

# 情報計算化学生物学会誌

CBI 学会誌



第3卷第3号

2015年8月31日発行

## 目次

(1) CBI 学会 2015 年大会フォーカストセッション紹介 .....	1
(2) 提言論文「私の意見：現代科学の神話－水素結合とその周辺（その 2）疎水結合神話」 西尾 元宏（CHPI 研究所） .....	3
(3) 和文総説「癌幹細胞の解析モデルと創薬への応用」 平田 尚也（国立医薬品食品衛生研究所） .....	10
(4) 講演会報告 .....	15
(5) 委員会報告 .....	26

# Chem-Bio Informatics Society Annual Meeting 2015

日時：2015 年 10 月 27 日 (火) – 29 日 (木)

会場：タワーホール船堀 (東京都江戸川区船堀 4-1-1)

テーマ：「創薬のオープンイノベーション – 新領域と *in silico* の接点 – iPS 創薬・アカデミア創薬・ビッグデータ」

大会ホームページ：<http://cbi-society.org/taikai/taikai15/index.html>

## フォーカストセッションのご案内

大会では、大会プログラム委員会を中心に、様々なセッションを企画しています。

企画内容は、随時、大会ホームページに更新されますのでご確認ください。

多くの方のご参加をお待ちしています。

### ▶ 製薬企業の創薬分子設計戦略とビッグデータの利用

近年、ビッグデータの活用が医療分野の大きなトピックとなっており、米国では、オバマ大統領が precision medicine Initiative を展開することを発表し、個別化医療のみならず、医療と臨床の現場からのアイデアを得て創薬つながるサイクル全体を包括する概念に広がりつつある。一方、創薬研究、特に低分子のヒット探索からリード最適化までの過程においても、公共データの増大と社内データの充実により、従来の個人の経験と勘に頼る分子設計から、様々なレベルの信頼性を持つ情報を引き出しつつ、上手に設計に活用する動きがみられている。このセッションでは、規模や方向性の違う製薬企業で、ビッグデータを創薬分子設計にどのように使うべきか、それに貢献するためアカデミアがどのような研究をしていくべきか議論する。3-4人に、数枚程度話題提供してもらい、議論をメインに行う。可能であれば、その場でアンケートに手をあげてもらい、集計して今後のこの分野の研究についての提言のような形にできればと考えている。

モデレーター：本間 光貴 (理化学研究所)

### ▶ *in silico* によるポリファーマコロジー創薬

現在、*in silico* による創薬では、標的蛋白質の立体構造をベースとした Structure Based Drug Discovery (SBDD) とリガンドベースの Ligand Based Drug Discovery (LBDD) が行われているが、単一の蛋白質に対して選択的に作用して機能を制御する化合物の獲得を目指してきた。これに対し、複数の蛋白質との相互作用によりこれらを同時に制御するポリファーマコロジーの有効性が指摘されている。ポリファーマコロジーでは、化合物と複数の蛋白質の膨大な相互作用について解析されることが必要とされるため、ChEMBL, PubChem 等の公共データベースを利用することで *in silico* から強かにアプローチが可能だと考えられる。本セッションでは、今後も益々発展していくと考えられるポリファーマコロジーについて、話題提供と議論を行っていく予定である。

モデレーター：水口 賢司 (医薬基盤研究所)、関嶋 政和 (東京工業大学)

### ▶ 創薬オープンイノベーションにおける Big Data プラットフォーム

NIH Blueprint や Bill & Melinda Gates 財団の MM4TB などのように国境を越えたオープンイノベーションのプロジェクトが進行しており多大な成果を上げている。これらのプロジェクトを可能にしているプラットフォーム (CDD Vault) について紹介し、創薬オープンイノベーションにおけるビッグデータ処理や解析におけるプラットフォームについて討論する。

モデレーター：本間 光貴 (理化学研究所)、岡崎 泰典 (株式会社菱化システム)

発表：Dr. Barry A. Bunin (Collaborative Drug Discovery)

"Collaborative Drug Discovery in the Age of Big Data"

### ▶粗視化シミュレーションの創薬への応用

本年2月、「粗視化による生体分子系のシミュレーション」というタイトルでCBI研究講演会を開催したところ、多くの方にご参加いただき、この分野への興味の高さを確認する事ができました。そこでより議論を深めるべく、本大会においても表題のフォーカスト・セッションを企画いたしました。粗視化モデルを用いたシミュレーションの現状を確認するとともに、創薬への応用を議論したいと考えておりますので、生体分子系のシミュレーションに携わっておられる方は是非ご参加ください。

モデレーター：高岡 雄司 (ダッソー・システムズ・バイオピア株式会社)

### ▶第3回 オミックス解析における実務者意見交換会

ゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム・メタボロームをはじめとするオミックス解析は、次世代シーケンシングの普及と相まって、分子生物学のみならず医学・薬学・農学などの分野に発展をもたらしている。近年では、オミックス情報に対して環境因子や疾患に関する情報などの付帯データを組み合わせ、ビッグデータによる知識発見のための試みも世界中で進められている。さて、第1回ではアカデミアの研究者から、第2回では企業の視点から、オミックス解析への期待と現実についてのお話をいただき、会場から多くのコメントをいただくとともに、有意義なディスカッションを行うことができた。今年度では遺伝情報の産出と利活用のプロセスに焦点を当て、最新の解析技術、次世代シーケンシングを用いた診療・診断への取り組み(クリニカル・シーケンシング)、個人向け(D2C: direct-to-consumer)の遺伝子解析サービスへの応用などを中心に、現状の課題と将来展望などについて広くご議論いただき、会場の方々とブレインストーミングを行う場を提供したい。

モデレーター：茂籟 薫(順天堂大学)、神田 将和(埼玉医科大学ゲノム医学研究センター)

### ▶先端的計測技術

近年、抗体医薬品、核酸医薬品などのバイオ医薬品の開発が盛んである。生体高分子をベースにしたこれらの医薬品はより複雑な分子作用機序や分子動態を示すので、開発においては、その計測が鍵となる。本フォーカストセッションでは、気鋭の研究者にご発表いただく。前半は高感度・高精度な生体計測に関して、後半は培養細胞を利用した人工人体代謝系の計測に関して広くご議論いただきたい。

モデレーター：石田 誠一(国立医薬品食品衛生研究所)、多田 隈 尚史(京大 iCeMS iCeMS)

### ▶ゲノムコホートが拓くゲノム・オミックス医療

本フォーカストセッションはバイオインフォマティクスの医学応用のフォーカストセッションである。米国ではオバマ大統領が2015年1月20日に一般教書演説にて精密医療(Precision Medicine)のプログラムを発表するなか、わが国においては内閣官房 健康・医療戦略室のゲノム医療実現推進協議会が7月15日に中間とりまとめ(案)を発表するなど、国内外でゲノム・オミックス医療の実現に向けた動きが急である。これまで本フォーカストセッションでは、第1回は「バイオインフォマティクスと医療情報学」、第2回は「ゲノム電子カルテ」について取り上げ、非常に活発で有意義な議論を行うことができた。第3回ではゲノムコホートに焦点を当て、国内外のゲノムコホートの動向や、ゲノムコホートによるゲノム・オミックス医療などを中心に、現状の課題と将来展望などについて広くご議論いただき、会場の方々とブレインストーミングを行う場を提供したい。

モデレーター：荻島 創一(東北大学 東北メディカル・メガバンク機構)

### ▶アクセラレータを用いた生命科学計算

GPUなどのアクセラレータを使用した分子シミュレーションに関して研究を進めている先生に講演して頂き、現状および将来展望に関して議論する。

モデレーター：石川 岳志(長崎大学)

### ▶第10回 FMO 研究会

#### ▶計算毒性研究会「コンピュータによる毒性評価(仮題)」・「計算毒性学研究発表会と討論」

#### ▶個別化医療研究会「個別化医療と医療情報」



## 私の意見：現代科学の神話 - 水素結合とその周辺 (その2) 「疎水結合神話」

西尾 元宏

CHPI 研究所 <http://tim.hi-ho.ne.jp@dionisio>

熱海市伊豆山 794-7-910

E-mail: [dionisio@tim.hi-ho.ne.jp](mailto:dionisio@tim.hi-ho.ne.jp)

(論文受付日 April 13, 2015 ; 公開日 August 31, 2015)

要旨：あまねく流布している「疎水結合」や「疎水力」の概念を現代科学の神話として捉え、この概念（用語）がもたらす弊害について述べた。これに関してヒルデブランドと篠田の批判、物理化学教科書の記述、および概念提唱者4人の反論を紹介した。

Abstract : The fashionable and stereotype thinking on the concept of the so-called “hydrophobic bonding” introduced by Kautzmann, Nemethy, Scheraga and Tanford has been examined in light of comments raised by physical chemists as Hildebrand, Shinoda, Dill, Haymet, Engberts, Israelachvili, Tinoco, Ball and Baldwin. A comment has been given on harmful influence of the concept of “hydrophobic bonding” in chemistry and biochemistry. This is a *myth* in science of our time.

キーワード：タンパク質、非極性側鎖、自由エネルギー、エントロピー効果

### 1. 「疎水結合」とはなにか

彼等は大きな水盤の表に滴たった二点の油の様なものであった。水を弾いて二つが一所に集まったと云うよりも、水に弾かれた勢いで、丸く寄り添った結果、離れる事が出来なくなったと評する方が適当であった。

夏目漱石の名作「門」の一節である<sup>1</sup>。ここで漱石は、はからずも、「疎水効果」に類した現象を書いた。周囲の環境が異分子を疎外してはじき出すことは、社会的にもよく見られる現象といえる。上の文脈からは、水（周囲の環境）が油（異分子）をはじ

きだすことと受け取れる。油が水をはじき出すのではない。

### 2. 疎水結合概念への批判

疎水力、疎水結合、疎水効果、疎水性など。有機化学、生化学の論文や教科書でいつも目にする概念である。たいていの読者には違和感もないし、使いたれた用語といえよう。しかし、ヒルデブランドと篠田によれば、いわゆる「疎水結合」が起きる原因は、水分子どうしの水素結合が、水と油（炭化水素など）や油どうしの引力<sup>2</sup>の和を上回るためである。

1968年に「疎水結合」概念（用語）を批判した

<sup>1</sup> 夏目漱石、岩波書店、漱石全集第4巻、775頁。漱石は、全作品中、この小説がいちばん好きだったという。松岡陽子・マックレイン、「孫娘から見た漱石」、新潮選書 950、1995年；ダミアン・フラナガン、「日本人が知らない夏目漱石」、世界思想社、2003年

<sup>2</sup> 分散力。Van der Waals 力といわれることが多いが正確でない。

Hildebrand の<sup>3</sup>論文[1]を掲げる (一部)。

#### A Criticism of the Term “Hydrophobic Bond”<sup>4</sup>

*Sir:* The term “hydrophobic bond”, that has come into use in the literature of polymers, seems to me to be inappropriate for two reasons.  
(...)

Furthermore, the energy of evaporating a mole of *n*-butane from its solution at 1 atm and 25° is 5.46 kcal, greater than it is from its own pure liquid at the boiling point, 4.81 kcal. This represents attraction, not phobia. Ice is wet by octane. The fact that octane is nearly insoluble in water is merely the result of the fact that the attraction is not strong enough to penetrate the high cohesion of water.

The noun, bond, seems likewise inappropriate because the attraction between the alkyl groups of two polymer chains has none of the characteristics that distinguish chemical bonds from van der Waals forces. Any “simple multiple proportions” between such groups result from regularities in the structures of the two chains, not from any valence forces between alkyl groups. The alkyl chains in micelles of soap are not bonded together by phobia for surrounding water; they stick together just as strongly in absence of water.

Major workers in this field are surely well aware of the fact that there is no true bond between alkyl groups of adjacent polymer chains, and are moreover competent to calculate the thermodynamic quantities involved in the interaction between such chains; why, then, should a terminology continue in use that misleads some into thinking that the “hydrophobic bond” represents a special concept that must be mastered in order to deal with these systems? Why not speak simply of alkyl interaction free energy, energy, or entropy? I do not find it necessary to invent “fluorophobic bonds” in order to handle the thermodynamics of the limited solubility of heptane in perfluoroheptane.

I thank Nemethy, Scheraga, and Kauzmann for kindly replying in some detail to my request for their views on this matter. However, I do not agree with their statement “... hydrocarbons actually prefer a nonpolar environment to being surrounded by water.” I say rather that molecules of water “prefer” to be hydrogen-bonded together rather than separate to admit alkanes. In order to for these to

dissolve, a large amount of water must be present per mole of alkanes in order to supply sufficient entropy to offset the unfavorable balance of *attractive* energies.

