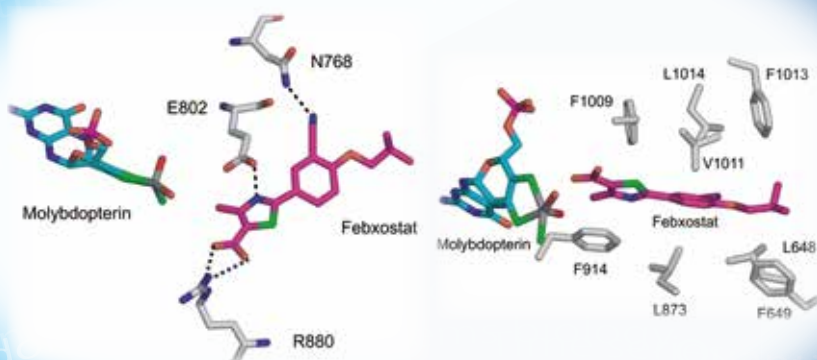


CBI 学会誌



第7卷第3号

2019年9月1日発行

巻頭言

偶然性と必然性の不思議

美宅 成樹

名古屋大学名誉教授

生物では、偶然的なランダム変異にもかかわらず、「生命」と呼ばれる個体の秩序が形成・維持されています。それには何らかの原理があるはずであり、私はその理解に向けて、長年ゲノム配列の解析と科学的考察を行ってきました。ここでは私の考察を簡単に述べ、将来の生物科学について若い人たちに考えてほしいと思います。

疑問をより具体化すると、「全ての遺伝子の DNA 配列に大量のランダムな変異が入るにもかかわらず、生物全体の形姿がほぼ確実に形成され、生命が維持されるのは何故か?」、また「進化ではランダムな変異の集積によって、生命を持った新しい生物が生まれてくるのは何故か?」です。ヒトゲノム計画の当初では、多くのモデル生物に対する全 DNA 配列の解析により、上記の不思議な問題を解明しようとしていました。しかし、ヒトゲノム配列が解析された現在では、偶然的な変異の集積により秩序を形成するという事は、あまり難しい原理的な疑問であるとして、色々な研究計画から外されているようです。

私が強調したいことは、今こそ原理的な問題を取り組むのに、非常に良い機会だということです。まず、現在は数千もの生物種の全ゲノム配列が簡単に手に入ります。このような研究状況は最近数年以前にはありませんでした。つまり、多種多様の生物をゲノム配列レベルで俯瞰することが今はできるようになったのです。ところが、現実の研究は生物を本当に俯瞰する方向には進んでいません。何故かという、数千種の生物ゲノムを俯瞰して解析するための方法が分からないからです。そもそも生物では、ランダムな過程から秩序を生み出すための方法には、自然選択（淘汰）という機能を軸にした方法以外に考えられていません。しかも自然選択という考え方は余りにも強力なので、ゲノム配列に対するランダム変異に対する自然選択が、生物の秩序を形成する唯一の原理であると説明されるようになっているのです。

これに対して、私は約 15 年前に、ランダムな過程から秩序を生み出すのに自然選択以外にも別の原理があるのではないかと、漠然とした疑問を持ち出しました。そのきっかけは、多くの生物の全ゲノム配列を膜タンパク質予測システム SOSUI で解析したところ、どんな生物でも膜タンパク質の割合がほぼ一定だと気が付いたことです。この予測システムでは、アミノ酸配列の物理的なパラメータしか使っておらず、タンパク質の機能に関係なくある種に高次の秩序が生み出されているのかもしれないと思ったのです。その後、色々な解析を全ゲノム配列に対して行った結果、やはり機能とはあまり関係なく高次の秩序が見出されています。

そこで広い科学の分野を見直してみたところ、ランダム過程から秩序構造を自然に生み出されている例がありました。しかも、それは物理学の最も基本的な原理でした。「系のエネルギー保存という拘束条件下における分子のランダム衝突によって物質の秩序が生まれる」というものです。これを生物の場合に当てはめると、ヌクレオチド組成一定の拘束条件下でランダム変異を起こすと、生物体のゲノム配列にある種の秩序が自然に生まれるのです。ここで巻頭言の紙面が尽きました。この先は是非読者自身で考えていただきたい。

目次

(1) 巻頭言 「偶然性と必然性の不思議」	
美宅 成樹 (名古屋大学名誉教授) ※ ¹	1
(2) シリーズ 医薬品誕生秘話	
「痛風・高尿酸血症治療薬フェブキソスタットの創薬研究」	
近藤 史郎 (帝人株式会社 非常勤顧問) ※ ²	3
(3) シリーズ もっと聞きたいもっと知りたい話 第 407 回 CBI 学会講演会	
「薬物動態予測研究の Emerging Topics ～今できること、そしてこれから～」	
前田 和哉 (東京大学大学院薬学系研究科) ※ ³	23
(4) ホットトピックス	
「EHR による deep phenotyping とバイオマーカー探索」	
荻島 創一 (東北大学東北メディカル・メガバンク機構) ※ ⁴	27
(5) 講演会報告・予告	30
(6) 研究会報告—第 2 回若手の会講演会	35
(7) 委員会報告	36
(8) 編集後記	39

※¹ CBI 学会に長年関わられ、現在アドバイザー、そして“SOSUI”で有名な美宅先生に寄稿して頂きました。

※² 痛風・高尿酸血症治療薬フェブキソスタットの誕生秘話を、近藤先生に執筆して頂きました。医薬品誕生の貴重なお話が今回も盛り沢山！

※³ 学会誌新装第 1 号に引き続き前田先生に、6 月に開催された CBI 学会講演会の詳細を解説して頂きました。

※⁴ ホットトピックスでは各分野の最新の文献を紹介していきます。今号では第 3 分野の分野長である荻島創一先生より、EHR (Electronic Health Record) の有効利用に関する文献についてご寄稿頂きました。

痛風・高尿酸血症治療薬フェブキソスタットの創薬研究

近藤 史郎

帝人株式会社 非常勤顧問 (元 -近藤研究室長)

E-mail: sh.kondou08044671837@icloud.com

1. はじめに

新規な痛風・高尿酸血症治療薬フェブキソスタット (図 1) が 2011 年に国内で承認された。尿酸の生合成を阻害して血清尿酸値を低下させる薬剤としては 1960 年代に登場したアロプリノールが世界的に有名であるが、それ以来、約 40 年ぶりの新薬であった。近年になってテレビや健康雑誌で紹介されるようになったが、創薬研究を提案した 1980 年代は高尿酸血症や痛風という病気はあまり知られておらず、患者数も 30 万人ほどで市場も小さかった。

