路に立たされているように思われるのだ。

## 2. 4 なぜCBI学会は、いま岐路に立たされていると感じるのか

その理由の第1は、ゲノム解読の進展によって、データ解析への要請がますます高まっているのに、そこで使われている理論や技法は、情報計算の専門家にとっては古くからよく知られていたものが多いということである。例えば遺伝学で使われる統計学、配列解析で使われる動的計画法(Dynamic Programming)やMarkov Modelがそうである。また、P. Brownがマイクロアレイをもちいてがんの鑑別診断を行うという最初の研究で使われた特異値分解 Singular Valued Decomposition は、より一般的な形でE. Schmidtによる積分方程式の非対称核に関する定理として、すでに1906/7年に発表されている。またBioinformaticsやゲノム解析によくでてくる、Support Vector Machine (SMV) は、1960年代に渡邊慧により、2つのクラスを分類するDead Zone Maximization (DZM)と名づけられた方法と全く同じ手法である[Watanabe69]。またSystems BiologyのSystems Approachは、1960年代の終わりから、ベトナム戦争の影響で仕事なくなった軍需産業のIT関連の研究者たちが医療など民需を狙った衣替えした時に提唱した方法論である。また、大規模な連立方程式を立てて予測を行うという方法も、1960年代、ローマクラブなどの影響で「成長の限界」を議論するための理論手法として提唱されたSystem Dynamicsで試されている。これらのよく知られた技法を生物医学の領域に紹介するという仕事は、すでに1980-2000年の間にほとんど終わったように思われる。

以上は主に、BioinformaticsやBiological Computingについての話であるが、計算化学、分子グラフィックス、QSARなどのChemical Informaticsについても、状況は似ている。SBDDという言葉が使われるようになった1980年代の終わりに、こうした方法論の「啓蒙」の仕事は、ほとんど終わったと言ってよい。もちろんだからと言って、方法論自身の研究が終わったわけではないが、学問としての離陸期は終わったように感じられた。統計解析やデータ解析がよい例であるが、こうした場合、情報計算の技法は商品ソフトに移行するのが普通である。そうすると、CBI学会がやってきたような啓蒙的な研究講演会の役割は、そうした商品ソフトのユーザー会に移行することになる。

後で述べるが、1975年から私が立ち上げた東京都臨床医学総合研究所(都臨床研)のMedical Informaticsというグループが最初に取り組んだのは、データ解析のパッケージシステムを開発することだった。数年で、これはSPMSと呼んだパッケージになったが、1980年代になると、SPSS、SASS、Sなどが登場し、統計解析学者の層の薄い我が国ではそれらのユーザー会が統計手法を学ぶ場になった。同じことが、1980年代にCBI学会が精力的に紹介していた計算化学、化合物データベース、

Bioinformaticsの配列解析などについても起きている。それらの多くは商品パッケージとなり、ユーザー会で新しい製品や使い方の説明がなされるようになった。

このような状況になると、月例の研究講演会で興味深い、新しい話題を取り上げるのは非常に難しくなる。もっともはつきりしているのは、参加者が激減してしまうことだ。つまり、研究者が一同に会するのは、年会あるいは年数会の集会で足りるような状況になってくる。さらに、技法を漸進的に改良していく仕事はあっても、まったく新しい手法が生まれるわくわくするような期待感が薄れてくる。学会や研究会としての本当の危機はこの点にある。それは若手の研究者を惹き付ける魅力を失うからだ。生物医学に惹かれる情報計算分野の若手研究者を惹き付けるには、新しい挑戦的な課題がなければならぬ。この点で、現在のCBI学会の置かれた環境は厳しいように思われる。

こうした状況をMedical Informaticsが誕生した1970年代の状況と較べると違いがはつきりとわかる。当時、米国のE.H. Shortliffe(当時Stanford大学の医学生、後にColumbia大学教授、現アリゾナ大学)、C. A. Kulikowski(Rutgers大学)、P. Soloviz(MIT)らの米国の若手研究者や私のグループなどは、感染症への抗生物質の使い方、緑内障の診断、心臓病の鑑別診断など、医学における人間の判断過程を計算機で実行するために、「専門家の知識を整理して書き下ろしたものを計算論理とする」という、方法論を提唱した。1970年代の初めに、医学への計算機応用の研究から考え出されたこの方法論は、1980年代に知識工学Knowledge Engineering、エキスパートシステムExpert System、人工知能AIなどと呼ばれて大ブレイクし、我が国の第5世代コンピュータ計画にも採用された。つまり、医学分野への応用のために考え出された計算機の技法が、本家の計算機分野の研究に大きなインパクトを与えたわけである。当時は、この技法を売り物にするベンチャー企業が欧米と日本で多数設立され、大変熱気があった。

私が現在のBioinformaticsの状況に(あるいはSystems Biologyについても)危機感を抱いているのは、生物医学には依然して寄与できていくとしても、IT全体を革新するような技法が生まれる可能性が低くなってきたように感ずるからだ。もちろん、応用と割り切って、生物医学の問題解決に協力する意義を否定はしないが、問題は研究者が、とくに野心的な若い研究者が、それだけで満足できるかどうかである。生物学と医学の違いは、生物学は自然の真実の扉をあけることを究極の目的とするが、医学は人々の健康状態の違いをもたらすことを究極の目的にするところにある。情報計算技法の専門家がめざすところは、生物学者の真理探究を助けるのか、医学者の目的に奉仕するかになるが、後者の場合、医学と医療(現実のサービス)には隔たりがある。つまり一般の人々が希望しているのは、真実追求よりも、医療のサービスが違ってくるところにある。したがって情報計算の専門家の立場に立つと、現実を変えることを手伝うことに価値を置くのか、自分たちの知っている方法論

を適用して、仕事のあるいは研究費を確保することに満足するか、である。このことは、若い研究者たちがどのような夢と希望を抱いてCBI学会の関心領域に参入してきてくれるのか、ということに深く関係している。若手の研究者が熱意に燃えて参入してくれないような学会は、やがて衰退していくことは目に見えているように思える。

私の価値観で言えば、医学に関係するなら、実際問題の解決に役立つことが第1であるが、できれば応用やサービスだけにとどまらず、情報計算の分野の進歩に寄与するような本質的に新しい方法論や技法を生み出せればなおよいのではないかと、ということになる。インターネットを革新したWWWは、CERNの研究者T. Berners-Leeが物理学の論文整理の仕事をやろうとして考え出した方法論である。論文整理がどれだけ興味深い問題かは別にして、それへの工夫が世界を変えるような技術の源泉となったことは、興味深い。これはまさに必要は発明の母という諺の例である。私たちが、「専門家の知識を整理して書き下ろしたものを計算論理とする」という方法論を考えついたのも、全くの苦し紛れだった。

この意味では、生物医学の中で、理論や計算を至上する課題に取り組むことは、大変難しいのではないかと感じている。そうした問題に取り組んでうまくやるためには、J. von Neumannとか、A. Turing級の天才でなければならないような気さえする。理論物理学者として著名な、R. FeynmanやM. Gell-Mann(Quarkの提唱者)らも生物学に憧れていた。そのGell-Mannは、複雑系Complex Systemこそ次の時代のScienceだと、民間の基金なども募ったSanta Fe Instituteに移っている。(Santa Fe Instituteには、遺伝子発現ネットワークの提唱者Stuart Kaufmanがいる)。だが、それほど優秀な頭脳が集まっても、画期的な成果が上がったという話は聞こえてこない。少なくとも、私のような凡人には、確立されている洗練された方法を応用できる問題を探るより、どんな方法が役立つかわからないが、取り組むことに価値のある問題に取り組むほうが、思わぬ発明や発見に出会える可能性が高いように思われる。とにかくこうした状況では、理論家に馬鹿にされるような、しかし重要な問題に平然と挑戦するという、愚直な姿勢も大切ではないだろうか。

昔と違って、今の研究者は研究費の獲得競争や論文生産のノルマなど、厳しい環境に晒されている。だからあまり愚直な道を取ると、落ちこぼれてしまう可能性が高い。だから呑気な立場にいる私の価値観を押し売りする気は毛頭ないが、少なくともそのような気質の研究者もCBI学会には必要なような気がする。

要約すれば、CBI学会の歴史で明らかかなように、CBI学会がこれまで取り上げてきたChem-Bio Informaticsの関心領域の発展は、今や一段落し、いささか閉塞的な状態になっている。この状態を打破する一つの道は、できるだけ実践的な未開拓の問題を探して、その解決に飛び込むことではないかと考えている。

### 3. 新しい時代精神Pathway/Network to Disease and Drug Discovery

これはCBI学会(情報計算化学生物学会)が昨年(2007年度)から掲げている「標語」である。Genome-Omics-Pathway/Networkからの「疾患の理解」と「医薬品の開発」という考えは、ポスト・ゲノム時代の時代精神になっている。実際、いまやPathway/Network to Disease, Toxicity, Development,・・・など、“Pathway/Network to・・・”は、すっかり生物医学研究の枕詞になってしまった。

Drug Discoveryも例外ではない。私が細胞内の信号伝達系のデータベースづくりに関心をもったのは、1980年代の中頃からであったが、その夢が実現したのは、1990年代の初め、WWW技術が出現した頃であった。これが当時私の部におられた五十嵐(現、高井)貴子氏が開発したCSNDB(Cell Signaling Network Database)であるが、その後、それを医薬品開発に応用しようという試みを、当時の山之内製薬との共同研究として行っていた[Igarashi,97]。

しかし経路網データベース(知識ベース)開発がブームとなったのは、1990年代の終わり頃である。そして「経路網のデータベースを整備することが、医薬品開発につながる」ということが、広く理解されるようになったのは、2000年以後のことである。この間にデータベースの数は増え、数年前には200を越えている(例えばPathGuide(<http://www.pathguide.org/>)を参照)。そのようなデータベースは、Gene Ontology(GO、<http://www.geneontology.org/>)とともに、膨大なOmicsデータの解析と解釈の基盤知識であるとみなされるようになってきた。そして遂に医薬品の研究開発においても、大切なのは「標的遺伝子」ではなく「標的経路」だという考えが露に表明されるようになってきた[Fishman05]。(私がこの言葉を製薬企業の方から最初に聞いたのは、2005年の大会に招聘したグラクソの研究担当副社長、A. Roses氏を囲んだパーティの講演においてだった。)2006年には、それを裏付けるようなReview誌として、Current Signal Transduction Therapyが創刊されている(<http://www.bentham.org/cstt/index.htm>)。また米国の国立がん研究所、NCI主導のPharmacogenetics/Pharmacogenomics Knowledge Base(<http://www.pharmgkb.org/>)では、医薬品情報と経路網情報とを直接結び付けるGraphicalな知識表現が整備され始めている。明らかに時代は動いているのだ。

こうした時代精神をCBI学会の具体的な活動に反映させることが、ここ何年かのCBI学会の最重要課題であり、CBI学会の改革の具体的な目標であると、私は考えている。だが、遺伝子が変わって標的経路網を基盤として創薬を考える時代となってきたと言っても、その本格的な展開には、「経路網からの疾患の理解」がなされなければならないことは当然のことである。このことは、「いままで臓器別に捉えられていた疾患の概念を経路網を基盤としたそれに変換していく」という作業がな

されていなければならないことを意味する。そしてこのことは、医学の知識体系の再構築という、医学史上未曾有の大転換が起きることを示唆しているのではないかと私は考えた。

そこで、このような仮説が正しいかどうか、いくつかの医学の標準的な教科書をしらべてみた。その結果、こうした大転換が実際に起きていると確信するようになった。例としては、Langmanの発生学とWeinbergのがんの教科書を上げることができる。Langmanの発生学の教科書の訳本は、医学教科書として我が国でもよく使われているようだが、私の手にした2006年に出版された(原著)10版の序文には、「・・・分子生物学と遺伝学の進歩が発生理解には欠かせなくなったので、最初の章で主要なsignal pathwayと信号分子を説明しておく。・・・」というような記述がある[Sadler05]。また、Weinbergの本の序文には、「・・・われわれはヒトの細胞の内部で働いている個々の信号分子については、相当の知識を得てきているが、それらが織り成す複雑な信号回路が、体のなかの個々の細胞の運命を決める、生死に関わる決定をどのように行っているかについては、よく理解していない・・・」と書かれている。その具体的記述は第6章にあるが、彼の本は全編、Pathway/Network to Cancerの精神で貫かれている[Weinberg06]。