#### 3. 概念提唱者たちの回答

これに対して hydrophobic bond 概念の提唱者 3 人が連名で答えた内容[2]は次のとおりである。40 行に足りない短いものなので全文を紹介する。

#### Comments on the Communication “A Criticism of the Term ‘Hydrophobic Bond’ ” by Joel H. Hildebrand<sup>5</sup>

*Sir:* Hildebrand’s discussion of the nature of the forces of interaction governing the solubility of hydrocarbons is incomplete. It is certainly true, as he states, that van der Waals interactions in themselves are on the balance favorable between the two substances, and that they therefore would actually favor mixing. As it was noted repeatedly before, this is indicated by a direct calculation of the relevant energies of interaction, just as it is shown by the data cited by Hildebrand. However, the net free energy of solution, which determines solubility, is dominated by a large negative, *i.e.*, unfavorable excess entropy term. It has been shown that this entropy term arises owing to changes in the state of water and has to be attributed to increased ordering of water molecules, *i.e.*, to an increase in hydrogen bonding. As a result, in spite of the favorable interaction energies, the free energy of solution is positive. This can be expressed by saying that, in over-all terms, *i.e.*, in  $\Delta F^\circ$ , hydrocarbons actually prefer a nonpolar environment to being surrounded by water. This is implied in the use of the adjective “hydrophobic”.

Because the source of immiscibility is an entropy factor, the water-hydrocarbon system differs qualitatively, and in a unique manner from most systems of low miscibility. Thus the interactions in this system do represent a special concept.

We do not wish to argue about the matter of nomenclature. However, it should be pointed out that the criticism of the use of the term “bond” in the present context, where it does not refer to a chemical bond but to a loose association, has been recognized repeatedly by various workers in the past, too. Nevertheless, the term “hydrophobic bond” has proven to be useful as shown by its frequent occurrence in recent physical, chemical, and biochemical nomenclature.

<sup>3</sup> Joel Henry Hildebrand (1881–1983) was an American educator and a pioneer chemist. He was a major figure in chemistry research specializing in liquids and nonelectrolyte solutions. (Wikipedia)

<sup>4</sup> Reprinted (adapted) with permission from Hildebrand, *Solutions of Inert Gases in Water*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 3001- 3004. Copyright 1968 American Chemical Society.

<sup>5</sup> Reprinted (adapted) with permission from G. Nemethy, H. A. Scheraga and W. Kauzmann, *Comments on the Communication: A Criticism of the Term “Hydrophobic Bond”* by Joel H. Hildebrand, *J. Phys. Chem.*, **1968**, *72*, 1842. Copyright 1968 American Chemical Society.

#### 4. 篠田の批判

同じ年に篠田<sup>6</sup>は“疎水結合と溶解性”と題する総説[3]を書き、疎水結合の理論的根拠が誤っていると述べた。総説の要旨を次にしめす。同様の主旨はかれの著書「溶液と溶解度」[4]にもある。

水に溶解した分子、たとえば水溶性タンパク分子中の炭化水素部分は水とまざりにくく、互いに会合し水から分離する傾向が強い。この炭化水素部分同士の結合を *hydrophobic bonding* と呼んでいる。しかし、その原因を考えるとこの用語は適当なものではないことがわかる。炭化水素鎖の溶解においては溶解度が非常に小さくなるにもかかわらず溶解熱は一般に小さく、混合エントロピーをさしひいた溶解エントロピーが大きな負の値となる。これは炭化水素鎖をとりまく溶媒分子が水の状態から氷様状態になるためである。このため 1) *hydrophobic bonding* はエントロピー効果で起こる、2) 水が氷様構造をとるとエントロピーが減少しこのため溶解度がさらに減少する、などの説明がなされてきた。こういった結論がまったく誤ったものであり、実際には 1) 炭化水素鎖の溶解の場合も溶解度が小さくなる分だけ溶解熱が大きくなる、2) しかし、溶媒の水が氷様構造をとるための発熱現象と重なって見掛け上溶解熱が小さくなること、3) 水が氷様構造をとる際のエンタルピー減少度はエントロピー減少度よりも大きく *hydrophobic bonding* をエントロピー効果というのは正しくないこと、4) 水が氷様構造をとるためにかえって溶解度がますこと、5) 水の分子間力が大きいのに希ガスなどが、わりによく溶けるのもこのためであることを説明した。

「疎水効果」というと、「油が水を疎外する」という意味にとれるが、相互作用の内容を吟味すると「水が油を疎外する」ことである。「水の疎油効果」とよぶべきだ。それに、これは結合といえるだろうか。化学において「結合」とは一般に共有結合を指す。水素結合など分子間力による弱い結合を別にすれば。

これより 10 年後に、疎水結合概念提唱者の一人 Tanford が書いた短い論文[5]と総説[6]がでた。総説の Abstract の一部を次に掲げる。

… The hydrophobic effect is a unique organizing force, based on repulsion by the solvent instead of attractive

forces at the site of organization. It is responsible for assembly of membranes of cells and intracellular compartments, and the absence of strong attractive forces makes the membranes fluid and deformable. The spontaneous folding of proteins, however, involves directed polar bonds, leading to more rigid structures. Intercellular organization probably involves polar bonds between cell surface proteins.

#### 5. Hildebrand の見解

これに対して Hildebrand は次のように応酬している [7]。

In 1968 I published “A Criticism of the Term ‘Hydrophobic Bond’ ” in which I gave evidence that the alkyl groups in polymer chains in water are not forced together by “phobia” for water. In subsequent papers I gave further evidence that throws light upon the forces acting between water and alkanes. These facts have been largely overlooked by biologists, as illustrated by a recent paper on “The Hydrophobic Effect and the Organization of Living Matter”. Alfred North Whitehead<sup>7</sup> has written: “An unflinchable determination to take the whole evidence into account is the only method of preservation against the fluctuating extremes of fashionable opinion.” Indeed, no scientist can afford, in the long run, to overlook any fact that is pertinent to understanding the phenomenon that he is studying. In this paper I set forth such facts.  
(…)

The loss of entropy when an alkane gas dissolves in water has been explained by the formation of what has been facetiously called an “iceberg” around the solute molecules. Any such assumption is not tenable; the viscosities of water and carbon tetrachloride at 25°C are nearly the same, 0.880 and 0.895 cp; and the diffusivity of methane in water 10<sup>5</sup>D is 1.72 cm<sup>2</sup> sec<sup>-1</sup>; at 25°C in CCl<sub>4</sub> it is 2.89 cm<sup>2</sup> sec<sup>-1</sup>. If the molecules of methane were encased in “icebergs”, they could not diffuse 0.6 as rapidly in water as in CCl<sub>4</sub>.  
(…)

In conclusion, there is no hydrophobia between water and alkanes; there only is not enough hydrophilia to pry apart the hydrogen bonds of water so that the alkanes can go into solution without assistance from attached polar groups.

「疎水結合」への批判と反論のあらましを紹介し

<sup>6</sup> 篠田耕三、横浜国立大工学部名誉教授 (1927-2014)、平成 26 年 4 月 15 日逝去

<sup>7</sup> Alfred North Whitehead (1861-1947) was an English mathematician and philosopher. He is best known as the defining figure of the philosophical school known as process philosophy, which today has found application to a wide variety of disciplines, including ecology, theology, education, physics, biology, economics, and psychology, among other areas. (Wikiquote)

た。日米の著名な物理化学者<sup>8</sup>が提起したこの重大な疑問に対して正面から答えている論文はすくない。ここで教科書の記述を見よう。

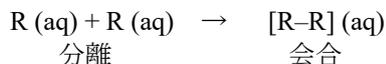
## 6. 物理化学教科書の記述

Israelachvili は疎水性について次のように書いている[8]。

疎水性は水を恐れるという意味である。しかし、疎水性分子と水との相互作用は、分散力のために引力性であることに注意せよ。水分子の間の相互作用はもっとずっと強い引力性である。水は分子同士があまり強く引き合うので若干の物質を寄せつけないのである。これらの物質の水との相互作用は、水同士の相互作用よりずっと弱いとはいえ、分散力のために引力性である。水分子同士はあまりにも強く引き合うので、ある種の物質が割り込むのを妨げるのである。(訳書 p. 126 の脚注)

Tinoco とも次のように述べている [9]。

もしも、水中で二つの基が互いに会合すると、溶媒の網目を壊す効果は離れた二つの基が効果の和より小さい。したがって、二つの基が会合することは、熱力学的に有利である。すなわち、



二つの基が会合するのは、それらが互いに“好き”だからではなく、それらが両方とも“水に嫌われている”からである。水溶液中の炭化水素の会合は、孤立した炭化水素の場合に比較して系全体のギブスエネルギーを下げることになる。このような疎水相互作用は、生体系の多くで重要である。

(中略)

疎水性相互作用とは、水溶液中のある過程において、ロンドン、疎水性相互作用、ファンデルワールス、水素結合などの相互作用が合わさった効果を記述するために用いる用語であることに注意しよう。それはこれまでに述べた他の力と併記するような“力”ではない。特に、疎水結合というようなものは存在しない。

(中略)

純水あるいは水溶液中で、水分子間に強い相互作用が存在するという意味で水自体は親水性である。ヘキサンや他の非極性分子の間には、ファンデルワールス型の非共有結合相互作用により互いに相互作用する多くの分子がある。そのときこれを“疎水力”から生じる相互作用だと述べるのは間違いである。なぜなら、この場合の相互作用は水の存在しない状況で完全に起こるものだからである [10]。

## 7. その後の展開

提唱者の一人 Tanford は 1997 年に “How protein chemists learned about the hydrophobic effect” というレビューを書いた[11]。1920 年から 50 年代にかけて活躍した著名な科学者 (Langmuir, Bernal, Crowfoot-Hodgkin, Svedberg, Lewis, Pauling, Perutz, Pimentel) の名が次々に出てきて当時のタンパク質科学の状況をしのばせる。後半には疎水概念の根拠が簡単に述べられている。

レビューの concluding remark の一部を示す。

... Though diverse factors are involved in determining the precise specificities of molecular interactions on biology, the hydrophobic force is energetically dominant force for containment, adhesion, etc., in all life processes. This means that the entire nature of life as we know as it is a slave to the hydrogen-bonded structure of liquid water.

This now commonplace conclusion was not generally understood by biochemists until after 1960 and it was the role of the hydrophobic “bond” in the determination of protein structure that was the watershed in comprehension for all, for the simple reason that academic biochemistry departments were less fragmented than now. ...

疎水結合派の勝利宣言とも受けとれる内容だが<sup>9</sup>、問題は片づいたのだろうか。私はそう思わない。ヒルデブランドの批判にまともに答えることなく強引に間違った解釈を押しつけようとしている。

これよりさき 1990 年に Dill [12] は総説を一つまとめ、用語の使用法などについて Privalov らと誌上で論争をおこなった[13]。1993 年には Engberts らが疎水結合への疑念を明確に述べている [14]。そのレビューの Abstract<sup>10</sup>の一部を下に示す。

<sup>8</sup> カリフォルニア大学 Berkeley 校にかれの功績をたたえる記念館 Hildebrand Hall がある。篠田の「溶液と溶解度」は、コロイド・界面化学における名著とされ世界に類書がない (Hildebrand の著書を除けば)。

<sup>9</sup> このとき Hildebrand はすでに世にない。

<sup>10</sup> W. Blokzijl and J. B. F. N. Engberts, *Hydrophobic Effects. Opinions and Facts, Angew. Chem. Int. Ed.*, **1993**, 32, 1545-1579. Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

The term hydrophobic interactions denote the tendency of relatively apolar molecules to stick together in aqueous solution. These interactions are of importance in many chemical disciplines, including the chemistry of in vivo processes. Enzyme-substrate interactions, the assembly of lipids in biomembranes, surfactant aggregation, and kinetic solvent effects in water-rich solutions are all predominantly governed by hydrophobic interactions.

Despite extensive research efforts, the hydration of apolar molecules and the noncovalent interactions between these molecules in water are still poorly understood. In fact, the question as to what the driving force for hydrophobic interactions is shifts the study into a quest for a detailed understanding of the remarkable properties of liquid water.

... Several traditional views have been found to be deeply unsatisfactory, and courageous attempts have been made to conceptualize the driving force behind pairwise and bulk hydrophobic interactions. The review presents an admittedly personal selection of the recent experimental and theoretical developments, and when necessary, reference is made to relevant studies of earlier date.

疎水結合に批判的な論文がその後も引き続きあらわれた。2002 年の Haymet らのレビュー [15] は興味ふかい。Ball は 2003 年[16] と 2011 年[17] に細胞内における水の働きについて独特の考察を述べている。Lazaridis のレビューもある[18]。

Haymet<sup>11</sup> らの総説中に次の記述がある。

In 1954, Walter Kauzmann coined the term “hydrophobic bonding” to refer to the tendency of oils to associate in aqueous solutions. Although he emphasized that the driving force was the avoidance of the aqueous phase by the oil, his terminology drew criticism. Joel Hildebrand objected to the term “bonding”, which he preferred to reserve for covalent interactions. Hildebrand also objected to the term “hydrophobic” on the grounds that oil has a favorable enthalpy of interaction with water.