当時は高血圧や高脂血症などの領域で続々と大型の新薬が登場し、市場の小さい痛風薬の提案は社内ではなかなか受け入れられず、細々と研究を開始せざるを得ない状況であった。まして当時は、Combinatorial Chemistry や SBDD など、今では一般化した創薬技術もなく、古典的な Medicinal Chemistry の手法の中で展開せざるを得なかった。創薬技術が日々進化する現代に通用する部分は少ないが、どのような考え方でどのような化合物を目指したのかというプロセスには、現在の創薬においても通ずる部分があるので、当時の探索研究の考え方や手法を紹介したい。

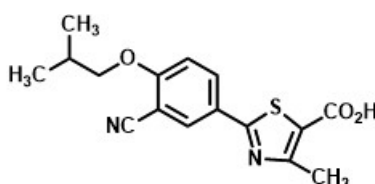


図 1. フェブキソスタット

2. 探索テーマの設定とリード化合物の探索

2.1 痛風と高尿酸血症

痛風は高尿酸血症を基礎疾患とし、尿酸塩の結晶析出に伴う急性の関節炎や痛風結節を主な症状とする、人類特有で成人男子に好発する疾患である。日本では第二次世界大戦ごろ

までは患者が殆どいなかったが、海外では古くから知られていた。すでに紀元前 5 世紀にはヒポクラテスが痛風を「激しい足関節痛を伴う疾患」と書物に記載している。アレクサンダー大王やローマ帝国のカルロス 5 世、レオナルド・ダ・ビンチやダーウィンなど、歴史上の英雄や宗教学者、科学者達が痛風に悩まされたと言われている。活動的で高貴な身分を持つ人が発症しやすかったことから、英雄病、ぜいたく病と揶揄されることも多かった。その原因は長いことわからなかったが、17 世紀ごろから尿酸が関与することが推測されはじめ、19 世紀中ごろ、医学者 Garrod が始めて生化学的な面から解析し、痛風患者で血清中の尿酸値が高いことを発見した。1913 年 Folin らにより体液中の尿酸の測定法が開発され、痛風と尿酸の関連性がより明確になってきた。

尿酸は核酸関連化合物、特に ATP のようなプリン系ヌクレオチドの最終代謝産物であり (図 2)、体内の各部位で産生された後、主に腎から排泄される。尿酸は溶解性が低いため、何らかの要因で血清中濃度が上昇し、ある濃度を上回ると体内で結晶化を始め、足関節など体温の低い部位などで出やすいと言われている。結晶化により直ちに炎症を起こすわけではないが、何らかの刺激により白血球が活性化すると、一気に炎症が進行し、激しい痛みを伴う痛風発作 (痛風性関節炎) になる。また腎で析出すると痛風腎と言われ、まれに死に至る重篤な腎障害を引き起こす。

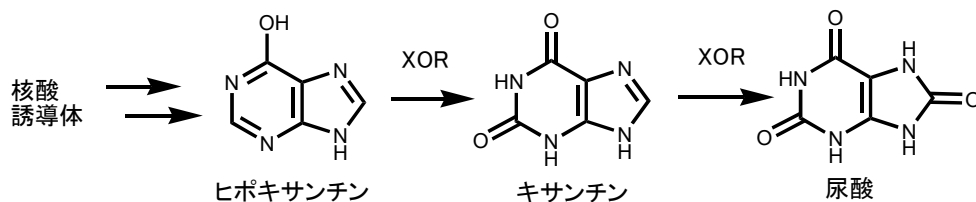


図 2. ヒトにおける尿酸の生合成経路

2.2 痛風および高尿酸血症の原因と治療薬

尿酸の純水中での溶解度は 6.4mg/dL であるが、血清蛋白等の影響で 7.0mg/dL まで溶解されると考えられている。これを超えると高尿酸血症となり、尿酸塩の析出の危険性が増大する。血清尿酸値が上昇する原因は、遺伝性疾患や薬剤等による二次性の疾患を除くと明らかにされていないが、大きな要因として肉類性の食事やアルコールによる過剰なプリン体摂取が挙げられる。元来肉食の多い欧米人で起こりやすいが、日本でも食習慣の変化により患者が増加している。また、ストレスや過激な運動により尿酸の産生と排泄の均衡が崩れる

ことも大きな要因である。

治療薬としては、痛風発作時はコルヒチンや抗炎症剤によって関節痛を抑えるが、その後は血清の尿酸値を低下させる薬剤が処方される。尿酸低下剤は尿酸排泄促進剤と尿酸合成阻害剤に大別される (図 3)。前者としてはベンズブロマロンやプロベネシドがあげられ尿細管での尿酸の再吸収を抑えて排泄を促進する。一方、後者はアロプリノールが世界的にも唯一の薬剤で、これはキサンチンオキシドレダクターゼ (XOR) 阻害してヒポキサンチン、キサンチンからの尿酸の生合成を阻害する。

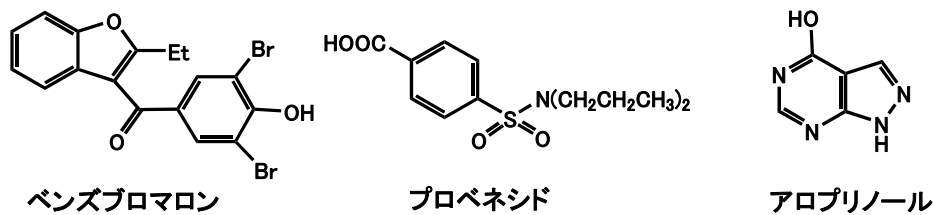


図 3. 市販されている尿酸低下薬 (1990 年当時)

これらの薬剤によって尿酸のコントロールが可能になり、痛風は致死的な疾患ではなくなったが、新たな問題が生じた。排泄促進剤は腎での尿酸の排泄を促進するが、急激な排泄は尿細管での尿酸の濃度を高め、腎や尿路で結晶が析出しやすくなるため、大量の水や尿アルカリ化剤との併用など日々の尿路管理が必要となる。

したがって尿酸合成阻害剤が第 1 選択薬として用いられることが多いが、これまでこのタイプの薬剤は世界でもアロプリノール 1 剤しか認可されていない。この薬剤は 1 日 2 回ないしは 3 回服薬することで容易に血清尿酸値を低下させることができるが、稀にアレルギーや肝障害を引き起こすことが知られている。特に、体内から消失する半減期が非常に長く、腎機能が低下した患者の場合、薬剤が体内に蓄積して壊死を伴う重篤な皮疹などを生じることとも報告されている[1]。