よく知られているように、発生に関わる遺伝子や経路網の発見は、ヒトよりはDrosophila, C.elegans, Zebrafishなど、詳細な遺伝的な解析ができる、簡便な多細胞モデル動物を使った研究でなされてきた。その伝統を引き継ぐように、海綿、ウニ、ホヤ、ミツバチなどのような、non-model後生(多細胞動物)動物のゲノムが解読されるようになってくると、経路網に関与しているタンパク質が保存されているか否かがしらべられるようになってきた。その結果、後生動物Metazoaで発生に関わっている分子や経路網が保存されているということがわかってきた。それらは、Hedgehog, Wnt, Receptor Tyrosin Kinase(RTK), TGF- $\beta$ , Notch, Jak/STAT, Nuclear Receptors(NRs)などの経路網である。これらの経路網が保存されているとは、細胞外からの信号分子、受容体分子、転写因子、転写因子(とその複合体)が結合するDNAの(応答)配列、転写因子の標的遺伝子群などに共通性が見られるということである。進化と発生に関してはすでにEvo-Devo(Evolution and Development)問題と呼ばれる分野が意識されるようになってきたが、この2つの研究分野を結びつけるのが経路網だということは容易に理解できよう[Wilkins02]。

さらに興味深いことは、これら保存されている経路網とがん化に関与する経路網の間に共通性が見られることである[Kelleher06]。このことは、発生やがんやMetabolic Syndromeに関係する疾患の研究を、ヒトとは遠く離れているように見えるさまざまな後生動物を材料として行うことが可能であることを示唆している[Hotamisligil07]。

実際、すでに線虫やハエで肥満やがんの研究を行うことを売り物にしているベンチャーStart up会社が出現し

ているそうであるが、これからは、ウニやカイメン、さらには(もっとも原始的な後生動物あるいはその元祖と見られている)立襟鞭毛虫やヒラムシなどが、こうした疾患の解明や薬開発の材料として浮上してくる可能性さえある。このことは、これからの医学研究では、発生学と進化(比較ゲノム学)が重要な役割を果たすことになるということを示唆しているように思われる。

後生動物に共通する問題は、遺伝子が如何なる状況で発現するかであるが、それはそもそも発生に伴う細胞系譜、空間的な配置、細胞の置かれた環境によって変化する。それを制御する直接の仕組みが転写である。ゆえに、転写機構の解明は、ゲノムの全配列決定後のゲノム学の目標であり、さまざまな生物を現存する生物から比較する進化研究の目標であり、発生学の目標であり、細胞分化の課題であり、おそらくがん組織の多様性理解のカギとなる事象であり、当然医薬品の研究開発でも重要な課題だと思われる。そしてここで重要になってくるのが、転写因子へのリガンドの結合や、転写因子を結合させるDNAの応答配列だけでなく、複数の転写因子と多数の共役因子と、それらのタンパク質の翻訳後修飾 Post Translational Modification (PTM) のダイナミクス (Epigenetics) である。後でもふれるが、核内受容体は多細胞動物に固有の転写因子であるから、こうした問題を研究するにはまことによいモデルになっている。

こうした視点から見ると、核内受容体の研究は、post genome sequence時代の生物医学研究の中心的な課題に取り組み、極めて重要な領域の一つだということが理解されよう。そして当然そこには情報計算の新しい課題も含まれていると考えられる。

#### 4. 生物医学の重要問題の解決にIT資源と研究者を集中するという戦略思想

ヒトゲノム計画のゴールが見えてきた2000年頃から、米国や欧州では、生物医学の重要な問題に取り組むには、専門を異にする研究者たちが Consortium のような協体制を構築して集中的に取り組むのでなければ効率が悪いという考えが提唱されるようになった。例えば Leoらは、(米国の)内分泌学会としてそうした取り組みをすべきだと提唱している [Leo02]。その後、米国や欧州で実際にそうした共同研究組織が結成されるようになってきた。また、そこには情報計算の専門家も加わっており、また方法論としても Computational Biology など情報計算からの Approach が重要視されるようになってきている。残念ながら、わが国ではまだこのような発想の計画を聞いたことがない。

上記のような考えをとくに明確に表明しているのが、米国の生物医学研究の司令塔の役を果たしている NIH である。1999年、NIHの当時の責任者であった Harold Varmus は、David Botstein、Larry Smaar に依頼して NIH として biomedical informatics や computational biology に如何に取り組むべきかについて作業班を組織

して考察してもらうことを依頼した。この作業班の報告書 ([www.nih.gov/about/director/060399.htm](http://www.nih.gov/about/director/060399.htm)) は、情報計算分野への NIH のその後の取り組みに大きな影響を与えた。ヒトゲノム計画解読完了宣言を行った米国では、NIH が新しい責任者 (Elias Zerhouni) の着任と同時に、ゲノム解読の成果を円滑に実践医療に移行するとともに、高騰する医療費の抑制を視野に入れた行動計画、NIH Roadmap [NIH Roadmap] を発表した。この新計画により、全米に7つの National Centers for Biomedical Computing が設立されることになった。その後の活動から、こうしたセンターが効果的に機能するためには、生物医学の個々の分野 Domain Science の専門家が参加することが必須の条件であることが次第に理解されるようになった [Lyster06/07]。

このような経験を経て最近では、「生物医学の重要な領域の問題解決に、IT資源を集中する」という戦略がより明確に描かれるようになってきた。そのような戦略の実践として、Biomedical Informatics Research Network (BIRN、バーン) や caBIG (シーエービッグ) 計画が推進されている。

NIH傘下の国立がん研究所NCIのプロジェクトである caBIG は、がん研究のための World Wide Web であるが、その目的はこれまでのような情報の共有や交換のやり方を革新しようというものであり、BIRN はそれを実施するための重要な基盤に位置づけられている。がん撲滅にIT資源を集中するという、caBIG では、国家規模で研究者の情報交換網を整備し、応用プログラムなどの情報資源を共同開発、共同使用しようという、行動目標が掲げられている。(BIRN と caBIG についての会合の様子は、NIH が公開している研究集会のビデオ資料によって、視聴することができる。 <http://videocast.nih.gov/Summary.asp?File=14081>)

こうした動きとは全く独立に私は、2003年頃より、核内受容体 Nuclear Receptor (NR) と生活習慣病 Syndrome X (SX) 問題に、情報計算の技法と研究者を集結するという計画を、NR-SX 計画として、CBI学会に提唱してきた [Kaminuma03]。ただしその後 Syndrome X は、我が国でも Metabolic Syndrome という言葉が定着したため、それを採用することにした。ちょっと先の見えない状況にあるように思われる ChemBio Informatics 分野を元気にするには、何か生物医学の Killer Application に情報計算の技法と人を集中してみる必要があるのではないか、と考えたのが、この計画を思いついたきっかけである。

ヒトでは48個が同定されている核内受容体は、リガンドが結合することにより活性化され転写因子として働く Superfamily をなしている。核内受容体の中には、内分泌系と関係した Steroid/Thyroid/Retinoid など古典的な Hormone の受容体もあるが、Orphan 受容体と呼ばれる内在的な脂質の受容体として働くものも含まれている。またそれらが Xenobiotic Sensor として働くこともわかってきた。さらに、Metabolic Syndrome (我が国でいう生活習慣病とほぼ同義) や薬物代謝酵素、

Transporterとの関係も明らかにされてきた。余談であるが、私が核内受容体と出会ったのは、1996年頃、内分泌かく乱物質が突如大きな社会問題となった時である。奇しくも、核内受容体は1990年代にはない内分泌かく乱物質(環境ホルモン)という大きな社会問題に関係し、2000年代は、メタボリック症候群という、これも社会的に大きな関心を呼んでいる問題に関係していることになる。

核内受容体とMetabolic Syndromeに関する研究は、生活習慣病だけでなく、関連する食品や運動などによる疾病症状改善の分子生物学的な根拠を明らかにするものでもある。したがってその研究は、医学、創薬、食の科学、運動の科学、抗加齢、環境科学など、社会的にも重要な幅広い領域にまたがっている。この分野には、計算化学やBioinformaticsとしても先端的かつ挑戦的な課題が多く含まれているから、情報計算技法のKiller Application領域と呼べるのではないか。

## 5. 情報計算的な課題

### 5. 1 はじめに

核内受容体とMetabolic Syndromeの領域に、情報計算技法としてどのような課題があるかについては、すでに2005年3月10日に開催されたCBI学会研究講演会の資料で一部紹介してある[神沼05]。そこで、ここでは、それ以後の研究の進歩を踏まえて、補足的な解説をすることに定める。

### 5. 2 Metabolic Syndrome および関連疾患の関連遺伝子探索

ヒトゲノム解読とそれに続く、ヒトのDNA配列の変異データの収集作業の最重要な目標は、単一遺伝子疾患のような稀な疾患ではなく、いわゆる普通に見られる疾患Common Diseaseの原因遺伝子を探索することにある。国際協力事業として行われている単一塩基多型Single Nucleotide Polymorphism (SNP)、その組み合わせとなるHaplotype、さらにコピー数多型Copy Number Variations (CNV) などの変異variationデータ収集は、ゲノムDNA配列の多様性と、遺伝の人種差、疾患遺伝子の探索、薬物応答の個人差などを明らかにすることを目的としている[Redon06], [Wong06]。

これらのデータは膨大であり、その解析手法も、単一遺伝子疾患で使われる家系図にもとづく解析ではなく、全ゲノム関連解析Genome-Wide Association Studyと呼ばれる技法が使われる。これはゲノム上のSNPの位置を目印とし、疾患と関連する目印Markerを探していく遺伝統計学の方法であるが、計算量が膨大になるため、生物医学への計算機応用のよい課題になっている[Ziegler08]。

昨年(2007年)より、こうした膨大なデータの収集と解析の成果が続々と発表され始めた。その数は、「こ

れまでに行われていた探索研究の総数を上回るもの」と表現されるほど、急増している。中でも画期的といわれているのは、Wellcome Trustの1万7千人を対象にした、7つのcommon diseaseに関する報告である[Wellcome Trust 07]。この中には、Metabolic Syndromeも含まれている。ただ個別の疾患としては、糖尿病の遺伝子探索の報告が多く[Zeggini07], [Saxena07], [Scott07], [Steinthorsdottir07], [Sladek07]、肥満に関する関連遺伝子探索は、まだ明らかな成果をあげていない。最近、[Emilsson08]や[Chen08]らは、肝臓や脂肪組織の遺伝子発現を解析して、肥満との関連を示唆する成果を発表している。

これらの結果は、疾患の理解や治療標的の探索にそのまま役立つとは言えるほどではないが、Common Disease関連遺伝子の探索研究は、ますます盛んになっている。その中で、メタボリック症候群とその関連疾患の遺伝子探索は、大きな比重を占めている。また、そこで情報計算の専門家や応用数学者が活躍する機会は増大している。メタボリック症候群に関連した2型糖尿病と肥満関連遺伝子探索への計算技法の応用に関しては、例えば[Tiffin06]がある。

メタボリック症候群にはミトコンドリアも関連している。一般に、ミトコンドリアが原因となる疾患については、ミトコンドリア自身のDNAにコードされているタンパク質よりも、ミトコンドリアを標的とする宿主ゲノムに、コードされているタンパク質が問題になる。そうしたタンパク質の総数は、約1,500ほどだと推定されている。MITのV. K. Moothaらのグループは、この問題に対する統合的な取り組み方法を報告している[Calvo06]。また、[Galaldón06]らは、ミトコンドリアのタンパク質の機能を理論的に予測する試みを報告している。

### 5. 3 メタボリック症候群とその関連疾患治療薬開発をめざしたSBDD

#### SBDDの一般的な問題

現代的な理詰めの医薬品開発Rational Drug Discovery & Developmentの図式で言うなら、メタボリック症候群とその関連疾患治療薬の開発は、原因遺伝子の探索、治療を介在させる経路網の選択、薬物標的(分子)の選択、標的分子の3次元構造の解明、標的に結合する薬物分子の探索と開発という順序を辿る。そのいずれの過程においても、情報計算技法を駆使することが最早当然のことになってきている。とくに最後の標的分子の3次元構造を基礎にした薬分子の設計Structure-Based Drug Design (SBDD)は、Medicinal Chemistの理想の目標になっている。メタボリック症候群とその関連疾患治療薬の標的は多様であるが、それらの標的ごとに、SBDDのアプローチが考えられる。そこでは、標的分子の薬物の結合する部位とその周辺の構造と、そこに結合する薬物分子の結合様式を吟味することが、中核的な仕事になっている。ただし、こうしたアプローチは、医薬品開発においてよく知られた、CBI学会でもこれま