However, the alternative view has ultimately prevailed, namely (1) that it is the free energies, not enthalpies, that define affinities, (2) that “bond” is a term that is widely accepted to also refer to certain types of noncovalent

interactions, and (3) that it is useful to have a word for the types of interactions between nonpolar molecules and water. “Hydrophobic” has now become common usage.

Israelachvili<sup>12</sup> らが 2006 年に書いたレビューの Abstract<sup>13</sup> を掲げる[19]。

We present here a brief review of direct force measurements between hydrophobic surfaces in aqueous solutions. For almost 70 years, researchers have attempted to understand the hydrophobic effect (the low solubility of hydrophobic solutes in water) and the hydrophobic interaction or force (the unusually strong attraction of hydrophobic surfaces and groups in water). After many years of research into how hydrophobic interactions affect the thermodynamic properties of processes such as micelle formation (self assembly) and protein folding, the results of direct force measurements between macroscopic surfaces began to appear in the 1980s.

Reported ranges of the attraction between variously prepared hydrophobic surfaces in water grew from the initially reported value of 80–100 Å to values as large as 3,000 Å. Recent improved surface preparation techniques and the combination of surface force apparatus measurements with atomic force microscopy imaging have made it possible to explain the long-range part of this interaction (at separations >200 Å) that is observed between certain surfaces. We tentatively conclude that only the short-range part of the attraction (<100 Å) represents the true hydrophobic interaction, although a quantitative explanation for this interaction will require additional research. Although our force-measuring technique did not allow collection of reliable data at separations <10 Å it is clear that some stronger force must act in this regime if the measured interaction energy curve is to extrapolate to the measured adhesion energy as the surface separation approaches zero (i.e., as the surfaces come into molecular contact).

上の要旨にみるように、疎水的といわれる「現象」には微視的 (microscopic : <10 Å) なものと巨視的 [20] (macroscopic) なものがある。巨視的な、遠達性の現象 (>200 Å) は表面力測定装置 surface force apparatus (SFA) や 原子間力顕微鏡 atomic force microscopy (AFM) で研究が進められているが、引力の起源や距離依存性は十分に解明されていない [21]。本稿で扱うのは、タンパク質のフォールディング

<sup>11</sup> Reprinted (adapted) with permission from N. T. Southall, K. A. Dill and A. D. J. Haymet, *A view of the Hydrophobic Effect*, *J. Phys. Chem. B*, **2002**, *106*, 521-533. Copyright 2002 American Chemical Society.

<sup>12</sup> Israelachvili は、著書のタイトル「分子間力と表面力」から分かるように、表面科学における高名な研究者で、ここで hydrophobic effect と呼んでいる内容は、水中ではたらく強い遠達性の引力を指している。

<sup>13</sup> Reprinted (adapted) with permission from E. E. Meyer, K. J. Rosenberg and J. Israelachvili, *Recent progress in understanding hydrophobic interactions*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2006**, *103*, 15739–15746. Copyright (2006) National Academy of Sciences, U.S.A.

グや基質特異性、自己構造形成など、ここにいう微視的なものの範疇に属する。

Ball<sup>14</sup>が2008年に書いたレビューから結論の一部をしめす。

Water plays a wide variety of roles in biochemical processes. It maintains macromolecular structure and mediates molecular recognition, it activates and modulates protein dynamics, it provides a switchable communication channel across membranes and between the inside and outside of proteins. Many of these properties do seem to depend, to a greater or lesser degree, on the “special” attributes of the H<sub>2</sub>O molecule, in particular its ability to engage in directional, weak bonding in a way that allows for reorientation and reconfiguration of discrete and identifiable three-dimensional structures. Thus, although it seems entirely likely that some of water’s functions in biology are those of a generic polar solvent rather than being unique to water itself, it is very hard to imagine any other solvent that could fulfill all of its roles — or even all of those that help to distinguish a generic polypeptide chain from a fully functioning protein. The fact that fully folded proteins moved from an aqueous to a nonaqueous environment may retain some of their functionality does not alter this and does not detract from the centrality of water for life on earth.

2011年にBall<sup>15</sup>が書いたミニレビューの要旨には次のようにある。水分子は単なる溶媒ではなく、重要な主役の一つであると述べている。

The tendency of hydrophobic surfaces to aggregate in water is often invoked to explain how biomolecules recognize and bind to each other. Water seems to have a much more active role in these processes than had been thought.

2013年にはBaldwinが論争の経緯と研究手法上の問題点を詳しく述べた [22]。

## 8. 筆者のコメント

専門外の筆者が物理化学の論争に立ち入るには

知識と能力が不足し、その資格もないが、Hildebrandと篠田の意見は素直に理解できる。これに対して概念提唱者たちの反論は言いわけが多く Hildebrandの批判に正面から答えていないし、問題を糊塗しているようにみえる。読者はどう思われるだろうか。

“Hydrophobic” を用語として不適切だとする見解はほかに幾つもある<sup>16</sup> [23]。“Iceberg” の存在を実験的に証明しようとする試みは成功していない [24]。うえに紹介したレビューを読んだかぎりでも問題は山ほどあり、真の理解にはほど遠い状況のようだ。水の、ほかの溶媒とは異なる独特なふるまいについて考察を進める必要があるだろう [25]。このレビューの要旨を下に示す。最先端の方法を駆使して、細胞内における水の役割を語っている。疎水概念提案者たちが作りあげた虚像の崩壊が目に見えてきたようだ。本稿に興味（または疑問）をもたれた読者は、どうか原著に直接あたってほしい。

Solvent dynamics can play a major role in enzyme activity, but obtaining an accurate, quantitative picture of solvent activity during catalysis is quite challenging. Here, we combine terahertz spectroscopy and X-ray absorption analyses to measure changes in the coupled water-protein motions during peptide hydrolysis by a zinc-dependent human metalloprotease. These changes were tightly correlated with rearrangements at the active site during the formation of productive enzyme-substrate intermediates and were different from those in an enzyme-inhibitor complex. Molecular dynamics simulations showed a steep gradient of fast-to-slow coupled protein-water motions around the protein, active site and substrate.

Our results show that water retardation occurs before formation of the functional Michaelis complex. We propose that the observed gradient of coupled protein-water motions may assist enzyme-substrate interactions through water-polarizing mechanisms that are remotely mediated by the catalytic metal ion and the enzyme active site.

私の意見を述べよう。疎水結合は現代科学における神話である。それも、かなりたちの悪い神話だ<sup>17</sup>。正しくない用語の使用は誤った結論を導く。「疎水

<sup>14</sup> Reprinted (adapted) with permission from P. Ball, *Water as an Active Constituent in Cell Biology*, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 74-108. Copyright 2008 American Chemical Society.

<sup>15</sup> Reprinted (adapted) with permission from P. Ball, *Biophysics: More than a bystander*, *Nature*, **2011**, *108*, 467-468. Copyright 2011, Rights Managed by Nature Publishing Group.

<sup>16</sup> 引用文献 [5] に Tanford 自身が次のように書いている “... It is for this reason, and perhaps especially because of the consequences for biological organization, that a special term to describe hydrocarbon-water antipathy has proved convenient, which does not mean that “hydrophobic” is a good word for it. ...”

<sup>17</sup> 原発安全神話など、これと比べものにならない悪質な神話もある。この神話は、地球環境と人類の未来に深刻な影響をおよぼすにちがいない。

性」でなく「親油性: Lipophilic」もしくは「非極性: Nonpolar, Apolar」と呼ぶべきである。用語の定義にコンセンサスを欠いては議論が成り立たない。将来、「疎水的な」現象について共通理解が成立したあかつきには、IUPAC などですっかり論議して定義を決めるべきだろう<sup>18</sup>。

疎水結合神話は、タンパク質 3D 構造形成の機構や論理的薬物設計の研究に有害な影響をおよぼしている<sup>19</sup>。「疎水結合」概念は、タンパク質科学ばかりでなく、化学・生化学全般に有害な影響をもたらしているというのが私の意見である。

この稿を Joel H. Hildebrand (1881-1983) と篠田耕三 (1927-2014) の霊前に捧げる。合掌

## 参考文献

- [1] J. H. Hildebrand, *A Criticism of the Term "Hydrophobic Bond"*, *J. Phys. Chem.*, **1968**, 1841-1842. 次も参照。Hildebrand, *Solutions of Inert Gases in Water*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 3001-3004; J. H. Hildebrand, *Relative diffusivities of methane in water and carbon tetrachloride*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1969**, 64, 1329-1330.
- [2] G. Nemethy, H. A. Scheraga and W. Kauzmann, *Comments on the Communication: A Criticism of the Term "Hydrophobic Bond" by Joel H. Hildebrand*, *J. Phys. Chem.*, **1968**, 72, 1842.
- [3] 篠田耕三、コロイド化学討論会特別講演、「疎水結合」と溶解性、化学と工業、**1968**, 21, 1400-1405. 次も参照。K. Shinoda, *"Iceberg" Formation and Solubility*: *J. Phys. Chem.*, **1977**, 81, 1300-1302.
- [4] 篠田耕三「溶液と溶解度」、丸善 1974、10 章「水の溶媒としての異常性」、上平 恒、逢坂 昭「生体系の水」、講談社サイエンティフィック 1995、3.7 節も参照
- [5] C. Tanford, *Interfacial free energy and the hydrophobic effect*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1979**, 76, 4175-4176.
- [6] C. Tanford, *The hydrophobic effect and the organization of living matter*, *Science*, **1978**, 200, 1012-1018.
- [7] J. H. Hildebrand, *Is there a "hydrophobic effect"?*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **1978**, 76, 194.
- [8] J. N. Israelachviri, *INTERMOLECULAR AND SURFACE FORCES*, 2<sup>nd</sup> Edition 近藤 保、大島 広行 訳「分子間力と表面力」、第2版、1997、朝倉書店 8.6 節
- [9] I. Tinoco, K. Sauer, J. C. Wang, J. D. Puglisi, *PHYSICAL CHEMISTRY, Principles and Applications in Biological Sciences*, 4<sup>th</sup> Edition. 猪飼 篤 監訳、櫻井 実、佐藤 衛、中西 守、伏見 讓 訳「バイオサイエンスのための物理化学」、2004、東京化学同人、p. 63.
- [10] 前掲書、p. 335.
- [11] C. Tanford, *Prot. Sci.*, **1997**, 6, 1358-1377.
- [12] K. A. Dill, *Dominant Forces in Protein Folding*, *Biochemistry*, **1990**, 29, 7133-7155.
- [13] K. A. Dill, *The Meaning of Hydrophobicity*, *Science*, **1990**, 250, 297 vs. P. L. Privalov, S. J. Gill and K. P. Murphy, *Response*, *Science*, **1990**, 250, 297-298.
- [14] W. Blokzijl and J. B. F. N. Engberts, *Hydrophobic Effects. Opinions and Facts*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1993**, 32, 1545-1579.
- [15] N. T. Southall, K. A. Dill and A. D. J. Haymet, *A view of the Hydrophobic Effect*, *J. Phys. Chem. B*, **2002**, 106, 521-533.
- [16] P. Ball, *How to keep dry in water*, *Nature*, **2003**, 423, 25-26.
- [17] P. Ball, *Water as an Active Constituent in Cell Biology*, *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 74-108.
- [18] T. Lazaridis, *Solvent Size vs Cohesive Energy as the Origin of Hydrophobicity*, *Acc. Chem. Res.*, **2001**, 34, 931-937.
- [19] E. E. Meyer, K. J. Rosenberg and J. Israelachvili, *Recent progress in understanding hydrophobic interactions*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2006**, 103, 15739-15746.
- [20] <https://division.csj.jp/div-report/15/1550303.pdf>
- [21] Ref. 8, 10 章参照
- [22] R. L. Baldwin, *The new view of hydrophobic free energy*, *FEBS Lett.* **2013**, 587, 1062-1066.
- [23] 砂本 順三、Newsletter, Chem. Soc. Jpn., Div. Colloid and Surface, **1993**, 24 (1), 1. など。
- [24] 妹尾 学、荒木孝二、大月 穰「超分子化学」、東京化学同人、1998、p. 101.
- [25] M. Grossman, B. Born, M. Heyden, D. Tworowsky, G. B. Fields, I. Sagi and M. Havenit, *Correlated structural kinetics and retarded solvent dynamics at the metalloprotease active site*, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **2011**, 18, 1102-1108.