2.3 アロプリノールマジック

アロプリノールは 1960 年代に抗がん剤の開発中に、偶然にも患者の尿酸値を下げることを見出され、痛風の特効薬として上市された。Erion らによって、アロプリノールが XOR を阻害して尿酸値を低下させることが解明され[2]、この酵素をターゲットとして後続薬の研究が世界中で行なわれた。その一例を下に示すが、多くは酵素の基質に類似したプリン誘導

体であった (図 4)。

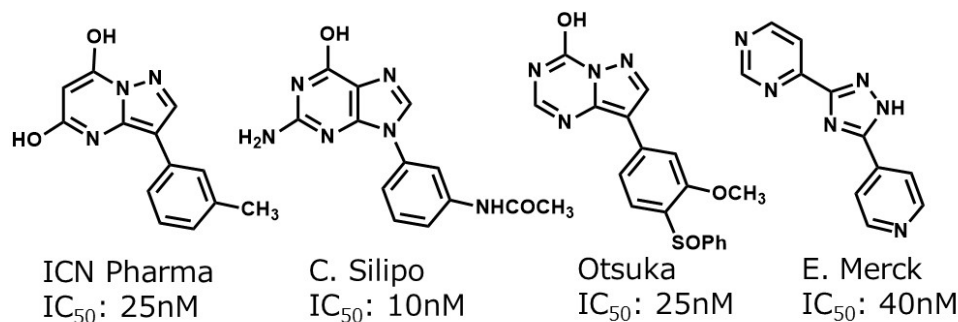


図 4. 文献や特許で報告された XOR 阻害剤

(上段は研究者名または開発企業、下段は XOR 阻害活性)

これらの化合物は *in vitro* の XOR 阻害作用の点ではアロプリノールを上回る活性を有するものの、上市に至ったものはない。その理由としては動物に投与したときの血清尿酸低下作用が弱いか、あるいは多くがプリン誘導体であるため、核酸代謝系に対する悪影響などが考えられた。

しかしいろいろ調査した結果、多くの研究者が作用点の特殊性により、アロプリノールの真の活性を見落としていたことが大きな要因として明らかになった。一般的な XOR 阻害活性の評価はウシミルクから精製された酵素に、基質であるキサンチンと被験物質を添加し、生成する尿酸の量を吸光度などを利用して阻害の強さを求める。キサンチンが酸化されると同時に酵素自身は酸化型から還元型に変換されるが、体内で還元状態になった酵素は直ちに他の物質に電子を与え、再び酸化型に戻って新しい基質を酸化する。この一連のサイクルの中で XOR は一方でキサンチンから尿酸を持続的に産生するとともに、他方で NADH やスーパーオキシドを産生する触媒として働く (図 5)。

アロプリノールは基質となるヒポキサンチンの構造異性体で、通常の XOR 阻害試験では、その作用強度 (IC₅₀) は約 1.7 μ M と決して強くない。しかしアロプリノール自身が細胞内の XOR によって代謝されてオキシプリノールになると、還元型 XOR に極めて強く結合し、その K_d 値は約 1 nM と推測されることが判明した[3,4]。

しかし還元型の酵素を安定に精製することは極めて難しく、一般的な XOR 阻害活性の評価は酸化型から還元型の過程を評価せざるを得ない。後続の化合物は強いものでは 10 nM 程度の IC₅₀ を有していたが、それでもアロプリノールの真の阻害活性に比べると 10 倍ほど弱く、そのため尿酸低下作用を発揮できなかったと考えられた。これは大きな盲点であっ

た。XOR の評価方法が論文や正書に公開されており、多くの研究者がそのまま踏襲しているので正しいと信じていたが、そこに落とし穴があった。そこで、目指すべき XOR 阻害剤の IC_{50} として 1 nM かそれ以上の阻害活性を達成させることを目標とした。また、多くの後続化合物がプリン塩基を利用した構造を持っており、副作用のため用量を上げられなかったことも一つの要因として考えられたため、非プリン骨格、かつ酸性から中性の化合物で IC_{50} が 1 nM を超える薬剤を目指すことにした。

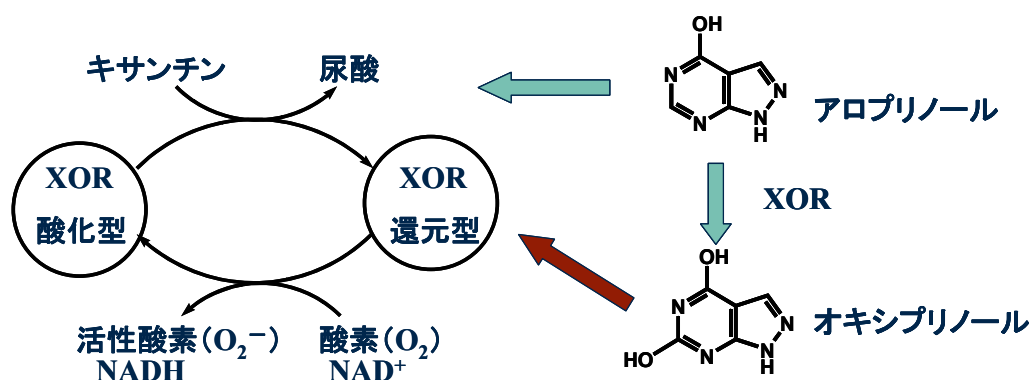


図 5. XOR のメカニズムとオキシプリノール

2.4 化合物プロファイルの設定

アロプリノールの活性本体が明らかになったが、逆にそれは創薬の大きな壁となった。アロプリノールは XOR の基質であるヒポキサンチンの構造異性体で、分子量が 136 と非常に小さい。経口吸収率も良く、さらに活性本体のオキシプリノールは体内の尿酸と同様な消失半減期を持ち、24 時間から 48 時間と言われていた。最も効率的な低分子医薬品と言える。

仮に、分子量 500 ほどで IC_{50} 値が 1 nM、吸収率も 80% という優れた化合物が取得できたとしても、半減期が 3 時間程度であれば、単純に計算すると 20 倍以上の投与量が必要になることが想定された。アロプリノールの臨床用量が 100 mg から 300 mg であるから、新薬は 2,000 mg から 6,000 mg が必要となる。そんな薬は仮に承認されたとしても誰も使ってくれない。さらに、承認当時の添付文書では副作用発症率が 4.1% と非常に低いことが報告されており、理想的な慢性疾患の治療薬であった。欠点があるとするならば、稀に重篤な副作用が報告されていること、特に代謝物オキシプリノールが腎排泄性のため、腎不全患者で血中濃度が高まることであった。