でずっと紹介してきた馴染み深い技法である[神沼07a], [神沼07b]。

#### 核内受容体結合基盤計算システム

我々が、NR-MS計画として提唱している課題の一つは、48個あるヒトの核内受容体の全部を対象としてSBDDを展開できるような計算の基盤環境を整備することである。我々は、こうした計算化学の基盤環境をNuclear Receptor Workbenchと呼んでいる。ヒトの核内受容体のうちX線結晶解析で構造が決定されているものはすでに半数を越えている。また、それらに結合する薬で、実際に上市されているものも少なくない。

核内受容体の機能を調節する低分子化合物は、メタリック症候群だけでなく、乳がんや骨粗鬆症、その他の疾患の治療薬としても探索されている。しかし、その多くが副作用の問題に遭遇しており、これを回避するために、組織特異的に作用するような、より選択性の高い薬、Selective Nuclear Receptor Modulator (SNRM)の開発が課題になっている。その好例は、ERに対するSelective Estrogen Receptor Modulator (SERM)であり、Selective PPAR Receptor Modulatorである[Gronemeyer04]。

核内受容体Superfamily全体で見ると、ERのような古典的なホルモン受容体のリガンド結合(空間)領域は狭く、リガンドは微量(nano molar, nM)で作用するが、PPAR, LXRなどに対する脂質化合物のリガンドは、より高い濃度(micro molar  $\mu$  M)で作用することが知られている。前者はリガンドが結合するポケットが小さく、後者はより広い。また、SNPデータで見ると、前者の方が変異が少ないように見える。PXR/SXRのポケットはさらに広く、複数の低分子化合物のリガンドが結合

している事例も報告されている。当然、ある核内受容体を標的とした薬物がそれ以外の核内受容体にも結合する可能性はある。

さらに、リガンドが結合した複合体(dimer)がDNAに結合し、転写を調節する過程は極めて動的なものであり、DNAの応答配列だけでなく、どのような共役因子が集まってくるかによっても影響を受ける。その状況は、転写される遺伝子が置かれている領域ごとに異なっていると想像される。したがって、リガンドが核内受容体に結合した後の過程を計算などで予測するためには、現在のように核内受容体のリガンド結合領域だけを取り出してリガンドと結合させるSimulation計算だけでなく、リガンドと核内受容体全体との結合、それらがホモあるいはヘテロダイマーとなった複合体の計算、それらの複合体とDNAの特異的な(応答)領域との結合、さらには、それらの複合体と共役因子との結合というように、より高次の複合体の計算が必要である(図1、参照)。

現在この最初の過程、リガンドと核内受容体のリガンド結合部分との計算は中野達也氏らにより、FMO法をもちいて行われている。また、共役因子を考慮した計算は、田中成典氏(神戸大学)の一部で最初に試みられている。そうした計算の一部には、地球シミュレータも使われている。こうした計算は現在計画中の次世代地球シミュレータにも引き継がれるであろうが、それでも到底できない計算はいくらでも考えることができる。したがって、この問題は、最高の計算化学者たちが最高のマシンを駆使して挑んだとしても、まだ、20年や30年は、挑戦し甲斐のある課題である。もちろん問題を限定し計算の精度を落とせば、現在の計算機によっても、意味のある計算は十分可能であるし、そうした計算は、実際に多くの製薬企業で行われている。

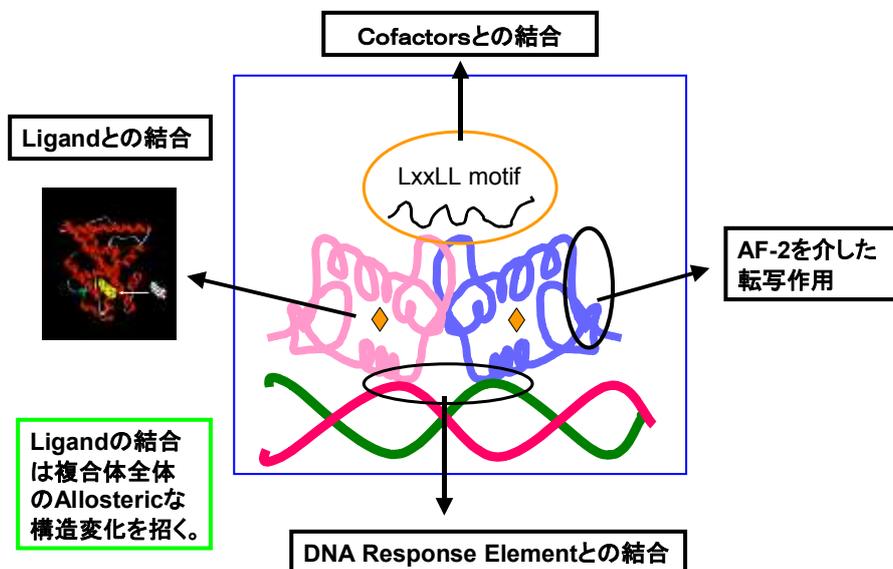


図1. SNRM 研究の最終目標

## 5. 4 転写因子としての核内受容体

### 核内受容体の比較ゲノム学的な研究

すでに述べたように、核内受容体 Superfamilyは、後生動物Metazoanに特徴的な転写因子であり、これらの動物の形態形成に重要な働きをしている。ゲノム配列決定後のゲノム学の大きな課題は、遺伝子の発現機構、すなわち転写に移っている。多細胞動物の複雑さの尺度は、遺伝子の総数ではなく、転写機構の複雑さであることがわかってきたが、核内受容体は、このような転写機構の比較、すなわち動物種の進化と発生における細胞分化における転写機構の変化をしらべる重要な材料である。ここでも、ゲノム解読の膨大なデータや、non coding RNAデータ、epigeneticsデータなどを統合、比較する作業があり、計算技法の援用は欠かせない状況にある[Bock08]。

### 核内受容体の標的遺伝子の網羅的探索

核内受容体に限らず、一般的にある転写因子の標的遺伝子が何であるかを決定することは、現在のゲノム学の、重要な課題の一つになっている。これにはChIP-chip (chromatin immunoprecipitation on chip) 解析のような実験手法が使われているが、計算による推定技術も開発されている。実験的な手法は労力がかかり、計算技法はまだ信頼性に欠けるが、いずれ双方が協力して、この骨の折れる仕事を進めていくことになるだろうと予測されている。

ただし、この問題には、いくつかの困難な事情が伴っている。その第1は、mRNAが転写される条件が複雑なことである。リガンドが結合した転写因子としての核内受容体の複合体が、それぞれ特徴的な(応答)配列を認識して、結合するという図は、情報計算の専門家には極めて親しみやすい構図であるが、応答配列には厳密なものではなく、ある程度の許容性がある上に、転写を促すには、他の転写因子、共役因子、基本転写装置など、他の多くの因子が協調的に働く必要がある。この仕組みは組織特異的でもあるから、例えば培養細胞をもちいたような実験では、実際の生体で起きていることを限定的にしか再現しえない。さらに現在の知見、例えば[Kinis08]によれば、リガンドが結合して直接転写される標的遺伝子は、影響を受ける遺伝子の一部に過ぎないようだ。すなわち、他の標的遺伝子は、2次的、3次的に発現すると考えられている。つまり、1次的な標的遺伝子の産物(タンパク質)は、2次的な転写を直接あるいは間接に促進し、それが3次的な転写を促進し、・・・という連鎖(cascade)が存在すると考えられるのだ。

この状況をさらに複雑にしているのは、転写因子とDNAとの結合や、DNAとは直接結合せず転写因子と結合すると思われる共役因子と転写因子とのタンパク質-タンパク質相互作用などが、epigeneticな制御を受けていることである。つまり、これらのタンパク質は、特定の残基で、リン酸化やアセチル化などの影響を受けており、そのことで遺伝子発現の様相は異なったものになることがわかってきたのだ。

ここには、DNA配列データを基礎にしたpromoterやenhancerの予測のようなBioinformatics的な問題から、複雑な状況を簡素にするモデル化や、膨大な実験データの解釈のための整理、DNAやタンパク質の3次構造を考慮した動的なモデリングと計算化学的なsimulation、経路や回路網的なモデリングとそれに基づくSimulationまで、多様かつ挑戦的な課題が沢山ある[Zhang07]。また転写の知見をまとめた、TRANSFAC [Wingender08]、JASPAR [Vlieghe06]、DBTBS [Makita04]のようなデータベースが開発されているが、まだ十分とは言えない。

## 5. 5 化学的な生体防御機構の網羅的な解明

上記の課題と密接に関係しているのが、核内受容体だけでなく、物質とエネルギー代謝に関わっている核内受容体の類縁転写因子を含めた一群の転写因子の標的遺伝子の網羅的探索と、それに基づく生体の化学的防御機構の経路網を明らかにする問題である。このような転写因子には、核内受容体の他に、物質エネルギー代謝の視点から核内受容体の類縁転写因子と見なされるSREBP、C/EBPや、解毒detoxificationの観点から類縁転写因子と見なされるAhR、Nrf2が含まれている。これらの転写因子群は、生体外および生体内のリガンドが結合することで、薬物代謝酵素群を誘導する。それらの酵素は、Phase I, Phase II, Phase IIIに分類される。ここでPhase IとはCYP (Cytochrome P-450)、Phase IIはグルタチオン-S-転換酵素(Glutathione-S-transferase, GST)のような抱合酵素、Phase IIIはTransporterである。

単純な図式で言えば、これらの代謝酵素群は転写因子群のリガンドに作用し、それらを代謝し、生体にとって無害な化合物に変換して、生体外に排出する作用を担っている。だから、ここに、核内受容体などの転写因子をsensorとし、転写から標的タンパク質の生成をTransducerとし、そのうちの薬物代謝酵素をprocessorとする、化合物のSensor-Transducer-Processorという分子信号のフィードバック回路が存在することになる。解毒に関連した、この回路は、細胞レベルの生体防御機構だと考えることができる。こうした回路は、後生動物が自然界で遭遇する毒物に対する解毒作用の基盤であり、ヒトでは環境化学物質の安全性、薬物動態の基盤になっていると考えられる。

薬物酵素は古くから知られており、よく研究されているが、この生体防御で重要な働きをしているFeedback機構である、Sensor-Transducer-ProcessorというModelは、まだ十分認知されていない。しかしやがて、医学、薬学、環境問題における基盤的な知識に位置づけられる可能性もある。

## 5. 6 Digital Physiology的な課題

経路網からの疾病理解: Simulationより知識を扱う技術が重要

すでに述べたように、「疾病を経路網から理解するPathway/Network to disease」という考えは、現在の

医学の時代精神になりつつある。実際、人体発生学、がんを始めとして、医学の教科書はこの考えの下に書き改められつつあることは、すでに述べた。もちろん、この場合の経路網とは、現実生体内で起きている現象の特徴を捉えた（いわゆる疎視化した）、簡略化した記述である。それらは知識の整理や行動の指針として役立つものではあるが、そのまま数値化して Simulation に使えるほど厳密なものではない。さらに、そうした記述が可能なもの、現実の生体現象のごく一部である。したがって、そうした経路網を書き下ろし、それを疾病理解や病気の診断や治療に使うためには、経験のある人間が介在しなければならない。医学教科書を機械的に参照しても診療ができることにはならないように、経路網を計算機で機械的に処理しても、疾患の理解も、治療の指針もえられない。

それでも、このような経路網を描くことはデータや知識の整理としては、大いに役に立つに違いない。そこで現在の生理学あるいは病態生理学を、経路網の知識を入れて書き直し、さらにそれらの教科書を計算機で処理可能なように書き直すということが考えられる。例えば、従来の教科書なら、主に文章、写真、図で構成されていたが、これらはすべて計算機で処理可能である。また、それらの内容を基盤的なデータベースと連係することも可能であり、柔軟かつ横断的な検索機能をつけることも可能である。生理学の教科書をこのような形式にすることを仮に“Digital Physiology”と呼ぶことにする。