<sup>18</sup> 疎水概念は、すでに先端の研究者のあいだでは信用されていないが、一般には広く行われている。この状況を早く解消すべきだとおもう。大学の講義内容や教科書の記載は直さなければならない。

<sup>19</sup> たとえば、これらの神話に基礎をおいた MD シミュレーションは、特別にチューンされたスパコンを用いて大規模計算を行ったにもかかわらず、不満足な結果しか与えない (前稿「水素結合とその周辺 (その1)『水素結合神話』参照。)

# 癌幹細胞の解析モデルと創薬への応用

平田 尚也、諫田 泰成

国立医薬品食品衛生研究所・薬理部第二室

東京都世田谷区上用賀 1-18-1

E-mail: n-hirata@nihs.go.jp; kanda@nihs.go.jp

(論文受付日 August 2, 2015 ; 公開日 August 31, 2015)

**要旨:** 近年、多くの癌は幹細胞の性質を持った癌幹細胞を起源に形成されることが解明されつつある。癌幹細胞は、様々な細胞系統へと分化する多分化能と自己と同等の性質を有する細胞を複製する自己複製能を兼ね備え、高い腫瘍形成能を有する。癌幹細胞の薬剤耐性能により、抗癌剤治療で生き残った癌幹細胞が再発や転移に関わるモデルが提唱されている。従って、癌を根治するためには癌幹細胞を標的とした薬剤が求められるが、癌幹細胞の増殖機構など十分に解明されていないため、治療薬の開発には至っていない。本論文では、現在、用いられている癌幹細胞の同定・分離法であるスフィア形成法、細胞表面マーカー、幹細胞の薬剤排出能を利用した方法 (SP 細胞)、癌幹細胞のアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) の酵素活性を利用した方法を概説する。さらに、我々は最近癌幹細胞の網羅的遺伝子解析によって、脂質受容体による新たな癌幹細胞の増殖制御機構を見出した。癌幹細胞を標的とする創薬への展望と課題を紹介する。

**キーワード:** 癌幹細胞、脂質受容体、創薬応用

## 1. 癌幹細胞とは

癌組織は様々な形態や特徴を持った不均一な癌細胞の集団であることは広く知られている[1]。幹細胞の研究の進展によって、癌組織でも正常組織と同様の階層性が存在していると考えられるようになった (図 1 a)。すなわち、正常組織の組織幹細胞と同様に、癌組織にも癌のもととなる幹細胞が存在し、自己複製と様々な特徴を持った癌細胞への分化を繰り返すことで不均一な癌が形成されると考えられる[2]。

癌が幹細胞の性質を持った少数の細胞集団を起源に形成されるという癌幹細胞のモデルは古くから提唱されてきたが[3]、その存在自体は証明されていなかった。しかし、特定の細胞集団を分離するフ

ローサイトメーターが発展したこと、多くの正常組織において幹細胞が同定されたことによって、1997 年に Dick らが白血病において初めて癌幹細胞の存在を証明した[4]。彼らは急性骨髄性白血病細胞の細胞分画を行い、免疫不全マウスにおいて造腫瘍性の高い細胞を探索した。正常造血幹細胞と同じ CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup> の細胞は白血病を発症したが、CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup> の細胞は白血病を発症しなかった。この結果から、造血幹細胞の異常により発生した白血病幹細胞が正常な造血系と同様の階層性を形成するというモデルを提唱した。

造血幹細胞の結果が固形癌においても応用され、乳癌幹細胞が同定された。Al-Haji らは乳癌組織で不均一に発現している表面抗原マーカーである CD44 と CD24 に着目し、フローサイトメトリーで分離した細胞集団を免疫不全マウスに移植した。

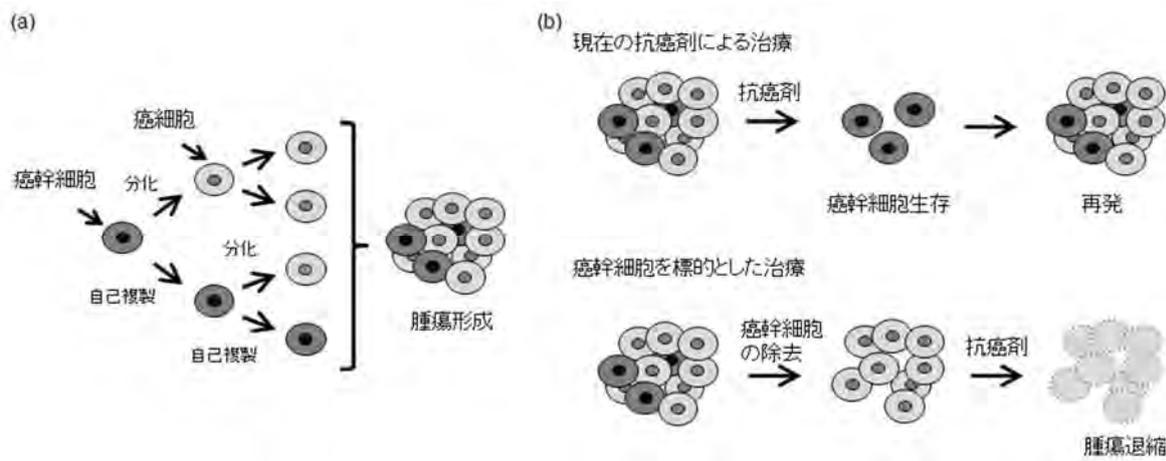


図1 癌幹細胞の概念図

(a) 癌幹細胞の階層的モデル (b) 癌幹細胞を標的とした治療法の概念図

CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup>は高い腫瘍形成能を示すのに対して、CD44<sup>-</sup>、あるいはCD44<sup>+</sup>/CD24<sup>+</sup>の集団は腫瘍形成能が低いことから、乳癌幹細胞のマーカーとしてCD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup>が同定された[5]。その後、脳[6, 7]や大腸[8]、前立腺[9]など多くの組織から癌幹細胞が同定された。また、悪性度の高い乳癌では幹細胞関連遺伝子の発現が高く、乳癌患者の予後と幹細胞関連遺伝子は逆相関することから、癌幹細胞は予後予測にも重要であると考えられる[10]。

以上述べてきたように、癌幹細胞の発見によって癌の治療薬も変革が求められ、癌幹細胞に対する薬剤の開発が重要となる(図1b)。癌幹細胞を理解することにより癌幹細胞を標的とする創薬の可能性が期待される。

## 2. 癌幹細胞の同定法

癌幹細胞の同定・分離法は、先程述べた細胞表面抗原による方法に加えて、スフィア形成法、細胞表面マーカーによる分離法、SP (Side population)細胞、ALDH (アルデヒド脱水素酵素)活性を指標にした方法があげられる。

### 2. 1. 細胞表面マーカー

癌幹細胞は正常幹細胞と一部共通する細胞表面マーカーを発現している。そのため、造血系腫瘍や脳腫瘍などでは、癌幹細胞の同定に正常幹細胞の細胞表面マーカーが用いられている[4, 7]。乳癌や前立腺癌、膵臓癌ではCD44が、脳腫瘍や大腸癌ではCD133が癌幹細胞の細胞表面マーカーとして知られている。特に乳癌ではCD44に加えてCD24とESA (epithelial specific antigen) を組み合わせ、CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup>/ESA<sup>+</sup>の集団の腫瘍形成能が高いこと

が報告されている[5]。また、CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup>の細胞が多い乳癌患者の予後が悪いことが報告されており[11]、癌幹細胞により乳癌患者の層別化に応用できる可能性が考えられる。

### 2. 2. スフィア形成法

スフィア形成法はもともと神経幹細胞の培養法として確立されたものである[12]。神経幹細胞は細胞が接着できないように加工されたディッシュ上で培養すると浮遊状態でニューロスフィアと呼ばれる細胞塊を形成する。癌細胞も同様の条件下で培養すると、癌幹細胞がスフィアを形成して増殖する。乳癌において、臨床サンプルからマンモスフィアと呼ばれるような幹細胞性の高い細胞の単離に利用できる[13, 14]。細胞株からもマンモスフィアの形成は可能である。例えば、ヒト乳癌細胞株MCF-7をN2サプリメントとbFGF存在下、低接着ディッシュ上で培養すると図2(a)に示すようなマンモスフィアが形成される。このように形成されたマンモスフィアは接着培養時よりも、未分化な幹細胞のマーカーであるOct3/4、Nanog、Sox2が高く発現し、抗癌剤である5-フルオロウラシル(5-FU)、ドキソルビシン、パクリタキセルに対して高い薬剤抵抗性を示す。さらに、MCF-7細胞のマンモスフィアが接着培養時よりも高い腫瘍形成能を示すことが報告されている[15]。

### 2. 3. SP細胞

正常幹細胞では、薬剤を濃度勾配に逆らって細胞内から細胞外に排出するABCトランスポーターが高発現している。ABCトランスポーターが核酸染色試薬Hoechst33342を排出することを利用して

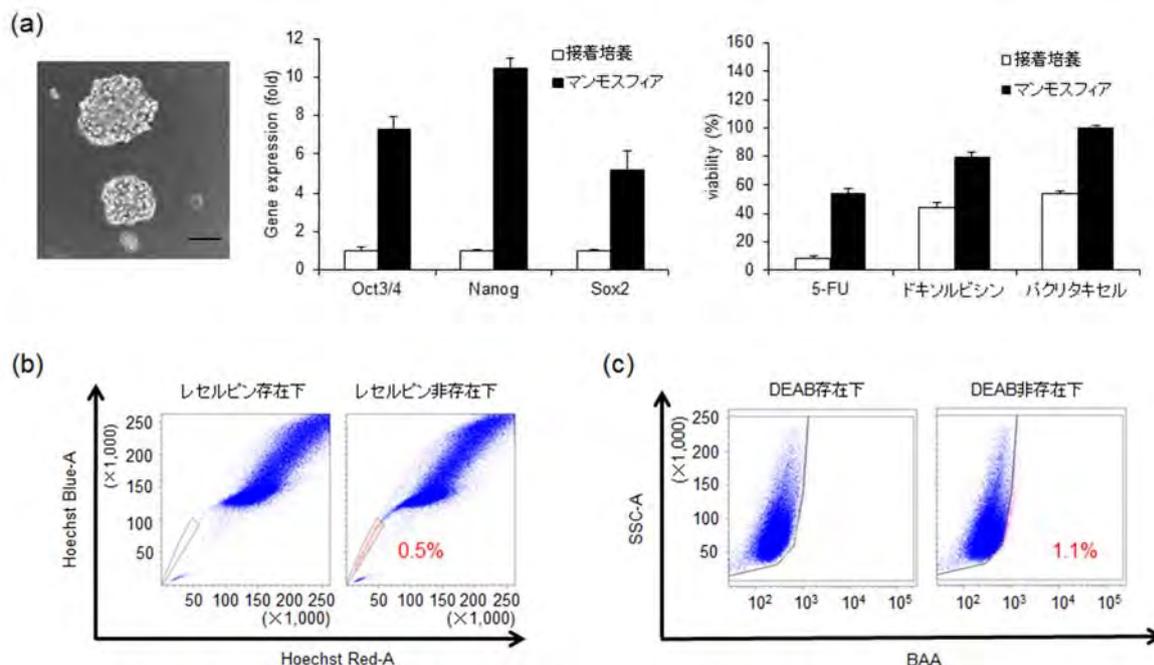


図2 MCF-7細胞における乳癌幹細胞様の細胞

(a) MCF-7細胞由来のマンモスフィア。MCF-7細胞を低接着ディッシュ上で培養すると浮遊状態でマンモスフィアを形成する。マンモスフィアは接着培養時と比較して、未分化マーカーであるOct3/4、Nanog、Sox2の発現が高く、抗癌剤である5-FU、ドキソルビシン、パクリタキセルに対して薬剤抵抗性を示す。Bar = 10  $\mu$ m。

(b) MCF-7細胞におけるSP細胞。MCF-7細胞をHoechst33342で染色した際、ゲートで示すようにSP細胞が認められる。この集団はABCトランスポーターの阻害剤レセルピンによって消失する。

(c) MCF-7細胞におけるALDH細胞。ALDHによって産生されたBAAの蛍光を検出し、DEAB存在下のサンプルと比較することによりALDH陽性細胞を同定できる。

Goodellらはマウスの骨髄細胞をHoechst33342で染色した際に、染色性の低い細胞集団（SP細胞）に造血幹細胞が濃縮されていることを報告した[16]。癌幹細胞が薬剤耐性を持っていることからABCトランスポーターが高発現していると考えられているため、Kondoらは、SP細胞を癌幹細胞の研究に応用した。ラットC6グリオーマ細胞株から分離したSP細胞をヌードマウスに移植した際にSP細胞がnon-SP細胞と比べて高い腫瘍形成能を持つことを示した[6]。この報告によって脳腫瘍など様々な癌幹細胞の同定・分離に用いられるようになった[17]。乳癌細胞株や臨床サンプルにSP細胞が含まれていることが報告されている[18]。図2(b)に示すように、MCF-7細胞においてHoechst33342の染色性が低いSP細胞が認められる。