ただでさえ市場規模が小さく、評価も低いプロジェクトであったため、このような状況分析の結果は声を大きくして言うことはできなかった。しかし、オキシプリノールを経口投与しても尿酸低下作用はほとんど認められないことから、オキシプリノールは消化管の吸収性、さらには細胞膜透過性が非常に低いことが推察された。すなわち、オキシプリノールが活性本体だとしても、一旦細胞外に出てしまえば、細胞内に戻ることはできず、基本的にはアロプリノール本体の半減期(約 3 hr)に依存する、と仮定した。そうすると、吸収率 90%、分子量 400、半減期 6 hr の化合物を取得できれば同等の投与量 (100mg) で薬効が期待されると考えられた。

そこで、次のような目標設定を行った。

- ① XOR 阻害活性は IC_{50} として 1nM かそれ以下で、分子量は 400 以下
- ② プリン構造から脱却し、核酸代謝への影響が少ない化合物
- ③ 経口吸収率は 90%以上で、血中半減期は 6 時間以上
- ④ 脂溶性を上げ、腎排泄性を投与量の 50%程度に抑えた化合物
- ⑤ 不斉中心を持たず、調達容易な原料を使って 6 工程以内の合成
- ⑥ 融点は 200°C程度で安定な化合物

上記条件のうち、経口吸収率や腎排泄性は当時の創薬評価技術では確認の方法がなかったが、LogP を 2~4 に設定しておけば概ねクリアできるだろうと考えていた。しかし血中動態や代謝速度を測定することは 1980 年代当時では大変な作業であった。ましてヒト代謝酵素なども売られていなかったので、ヒトにおける薬物動態は推測のしやうがなかった。

医薬品要覧等を使って、市販の医薬品の構造と半減期やその代謝物を見て、どのような部位や置換基が代謝され易いのかを想定するしか方法がなかった。酸化代謝を抑えるためには、代謝されやすい部位の電子密度を軽減するか、立体障害を利用することが有効と考えた。また当時、他のプロジェクトで融点が低い化合物の製剤安定性が問題になっていたため、200°C以上あれば間違いなく安定性が確保されると思い目標に加えた。これらは決して容易ではないクライテリアであったが、この程度はクリアしないと議論の土俵に上がれないと思い、探索期間を 2 年に限定して 1989 年から合成を開始した。

2.5 リード化合物の選定とデザインの禁則

まず、他の核酸代謝酵素への影響を排除するため、プリンのような縮合環構造を排除することにした。上述した化合物を含め過去に報告された XOR 阻害剤を解析すると、必ずしも縮合環である必要はなく、むしろプリン骨格の 9 位に相当する位置にベンゼン環を持つ化

化合物が比較的高活性を有していた。そこで 5 員環とベンゼン環を単結合で結ぶデザインを基本構造とし、いくつかの母核を合成した (図 6)。

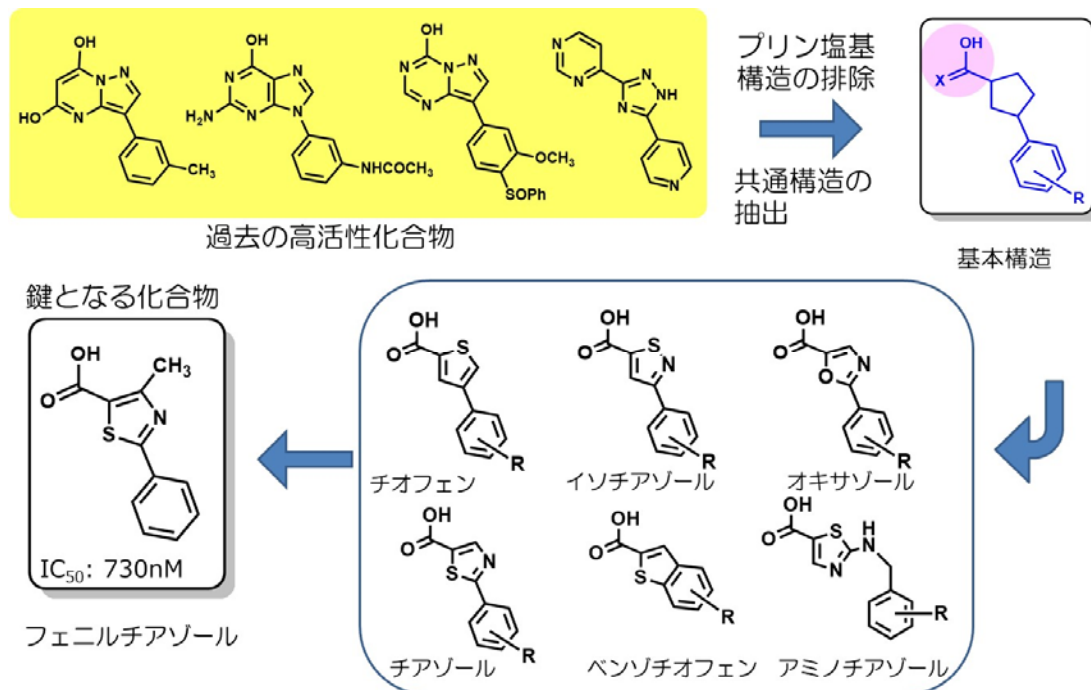


図 6. 基本構造の抽出とリード化合物の設定

一つ一つ母核を合成するため、この過程で 1 年ほどを費やしてしまったが、2-フェニル-5-チアゾールカルボン酸に 730nM ほどの XOR 阻害活性を認めた。目標からまだ 700 倍ほど弱い、合成展開のしやすさや化合物の安定性からこれをリード母核に設定した。また、少しでも毒性を軽減し、かつ、動態の良い化合物を取得するという観点から以下のような禁則を作って化合物デザインを限定した。

1) 安全性の面から

- ・ 中枢移行性を回避するため塩基性窒素を使わない
- ・ 肝毒性等を抑えるためハロゲンの数は 3 つ以内 (可能なら 1 個以内)
- ・ 抗炎症、抗高脂血症作用を発揮しやすい部分構造を排除

2) 薬物動態、物性の面から

- ・ 電子リッチなメチル、メチレンなど代謝されやすい構造を排除
- ・ 膜透過性の観点からカルボン酸、アミド結合はそれぞれ 1 つ以内
- ・ 同様に膜透過性の点から 4 級炭素のような嵩高い構造を使用しない

- ・溶解速度、分散性から共役的な 3 環性化合物は使用しない
- ・代謝、安定性の面からケミカルに反応性の高い構造の排除

これらの禁則は決して明確な根拠はなく、多くの医薬品の動態データや毒性事象を解析して自ら導いた考え方であった。のちにリピンスキールールが登場して drug-likeness という言葉が話題となったが[5]、それに先行し、かつ、厳しい規準であったと思う。