地図のデジタル化は、カーナビゲーション装置を生み出した。これと同じように、研究者や場合によっては臨床家が、特定の疾患や病態に関する経路網を自在に取り出し、研究計画を立てたり、データ分析に役立てたり、治療の参考情報としたりすることは可能であろう。ところで現在、生命現象や疾病現象の Modeling や Simulation を指向した規模の大きな研究計画が目につく [Lusis06]。それらは例えば、

スイスの Systems Biology 医療  
Competence Center for Systems Physiology and  
Metabolic Diseases (CC-SPMD、<http://www.ccsmpd.ethz.ch/research/index>)

Systems Biology of beta-cell consortium  
[http://www.ccsmpd.ethz.ch/about/scientific\\_programs/beta\\_cell\\_consortium](http://www.ccsmpd.ethz.ch/about/scientific_programs/beta_cell_consortium)

イギリスの Systems Biology 計画  
Integrative Systems Biology  
[http://www.bbsrc.ac.uk/science/initiatives/cisb\\_phase2.html](http://www.bbsrc.ac.uk/science/initiatives/cisb_phase2.html)

ドイツの肝臓モデル計画  
HepatoSys (<http://www.systembiologie.de/en/index.html>)  
Nature Podcasts (<http://www.nature.com/podcast/>)

[index.html](#)) Systems biology

などである。それらが対象としている生命現象や疾病現象には、我々が関心をもっているような、2型糖尿病や肝臓の機能の一部のモデル化などが含まれている。しかし我々が指向するところと上のような計画とは、方法論ともかく、その目標 Goal に違いがあるように思われる。

まず、Simulation を標榜する上記のような計画は、例えば、Systems Biology というような、「最初に Methodology ありき」、のように見える。我々の計画は、「最初に問題ありき」であり、Methodology の開発は2次的だと考えている。また、これらの計画は、「現実を再現する Simulation」ことを重要視しているように思われるが、我々はそうした厳密な Simulation を必ずしも指向しない。重要なのは「現実問題の解決に役に立つか否か」であって、「厳密に再現する」ことではない。なぜなら、ある現象が生体内で起きている場合、それは状況によって大いに変化するものである。したがって、厳密な Simulation をしようとする、Model を解く条件を、ある特定のものに合わせることになる。しかし、Model のパラメータを特定なものとして、その条件だけで現実の現象を再現できても、他の条件下の再現はおそらくできないことになる。こうした方法で現実を再現するためには、あらゆる条件を設定して、その一つ一つが厳密に合うように、モデルのパラメータを設定して、Simulation する必要がある。もちろん、金と人に糸目をつけなくてもよいような、資金に恵まれた大規模な研究計画であれば、こうしたことを進めることもある程度可能であろう。しかし、そうしたことが許されない環境では、この種の厳密な Simulation よりも、もっと費用効果の高い方策を考える必要がある。なお、生物医学における Modeling や Simulation については、米国の National Research Council でまとめた報告書が詳しく、現状を知るのに便利である [National Research Council 05]。

一般に生物医学の Modeling/Simulation Tool という、連立微分方程式を解くというイメージが支配的であるが、より重要なのは膨大なデータや知識を計算機で処理する技術である。なぜなら、連立微分方程式を解くという問題は、すでに物理学や工学の問題として、かなり問題解決の方法と環境が整備されているからである。それに対して、データや知識を扱う技術はまだ発展途上にある。とくに、急激に普及した WWW を基礎にしたデータや知識処理システムの研究は、まだ歴史が浅い。その意味では、後者に投資した方が研究開発への投資としては効果が期待できるのは明らかである。また情報計算の視点からしても、IT 全体にインパクトを与えるような技法を開発できる機会が存在すると思われる。

我々の NR-MS 計画では、計算はあくまでも2の次であり、「問題解決における人間（専門家）の考える作業を支援する」ことを重視する。それゆえ、データや知識を人間が見やすくまた扱いやすい形式に整理することが第1義であり、Simulation は2義的なものと考えている。

次にそうした観点からMetabolic Syndromeの理解に役立つと思われるデータや知識整理の仕事をいくつかの挙げてみる。

#### 脂肪組織Adipocyteのデータ整理

メタボリック症候群の2つの特徴である肥満とInsulin抵抗性を結びつける分子経路網の鍵を握っているのは(内臓)脂肪組織あるいは脂肪細胞Adipocyteである。そのモデル化には脂肪細胞の肥大化Adipogenesis、それに伴う各種の分泌物Adipokineの量的な変化、それらの自分自身の細胞への影響(autoocrine)や他の組織への影響(paracrine)と、それからのフィードバックの仕組みなどを、因果的経路網として表現することが望まれる。Adipogenesisには、核内受容体のPPAR $\gamma$ とC/EBPが関与していることが知られている。また、他の臓器への影響は分泌される多様なAdipokineの作用の結果であると考えられているが、その全容はまだ解明されていない。Adipokineは100近くあると推定されているが、それらは状況に応じて分泌量が変わるから、その存在を確認するためには、さまざまな条件下での計測実験が必要である。

脂肪細胞の分泌因子としてとくに重要なのは、脳への満腹信号となるleptinや、インスリンの効果を保証するAdiponectinや、炎症に関係したTNF- $\alpha$ 、IL-6などである。脂肪細胞内に蓄積される脂肪量Fat massと、これらの分泌因子との関係とそれらの変化、さらにそれらの因子の他組織への影響とその病態生理学的な意義などについて、実験事実を集約し、分子経路網を整理して、モデルを構築し、実験家の利用に呈するような仕事は、これまではデータが不足していて難しかったが、これからは可能になってくるであろう。こうした仕事に関心のある情報計算の専門家のための入門論文としては、[Rajala03], [Rosen06], [Hotamisligil06],[Qantana07],[Sethi07]などが推薦できる。

#### Insulin/IGF経路網と長寿経路Longevity pathway

肥満と並んで、メタボリック症候群の重要な指標はInsulin抵抗性であるから、血中を移動していったInsulinが標的組織に到達して、そこの細胞の膜上のInsulin受容体と結合した後の分子信号の流れは、メタボリック症候群および関連疾患を理解する重要な鍵となる[Kahan06]。Insulinが結合する受容体はInsulin/IGF受容体と呼ばれる。IGFとは、Insulin like growth factorを意味する。ここで、Insulinの標的組織として重要なのは、筋肉、肝臓、脳、膵 $\beta$ 細胞などである。

Insulin/IGF受容体の下流に位置する分子信号経路網の重要性は、線虫やショウジョウバエなどのモデル動物を使った寿命延長の実験からも浮上してきた[Guarente00], [Kenyon05]。そこで、この分子経路網の中核に位置する転写因子FOXO(線虫ではDAF-16)の標的遺伝子の同定という問題がBioinformaticsの研究者の関心を惹くことになった[Xuan05], [Murphy06]。

それはいわゆる長寿に関わる経路Longevity pathway

の一部である。現在、長寿に関わる経路はがんをはじめとする、さまざまな疾患に関係していることが知られるようになってきており、その全体像をスケッチすることが試みられている[Geer08]。

#### 摂食制御の経路網 Food intake control pathway/ Network

現在、中枢神経系の摂食調節の経路網が明らかにされつつあり[Morton06]、そうした経路網に関与する生体分子を標的とする肥満治療薬の開発が進められている。この回路網とその担い手であるホルモンや神経ペプチドの関与をモデルとして、詳細に記述する仕事は、実験家と情報計算の専門家に共通する近未来の興味深い課題であろう。

#### その他の経路網モデル

メタボリック症候群を分子経路網から理解することにつながるようなモデル構築の課題としては、まだいろいろ考えられる。膵 $\beta$ 細胞のインスリン分泌や、肝臓における糖glucoseや脂肪の合成や分解などのモデルづくりは、その例である。また、選択された治療薬の作用を解析するための治療薬が結合する標的からの信号の流れや、複数の薬物を使つての疾患制御のモデル、副作用を回避しつつ効果を上げる薬物の(最適な)投与方法など、研究すべきモデルは多数ある。

#### 5. 7 おわりに

核内受容体とMetabolic Syndromeおよび関連疾患に関する経路網データは、急ピッチで蓄積されている。医薬品開発の視点から見ると、薬物の標的は、核内受容体だけでなく多様な経路に広がっている。そして一つの標的が選択されたら、それを狙う低分子化合物や抗体の開発に仕事は移る。しかし、転写を介した代謝の中核となっている核内受容体の役割を無視して、研究を進めるのは難しいのではなからうか。

この大会のテーマを、生物医学の特殊な課題だと認識したとしたら、大きな誤解だと言えよう。なぜなら、核内受容体とMetabolic Syndromeは、多細胞動物であるヒトの生命維持に基本的なエネルギー変換に関わっているからである。また、薬の視点で言えば、薬物代謝酵素の誘導に関わっているからだ。したがって生物医学に関心をもっている情報計算の専門家が、DNAとかタンパク質のレベルにとどまった情報計算課題を越えて、生物医学らしい問題を探すとすれば、非常によい入門課題だと言える。ただし、ここで入門というのは、やさしいというより、生物医学を学ぶための基盤的な知識だ、という意味である。

もし、そのように感じられないとしたら、生物医学教科書の記述が、まだ新しい時代に適応できていないことに原因があると言えるのではないか。

## 6. これからの課題

### 6. 1 研究者の新しいCommunityの形成

今回の国際シンポジウムは、我々が提唱してきたNR-MS計画においては、最初の到達目標だと言える。その意義は、核内受容体や生活習慣病を専門とする研究者と、情報計算の専門家とでは当然違っているだろう。前者にとっては、これらの領域の国内外の専門家が一同に介すること自身に意義があると思われる。しかし、後者にとっては、それでは不十分である。これらの専門家にとっては、こうした会合を契機として、計算化学やBioinformaticsとしての魅力的な課題が発掘されるようにならなければならない、さらにそうした課題への具体的な取り組みへの筋道が見えてこなければ、意味がないだろう。しかし、受身の態度ではそうした課題も見えてこないだろう。繰り返しになるが、そのためには、自分たちの専門分野を越えた生物医学の研究の現状を把握するという、意識的な努力が必要であろう。だがもし、そのような努力がこれからはなされるとすれば、仮に今回のような会合が数年後に再び開催されることがあるとすれば、そこではNRやMS問題の解決を指向したより多くの情報計算側からの発表がなされるだろうと期待することができるだろう。また、NRやMSの専門家が情報計算の専門家の支援を受け、自分たちの研究を加速することも、今よりずっと容易になってくるだろう。これがNR-MS計画の次の目標である。

そのためには、今回築かれたNR-MS研究の専門家とCBI学会の関係者との交流を維持し、さらに発展させることが必要である。

### 6. 2 最初のステップとしてのNR-MS Portalの開発とCommunityの形成

そうした目標に向けた具体的な活動として我々は、現在試作しているNR-MS Portalの開発を継続し、これをNR-MS研究の専門家と情報計算の専門家との対話と共同研究の基盤にできないかと考えている[Kaminuma08]。このPortalは、

(1) NR-MS問題の解説：現状の紹介とTutorial情報の提供

(2) 情報計算的な資源への案内と課題の提示

(3) 実験および臨床研究者と情報計算研究者との対話と交流機会の提供

(4) 以上に関連した情報提供と情報交換の機会の創造を目的としている。これについては、現在、概念を理解してもらうための日本語の試作版を関係者に限定的に公開しているが、正式の版あるいは少なくともその一部は、英語で提供したいと考えている。こうした情報基盤を開発、維持するには当然資金と専門要員が必要である。これをどうするかが差し迫った課題である。

しかし、単に交流の場があるというだけでは、本当に意味のある共同研究は生まれてこないだろう。そこでは他には見られない強みと魅力がなければならない。我々は、そうした強みと魅力を一種の「研究者の新しい

Community」というイメージで捉えている。そうした研究者Communityの手本の一つは、線虫*C.elegans*研究のCommunityである。CBI学会の伝統からして、この研究者Communityは、産官学の、専門分野を異にする研究者たちの自由な組織であるが、目標を明確に定めているところが特徴の一つである。