## 2. 4. ALDH法

幹細胞の機能的マーカーであるALDHは細胞内のアルデヒドを酸化し解毒する酵素である。造血幹細胞でALDHの活性が高いことから、ALDH法は当

初、正常幹細胞の同定・分離において用いられてきた[19,20]。その後、Ginestierらが乳癌幹細胞でも正常幹細胞同様に同定・分離できることを報告し[21]、ALDH法は癌幹細胞でも用いられるようになった。ALDH法は、細胞内のALDHによってBodipy-aminoacetaldehyde (BAAA)が酸化され、蛍光を発するBodipy-amino acetate (BAA)が産生される反応を利用したものである。ALDHの阻害剤diethylaminobenzaldehyde (DEAB)の存在下で反応させたサンプルとの蛍光強度の差をフローサイトメトリーによって比較することでALDH陽性細胞を癌幹細胞として同定・分離できる。図2(c)に示すように、我々はMCF-7細胞に約1%程度のALDH陽性細胞が含まれることを報告した[22]。ALDH陽性細胞はOct3/4やNanog、c-Mycといった幹細胞マーカーの発現が高く、抗癌剤の5-FU、ドキソルビシンに対して高い薬剤抵抗性を示す。さらに、ヌードマウスに移植した際の高い腫瘍形成能を有する[23]。また、HER2型とbasal型の乳癌でALDHの陽性率が高く[24]、ALDHの発現と乳癌患者の予後が逆相

関することが報告されている[21]。

これまで述べてきたように、様々な癌幹細胞の同定・分離法がある。重要な点は、癌幹細胞を濃縮しているが純化しているわけではないことである。ALDH 陽性細胞と CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup>の集団が完全には一致しないことから、濃縮される細胞集団も方法によって異なる可能性がある[21]。また臨床サンプルは増殖や細胞数に限界があり、サンプル毎のばらつきが大きいため、今のところ、大量かつ安定に癌幹細胞を同定・分離することが難しい。従って、目的に応じて、複数の方法を組み合わせるなどの実験方法の工夫が必要である。

### 3. 癌幹細胞の特徴の解析と創薬への応用

癌幹細胞の増殖や維持のメカニズムを解明するために、癌細胞株から分離した癌幹細胞を用いて網羅的な遺伝子解析による機能解析が進められており、創薬への展開も期待されている。

Zhou らは MCF-7 細胞の SP 細胞と Non-SP 細胞の遺伝子発現解析を行った[25]。SP 細胞で細胞周期に関連する遺伝子や PI3K/AKT などの細胞シグナルに関する遺伝子などが高発現していた。特に、PI3K/mTOR 経路は癌幹細胞の未分化維持の機構として興味深い。PI3K/mTOR の阻害剤は様々な癌幹細胞に対して抑制効果も認められる[26]。現在、臨床試験に進んだ PI3K 阻害剤も報告されており、今後の展開が期待される[27]。

また、Charafe-Jauffret らは複数の乳癌細胞株を用いて ALDH 陽性細胞と陰性細胞の遺伝子発現を解析している[28]。ALDH 陽性細胞で IL-8 受容体 (CXCR1) が高発現しており、IL-8 刺激によって ALDH 陽性細胞が濃度依存的に増加することを報告している。IL-8 の中和抗体や CXCR1 のアンタゴニストは xenograft モデルで抗腫瘍効果があり、臨床試験への移行が進んでいる[29]。

最近、我々は MCF-7 細胞の ALDH 陽性細胞の遺伝子発現を網羅的に解析し、受容体に着目して乳癌幹細胞の標的となる分子の探索を行った (図 3)。スクリーニングの結果、新たに脂質メディエーターの 1 つであるスフィンゴシン 1 リン酸の受容体 (S1PR3) を癌幹細胞の標的分子の候補として見出した。S1PR3 のリガンドである S1P 刺激および S1P を産生するスフィンゴシンキナーゼの過剰発現によって乳癌幹細胞が増殖することを示した[23]。さらに、我々は幹細胞の自己複製に重要であることが知られている Notch, Hedgehog, Wnt シグナル[30]に着目し、新たに S1P によって Notch シグナルが活性化し、乳癌幹細胞が増殖することを報告した。また、S1PR3 のアンタゴニストが *in vitro* での乳癌幹細胞

の増殖を抑制するだけではなく、*in vivo* におけるマウスの移植実験によっても腫瘍形成を抑えることを見出した。これらの結果は脂質による癌幹細胞の制御機構の重要性を示唆するものである。今後、さらに癌幹細胞の脂質を標的とする新たな薬剤の開発が期待される。

このように癌幹細胞同定法と網羅的解析を組み合わせることにより、新たな創薬の標的分子を同定し、創薬応用が期待される。これらは乳癌細胞株を用いて見出されたものであるため、実際に臨床サンプルを用いて標的候補分子に対する薬剤の効果を検証する研究が必要であり、癌幹細胞の細胞パネルなどリソースの整備も今後の課題である。

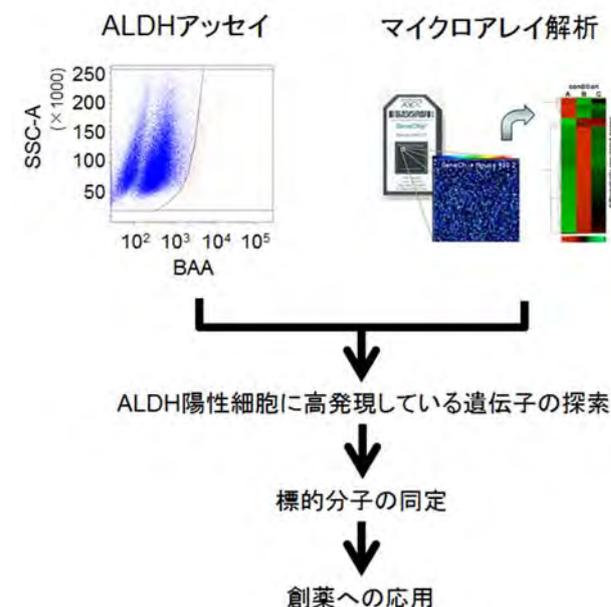


図 3 ALDH アッセイを利用した癌幹細胞の標的分子の探索

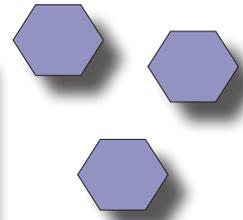
### 4. 終わりに

現在、癌幹細胞の分野は非常に注目を集めているが、その研究は始まったばかりで実体の解明はまだ道半ばである。癌幹細胞の起源については各組織の幹細胞が変異によって癌細胞化するという説が唱えられているが、いまだ解明はされていない。最近、癌細胞が脱分化して癌幹細胞化する可能性が示唆され[31]、癌細胞の可塑性も考慮する必要がある、癌幹細胞を標的とする薬剤の実現に困難も予想される。今後、癌幹細胞の特性や標的候補分子が解明され、癌幹細胞の創薬や臨床応用が実現し、癌の根治につながることを期待したい。

## 参考文献

- [1] Corbin, E. M. & Sean, J. M. Tumour heterogeneity and cancer plasticity. *Nature* **2013**, *501*, 328-337.
- [2] Reya, T., et al., Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* **2001**, *414*, 105-111.
- [3] Wicha, M. S., et al., Cancer Stem Cells: An Old Idea--A Paradigm Shift. *Cancer Res.* **2006**, *66*, 1883-1890.
- [4] Bonnet, D. & Dick, J. E., Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat. Med.* **1997**, *3*, 730-737.
- [5] Al-Haji, M., et al., Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *PNAS* **2003**, *100*, 3983-3988
- [6] Kondo, T., et al., Persistence of a small subpopulation of cancer stem-like cells in the C6 glioma cell line. *PNAS* **2004**, *101*, 781-786.
- [7] Singh, S. K., et al., Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature* **2004**, *432*, 396-401.
- [8] Ricci-Vitiani, L., et al., Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature* **2007**, *445*, 111-115.
- [9] Richardson, G. D., et al., CD133, a novel marker for human prostate epithelial stem cells. *J. Cell Sci.* **2004**, *117*, 3539-3545.
- [10] Ben-Porath, I., et al., An embryonic stem cell-like gene expression signature in poorly differentiated aggressive human tumors. *Nat. Genet.* **2008**, *40*, 499-507.
- [11] Ricardo, S., et al., Breast cancer stem cell markers CD44, CD24 and ALDH1: expression distribution within intrinsic molecular subtype. *J. Clin. Pathol.* **2011**, *64*, 937-946.
- [12] Reynolds, B. et al., Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science* **1992**, *255*, 1707-1710.
- [13] Hinohara, K., et al., ErbB receptor tyrosine kinase/NF- $\kappa$ B signaling controls mammosphere formation in human breast cancer. *PNAS* **2012**, *109*, 6584-6589.
- [14] Sanson, P., et al., IL-6 triggers malignant features in mammospheres from humanductal breast carcinoma and normal mammary gland. *J. Clin. Invest.* **2007**, *117*, 3988-4002.
- [15] Cariati, M., et al., Alpha-6 integrin is necessary for the tumorigenicity of a stem cell-like subpopulation within the MCF7 breast cancer cell line. *Int. J. Cancer* **2008**, *122*, 298-304.
- [16] Goodell, M. A., et al., Isolation and functional properties of murine hematopoietic stem cells that are replicating *in vivo*. *J. Exp. Med.* **1996**, *183*, 1797-1806.
- [17] Iwatani, H., et al., Hematopoietic and nonhematopoietic potentials of hoechst low/sidepopulation cells isolated from adult rat kidney. *Kid. Int.* **2004**, *65*, 1604-1614.
- [18] Nakanishi, T., et al., Side-population cells in luminal-type breast cancer have tumour-initiating cell properties, and are regulated by HER2expression and signalling. *Br. J. Cancer* **2010**, *102*, 815-826.
- [19] Armstrong, L., et al., Phenotypic characterization of murine primitive hematopoietic progenitor cells isolated on basis of aldehyde dehydrogenase activity. *Stem Cells* **2004**, *22*, 1142-1151.
- [20] Hess, D. A., et al., Functional characterization of highly purified human hematopoietic repopulating cells isolated according to aldehyde dehydrogenase activity. *Blood* **2004**, *104*, 1648-1655.
- [21] Ginestier, C., et al., ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome. *Cell Stem Cell* **2007**, *1*, 555-567.
- [22] Hirata, N., et al., Nicotine increases cancer stem cell population in MCF-7 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2010**, *403*, 138-143.
- [23] Hirata, N., et al., Sphingosine-1-phosphate promotes expansion of cancer stem cells via S1PR3 by a ligand-independent Notch activation. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 4806.
- [24] Julia, Y. S. T. et al., Cancer stem cell markers are associated with adverse biomarker profiles and molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* **2012**, *136*, 407-417.
- [25] Zhou, J., et al., Activation of the PTEN/mTOR/STAT3 pathway in breast cancer stem-like cells is required for viability and maintenance. *PNAS* **2007**, *104*, 16158-16163.
- [26] Xia, P. & Xu, X. Y. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in cancer stem cell: from basic research to clinical application. *Am. J. Cancer Res.* **2015**, *5*, 1602-1609.
- [27] Roden, J., et al., Pahse I dose-escalation and – expansion study of buparlisib (BKM120), an oral pan –Class I PI3K inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *Invest. New Drugs* **2014**, *32*, 670-681.
- [28] Charafe-Jauffret, E., et al., Breast cancer cell lines contain functional cancer stem cells with metastatic capacity and a distinct molecular signature. *Cancer Res.* **2009**, *69*, 1302-1313.
- [29] Singh, J. K., et al., Recent advances reveal IL-8 signaling as a potential key to targeting breast cancer stem cells. *Breast Cancer Res.* **2013**, *15(4)*, 210.
- [30] Takebe, N. & Ivy, S.P. Controversies in cancer stem cells: targeting embryonic signaling pathways. *Clin. Cancer Res.* **2010**, *16*, 3106–3112.
- [31] Chaffer, C. L., et al., Normal and neoplastic nonstem cells can spontaneously convert to a stem-like state. *PNAS* **2011**, *109*, 7950-7955.