3. 化合物展開

3.1 モノ置換フェニルチアゾールカルボン酸誘導体の構造活性相関

フェニルチアゾールカルボン酸を基本骨格として、多数の化合物を合成し、酵素阻害活性を中心としたスクリーニングを実施した。

フェニルチアゾールカルボン酸誘導体の基本合成法を下に示す (図 7)。既知の方法に準じて、置換されたベンズチオアミド (S2) と 2-ハロ-アセト酢酸エチルをエタノール中で数時間加熱還流し、冷却後、析出した結晶を濾取し、再結晶化するとフェニルチアゾールカルボン酸エチル (S3) が得られた。これを水酸化ナトリウムで加水分解し、中和して得られた結晶を濾過した後、再結晶して目的のフェニルチアゾールカルボン酸 (S4) を得た。

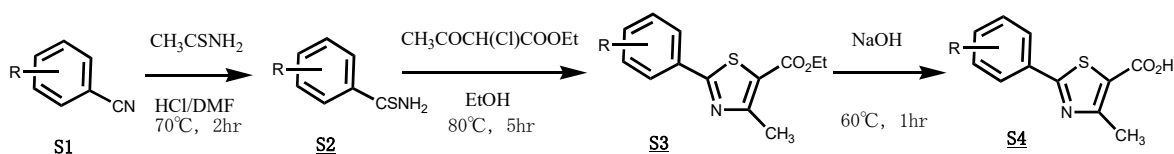


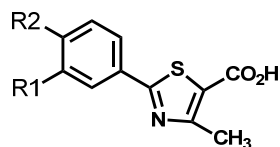
図 7. フェニルチアゾールカルボン酸誘導体の合成

モノ置換フェニルチアゾールカルボン酸誘導体の一部の構造活性相関を表 1 に示す。置換基の導入により大きく活性が向上し、目標の 1 nM を超える化合物も早々と得られた。

ベンゼン環の 4 位に電子供与性基を導入すると無置換体に比べて阻害活性がやや向上した。一方、ニトロ基やトリフルオロメチル基のような電子吸引性基を 3 位に導入すると活性が大きく向上した。3-ニトロ基 (5) では IC₅₀ 値が 14 nM であり、無置換体(1)に比べ 50 倍、3-トリフルオロメチル基 (7) では IC₅₀ 値が 0.63 nM と極めて高い酵素阻害活性を示し、無置換体の 1,100 倍以上となった。非常に面白いことに、これらの電子吸引性基を 4 位に導入すると、活性は大きく低下し、無置換体と同程度の活性であった。カルボキシル基は系中で電子供与基として働くと考えられ、4 位置換体 (10) は IC₅₀ 値が 3.2 nM と無置換体に比べ 220 倍の活性を示し、3 位置換体 (9) との差も 100 倍であった。置換基の位置によってこれ

ほど劇的に変化することから、生体における酵素の構造厳密性をあらためて感じさせられた。

表 1. モノ置換フェニルチアゾール誘導体の構造活性相関



No.	R1	R2	XOR 阻害作用 IC ₅₀ (nM)
1	H	H	730
2	H	CH ₃	540
3	H	iso-PrO	28
4	iso-PrO	H	67
5	NO ₂	H	14
6	H	NO ₂	900
7	CF ₃	H	0.63
8	H	CF ₃	310
9	CO ₂ H	H	320
10	H	CO ₂ H	3.2
11	benzoyl	H	120
12	H	benzoyl	6.0
13	H	4-CH ₃ -benzoyl	3.3
14	CONHPh-4-Cl	H	150
15	H	CONHPh-4-Cl	0.38
16	H	CON(CH ₃)Ph-4-Cl	500
17	H	Cyclohexylmethoxy	15
18	H	Cyclohexylpropyloxy	3.2
19	H	4-F-benzyloxy	31
20	H	4-Cl-benzyloxy	17
アロプリノール			1700

ベンゼン環の電子密度が活性に影響を与えることは昔から良く知られている。特に酵素阻害剤は比較的明確な構造活性相関を持つことが多い。しかし、単純にベンゼン環の電子密度だけの問題であれば、わずかな位置の違いでどうして劇的な変化が生じるのか疑問が湧いた。いろいろ調査してみると、XOR は補酵素としてモリブドプテリンを持つ酵素であり、基質のヒポキサンチンが酸化される反応中心の近くに金属モリブデンと、それに配位するプテリン誘導体が存在することが分かった。

本化合物群はこのプテリン誘導体との π - π 相互作用で大きく活性が変化するのではないかと考えられた。すなわち、2-フェニル-5-チアゾールカルボン酸のベンゼン環上に電子雲が広がるものの、置換基の導入により、ベンゼン環の各炭素の荷電に強弱が生まれる。一方、プテリン誘導体も窒素原子の影響を受けて複素環上の荷電に強弱が発生し、両者がうまく重なることで強い相互作用を生じるのではと考えた。当時はまだコンピュータの計算速度が遅く、一つの化合物を解析するのに一晩かかったが、何とか数化合物の分子軌道計算をして電子密度を算出し、プテリン誘導体との相互作用を示唆することができた (図 8)。すなわち置換基 R1 の根元がカチオン性、R2 の根元がアニオン性になればより相互作用が強くなり、阻害作用の評価結果を裏付ける。

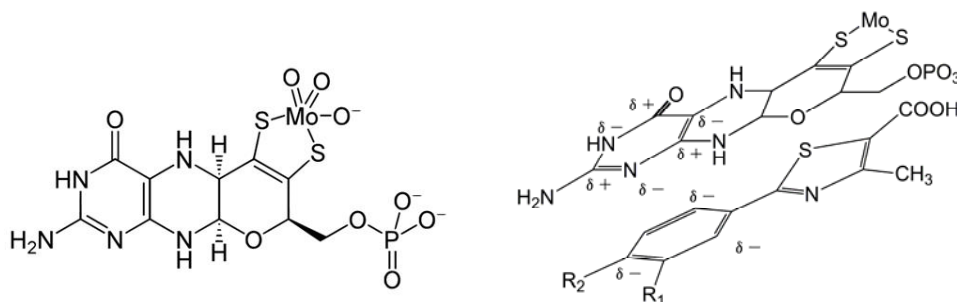


図 8. モリブドプテリンと薬物の相互作用想定図

3.2 モノ置換フェニルチアゾールカルボン酸誘導体の尿酸低下作用

目標とする酵素阻害作用 (IC_{50}) が得られたため、マウスを用いて血清尿酸低下作用を検討した。基本用量を 1mg/kg に設定し、経口投与後 2 時間の血清尿酸低下作用を調べたが、アロプリノールが 0.3mg/kg で 50%以上低下させるのに対し、合成した化合物の作用は残念ながらほとんど確認されなかった。2-(4-(4'-クロロフェニル)アミノカルボニルフェニル)-4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸 (15) は極めて強い XOR 阻害作用 ($IC_{50} : 0.38\text{nM}$) を有するにもかかわらず、 1mg/kg 及び 5mg/kg の用量では経口投与 2 時間後の血清尿酸低下作用が全く認められなかった。また、2-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸 (7) も同様に強い XOR 阻害作用 ($IC_{50} : 0.63\text{nM}$) を有するにもかかわらず