こうしたCommunityがうまく機能するためには、中核となる研究開発活動が必要であろう。そうした活動としては、

(1) 現在のPortalの内容の更新作業

(2) Selective NR Modulator開発の計算基盤開発

(3) NRを含む、Sensor-Transducer-Processor Modelの開発

(4) Metabolic Syndrome Signaling Atlas (MESSA)の開発

(5) 簡便なAnimal Model (線虫、ハエなど)による研究

(6) 研究者の情報交換のソフトウェアシステムと情報環境の開発

(7) Community全体のManagement

などが考えられる。(5)と(7)を除けば、これらの活動はすべて、CBI学会の関心領域に関わる仕事である。

最初の(1)は、文献を読んで整理するというもっとも古典的な仕事であるが、大量の文献を効率的に咀嚼するには、ITを駆使する必要がある。(2)は主に計算化学の問題である。(3)はまさに、Pathway/Network to Disease and Drug Discoveryの問題である。(6)は現在浮上しつつある、ITの技術分野である。これについては次に述べる。

### 6. 3 情報基盤構築のための新しい情報技術と専門家

最近、インターネットの世界では、人々の交流を支援するサイトの構築が盛んに試みられており、ビジネスとしても期待されている。我々が考えている、研究者の情報交換の基盤となる支援システムのイメージは、最初に述べたNIHが支援するBIRNやcaBIGである。しかし、これらのシステムの開発、維持にはかなりの予算が必要で、同じようなモデルを我々が期待することはできない。そこで我々は、より目的を絞った研究者のための簡単な情報交換環境を構築しようと考えている。そのための基本技術は、blogやwikiである。とくにwikiは、複数の人の集団で経路網を整理していこう、というようなプロジェクトにうってつけである。実際、いまや経路網の整理をwikiで行うことが若手研究者によって盛んに試されている[Woldrop08]。また、化学の場合は、構造式を単位として情報交換する技術も開発されている[Williams08]。ファイザー社のSlaterらは、医薬品の開発現場では、データ統合だけでなく、知識の統合が必要だと言い、具体的な技法としては、1970年代と80年代に掛けて開発された、“If...then... (もし・・・ならば・・・である)”式に知識をまとめることが有効だと言っている[Slater08]。こうした交流には、次世代のWWWと言われるSemantic Webなどの技術が使われる

とも予測されている。

こうした情報技術IT以上に重要なのが、データベースや知識ベースや、もっと一般的なデータや知識を整理する専門家である。こうした専門家はCuratorと呼ばれている。有能かつ経験と技能に優れたCuratorなくして、データベースも、知識ベースも、Portal siteの情報Contentsも生成できない。我が国の場合、こうしたCuratorの職は一時的なもので、雇用は安定せず、待遇もよくなく、専門職としての昇進の道Carrier pathも閉ざされている。しかし、我々がめざす研究者Community情報基盤構築には、優秀なCuratorの存在が絶対に必要である。2009年には、こうした専門職の確立に向けた一歩として、*Database: The Journal of Biological Databases and Curation*という専門誌がOxford University Pressから出版されることになっている[Howe08]。

研究者としてこうした専門職に敬意を払うか否かは、その人に研究戦略の思想があるかないかを見分ける指標になる。我々は、優れたCuratorたちを確保することが、NR-MS Communityづくりにはどうしても必要であると考えている。

#### 6. 4 Publicとの関係

我々の計画は、メタボリック症候群問題の解決であるから、そこでは当然、実践の問題までも含まれてくる。それは患者だけではなく、メタボリック症候群の予備軍と呼ばれている人々、あるいは国民や市民一般の健康への意識向上と、予防的な実践活動のことである。こうしたPublicとの関係をどうするかも、研究者Communityづくりの重要な点である。例えば、Metabolic Syndromeの予防や改善には、食事、運動、睡眠など日常生活における注意と工夫が必要である。我々の作成しているNR-MSのPortal siteには、Metabolic Syndromeに関心のある一般の市民に有用な情報も提供することになっている。すなわち専門的な研究者だけでなく、研究の成果を待っている医療サービスの受け手にも、興味をもってもらえるようにすることを考えている。

#### 6. 5 他の疾患領域への拡大とCBI学会の第6関心領域

我々の次の目標は、同じようなアプローチを現代医療の他の重要領域に拡大していくことである。具体的には、がん、うつ病や神経変性症、炎症などの免疫疾患に、MR-MS計画と同じようにApproachしていくことである。例えば、がんであれば、生体分子としてはKinaseが、生命現象としてはEpigeneticsなどが主要な目標になるであろう。また、神経変性症であれば、タンパク質のMissfolding機構などが大きな問題になるだろう。いずれも、情報計算技法としては、未開拓の課題がまだ沢山ある。

このような試みが広がってくれば、Pathway/Network to Disease and Drug Discoveryという、CBI学会が現在掲げている標語も現実になってくだろう。ま

た第6の関心領域、「疾病メカニズムと制御モデル」の研究者人口もふえてくるだろう。ここにおいて、CBI学会はすべての関心領域で活発な研究交流が行われることになるだろう。この目標を早ければ2010年には達成できないかと考えている。

## 7. 2010年以後のCBI学会を考える

### 7. 1 BioinformaticsからMedical Informaticsへの回帰

疾病領域の拡大によって、CBI学会が第6分野までを立ち上げるということは、CBI学会がMedical Informaticsと地続きになることを意味する。実はCBI学会の設立の母体となった1970年代の私たちの研究室は、Medical Informaticsと、後に生命情報工学Bioinformaticsと名称を変更した医用工学研究室の2つから構成されていた。そしてCBI学会の設立とほぼ同じ時期に、Medical Informatics研究室を母体として、「診療方法論研究会」を立ち上げた。

この会の目的を一言でいうなら、「医師免許を取ったばかりの若手医師たちに、計算機の使い方と、診断と治療に関する理論的な方法論を教育すること」だった。当時は、今日ではあふれているパソコンがようやく登場した頃である。CBI学会の姉妹研究会と言うべきこの研究会は、当時北里大学の内科学の教授であった佐藤登志郎氏(後に学長)を会長として、佐藤先生の研究室と私の研究室との共同で運営していた。残念ながら、この会は事情があって、発足後5年ほどで活動を停止せざるをえなかった。したがって現在のCBI学会の関係者でも診療方法論研究会のことをご存知の方はほとんどいないであろうと思う。佐藤先生は、東大物療内科に籍を置かれたことがあり、大変数学に強い方であった。余談だが、この科に縁のある研究者は皆数学が強い。これも余談だが、先頃、大学からデータ解析会社に移られて話題を呼んだ、ゲノム遺伝学で著名な鎌谷直之氏(前東京女子医科大学教授)はその系列に連なる最後の方のようだ。

医療の本質に関して私の眼を開かせてくださった倉科周介氏(前東京都衛生研究所所長)の支援で、1970年代に私が東京都臨床研に創設した医療情報学Medical Informaticsと生命情報工学Bioinformaticsという2つの研究室の流れは、結局またつながってきているように思われる。図2は、私たちが1980年代の初めまでに開発していた「医学研究で発生するあらゆるデータを解析できる、明日の計算センター」のイメージである。この図からもわかるように、Medical InformaticsとBioinformaticsいう2つ分野は、情報計算という技法から見ると、あまり大きな違いはない。だから、いずれつながってくるだろうと感じてはいたが、それがいつのことになるのか、いままでの私には漠然としていた。しかしPathway/Network to Disease and Drug Discoveryという時代精神が広がるにつれ、BioinformaticsとMedical Informaticsとの交流は、「すでに起こりつつある現実」になってきたと感じられる。

Medical Informatics の視点で言うと、疾病領域の拡大と並んで重要なのは、医療全体の質の向上と量的な拡大に寄与することである。これは一言で表現すれば、「現在の医療や保健サービスに違いをもたらす」ということである。そこには、医薬品の開発だけでなく、臨床医学の診断と治療の方法論の理論的な見直し、多剤治療法の導入、治療の最適性の追及、個人レベルと公のレベルでの予防的な介入、患者の支援など、多くの挑戦的な問題がある。これらは、臨床や公衆衛生領域における、これまでは情報計算 Medical Informatics の研究者たちも、ほとんど介入してこなかった課題である。

さらに次には、医療を越えた、食の見直し、運動、その他の健康法や生活（様式）の改善に至るまでの、多様な課題がある。食の見直しと言えば、ゲノムを基礎にした栄養学と言うべき、Neutrigenomics が台頭している。すでに述べたが、NR・MS 計画は研究としては、Neurigenomics や抗加齢 Anti-aging と関係が深く、医療のみならず、国民や市民の健康や寿命に違いをもたらす諸科学とも深く関係している。人類や科学者が、没価値的に、真理を追究していればよかった時代はとうに終わっている。公的な資金に多くを依存する現代科学や研究者たちが、そうした税金の支払い者たちの生活をよくすることを、究極の目標にするのは、当然のことであろう。

## 7. 2 我が国の医薬品と毒性研究を支援する情報計算基盤の構築という使命

元気のいい若手研究者の爆発するような働きでCBI学会の立ち上げと、その活動を先導できた1980年代の東京都臨床研の時代に較べると、1990年代の国立衛研時代の私の研究組織のCBI学会への寄与は、一見地味なものであった。だが、CBI学会が掲げている「医薬品お

よび毒性研究開発の情報計算基盤整備」という観点からは、より意義のある寄与ができたように思われる。その理由としては、衛研が医薬品という規制産業を管轄している（旧）厚生省の行政研究 Regulatory Science の総本山であることと、その研究所で化合物に関わる情報計算の基盤環境構築に私たちが主体的に関わっていたことが大きい。予算は微々たるものであったが、少なくとも（最後の一人を除いて）当時の所長は、私の提示した理想と概念には理解を示してくれていたし、支援もしていた。

ただ、医薬品に関して国立衛研は、安全性や有効性を保障するFDA的な業務を使命としており、NIHのような研究開発を支援することを使命としていない。後者の機能は、後に国立衛研の大阪支所を廃止して設立された基盤研（独立行政法人医薬基盤研究所）が、多少担うということになっているそうであるが、NIH的な機能があるとはとても言えない。

CBI学会では、先に Tamas Bartfai らの、Drug Discovery: From Bedside to Wall Street を「薬づくりの真実」という訳本として刊行した [Bartfai08] が、日本にはNIHのような医薬品研究開発を支援する公的研究機関がないという「真実」は、専門家の間でさえ案外認識されていないし、FDAの役割とそれに対応する我が国の行政機関との違いも、研究者にはほとんど理解されていないような気がする。こうした事情を理解していなければ、CBI学会がなぜ、「我が国の医薬品と毒性研究を支援する情報計算基盤の構築」という使命を掲げているかは、理解できないだろう。