# 講演会 記録



## 第 362 回 CBI 学会 講演会

### 「ドラッグ・リポジショニングの可能性」

日時：2015 年 5 月 28 日（木）13:15-17:45

場所：東京大学山上会館 2 階 大会議室（東京都文京区本郷 7-3-1）

世話人：中嶋 久士（興和株式会社）、嶋根 みゆき（中外製薬株式会社）、谷村 直樹（みずほ情報総研株式会社）、佐藤 貴哉（株式会社カモソフトウェアジャパン）

プログラム：

- (1) 13:15-13:20 開催趣旨
- (2) 13:20-14:10 「ドラッグリポジショニングとスマートヘルスケア」  
水島 徹（慶應義塾大学薬学部）
- (3) 14:10-15:00 「分子プロファイリングから展開する創薬加速」  
夏目 徹（産業技術総合研究所）
- (4) 15:20-15:50 "On- and off-target assessment in the development of drug repositioning strategies"  
Josep Prous, Jr. (Prous Institute)
- (5) 15:50-16:40 「大腸がん予防実用化のためのドラッグ・リポジショニング」  
武藤 倫弘（国立がん研究センター研究所）
- (6) 16:40-17:30 「アベノミクス成長戦略における医薬品産業」  
山際 大志郎（経済産業副大臣）
- (7) 17:30-17:45 総合討論

開催報告：

創薬ターゲットの枯渇、大規模臨床試験の必要性等の影響もあり、新薬の開発は厳しい局面を迎えている。ドラッグ・リポジショニング（DR）は、既存薬、もしくは開発中止に至った薬剤の新しい作用や適応症を見出すことであり、古くて新しい創薬として着目されている。今回は DR の最前線で活躍されている各分野の先生方をお迎えし、DR の可能性について議論した。

水島先生には、DR の現状と有用性について、世界の潮流や自らの 1300 種以上を網羅した医薬品ライブラリーを用いた研究および治験の実例をお話いただいた。また、DR で開発する医薬品は勿論、健康食品や運動の健康機器までも含んだトータル医療で病気を予防するという「スマートヘルスケア」という新しい医療の提案について言及された。

夏目先生には、化合物のタンパク質ネットワークを分子プロファイリングすることで、化合物の標的探索や、DR を実現する薬効





を解明した事例を紹介していただいた。また、これには自身で開発された汎用ヒト型ロボットを用いることにより、ヒトでは実現できない精度でのデータが有用であることを示された。

Prous 先生には、SYMMETRY について、文献情報に基づきエキスパートによって構築された薬理活性、作用機序、毒性、副作用などの多数のモデル群が利用可能であること、これらモデルによる予測性能の検証状況、および DR への応用として開発を中止した薬剤に対する新規ターゲットの予測例をご紹介いただいた。

武藤先生には、がんの化学予防として既存薬であるアスピリン等による大腸がん予防効果・メカニズムやその実用化に向けた取り組みの状況についてご講演いただいた。また、超高齢化社会を迎える我国の現状を踏まえ、社会経済的観点からがん予防の意義について言及された。

山際先生からは、世界における国内の医薬品企業の位置づけ、バイオ医薬品などトレンドについて、レビューしていただき、「健康・医療戦略推進本部」から「医療分野研究開発推進計画」の詳細まで踏み込んでご説明いただいた。参加者との質疑は、多岐に亘り、示唆に飛んだものであった。これから医療医薬品産業は大きく変革していくものと確信する議論であった。

講師も含め 130 名の方が参加され、活発な議論が展開された。さらに、懇親会においても熱い討議が続いた。



水島徹先生



夏目徹先生



Josep Prous, Jr. 先生



武藤倫弘先生



山際大志郎先生

## 第 363 回 CBI 学会 講演会

### 「薬物相互作用の予測 ; Beyond DDI guideline」

日時 : 2015 年 6 月 11 日 (木) 10:30-17:45

場所 : 東京大学山上会館 2 階 大会議室 (東京都文京区本郷 7-3-1)

世話人 : 杉山 雄一 (理化学研究所)、前田 和哉 (東京大学大学院薬学系研究科)

プログラム :

- (1) 10:30-11:15 「はじめに : DDI 予測の現状と将来」  
杉山 雄一 (理化学研究所)
- (2) 11:15-11:50 「代謝における DDI の予測 ; 今後の問題点」  
伊藤 清美 (武蔵野大学薬学部)
- (3) 13:20-13:55 「トランスポーターを介した DDI リスク予測を考える上での留意点」  
前田 和哉 (東京大学大学院薬学系研究科)
- (4) 13:55-14:30 「消化管吸収における DDI の評価と数理モデルによる予測」  
樋坂 章博 (千葉大学大学院薬学研究院)
- (5) 14:30-15:05 「内因性化合物の変動を利用した薬物間相互作用の予測」  
楠原 洋之 (東京大学大学院薬学系研究科)
- (6) 15:25-17:45 ラウンドテーブル議論  
コーディネーター : 久米 俊行 (田辺三菱製薬株式会社)、奥平 典子 (第一三共株式会社)  
「Static model および cut off 値は P-gp 関与の DDI 評価に妥当か ?」  
～ Dabigatran etexilate を例として～  
石黒 直樹 (日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社)  
「酵素誘導試験における課題と対策 ~ 3 極の DDI 指針の共通点と相違点 ~」  
矢島 加奈子 (株式会社新日本科学)  
「ヒト腸管におけるトランスポーターを介した薬物間相互作用の予測」  
安平 明公 (大正製薬株式会社)  
「薬物代謝酵素と P-gp が関与する DDI の PBPK モデリング」  
仲丸 善喜 (田辺三菱製薬株式会社)



#### 開催報告 :

これまで CBI 研究講演会の場を借りて、数回にわたり薬物相互作用の予測に関するテーマを扱ってきた (第 287, 322, 332, 351 回など)。ここ数年、回を重ねるごとに、薬物相互作用のメカニズムや標的分子の多様性や複雑性、薬物間にとどまらない、薬物 - 食品間、薬物 - 製剤添加物間など極めて多様な組み合わせの相互作用の発見などを通じて、薬物相互作用の予測を行う上で考慮すべき事項は、極めて増加したといえる。また、それに合わせる様に日米欧 3 極で、創薬過程における薬物相互作用の評価に関するガイドライン (ガイダンス) の策定が進められてき

た。このような現状の中で、製薬会社をはじめとして創薬に関わる企業においても、既に（ドラフト）ガイドラインの適正な運用について対応策が考えられてきつつある。

今回の研究講演会では、まだ日米についてはガイドラインが最終化されずに修正が続く中で、極めて情報のアップデートが急速な薬物相互作用の予測の現状と、今後、相互作用予測を行う上で未解決な問題や課題となりえることを整理する目的で、前半は相互作用予測の領域に深く従事されているアカデミック領域の先生方の講演をそろえた。さらに、薬物相互作用ガイドラインを運用する立場である製薬会社においては、どのような対策を持って、創薬プロセスの中で適正な薬物相互作用リスクの予測に立ち向かっていこうとしているかについて、ざっくばらんに話題提供してもらおう場としてのラウンドテーブルを後半に設けて、会場の皆さんと共に考えていくことを企図した。本講演会でも何度か同じ話題を取り扱っているにもかかわらず、やはり創薬領域においてはまだまだホットな話題であるせいか、当日は、会場がほぼ満席になるほどの 129 名のご参加をいただくに至った。

最初に、オーガナイザーの杉山先生が「DDI 予測の現状と将来」ということで、特に数理モデルを駆使した複雑なメカニズムに基づく薬物相互作用の精緻な予測において考慮すべき重要なこと（例えば、肝細胞における薬物の取り込み・排出輸送や代謝酵素などの素過程のパラメータの実験による予測法、ヒト PET 試験による検証など）や、Cluster Newton 法のように数理モデル解析を円滑に進めるための計算手法の有効性について議論された。

次に、伊藤先生は、代謝における DDI 予測における問題点ということで、ガイドライン上の記載でも議論のさなかである、① UGTs を介した薬物相互作用の *in vitro* 評価、② 代謝物が相互作用の原因となる際の評価について、最近の文献をレビューしながら現状を分かりやすく説明された。

前田は、トランスポーターを介した DDI 予測における課題として、現在日本のガイドラインに記載されている方法論の背景にある情報や合理性について整理すると共に、*in vitro* 相互作用実験を行う際の留意点の整理や、今後課題となる阻害定数の実験間の不確定性、代謝物のトランスポーターを介した相互作用への寄与の現況、阻害薬の preincubation による見かけの阻害効果の増強や基質依存的な阻害薬の阻害定数の違い等について例示しながら紹介した。

樋坂先生は、相互作用予測の中でも最も難易度が高いとされる消化管吸収における DDI 予測をいかに進めるかについて、自身で構築された CR-IR 法 (PISCS) を拡張して、消化管吸収の予測にまで展開した結果や、消化管と肝アレイラビリティの分離を経口投与された後の血中濃度のデータのみから行う理論的な方法論についても紹介され、その予測精度が極めて良好であることを実証したデータをお示しされた。

楠原先生は、現況では、新薬の相互作用リスクの判定を臨床試験で行う際に、たいていの場合は、特定の代謝酵素やトランスポーター分子種の機能が薬物動態に反映されるようなプローブ薬を新薬と共に被験者に投与する臨床薬物相互作用試験を新たに実施しているが、内因性化合物の中に、その体内動態が代謝酵素・トランスポーターの機能を反映するものが見つかれば、Phase I における dose-escalation study において、内因性化合物の濃度を複



杉山雄一先生



伊藤清美先生



前田和哉先生



樋坂章博先生



楠原洋之先生



石黒直樹先生

数同時に LC-MS/MS などモニタリングするだけで、新たな試験を介することなく相互作用リスクをヒトで容易に判定できるという大きなメリットがあることを紹介し、実際に、どのようなプローブ薬が利用しうるかについて、主にトランスポーターに焦点を当て、解析例を紹介された。

後半は、企業における実際の相互作用予測の現状と課題を会場内で共有し、共に考えていくためのラウンドテーブルディスカッションということで、田辺三菱製薬（株）の久米先生と、第一三共（株）の奥平先生にコーディネーターをお願いした。最初 4 名の製薬企業・受託研究機関の方から話題提供として短い講演をいただいた。

日本ベーリンガーインゲルハイム（株）の石黒先生からは、消化管の P-gp を介した相互作用の static model による解析の妥当性と実際の社内での実例についてお話いただいた。（株）新日本科学の矢島先生からは、酵素誘導試験における詳細な実験条件や評価法にまつわる問題点と今後の課題についてお話いただいた。また一方で、数理モデルを用いた解析の試みということで、田辺三菱製薬（株）の中丸先生からは、自社化合物で予見された複雑な薬物相互作用を Simcyp を用いた数理モデル解析により予測した実例を紹介されると共に、大正製薬（株）の安平先生からは、GastroPlus を用いて、今までほとんど検討事例がない新しい作用点である消化管における SGLT1 を介した相互作用リスクについて評価した実例をお話になった。この後の議論も含め、会場と演者との間で活発な意見交換がなされたのは、当初の目論見どおりでよかったが、もう少し実際に実践されている会社の方向士の議論がもっと自律的に盛り上がってほしかったというのが、オーガナイザーとしての今後に向けた要望であり、課題であった。

このような研究会を今後も定期的開催することにより、薬物相互作用の予測に関するコンセンサスが徐々に得られていくきっかけ作りができれば幸いである。



矢島加奈子先生



安平明公先生



仲丸善喜先生

## 第 364 回 CBI 学会 講演会

### 「タンパク質立体構造予測とタンパク質デザイン」

日時：2015 年 6 月 22 日（月）13:10-18:00

場所：東京工業大学キャンパスイノベーションセンター 1 階国際会議室（東京都港区芝浦 3-3-6）

世話人：小田 晃司（大正製薬株式会社）、高土居 雅法（杏林製薬株式会社）、田上 宇乃（味の素株式会社）、松本 俊二（富士通株式会社）

プログラム：

- (1) 13:10-13:15 はじめに
- (2) 13:15-13:45 「タンパク質の立体構造予測の現状と課題」  
由良 敬（お茶の水女子大学）
- (3) 13:45-14:35 「バーチャルスクリーニングのための GPCR 立体構造予測」  
佐藤 美和（三井情報株式会社）
- (4) 14:35-15:35 「タンパク質立体構造及び複合体の帰納的予測の現状」  
富井 健太郎（国立研究開発法人 産業技術総合研究所）
- (5) 15:55-16:55 「多アミノ酸残基の相互作用を考慮したアミノ酸残基環境スコアによる構造モデルの選択」  
木原 大亮（パデュー大学）
- (6) 16:55-17:55 「タンパク質の立体構造のデザインについて現状と展望」  
古賀 信康（分子科学研究所）
- (7) 17:55 -18:00 まとめ

開催報告：

近年、PDB に登録された鋳型となる構造数が増加したことから、ホモロジーモデリングによる予測精度は向上している。しかし、予測が難しいタンパク質は未だに多く存在する。鋳型構造の増加以外に新たな手法や他の手法はあるのか、このような疑問を解決すべく、タンパク質立体構造予測の現状と課題、ホモロジーモデリングの精度向上のための工夫、CASP の結果から見える世界的な動向、ホモロジーモデリング以外の手法という観点で講演会を開催した。参加者数は 91 名と盛況であり、この分野の興味の高さが感じられた。講演に先立って上記趣旨を簡単に説明した後、挙手によるアンケートを取ったところ、多くの方（7 割程度）がモデリング時に苦労した経験があることが判明した。