ず、1mg/kg の用量では血清尿酸低下作用は認められず、5mg/kg の用量でようやく 66.7% の尿酸低下作用が確認されただけであった。

尿酸低下作用を示さない要因として、化合物の吸収性や代謝の早さが考えられたため、投与量及び投与方法や測定時間を変更するとともに、一部の化合物をエチルエステル体に変換し、尿酸低下作用を検討した。エステル体、あるいは腹腔内投与により尿酸低下作用が認められるものもあったが総じてアロプリノールの作用には遠く及ばなかった。アロプリノールの大きな壁を感じるるとともに、「高い阻害活性があれば薬効が出る」という仮説の検証ができず、悶々とする日々が続いた。

表 2. 投与量、投与方法及びエステル体変換による尿酸低下作用

化合物 No.	R1,R2,R3	R	XOR 阻害作用 (nM)	投与量・投与方法 (測定時間)	尿酸低下率 (%)
アロプリノール			1700	0.3 mg/kg p.o. (2hr)	52.9
7	3-CF ₃	COOH	0.63	1.0 mg/kg p.o. (2hr) 5.0 mg/kg p.o. (2hr)	NE 66.7
7 のエステル体	3-CF ₃	COOEt	160	1.0 mg/kg p.o. (2hr)	52.2
10	4-COOH	COOH	3.2	1.0 mg/kg p.o. (2hr) 1.0 mg/kg i.p. (1hr) 1.0 mg/kg i.p. (2hr)	NE 54.5 NE
10 のジエステル体	4-COOEt	COOEt	-	1.0 mg/kg p.o. (2hr)	NE
12	4-benzoyl	COOH	6.0	1.0 mg/kg p.o. (2hr) 5.0 mg/kg p.o. (2hr) 5.0 mg/kg p.o. (0.5hr)	NE 55.6 80.0
15	4-CONH(p-Cl-Ph)	COOH	0.38	1.0 mg/kg p.o. (2hr) 5.0 mg/kg p.o. (2hr)	NE NE
15 のエステル体	4-CONH(p-Cl-Ph)	COOEt	-	1.0 mg/kg p.o. (2hr)	NE
18	3-cyclohexyl-propyloxy	COOH	3.2	1.0 mg/kg p.o. (2hr)	NE

18 のエステル体	3-cyclohexyl-propyloxy	COOEt	-	1.0 mg/kg p.o. (2hr)	21.1
5	3-NO2	COOH	14	1.0 mg/kg p.o. (2hr)	NE
				5.0 mg/kg p.o. (2hr)	73.7
				1.0 mg/kg i.p. (1hr)	54.5
				1.0 mg/kg i.p. (2hr)	36.4

3.3 血清を用いた血中動態の推定

約束の研究期間 2 年が近づいたが、アロプリノールどころか、それより低い目標さえクリアできなかった。手詰まりを感じる中で、何とか薬物動態を知りたいと考えた。当時の HPLC 技術では、血中濃度の推移を明らかにするためには一つの化合物でも数十匹のマウスの全血採取が必要であった。また、評価系の確立及び実際の測定で一化合物につき 2-3 ヶ月の時間が必要であった。とても自分で測定する時間もなく、また他部署にお願いするほどの根拠もなかった。

そこで、バイオアッセイによる血中薬物濃度を推測する方法を考案した。薬物を投与した後、尿酸値を測定するために調製した血清には薬物が含まれているから、それを使って酵素阻害活性を評価すれば、薬物濃度を推定することができる。すぐに検討したところ、 $10^{-7}M$ より強い化合物なら、僅かな血液で大まかな血中濃度を測定できることが分かった。これは活性代謝物も含めての濃度になるが、尿酸値と薬物濃度を同時に測定でき、基礎的な PK/PD 解析には十分であった。投与量や時間推移を検討したところ、 IC_{50} 値の 100 倍から 300 倍の血中濃度があれば尿酸低下作用が発揮されることが明らかになった。意外に高濃度が必要であったが、これまでの被験物質は比較的脂溶性の高いカルボン酸誘導体が多く、おそらくタンパク結合性が高いためと推測された。

3.4 ジ置換フェニルチアゾールカルボン酸への転換

多くの化合物は経口投与後 2 時間で、 IC_{50} 値の 100 倍の血中濃度に達していなかったため尿酸低下作用が発現しなかったことが裏付けられた。しかし 3-ニトロ誘導体が、吸収性が悪いものの、非常に長く血中に存在することが明らかとなった。そこで、3-ニトロ誘導体の 4 位にイソプロピルオキシ基(21)を導入して脂溶性をあげた化合物を合成した。ベンゼン環状の電子効果が打ち消されてしまい、阻害活性が低下すると思っただ、意外にも IC_{50} は 14nM から 0.57nM と大きく向上するとともに、劇的に尿酸低下作用が増強した。おそらくニトロ

基だけでは吸収性が低かったためと思われたが、ここで初めてアロプリノールを超える薬効を示す化合物にたどり着いた。

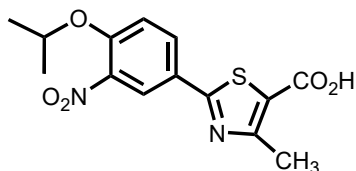
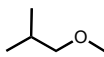
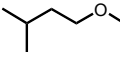
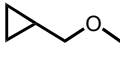





図 9. 新しいリード化合物

2 度、3 度再現性を見たが、その効力に間違いはなかった。その後は 3-ニトロ、4-アルコキシ基の組み合わせで続々とアロプリノールを上回る尿酸低下作用が確認され、10 化合物以上の開発候補が得られた (表 3)。これまでの自身の創薬研究の中で最も自信と充実を感じた 2 か月間であった。