米国では、規制機関であるFDAですら、研究開発をMissionの一部に入れているが、我が国の医薬品行政には、そうした研究開発に対する責任は明記されていな

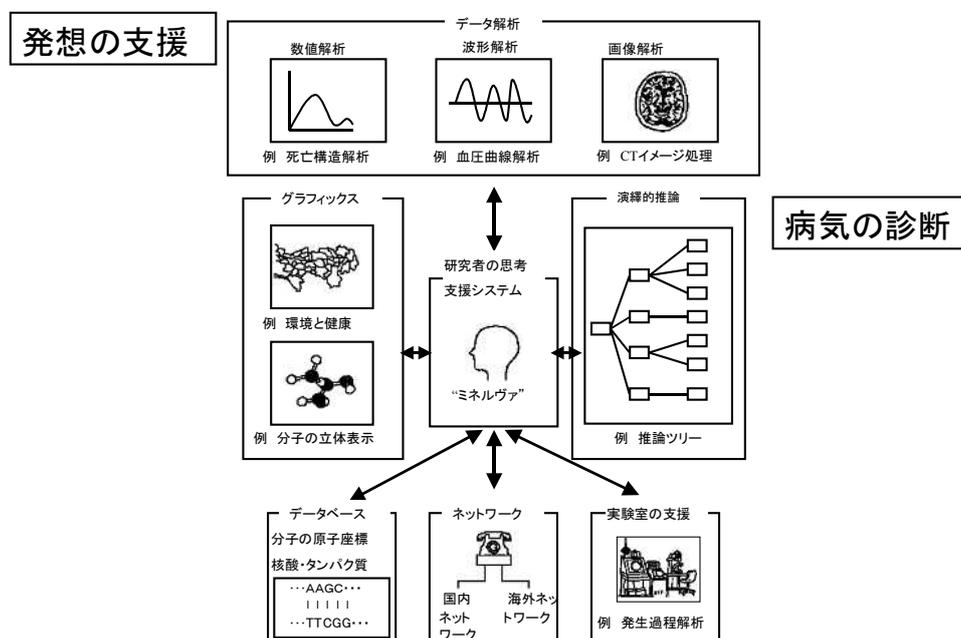


図2. 1980年代初期の東京都臨床研の医学研究支援システム

うだ。だから、安全性への責任はあるが、「社会の変化を先取りして、生物医学的な研究や医薬品研究を先導しなければならない」というMissionは、厚生(労働)省にも、その傘下の研究機関にも課されていないように見える。ゆえに、厚生(労働)省には、生物医学や医薬品開発の研究を国全体でどう進めていくのかを考える、戦略的な発想はない。そもそも、そうした仕事をする権限も人もいないのだ。だから、生物医学のための、(旧)科学技術庁由来の大きな研究費はすべて厚生(労働)省の権限の及ばないところで使われている。同じことが、現在、盛んに問題にされている食品や化学物質の安全性の問題についても言える。こちらの方は旧通産省の下で、化学物質の安全性(毒性)研究の組織が拡充されているのに、米国のNIEHS (National Institute of Environmental Health Sciences)の機能の一部を兼ねている国立衛研の組織は少しも拡充されていないという状況にある。これを要約すれば、我が国には、生物医学や医薬品開発におけるNIHの役割を果たす国の機関がなく、毒性研究においてNIEHSの役割を果たす機関がない。つまり、我が国は生物医学、医薬品開発、毒性研究で、国としての研究開発戦略を論議する機関がないのだ。もちろん、研究に関しては、大学や理研や産総研のような実質的に国の機関は存在する。だがそれらは、国行政と結びついた戦略頭脳としては機能できないようになっている。

私がこのことに気がついたのは、たまたま国立衛研という、行政支援をMissionとしている組織に在籍し、WHOなど国際的な研究協力の仕組みについての話し合いの場にも立場上参加させられていた経験による。だから上のことに気がついたのは、自分が慧眼であったというより、たまたま純粋の研究よりは行政に近い、地味な場所にいたことによる。

今日の状況を考えるなら、1990年代において、インターネット、Pathway/Networkデータベース、FMO法のSBDDへの応用の可能性をいち早く紹介できたことは、CBI学会にとってはそれなりの意義があったのではないかと考える。だがそれ以上に重要であったのは、医薬品行政と結びついた承認薬の名称や構造という基本データベースJANや、医薬品の受容体との結合データベース、薬の構造と副作用、薬の相互作用の基礎となる薬物代謝酵素のデータベースの開発などに携われたことだろう。こうした仕事はほとんど評価されていないが、そうした計算毒性学的な研究は、「我が国の医薬品と毒性研究を支援する情報計算基盤の構築」という視点からは、非常に重要であると考えている。なお、それらの仕事を担当してくださったのは、五十嵐(高井) 貴子(現東京医科歯科大学)、中野達也、中田 琴子、山本美智子(現、機構)らの諸氏である。

現在のこの国の仕組みを考えると、「我が国の医薬品と毒性研究を支援する情報計算基盤の構築」という仕事だけは、CBI学会の関係者でなければ発想もしないだろうし、実行もできないのではないかと、私は考えている。図3はCBI学会のサイトにも掲げているそうした情報計算基盤のイメージの一つであるが、CBI学会の役員の中にその意義を説いてくださった方がいたことには、希望がもてた。

### 7. 3 教育と研究開発

CBI研究会、あるいはCBI学会という科学技術に関係した新しいプロジェクトを始めた場合、それが一段落した時は、教科書を残しておくのが理想である。そこでCBI学会の関心領域に関する教科書を作成することは、1980年代からいつも会の課題にしていたが、今日に至るまで実現していない。本については、例え出版できて

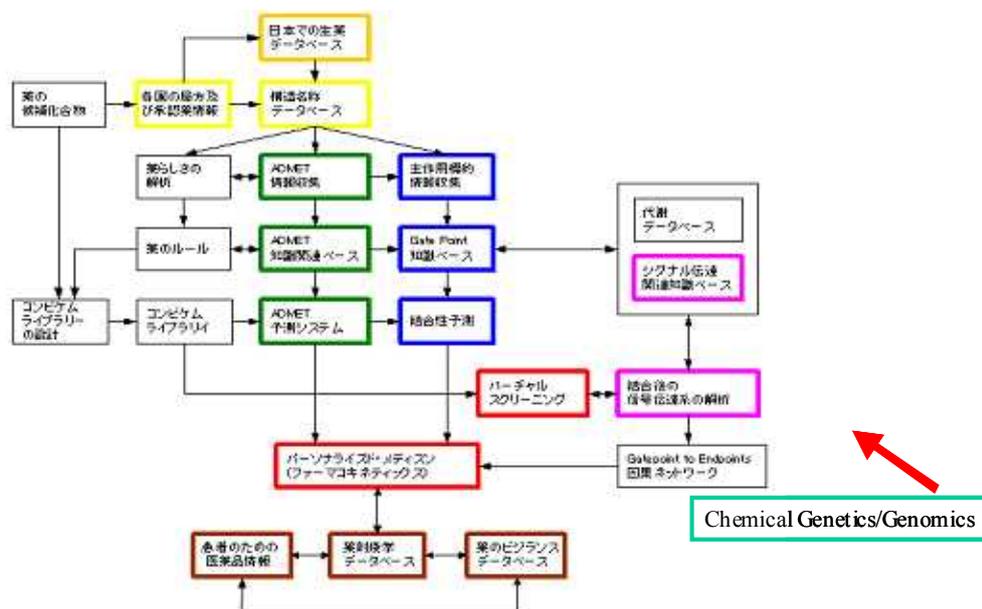


図3. 国立衛研：医薬品・毒性研究のための情報計算基盤開発

も沢山は売れないだろうし、それでは単価が高くなり、また、すぐ古くなってしまふ、などの問題がある。そこで一つの試みとして作成してみたのが、創薬方法論の **Monograph+Solution Guide** という形式である。まだ決して満足すべきものでないが、一つの方向性は見えてきたように思える。教科書を書くためには、教材となる資料を集めたり、実際に教えてみたりする必要がある。ところが、まったく予期しなかったことだが、私自身、2004年度から広島大学(相田美砂子研究室)で、またそれと併行して、2006年度からは、東京医科歯科大学(田中博研究室)で、人材養成プロジェクトに関わる機会をえた。そこでこの5年ほど量子力学の基礎から、情報学、さらにはゲノム解読の生物医学へのインパクトまで、それぞれの大学院で講義してきた。また、この間に、広島大学では、「計算創薬アカデミアに開放する」ことを目的とした教育環境の整備でささやかな科研費に関わる実験にも参加した。こうした経験を通して、CBI学会の関心領域に関してどのような教科書を作成したらよいか、前より多少理解が進んだように感じられるようになった。

したがって、CBI学会として掲げてきた教育と教材作成についても、協力者がえられれば、これからの数年で、ある程度現実にできると考えている。

#### 7. 4 研究開発 : CBI Grand Challenge

私がCBI学会の目標として掲げてきて、まだ具体化できていない最後の課題は、研究開発である。これについては、2000年の年次大会で**CBI Grand Challenge**として、最初に提唱した事業である。その後、例えCBI学会を基盤としても、競合関係にある複数の製薬企業を横断したような研究開発は非現実的であると考えようになった。ただ1990年代の末に、グラクソが提案して先導したSNP探索プロジェクトのように、共同研究がまったく不可能ということもないと思われる。いずれにしても先立つものがない提案には、誰も乗ってこなくても不思議ではない。しかし研究費があればうまくいくのかということもそうでもない。

新しいアイデアを掲げて研究費を申請した場合、それが採択されてお金が来ても実際に実行する人材が不足しているということが起こりやすい。そうした人材は、研究が進むのと同時並行的に養成されるわけであるが、そこにどうしても遅れが生じてしまうのだ。こうしたことはおそらく多くの研究リーダーが経験されていることであろう。とくに、学際的、先導的な課題では、この問題が顕著になる。

NR-MS計画についても、この問題がある。NR-MS計画を推進するためには、情報計算分野の若手研究者に生物医学、この場合は核内受容体とか、**Metabolic Syndrome**の先端的な知識を短期間で学んでもらう必要がある。実際欧米でも、例えば情報計算の専門家を含む、がんや2型糖尿病の学際的な研究プロジェクトなどでは、ウェットな研究者への情報計算教育と情報計算分野の研究者への生物医学教育が必須の課題になっているよ

うだ。

こうした教育の必要性は、いわゆる(大学院を含む)学生を対象とするものだけに限らない。例えば、上で述べた「計算創薬アカデミアに開放する」というささやかな実験に参加した私の感想は、「計算化学の講習は、学生に対してではなく、むしろすでに研究者になっている、実験系の教員を対象とすべきではないか」、というものだった。

「計算創薬アカデミアに開放する」というプロジェクトは、これまでは大手の製薬企業でしか利用できなかった、大規模な化合物ライブラリや高額の計算化学のソフトウェアなどを、大学の研究室でも気軽に使えるようにすることで、アカデミア(大学)の創薬能力を高めよう、という構想である。もちろんアカデミアで実施するのは、有望そうな化合物を出すところまでで、後は企業に開発権を譲渡するという考えだ。

この頃は、企業の研究者たちが、一つの標的(生体分子)あるいはその周辺をじっくりと探索するというのではなかなかできにくくなっているのではないかと。これに対して、もしアカデミアの計算創薬(支援)研究室であれば、GPCRとか、Kinaseとか、NRとか、特定の酵素とか、創薬に関係している特徴的な分子をじっくりとしらべていくことができるのではないかと、考えている。もちろん大学でも教員たちが、競争資金獲得に追い立てられているから、そんな呑気なことにはつきあえない状況にあるのかもしれないが、少なくとも教育という視点からは、そうした取り組みも無駄ではないように思える。例えばNR-MS計画に連係して、CBI学会を基盤とする、そうしたアカデミアの研究室のネットワークができれば、創薬における産学の連携も円滑に行われるのではないかと考えている。

図4は、これまで述べて紹介してきた研究開発と教育に関わるいくつかの課題を相互の関係とともに図示したものである。詳しい説明ははぶくがこの図は、CBI学会という研究者のCommunityの中核としての研究開発をイメージしたものである。CBI学会が研究者のCommunityとして魅力があり、活気がある組織であるためには、会を先導するようなこの種の研究開発活動がどうしても必要であろう。また、そうした活動は、非営利かつ中立の機関に所属する、複数のリーダー的な研究者によって担われるのがもっとも自然ではないだろうか。おそらくCBI学会の未来は、そうしたリーダーたちが現れてくれるか否かにかかっているような気がする。

#### 7. 5 情報計算の専門家の職Position

以上は、私にとってのCBI学会の将来像の一部と言ってもよい。果たして未来がそのようになるどうかはわからないが、CBI学会の将来に関心をお持ちの方へのVision提起と受け取っていただけたら幸いである。

最後に、私としての大きな関心事について述べさせてください。それは、CBI学会の関心領域にいる情報計算を専門とする研究者の職と昇進Carrier passの問題である。この十年ほど、そうした研究者たちに多くの職を提

## Pathway/Network to Disease & Drug Discovery

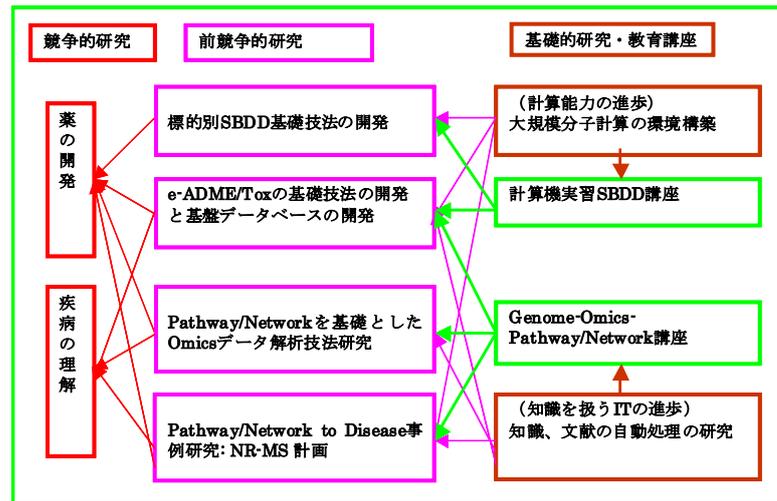


図4. CBI学会の研究開発課題と教育講座の分類と関連の概念図(神沼私案)