講演では、まず、立体構造予測の現状と課題について、御茶ノ水女子大の由良先生に全体を俯瞰して頂いた。次に三井情報（株）の佐藤先生に、精度向上のための工夫の例として、GPCR に特化した創薬に実用可能なモデリング手法のご紹介頂いた。また、昨年の CASP11 に参加されプレゼンターとして招待された産総研の富井先生に CASP11 からわかる世界的な動向とご自身の手法をお話し頂いた。一方、ホモロジーモデリング以外の方法として CASP11 のテンプレートフリーモデリング部門で 1 位を取られたパデュー大学の木原先生にデノボモデリングについて、ご紹介頂いた。最後に、分子科学研究所の古賀先生にタンパク質デザインの現状と展望をお話し頂いた。



5 名の先生のご講演により、本テーマの現状と課題が整理されると共に、対策もご提示いただき、構造予測者にとって非常に意義深い会となった。どのようなタンパク質立体構造でも予測でき、更に自在に機能性タンパク質をデザイン・創製できる日がくることが期待される。加速並びに成功確度向上に如何に有用であるかをご講演頂いた。



由良敬先生



佐藤美和先生



富井健太郎先生



木原大亮先生



古賀信康先生



## 第 365 回 CBI 学会 講演会

### 「フェノタイプスクリーニング 古くて新しい創薬手法 Part2」

日時：2015 年 7 月 9 日 (木) 13:20-17:50

場所：東京工業大学キャンパス・イノベーションセンター 1 階 国際会議室 (東京都港区芝浦 3-3-6)

世話人：相良 武 (大鵬薬品工業株式会社)、新美 達也 (アステラス製薬株式会社)、片倉 晋一 (第一三共 RD ノバーレ株式会社)

プログラム：

- (1) 13:20-13:30 開催の挨拶
- (2) 13:30-14:20 "Potential of Real-time Phenotype-based Screening using Microscopic Non-labeled Images"  
加藤 竜司 (名古屋大学)
- (3) 14:20-15:05 "GPScreen™ : Genome-wide drug On/Off-target identification system using *S. pombe* genome-wide deletion mutant library"  
Honglan Yoon (Bioneer)
- (4) 15:05-15:55 「アジド基の特性に着目した『ジアジドプローブ法』による標的分子同定」  
細谷 孝充 (東京医科歯科大学)
- (5) 16:10-16:55 "New Approaches for Compound design against Phenotype"  
Mark Swindells (Exscientia)



## (6) 16:55-17:40 「データマイニングとしての多重標的相互作用解析」

瀧川 一学 (北海道大学)

## (7) 17:40-17:50 総合討論

## 開催報告：

近年、新薬創出の成功確率が低くなった要因の一つとして、現在主流となっている標的ベースの創薬において、良質の標的蛋白質を見出すこと自体が困難となっていることがあげられます。こういった観点から、CBI 学会では 2014 年 9 月に「フェノタイプスクリーニング 古くて新しい創薬手法」と題した研究講演会を開催いたしました。多数のアカデミア、製薬企業からの参加者と共にフェノタイプスクリーニングに基づく創薬の可能性に関して、ライブラリー設計、スクリーニング戦略、オープンイノベーション、バイオインフォマティクスという視点から討議をすることができました。今回、フェノタイプスクリーニングの活用方法についてさらに掘り下げて議論する場として、その続編となる講演会を企画することといたしました。

本研究講演会では、特にフェノタイプスクリーニングによって獲得したヒット化合物の標的タンパク質を効率的に同定し、その情報をフィードバックしてさらなる化合物最適化を進めるための戦略に重点をおいた討論を実施することといたしました。当日は 60 を超える大学、研究機関、製薬企業から多くの参加者が集まり、前回に引き続き創薬関係者の高い関心を裏付ける盛況な会となりました。

講演会では、最初に加藤先生より細胞の位相差顕微鏡画像から得られる情報を解析することで細胞そのものの活性や品質を評価する新たな手法に関してご報告いただきました。次に Yoon 先生より分裂酵母の二倍体ヘテロ型遺伝子破壊株ライブラリーを使用したゲノムワイドな創薬ターゲットスクリーニングシステム “GPScreen™” に関するご紹介いただきました。続いて細谷先生より、アジド基の特性に着目して新たに開発した光親和性標識法である「ジアジドプローブ法」を用いた標的分子の探索についてご報告いただきました。

Swindells 先生からは、英国において新たに開始された National Phenotypic Screening Centre のユニークな取り組み及び ex scientia 社が取り組むポリファーマコロジー創薬のための化合物設計戦略についてご紹介いただきました。最後に瀧川先生より大規模データ解析に基づく低分子化合物とたんぱく質の網羅的な相互作用パターン解析と多重標的性を同定するための構造特徴の自動抽出の事例や今後の発展の可能性についてご紹介いただき盛況のうちに講演会が終了しました。参加いただいた皆様からも多くの質問やご意見をいただき活発な討論がなされました。二回にわたる研究講演会を通じてフェノタイプベース創薬の可能性について議論を深めてまいりましたが、関連する多様な研究領域においてさらなる技術革新や新しいアイデアの創造が必要になるのは間違いなさそうです。ご参加いただいた創薬に関係する多くのみなさまの関心も高いことから、今後ぜひ情報共有のための機会を持ちたいと考えております。



加藤竜司先生



Honglan Yoon 先生



細谷孝充先生



Mark Swindells 先生



瀧川一学先生

## 第 9 回 FMO 研究会

### Prof. Mark von Itzstein 特別講演会

#### 「合理的創薬でウイルス感染症を抑え込む ～リレンザ® 開発者からのメッセージ～」

日時：2015 年 5 月 13 日（水）13:15-16:40

場所：東京工業大学キャンパス・イノベーションセンター 1 階 国際会議室（東京都港区芝浦 3-3-6）

世話人：常盤 広明（立教大学）、福澤 薫（日本大学）

#### プログラム

- (1) 13:15-13:20 開催の挨拶
- (2) 13:20-13:50 「インフルエンザウイルス生体内活性化における HA 糖鎖と宿主プロテアーゼ TMPRSS2 の役割」  
竹田 誠（国立感染症研究所 ウイルス第 3 部）
- (3) 13:50-14:10 「インフルエンザの制御と計算科学」  
五十嵐 学（北海道大学人獣共通感染症センター）
- (4) 14:10-14:30 "Fragment molecular orbital study concerning influenza viral surface proteins"  
福澤 薫（日本大学・松戸歯学部）
- (5) 14:55-16:10 "Targeting influenza virus-host cell interactions for drug discovery"  
Mark von Itzstein（Griffith University, Institute for Glycomics）
- (5) 16:10-16:40 総合討論

#### 開催報告：

最近の韓国における MARS ウイルス感染による死者の報告や、昨年の日本国内における、海外渡航歴のない人へのデングウイルス感染など、今なお人類はウイルス感染症の危機にさらされています。ウイルス感染症対策として、ワクチン開発と並んで、安定性や投与の簡易さ、コストの面から、*in silico* 手法を活用した抗ウイルス薬などの化学薬剤開発への期待や重要性が高まっております。しかしながら、抗ウイルス薬開発には今なお、化学薬剤耐性の発現など、解決しなければならない大きな課題が残されています。本講演会は、世界初の抗インフルエンザ薬の開発に成功したオーストラリアの Mark von Itzstein 先生の御来日の機会をとらえて、合理的創薬の実際の成功例として、Zanamivir（商品名：リレンザ®）の開発についてのご講演をいただくと共に、国立感染症研究所ウイルス第 3 部部長の竹田誠先生から、最新のインフルエンザウイルスに関する話題として、インフルエンザウイルス HA タンパク質の変異による活性化宿主プロテアーゼ TMPRSS2 特異性の変化についてご紹介いただきました。

さらに、インフルエンザウイルスの *in silico* 解析研究を牽引する若手研究者として、北海道大学人獣共通感染症研究センターの五十嵐先生および日本大学松戸歯学部の福澤薫先生にご登壇いただき、最新の研究例についてご発

表いただきました。本講演会は、人類が直面するウイルス感染症に対して、実際の成功例や最新の研究成果を元に合理的創薬を総合的に討論し、喫緊に解決すべき課題について実験、理論の分け隔てなく議論する場を提供する目的で企画致しました。合理的創薬により Zanamivir（リレンザ®）を開発された Mark von Itzstein 先生の来日講演ということもあり、講師を含めて 75 名の参加がありました。インフルエンザに関する講演会という比較的ターゲットを絞った企画に関わらず、大学、企業からたくさんの方のご参集を頂き、感染症に対する *in silico* 手法からのアプローチへの期待の高まりを感じさせる熱のこもった議論の場となりました。特に、質疑応答に



関しては、各先生がたの御講演ごとのものはもちろん、全体終了後の総合討論においては、現在、日本における *in silico* 創薬への期待と問題点をフォーカスできたものと思います。実際の発表ではまず、竹田先生から、従来までの抗インフルエンザウイルスのターゲットとは全く異なる視点から、宿主プロテアーゼに関する最新の知見を頂きました。続いて、五十嵐先生が計算ウイルス学の立場から、分子動力学シミュレーションを用いた抗原-抗体間の理論的結合解析に基づくウイルス制御についてご紹介されました。さらに、本 FMO 研究会の中心メンバーとして、インフルエンザウイルスに対する全電子計算でたくさんの成果を挙げている福澤先生が、阻害剤とインフルエンザ表面タンパク質中のアミノ酸残基との相互作用解析についてご発表されました。休憩をはさんで、von Itzstein 先生から糖誘導体の特徴を生かした「合理的」創薬の実例として、インフルエンザだけでなく、未だ臨床応用可能な抗ウイルス薬がない対象などについて、総合的な知見をわかりやすくご紹介頂きました。

各講師先生のご発表終了後の総合討論では、現在、日本にて展開されている創薬プラットフォームにおける基本的問題点や計算科学からのアプローチの可能性などについて、活発な質疑応答がありました。本特別講演会がインフルエンザのみならず、日本発の感染症治療薬開発に対して、ひとつの契機となることを祈念申し上げます。

なお、本報告の文責は世話人の一人である立教大学、常盤広明にあり、各講師の先生がたの意図と異なる部分がありましたら、この場を借りてお詫び申し上げます。



竹田誠先生



五十嵐学先生



福澤薫先生



Mark von Itzstein 先生



## 個別化医療研究会

### 「キックオフミーティング」

日時：2015年5月15日（金） 13:00-17:10

場所：岐阜薬科大学 第一講義室（岐阜県岐阜市大学西 1-25-4）

後援：日本薬学会東海支部、（一社）岐阜県薬剤師会、岐阜県病院薬剤師会

世話人：中村 光浩（岐阜薬科大学）、永澤 秀子（岐阜薬科大学）、紀ノ定 保臣（岐阜大学）

プログラム：

- (1) 13:00-13:10 開催の挨拶 稲垣 隆司
- (2) 13:10-14:00 「がん分子標的薬と個別化医療」  
赤尾 幸博（岐阜大学・大学院連合創薬医療情報研究科創薬科学）
- (3) 14:00-14:50 「臨床における個別化医療の実践－副作用防止に対する薬剤師の取り組み－」  
岩本 卓也（三重大学医学部附属病院薬剤部）
- (4) 15:00-15:50 「個別化医療を目指した医薬品開発の現状と展望」  
南雲 明（MSD 株式会社メディカルアフェアーズ）
- (5) 15:50-16:40 「薬物治療の個別化に向けたファーマコゲノミクス・バイオマーカーの活用」  
坂本 雄（（独）医薬品医療機器総合機構 新薬審査第三部/次世代審査等推進室）
- (6) 16:40-17:10 総合討論

## 開催報告：

製薬企業は PGx を用いた医薬品あるいはコンパニオン診断薬の開発により個別化医療の実現を目指しており、さらに個別化医療の進展は創薬から医療の現場に至る様々な段階において変化をもたらすことが予想されます。今回、狭い意味での創薬段階での情報計算化生物学の枠にとらわれず、ひろく臨床や生物領域分野も含めた「個別化医療」のキーワードに着目して、新たに「個の医療（個別化医療）」をテーマとした研究会を企画いたしました。