表 3. ジ置換フェニルチアゾールカルボン酸の尿酸低下作用

No.	R1	R2	XOR 阻害作用 IC ₅₀ (nM)	尿酸低下作用 (%)
5	NO ₂	H	14	1.0 mg/kg p.o. NE 5.0 mg/kg p.o. 73.7
21	NO ₂	iso-PrO	0.57	0.3 mg/kg p.o. 72.7 1.0 mg/kg p.o. 90.0
22	NO ₂	EtO	0.36	0.3 mg/kg p.o. 57.1 1.0 mg/kg p.o. 71.4
23	NO ₂		1.4	0.3 mg/kg p.o. 70.6 1.0 mg/kg p.o. 82.4
24	NO ₂		0.67	0.3 mg/kg p.o. 52.9 1.0 mg/kg p.o. 58.8
25	NO ₂		2.4	0.3 mg/kg p.o. 61.9 1.0 mg/kg p.o. 76.2
26	NO ₂		1.8	0.3 mg/kg p.o. 68.4 1.0 mg/kg p.o. 78.9

27	NO ₂		1.6	0.3 mg/kg p.o. 58.8 1.0 mg/kg p.o. 76.5
28	NO ₂		1.8	0.3 mg/kg p.o. 64.7 1.0 mg/kg p.o. 94.1
アロプリ ノール			1700	0.3 mg/kg p.o. 36.4 0.5 mg/kg p.o. 68.2

3.5 創薬研究の落とし穴

しかし、その充実を感じていた時間はあっさり崩れ去った。ニトロ誘導体ということで変異原性に若干の不安があったが、カルシウム拮抗剤などではニトロ基を有する化合物が多いので、多少陽性反応があったとしても、10 以上の候補化合物があれば大丈夫だろうと考えていた。しかし変異原性を調べるエームス試験を開始してすぐに自分の慢心を思い知らされた。エームス試験とはヒスチジン要求性株のサルモネラ菌およびトリプトファン要求性株の大腸菌など、アミノ酸代謝に関わる遺伝子に突然変異を起こした細菌を用いた簡便な変異原性試験である。化学物質の処理などにより、これらの遺伝子が正常に戻ろうとして復帰突然変異が生じると、アミノ酸が不足した培地でもコロニーを形成することが可能になる。化学物質で処理した群の変異コロニー数が、陰性対照群の 2 倍以上に増加し、なおかつ用量依存性が認められる場合に陽性と判定される。

候補化合物を試験してみると次から次へと変異原性が認められ、すべて候補化合物から脱落した。エームス試験陽性が必ずしも発がん性に繋がるとは言えないが、慢性疾患でかつ、既存治療薬がある中でリスクのある薬剤の開発はできない。ニトロ基を他の電子吸引性官能基に変換するとエームス試験は陰性であったが、薬効も大きく低下した。すべてが水の泡となり、約束の期間も過ぎていたのでプロジェクトをたたむ気持ちでいた。

しかし今後のためにも、変異原性のメカニズムを知っておかなければと考え、いろいろ調べてみた。明確な経路は明らかでないものの、以下のように、ニトロ基が還元されて反応性の高いニトロニウムイオンが生成し、これが DNA に障害を与えることが推察された (図 10)。

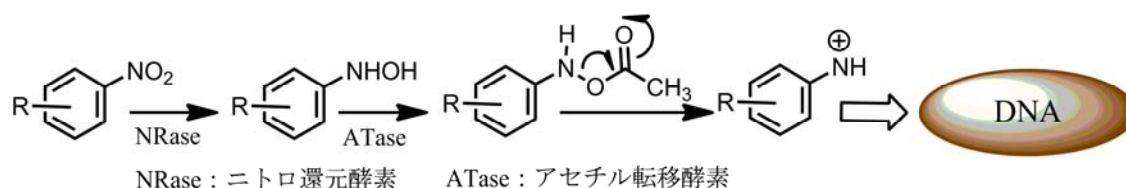


図 10. ニトロ基による DNA 障害のメカニズムの一例

これらの代謝反応も、体内の酵素がニトロ基を認識して行っている。確かに脱落した化合物を見ているとニトロ基周辺の立体構造が嵩高いほど変異原性が弱い傾向が見えた。だとすると、ニトロ基周辺の立体障害をより大きくしたら、ニトロ基の代謝を回避できるのではと考えた。すでに 4 位に嵩高い官能基も入れていたが、自由回転可能な炭素原子と嵩高い分岐を入れるデザインをして、最後に二つの化合物を合成した (図 11)。すると見事に変異原性が消失した。あらためて生体の巧妙さ、構造厳密性を痛感したが、幸いにもプロジェクトは復活した。

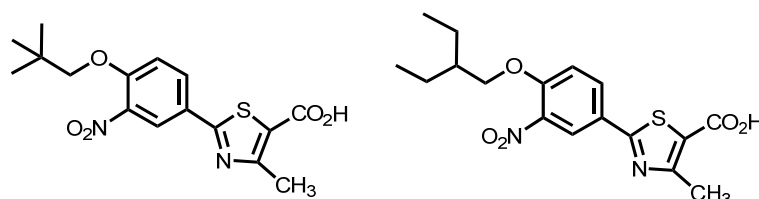


図 11. 変異原性を回避するための化合物

3.6 開発化合物の選択

ニトロ基でも有力な開発候補になると考えられたが、プロジェクトのメンバーが増えたこともあり、より安全で高活性な化合物の探索を継続した。その結果、シアノ基でも活性や動態が維持、改善されることがわかり、ニトロ誘導体、シアノ誘導体から 2 化合物ずつ選び、詳細な薬効試験や連投毒性試験、動態試験から最終的には 3 位にシアノ基を有するフェブキシスタットを選択した。

4. フェブキシスタットの薬効

4.1 フェブキシスタットの *in vitro* XOR 阻害作用

ウシミルク XOR に対し、フェブキソスタットの IC₅₀ 値は 1.4nM であったが、マウス肝、及びラット肝から精製された XOR に対してもそれぞれ 1.8nM 及び 2.2nM の IC₅₀ 値を示し、種によって阻害作用に大きな違いがないことが示された。またウシミルクの XOR を使って速度論的解析を行なったところ Ki 値は 0.7nM で拮抗型及び非拮抗型の混合型であることが判明した。本評価系は酸化型から還元型への変換を評価することからアロプリノールの生体中での活性評価とは異なるが、いずれの評価においてもアロプリノールより 200 倍から 1,200 倍強力であった[6]。

表 4. フェブキソスタットおよびアロプリノールの XOR 阻害作用

	XOR の由来	フェブキソスタット	アロプリノール
IC ₅₀ (nM)	ウシミルク	1.4	1,700
IC ₅₀ (nM)	マウス肝	1.8	380
IC ₅₀ (nM)	ラット肝	2.2	1,100
Ki (nM)	ウシミルク	0.7	280
阻害様式	ウシミルク	混合型	拮抗型