供してきたのは、国の大型の研究予算だった。それらは期間が限定されているから、大型プロジェクトが終わると大量の研究者が職を失う。いわゆる Post Doc 制度にはいい面と悪い面がある。これは米国を真似た制度のようだが、日本の場合には、致命的な問題がいくつかあるように思われる。その第1は、社会全体の流動性の違いである。米国社会では、職業だけでなく社会全体が流動的だ。州のお役人でも選挙の結果で上の方が全部首になって入れ替わるようになっている。このこととも関係しているようだが、職住の移動コストが低い。わが国は、動く退職金も減り、住まいを借りる初期コストが異常に高い。したがって移動すればするほど、貧乏になってくる怖れがある。第3に、研究者を養成する大学や大学院の教育が、ひ弱である。つまり狭い領域の手助けが主で、どの分野に入ってもやっていけるような知的な腕力を鍛えるようにはなっていない。また、「駄目ならどんなことでもする」という、精神教育もなされていない。精神科医(なだいなだ氏)に言わせると、今の若者は昔のように、社会に怒りをぶつけるといよりも、「こうなったのは自分が悪い」と自分を責めてしまう傾向があるという。

私のささやかな経験だが、1960年代末の米国では、ベトナム戦争のあおりで、それまで貴族ともてはやされていた物理学の大学院生の就職が凍りついた。この問題については当時米国物理学会の会長であった南部陽一郎氏なども、心配して調査に動いていたほどだ。この時よく聞かされたのは、彼ら若手研究者が突然、タクシードライバーになったとか、隣の芝を刈っていると、いう類の話だった。また、シリコンバレーで失業した若者は、またすぐ計画書を書いて、別の会社を起すか、とにかく「自分で自分を雇う」ことを試みるそうである。米国人のこうしたたくましさは、船で北米にやってきた最初の移住者たちが、その冬を越す段階で相当の割合で死亡しているという過酷なスタートや、新しい可能性を求めて

家族一緒に幌馬車に乗って西に旅をしてきたというような開拓の歴史からきているのかもしれない。米国人のたくましい気質を真似ると言っても無理かもしれないが、ぬるま湯とってつかっているうちに、だんだん熱くなってどうにもならなくなるような状況に対する危険察知能力が乏しい博士研究者が我が国では、少なくないような気がする。

私学に対しても国からの助成はあるから、博士号をとるまでには相当の税金が使われているはずである。したがって、こうした状況は我が国にとって、国家的な損失になっているはずだ。したがって、この問題は、個人の問題としてではなく、社会的、政治的な問題として解決策を考えていかなければならない。

以上は、どちらかと言うと若手研究者の問題だが、情報計算に関しては、上級研究者に関しても職の問題がつきまとっている。それは簡単に言うと、我が国の場合、生物医学系、あるいは医療機関などで、教授、研究室長、研究部長というような、研究者として独立した上級のポジションがごく少ないように思われることである。(ここでは、(大学) 病院の情報システムの面倒を見る、というようなサービス支援的な業務を主とする職は除いて考えている。) 国立衛研時代に私が指摘したことが、動物実験を主とするこの研究所には、統計の専門家がいなかった。これはNIHが早い時期から統計学や数学の専門家の部門を設置していたのと好対照をなしている。先に述べたように私は、東京都臨床研で、「医学で発生するあらゆるデータを効果的、効率的に解析できる計算機環境をつくる」という目標を掲げ、1980年代の中頃までに、一応達成したが、その時、マシンやソフトだけあっても駄目で、重要なのは、それらを駆使して問題解決に当たれる情報計算分野の専門家であることを痛感した。こうした専門家を養成するにはひどく年数がある。しかし現在でも、そうした専門家の職を提供している公的な生物医学系の研究機関は、ほとんど見当たらないような

気がする。また、製薬企業における情報計算の専門家の数は絶対的に足りないような気がする。

学会が研究者の Community であるなら、こうした問題にも取り組む必要があるのではないだろうか。

## 8. おわりに

以上、今年の大会の意義を論じながら、CBI学会のこれからについても、多少の展望を試みた。CBI学会の歴史から見ると、1980年代は、分子計算や分子グラフィックスなど、計算化学的な技法や、配列解析を主とする Bioinformatics を実際のソフトウェアとともに、紹介し、共に学んだ時期だった。創薬から言えば、SBDDにつながる活動であった。1990年代には、インターネット、経路網 Pathway/Network、FMO法などの紹介や、我が国の医薬品開発や毒性研究の情報計算基盤の事例研究を紹介した。そして2000年の前後は、ゲノム、オミックス、経路網という、大量データの生産が始まったゲノム時代への対応に追われた時期だった。

こうしてCBI学会の関心領域の(1)分子計算、(2)分子認識、(3)分子生物学における情報計算技術、(5)医薬品研究と毒性研究に関する活動が行われていたのが1980年代であり、(4)ゲノムワイドな実験データの解析に焦点が当てられたのは1990年代の末からであった。そして(6)疾病メカニズムと制御モデル、という分野が追加されは比較的最近である。しかしこれまでは、この分野への発表や投稿はまだほとんどなかった。今回、この第6分野に焦点を当てたのは、ポスト・ゲノム時代となり、Pathway/Network to Disease and Drug Discoveryが現実的な課題となってきたからだ。

この大会で取り上げたNR-MS問題には、これまでのCBI学会に関係した情報計算の課題が多く含まれているだけでなく、新しい挑戦的な課題も多く含まれている。しかし、そうした問題を認識するには、進歩の激しいこの領域を理解するための基礎的な勉強が必要である。こうした勉強を容易にし、この分野の(実験や臨床の)研究者たちとの対話ができるような情報計算の専門家を迅速に養成することと、ウェットとドライという異なる分野の研究者が出会える場となる研究者の Community 構築をめざして、NR-MS Portal を試作した [Kaminuma08]。これはまだ日本語版だけであるが、できれば英語版も作成したいと考えている。はっきりとした予算のあてがないことからNR-MS計画を今後どう継続していくかはまだ、明確でないが、まずこのPortalの維持、発展だけは推進したいと考えている。NR-MS計画が最初に掲げた「生物医学の重要領域の問題解決に情報計算の資源と人を集中する」という動きはCBI学会だけに特有のものではなく、すでに欧米では起きつつある現実である。その一つの例は、NIHのcaBIGである。NIHのcaBIGとCBI学会のNR-MS計画は、生物医学の対象も(予算)規模もまるで違うが、その精神においては、共通性が高いように思われる。

CBI学会としても、NR-MS計画の名の下にこれまで実験してきたような試みを、他の分野、例えばがん、脳神経疾患、免疫疾患などにも拡大することは可能であろう。そうなれば、CBI学会の第6関心領域は、完全に立ち上げることになる。このことは、CBI学会の活動が Medical Informaticsにつながっていくことを意味する。

CBI学会のこれからについて言えば、これまで事務局として提案だけを続けてきた、学会の関心領域についての教育と教材の作成は、すでに実行が視野に入っている。最後に残る研究開発 Grand Challenge という課題は、このNR-MS計画の延長上にデザインできると考えている。ここでそうした課題を担っていくリーダーが出現してくれるかどうか、CBI学会の未来を左右するように思われる。

CBI学会が2010年以後も活発な活動を続けていかれるとしたら、個人および法人の会員が増えること、魅力的かつ先導的な研究開発課題が提示できること、魅力的な研究者の Community が形成できること、財務基盤が強固であること、が必要である。本年の大会は、そうしたCBI学会の将来環境を構築していくための重要な大会である。この大会が成功することを信じて疑わないが、問題は先の先にある。この拙文が、CBI学会のこれからを議論するための参考になれば幸いである。

## 追記

NR-MS計画への参加、および本文中に紹介したNR-MS Portalにご関心の有る方は、kaminuma@cbi.or.jpまでご連絡ください。後者はまだ不完全なため一般には公開していませんが、ご関心のある方にはアクセスを可能としています。

## 謝辞

NR-MS計画のための勉強を始められたことや、その目標の一つである国際シンポジウムを兼ねた本年の大会が開催できたことは、文中にでてくる国立衛研時代の研究仲間のお陰であり、また、2004年以来籍をおかせていただいている、広島大学大学院理学研究科相田美砂子教授と東京医科歯科大学大学院田中博教授とその研究室の方々のお陰である。また、CBI学会の前会長の多田幸雄氏、現会長の河合隆利氏、本大会の委員長である埼玉医科大学の岡崎康司教授、および実行委員、とくにプログラム委員の先生方、さらに事務局のスタッフを始めとした、多くの協力者のお陰である。ここに名前を記すことのできなかった多くの方々を含めて、これらの方々に深く感謝いたします。

神沼二真 (CBI学会事務局担当理事および08年大会事務局担当委員)

---

## 参考文献

- T. Bartfai, G. Lees, 薬づくりの真実、CBI学会、2008。  
(原著、Drug Discovery: From Bedside to Wall Street, Elsevier, 2007)
- C. Bock and T. Lengauer, *Computational epigenetics*, **24**(1):1-10, 2008
- S. Calvo et al., Systematic identification of human mitochondrial disease genes through integrative genomics, *Nature Genetics*, **38**(5): 576-582, 2006
- Y. Chen et al., Variation in DNA elucidate molecular networks that cause disease, *Nature*, **452**: 429-435, 2008.
- V. Emilsson et al., Genetics of gene expression and its effect on disease, *Nature*, **452**: 423-428, 2008.
- M. C. Fishman and J. A. Porter, A new grammar for drug discovery, *Nature*, **437**: 491-493, 2005
- K. Fukuzawa, K. Kitaura, M. Uebayasi, K. Nakata, T. Kaminuma, T. Nakano, "Ab initio Quantum Mechanical Study of the Binding Energies of Human Estrogen Receptor  $\alpha$  with Its Ligands: An Application of Fragment of Molecular Orbital Method," *J. Comp. Chem.*, **26**, 1-10 (2005)
- T. Gabaldón, Computational approaches for the prediction of protein function in the mitochondrion, *Am J Physiol Cell Physiol*, **291**: C1121-C1128, 2006
- E. L. Geer and A. Brunet, Signaling networks in aging, *Journal of Cell Science*, **121**(4): 407-412, 2008.
- Gronemeyer H, Gustafsson JA, and Laudet V (2004) Principles for modulation of the nuclear receptor superfamily. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **3**: 950-964.
- L. Guarente and C. Kenyon, Genetic pathways that regulate ageing in model organisms, *Nature*, **408**, 255-262 A2000.
- G. Hotamisligil, Inflammation and metabolic disorders, *Nature*, **444**: 860-867, 2006.
- G. S. Hotamisligil, Inflammation and metabolic disorders, *Nature*, **444**: 860-867, 2007.
- D. Howe et al., *The Future of biocuration*, **455**: 47-50, 2008.
- T. Igarashi, T. Kaminuma: Development of Cell Signaling Networks Database, Pacific Symposium on Biocomputing '97, World Scientific, pp.187-197 (1997)
- T. Kaminuma, Pathways and Networks of Nuclear Receptors and Modeling of Syndrome X, *CBI Journal*, **3**, 130-156 (2003)
- T. Kaminuma A Portal for Nuclear Receptors and Metabolic Syndrome Research II, Proceedings of CBI 2008.
- S. E. Kahan, R. Hull, K. Utzschneider, Mechanism linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes, *Nature*, **444**: 840-846, 2006.
- F. C. Kelleher, D. Fennelly, M. Rafferty, Common critical pathways in embryogenesis and cancer, *Acta Oncologica*, **45**: 375-388, 2006.
- C. Kenyon, The Plasticity of Aging: Insights from Long-Lived Mutants, *Cell*, **120**(4): 449-460 A2005
- M. Kinis and W. Lee Kraus, A global view of transcriptional regulation by nuclear receptors: gene expression, factor localization, and DNA sequence analyses, *Nuclear Receptor signaling*, **6**: 1-11, 2008.
- C. Leo et al., Hormonal Genomics, *Endocrine Reviews*, **23**(3):2002, pp.369-381
- J. Lusis, A thematic review series: systems biology approaches to metabolic and cardiovascular disorders, *Journal of Lipid Research*, **47**: 1887-1890, 2006
- Makita Y, Nakao M, Ogasawara N, Nakai K. DBTBS: database of transcriptional regulation in *Bacillus subtilis* and its contribution to comparative genomics. *Nucleic Acids Res.*, **32**:D75-D77, 2004.
- G. J. Morton et al., Central nervous system control of food intake and body weight, *Nature*, **443**: 289-295, 2006.
- T. Murphy, The search for DAF-16/FOX transcriptional targets: Approaches and discoveries, *Experimental Gerontology*, **41**: 910-921, 2006.
- National Research Council, Catalyzing Inquiry at the Interface of Computing and Biology, *National Academies Press*, 2005.
- P. Lyster, Infrastructure and Workforce Needs in Biomedical Informatics and Computational Biology, *Biomedical Computation Review*, p.1, Winter 2006/2007.
- M. Qantana, M. A. Lazar, Mechanism of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu, *Genes & Development*, **21**: 1443-1455, 2007.
- M. W. Rajala and P. E. Scherer, The Adipocyte—At the Crossroads of Energy Homeostasis, Inflammation, and Atherosclerosis, *Endocrinology*, **144**(9): 3765-3773, 2003.
- R. Redon et al., Global variation in copy number in the human genome, *Nature*, **444**:444-454, 2006.
- E. D. Rosen, B. M. Spiegelman, Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis, *Nature*, **444**: 847-853, 2006.
- T. Sadler, Langman's Medical Embryology, Lippincott Williams & Wilkins, 2005
- R. Saxena et al., Genome-Wide Association Analysis Identifies Loci for Type 2 Diabetes and Triglyceride Levels, *Science*, **316**, 1331 (2007)