本研究会は、アカデミア（学生を含む）および企業の基礎研究者、最終的な臨床アウトカムに接する臨床家、および行政の各分野の参加者を対象とし、将来、我が国において個別化医療分野を推進していく人材の養成を目指しております。今回のキックオフ・ミーティングでは、基礎、臨床、企業、および行政の各分野から 4 名の講師の先生をお招きいたしました。最初の演者の赤尾先生から、基礎医学の立場からがん治療のバイオマーカーの現状および micro-RNA をターゲットとした治療薬開発をご講演頂きました。次いで、岩本先生から病院で実際に行われている血中濃度、PGx を用いた個別化医療を豊富な実例を用いてご紹介頂きました。南雲先生から、医薬品開発における個別化医療の利用動向、および個別化医療進展に向けた課題を製薬企業の立場からご紹介頂きました。坂本先生から PGx/BM が薬物個別化を試行した医薬品開発のための有用なツールであること、また、off-target population を生み出してしまう側面についてご講演頂きました。総合討論では、本研究会の今後の運営について「研究会としてフォーカスを絞る必要性」、「創薬の立場からバイオインフォマティクスの必要性を再確認できた」など多くの議論・提案がなされました。



今回のキックオフミーティングには、講師を含め 66 名の参加を得ることができました。ご協力頂きました皆様方、および参加頂いた方々に感謝申し上げます。



赤尾幸博先生



岩本卓也先生



南雲明先生



坂本雄先生

## 今後の講演会 予定

### 第 366 回 CBI 学会講演会

「ゲノミクスからの創薬、診断薬開発及びその背景にある倫理的課題」

日時：2015 年 11 月 5 日（木）13:00-17:30

場所：グランフロント大阪 ナレッジキャピタル

世話人：森 浩禎（奈良先端科学技術大学院大学）

# 委員会報告 *Committee*

## 【創薬研究会運営委員会】

### 第 17 回創薬研究会運営委員会

日時：2015 年 5 月 28 日 (木) 10:00-12:30

場所：東京大学山上会館 会議室 001 (東京都文京区本郷 7-3-1)

出席者 (敬称略)：岡部 隆義 (東京大学)、片倉 晋一 (第一三共 RD ノバーレ)、石井 聡 (菱化システム) \* 狩野様代理、小長谷 明彦 (東京工業大学)、佐藤 秀行 (オープンアイ・ジャパン)、嶋根 みゆき (中外製薬)、砂田 真志 (田辺三菱製薬)、高土居 雅法 (杏林製薬)、田上 宇乃 (味の素)、多田 幸雄 (東京大学)、谷村 直樹 (みずほ情報総研)、谷村 隆次 (東レ)、中嶋 久士 (興和)、新美 達也 (アステラス製薬)、本間 光貴 (理化学研究所)、松本 由之 (帝人ファーマ)、緑川 淳 (ワールドフュージョン)、矢城 美代子 (大正製薬)、塚田 優子 (CBI 学会事務局)

欠席者 (敬称略)：大元 和之 (小野薬品工業)、石川 誠 (日産化学工業)、相良 武 (大鵬薬品工業)、高岡 雄司 (DS バイオピア)、田中 博 (東京医科歯科大学)、松本 俊二 (富士通)、水間 俊 (松山大学)

議題：(1) 2015 年大会について

- ① 片倉実行委員長より進捗状況の説明
- ② 本間プログラム委員長よりフォーカストセッションについての説明
- ③ 小長谷理事より企業枠セッション会場の説明

(2) 創薬研究会法人会員入会、担当者変更の報告と紹介・ご挨拶

- ① 新規加入
  - オープンアイ・ジャパン (佐藤 秀行様)、Meiji Seika ファルマ・・・(今年度は委員会不参加)
- ② 担当者変更
  - 帝人ファーマ (松本 由之様)、大正薬品 (矢城 美代子様)、田辺三菱 (6 月より) (大軽 貴典様)

(3) 来年度講演会企画グループ分け (資料 1)

- ① グループ分けの確認
- ② グループ 1 より順次講演会企画

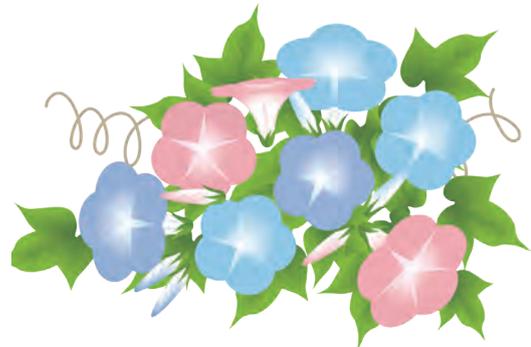
(4) 各講演会の企画進捗状況報告 (資料 2)

(5) グループ討議

- ① 新グループで討議

資料：(1) 2016 年講演会企画グループ

- (2) 2015 年講演会予定一覧
- (3) 講演会企画についてお願い
- (4) 大会パンフレット



## 第 18 回創薬研究会運営委員会

日時：2015 年 7 月 9 日（金）10:00-12:30

場所：東京工業大学 CIC 多目的室 001（東京都港区芝浦 3-3-6）

出席者（敬称略）：石井 聡（菱化システム）狩野様代理、大元 和之（小野薬品工業）、大軽 貴典（田辺三菱製薬）、片倉 晋一（第一三共 RD ノバーレ）、小長谷 明彦（東京工業大学）、相良 武（大鵬薬品工業）、佐藤 秀行（オープンアイ・ジャパン）、嶋根 みゆき（中外製薬）、高岡 雄司（DS バイオピア）、高土居 雅法（杏林製薬）、多田 幸雄（東京工業大学）、谷村 直樹（みずほ情報総研）、谷村 隆次（東レ）、中嶋 久士（興和）、新美 達也（アステラス製薬）、松本 俊二（富士通）、松本 由之（帝人ファーマ）、三井 彰（味の素）田上様代理、緑川 淳（ワールドフュージョン）、矢城 美代子（大正製薬）、塚田 優子（CBI 学会事務局）

欠席者（敬称略）：岡部 隆義（東京大学）、石川 誠（日産化学工業）、田中 博（東京医科歯科大学）、本間 光貴（理化学研究所）、水間 俊（松山大学）

議題：(1) 2015 年大会について 報告 片倉主査（大会チラシ）（資料 1）

(2) 特別講演の講師について（資料 2）

① 講演会企画参考資料として、過去 5 年分の講演会情報（日時、分野、講演会テーマ、講師名、所属、演題）一覧を作成

② 候補の先生の推薦をリスト書き込み希望

(3) 執行部会報告 小長谷理事、多田 CBIJ 編集長（資料 3）

① WebEX の導入 創薬研究会運営委員会で使用可

② CBI ジャーナル 論文種類（classification）の変更、学会 HP に英文ページ開設予定

(4) 講演会企画進捗状況の報告（資料 4）

① 早めの企画進行、開催日決定をお願いしたい。

資料：(1) 大会チラシ

(2) 特別講演候補者リスト

(3) 執行部会報告

(4) 講演会企画一覧



## 【2015 年大会 プログラム委員会】

### 第 3 回 2015 年大会プログラム委員会

日時：2015 年 7 月 28 日（火）14:00-16:30

場所：東京工業大学 田町 CIC 501 号室（東京都港区芝浦 3-3-6）

出席（敬称略、分野順）：本間 光貴（理化学研究所）、片倉 晋一（第一三共 RD ノバーレ株式会社）、多田 幸雄（東京大学）、広川 貴次（産業技術総合研究所）、福澤 薫（日本大学）、荻島 創一（東北大学 東北メディカル・メガバンク機構・WebEx）、茂柳 薫（順天堂大学）、水口 賢司（医薬基盤研究所・WebEx）、水間 俊（松山大学・WebEx）、湯田 浩太郎（株式会社インシリコデータ）、小長谷 明彦（東京工業大学）、石田 誠一（国立医薬品食品衛生研究所）、多田 尚史（京都大学）、関嶋 政和（東京工業大学・WebEx）、小澤 陽子（事務局）、小宮山 直美（事務局）

欠席（敬称略、分野順）：石川 岳志（長崎大学）、森 寛敏（お茶の水女子大学）、平山 令明（東海大学）、高岡 雄司（ダッソー・システムズ・バイオピア株式会社）、石川 智久（NPO 法人地方再興・個別化医療支援）、

議題：(1) フォーカストセッションの企画の詳細

(2) フォーカストセッションのスケジュールの微調整（資料 2 参照）

- (3) ポスター投稿の促進方法
- (4) ポスター賞の審査方法
- (5) その他

- 資料: (1) 各分野のフォーカストセッション企画案一覧
- (2) 大会プログラム枠
  - (3) フォーカストセッション当日の準備
  - (4) 2014 年大会 ポスター投稿プロモーション記録
  - (5) フォーカストセッションの部屋が余った場合の対応について
  - (6) フォーカストセッション要旨



## 【執行部会】

### 第 23 回執行部会

日時: 2015 年 6 月 22 日 (月) 18:15-19:35

場所: 東京工業大学 田町 CIC 506 号室 (東京都港区芝浦 3-3-6)

出席者(敬称略): 田中 博(東京医科歯科大学)、岡部 隆義(東京大学創薬機構)、石川 智久(NPO 法人地方再興・個別化医療支援・スカイブ)、河合 隆利(エーザイ)、小長谷 明彦(東京工業大学)、多田 幸雄(東京工業大学)、水間 俊(松山大学・スカイブ)、小澤 陽子(事務局)

欠席者(敬称略): 片倉 晋一(第一三共 RD ノバーレ)、高岡 雄司(ダッソー・システムズ・バイオビア)、田中 成典(神戸大学)、福澤 薫(日本大学)、本間 光貴(理化学研究所)

- 議題: (1) 2015 年大会進捗状況
- (2) WebEX の導入について
  - (3) 8 月の計算毒性学研究会開催について
  - (4) 講演会進捗状況
  - (5) CBI Journal について
  - (6) 文科省からの受賞候補者の推薦について
  - (7) その他

平成 27 年度「創薬支援推進事業—創薬支援インフォマティクスシステム構築—」に係る実施機関公募について

- 資料: (1) 2015 年大会企業展申込状況 (6 月 9 日現在)
- (2) 市民講座の広報について
  - (3) 市民講座広報ポスター (仮)
  - (4) 市民講座広報ちらし (仮)
  - (5) 広報えどがわ掲載原稿 (案)
  - (6) WebEX 見積書 2 点
  - (7) 計算毒性学研究会合宿詳細
  - (8) 講演会・研究会一覧
  - (9) CBI ジャーナル論文の種類追加および英文投稿規定の作成について
  - (10) 平成 28 年度科学技術分野の文部科学大臣表彰科学技術賞及び若手科学者賞受賞候補者の推薦について (依頼)

## 第 24 回執行部会

日時：2015 年 7 月 17 日 (金) 18:30-20:00

場所：東京工業大学 田町 CIC 506 号室 (東京都港区芝浦 3-3-6)

出席者(敬称略)：田中 博(東京医科歯科大学)、石川 智久(NPO 法人地方再興・個別化医療支援)、片倉 晋一(第一三共 RD ノバーレ)、小長谷 明彦(東京工業大学)、多田 幸雄(東京工業大学)、高岡 雄司(ダッソー・システムズ・バイオビア)、福澤 薫(日本大学)、本間 光貴(理化学研究所)、水間 俊(松山大学・スカイプ)、小澤 陽子(事務局)

欠席者(敬称略)：岡部 隆義(東京大学創薬機構)、河合 隆利(エーザイ)、田中 成典(神戸大学)

議題：(1) 2015 年大会進捗状況

(2) 2016 年大会プログラム委員長について

(3) WebEX の導入について

(4) 2015 年上半期の予算執行状況

(5) CBI 講演会、研究会進捗について

(6) CBI Journal について

(7) J-STAGE の公開対象資料の拡大について

(8) JASIS (Japan Analytical & Scientific Instruments Show) のサイバー絆研究所ブースでの CBI のチラシ配布について

資料：(1) 2015 年大会企業展申し込み状況 (7 月 13 日現在)

(2) 2016 年大会プログラム委員長について

(3) Web 会議 Named Host 定額料金特別約款

(4) WebEX 主催者(案) と Web 会議開催予定

(5) 2015 年上半期の予算執行状況

(6) 2015 年講演会参加者人数と収支

(7) 講演会・研究会一覧

(8) 海外入会登録(案)

(9) Application Form (案)

(10) J-STAGE 利用説明会資料の抜粋

(11) JASIS 先端診断イノベーション 基調講演一覧



### ◆ CBI ジャーナル投稿料改定

CBI 学会会員は、CBI ジャーナル投稿料 (基本料金、ページ単価) が無料になりました。

### ◆ CBI ジャーナルは J-STAGE にて論文を公開しています

<https://www.jstage.jst.go.jp/browse/cbij/-char/en>

---

## CBI 学会誌 第 3 卷 第 3 号

2015 年 8 月 31 日 発刊

制作責任：小長谷 明彦

制作：小澤 陽子 塚田 優子 高橋 まき 町田 規子

湯川 真澄 塩塚 真理 小宮山 直美

発行：CBI 学会

ISSN : 2189-7069

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。