- L. J. Scott et al., A Genome-Wide Association Study of Type 2 Diabetes in Finns Detects Multiple Susceptibility Variants, *Science*, **316**, 1341 (2007)
- J. K. Sethi, A. J. Vidal-Puig, Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation, *Journal of Lipid Research*, **48**: 1253-1262, 2007.
- R. Sladek et al., A Genome-Wide Association Study Identifies Novel Risk Loci for Type 2 Diabetes, *Nature*, **445**, 881 (2007)
- T. Slater, C. Bouton and E. S. Huang, Beyond data integration, *Drug Discovery Today*, **13**(13-14): 584-589, 2008.
- V. Steinthorsdottir et al., A Variant in CDKAL1 Influences Insulin Response and Risk of Type 2 Diabetes, *Nature Genet.*, **39**, 770 (2007)
- N. Tiffin et al., Computational disease gene identification: a concert of methods prioritizes type 2 diabetes and obesity candidate genes, *Nucleic Acids Research*, **34**(10): 3067-3081, 2006.
- D. Vlieghe et al.. A new generation of JASPAR, the open-access repository for transcription factor binding site profiles. *Nucleic Acids Res.*, **34**:D95-D97, 2006.
- S. Watanabe, Knowing and Guessing, John Wiley, 1969
- R. A. Weinberg, The Biology of Cancer, *Garland Science*, 2006
- The Wellcome Trust Case Control Consortium, "Genome-Wide Association Study of 14,000 Cases of Seven Common Diseases and 3,000 Shared Controls," *Nature*, **447**, 661 (2007)
- S. Wilkins, The Evolution of Developmental Pathways, Sinauer, 2002.
- J. Williams, Internet-based tools for communication and collaboration in chemistry, *Drug Discovery Today*, **13**(11-12): 502-506, 2008
- E. Wingender, The TRANSFAC project as an example of framework technology that supports the analysis of genomic regulation, *Briefings in Bioinformatics* **9**(4):326-332, 2008.
- M. Woldrop, Wikinomics, *Nature*, **455**: 22-25, 2008.
- K. K. Wong et al., A Comprehensive Analysis of Common Copy-Number Variations in the Human Genome, *Am. J. Hum. Genet.* **80**, 91 (2006)
- Z. Xuan, M. Q. Zhang, From worm to human: bioinformatics approaches to identify FOXO target genes, *Mechanism of Aging and Development*, **126**: 205-215, 2005.
- E. Zeggini et al., Replication of Genome-Wide Association Signals in UK Samples Reveals Risk Loci for Type 2 Diabetes, *Science*, **316**, 1336 (2007)
- M. Q. Zhang, Computational analyses of eukaryotic promoters, *BMC Bioinformatics*, **8**(Suppl 6): S3, 2007.
- A. Ziegler, I. R. König, John R. Thompson, Biostatistical Aspects of Genome-Wide Association Studies, *Biometrical Journal*, **50**(1): 8 – 28, 2008.
- NIH Roadmap : これについては、<http://nihroadmap.nih.gov/overview.asp>を、また、ビデオによる会合については、以下を見よ。  
<http://videocast.nih.gov/Summary.asp?File=13344>  
<http://videocast.nih.gov/Summary.asp?File=13345>
- 神沼二眞、Tutorial: 情報計算から見た核内受容体と生活習慣病研究、第250回 CBI学会研究講演会資料 : 2005年3月10日 ([http://www.cbi.or.jp/cbi/seminar/report/2005\\_3/kaminuma.pdf](http://www.cbi.or.jp/cbi/seminar/report/2005_3/kaminuma.pdf))
- 神沼二眞編、構造に基づく薬の設計法の進歩、CBI学会、2007.
- 神沼二眞編、創薬方法論－総論、CBI学会、2007.

---

## See you at CBI 2009 in Korea!

The Annual Meeting of the CBI Society in 2009 will be held on November 4-6, 2009 at some place in Seoul or Song Do International Plaza, Korea as BIOINFO 2009, which is a joint meeting of the Korean Society for Bioinformatics and Systems Biology KSBSB and the CBI Society. We will soon let you know the topics and the sessions of joint meeting, however, please feel free to send us your proposal related to the sessions by e-mail (cbi-staff@cbi.or.jp).

CBI/KSBSB Joint Meeting 2009 Organization Committee

Sangsoo Kim (Soong Sil University)

Doheon Lee (Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST))

Masahiro Okamoto (Kyushu University)

Hiroyuki Toh (Kyushu University)

.....

## CBI学会 2009年大会 韓国開催が決定!

**日時** : 2009年11月4日(水)～6日(金)

**会場** : ソウル市内の施設あるいは

インチョン国際空港近郊の新設 Song Do 国際会議場

**共催** : Korean Society for Bioinformatics and Systems Biology (KSBSB)

**実行責任者** : 岡本正宏、藤博幸、Sangsoo Kim, Doheon Lee

CBI学会の2009年大会は、2009年11月4-6日に、ソウル市内の施設あるいは、ソウルとインチョン（仁川）国際空港の間に位置する Song Do International Plaza で開催されることが、9月17-19日にソウルの Yonsei 大学で開催された the Korean Society for Bioinformatics and Systems Biology (KSBSB) と CBI学会との会合で決定された。この会議には KSBSB の会長である Kyoung Tai No 教授と韓国側の関係者、および CBI学会側から河合隆利会長、岡本正宏理事、多田幸雄前会長、川原弘三ワールドフュージョン社長（法人賛助会員）が参加した。この話合いに基づき、現在双方から同数の実行委員を選出して実施内容をつめていくことになった。

---

## 今後の講演会予定

### 第291回CBI学会研究講演会「薬物投与に対する生体反応のモデリングとシミュレーション」

開催趣旨：CBI学会は本年、「Pathway/Network to Disease and Drug Discovery」を重要な課題として掲げている。パスウェイ/ネットワーク解析は、病態や毒性発現の機序の解明に重要な役割を果たしてきているが、それを“Drug Discovery”につなげるためには、ターゲット分子の働きの変化に対するシステムの応答を動的かつ定量的に予測できることが望ましい。これはシステム（ズ）バイオロジーに期待されている課題の一つであるが、分子レベルでの変化が生体レベルの変動にどう現れるかをシミュレートするためには、これ以外にも細胞レベル、臓器レベルへとつながるマルチスケールな機序の理解とモデリングが必要となる。一方オミクス時代の到来以前から、現象論的な薬効や動態のモデリングとシミュレーションは盛んに行われてきており、効率の良い薬の開発に寄与している。本研究講演会ではこういった広い意味でのモデリングとシミュレーションに関わっておられる先生方を講師にお招きし、薬物投与に対する生体反応を予測するという観点で、そのためのシステムの理解や技術の現状、および課題について議論したいと考えている。

日時：2008年11月19日（水）13:00-17:30

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）

世話人：高岡雄司（大正製薬株式会社）

#### プログラム

1. 「インスリン顆粒動態モデルの構築と抗糖尿病薬作用モデルの応用」 須永泰弘（理研）
2. 「医薬品開発および薬物治療における薬物動態、薬効のモデリングとシミュレーション」 矢野義孝（京大院薬）
3. 「生体内プロセスの予測へ向けたパスウェイシミュレーションのデータ同化」 山口 類（東大医科研）
4. 「細胞シミュレーションとメタボローム解析による実証」 谷内江綾子（慶大医）
5. 「心筋細胞モデルを利用した組織・臓器モデルの構築と創薬への応用」 天野 晃（京大院情報）

講演会参加費：法人賛助会員：無料、個人会員（非営利）：無料、個人会員（一般企業）：¥5,000、ビジター（非営利）：¥1,000、ビジター（一般企業）：¥10,000

出席を希望される方は事前に必ず事務局セミナー受付 [seminar@cbi-society.org](mailto:seminar@cbi-society.org) に連絡してください。

---

### 第292回CBI研究講演会「神経変性疾患の標的と創薬-I」

開催趣旨：現在CBI学会では、“Pathway/Network to Disease and Drug Discovery”を重要な活動指針としている。そしてまず、“Nuclear Receptors and Metabolic Syndrome”に焦点を当てて10月22-24日の国際シンポジウムの開催にこぎつけたが、これに続く領域としては、アルツハイマー疾患、パーキンソン病などを含む神経変性症をとりあげたいと考えている。その理由は、これらの疾患が社会的に大きな問題になっていることと、ER(endoplasmic reticulum、小胞体)ストレスを介してメタボリック症候群Metabolic Syndromeと深く関係していることを示唆する知見がえられつつあるからである。その可能性を探るために、この講演会では、アルツハイマー疾患、ERストレスとタンパク質のmiss-folding, Metabolic Syndrome とInflammationと神経変性症との関連、治療薬の論理的な開発などの話題を取り上げ、研究の第一線にある気鋭の研究者を講師としてお招きして、解説していただくこととした。これらの幅広い話題に関係した研究者が多数参加されることを期待する。

日時：2008年12月16日（火）13:10-17:30

場所：東京大学医科学研究所講堂

世話人：神沼二真（広島大学、東京医科歯科大学）、多田幸雄（大鵬薬品）

#### プログラム

1. 「ER（小胞体）におけるタンパク質の品質管理ならびにERストレスに対する細胞応答」 森和俊（京大）
2. 「神経変性の治療標的としてのストレスシグナル」 一條秀憲（東大院薬）
3. 「ERストレス応答経路による代謝制御機構」 親泊政一（徳島大ゲノム機能研究センター）
4. 「構造生物学的アプローチによる抗プリオン化合物の開発」 桑田一夫（岐阜大医）

講演会参加費：法人賛助会員：無料、個人会員（非営利）：無料、個人会員（一般企業）：¥5,000、ビジター（非営利）：¥1,000、ビジター（一般企業）：¥10,000

出席を希望される方は事前に必ず事務局セミナー受付 [seminar@cbi-society.org](mailto:seminar@cbi-society.org) に連絡してください。

---

発行：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 イダビル301

Tel.03-5491-5423 Fax.03-5491-5462 [cbi-staff@cbi.or.jp](mailto:cbi-staff@cbi.or.jp) <http://www.cbi.or.jp/>