4.2 XOR との相互作用解析

ウシミルク XOR との複合体の結晶構造解析を実施した[7]。その結果、フェブキソスタットは XOR の活性中心であるモリブデン原子に向かう溶媒チャンネルに結合していた。直接モリブデンに相互作用はしていないが、フェブキソスタットの 2 つの環が僅かにねじれることにより、チャンネル内の空間に間隙なく埋めるように結合している。そして、フェブキソスタットの各官能基と、チャンネルを作っている蛋白のアミノ酸残基との間で、イオン結合、複数の水素結合、疎水相互作用等いくつもの相互作用が働いて、非常に離れにくい状態となり、活性中心への基質の接近を妨げることにより、強力な XOR 阻害作用を示すことが示唆されている。

しかし活性中心の近傍のポケットには良くはまっているものの、先に述べたようなモリブドプテリンとの相互作用は見られなかった。想定した π - π 相互作用ではなく、ロイシンやバリンとの π - σ 相互作用であることが明らかとなった。置換基の位置による活性の大きな変化については、空間配置による可能性が大きいと詳細は検討中である。

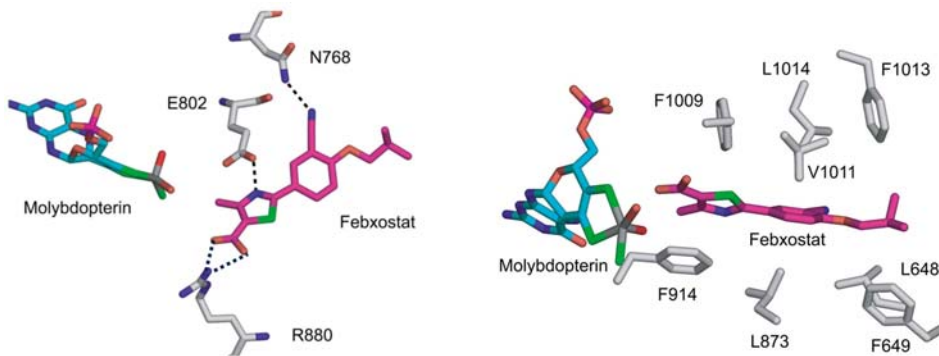


図 12. フェブキソスタットと XOR の共結晶解析

4.3 動物モデルにおける尿酸低下作用

4.3.1 ヒトと動物におけるプリン代謝経路の相違

ヒトと動物ではプリン代謝経路、特に最終産物が異なっている (図 13)。ヒトやチンパンジーなど高度な霊長類では尿酸がプリン塩基の最終産物として排泄される。しかしそれ以外の動物の多くはウリカーゼという酵素によってアラントインという物質に変換されて排泄される。したがって、ヒトに比べて血清中の尿酸濃度が低く、また酵素活性によって変動が大きいため尿酸低下作用の評価においてはアラントインとあわせて測定するか、ウリカーゼ阻害剤によってアラントインへの代謝を抑えたモデルによって検討する必要がある。

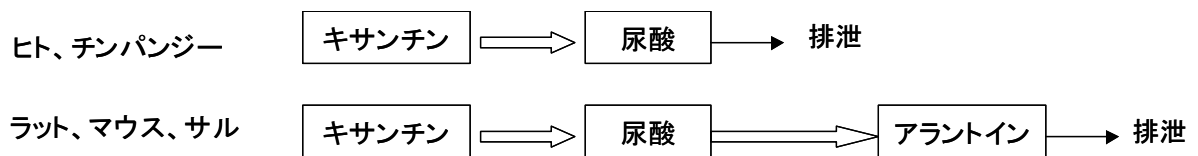


図 13. 動物による最終代謝産物の違い

4.3.2 オキシネート処置ラットにおける血清尿酸低下作用

正常ラットにオキシネートカリウムを 250mg/kg の用量で皮下注射した。続いてこれにフェブキソスタット (0.3、1.0 及び 3.0mg/kg) およびアロプリノール (1.0、3.0 及び 10mg/kg) を経口投与すると用量依存的に血清尿酸値を減少させた。フェブキソスタット及びアロプリノールの ED₅₀ 値はそれぞれ 1.5 及び 5.0mg/kg でフェブキソスタットが 3 倍ほどアロプリノールより強力であった[6]。

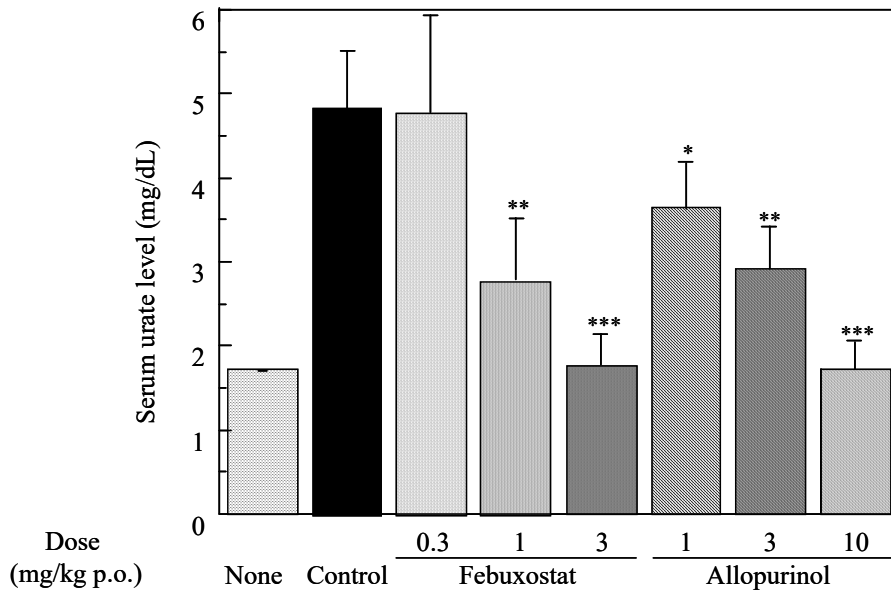


図 14. オキソソ酸カリウム処置ラットにおける血清尿酸低下作用

4.3.3 正常チンパンジーに対する血清及び尿中尿酸低下作用

正常チンパンジーにフェブキソスタット及びアロプリノールを5mg/kgの用量で1日1回、3日間投与したときの血清尿酸値を測定した。図 15 に示すように両薬剤とも経日的に血清中の尿酸を低下させたが、フェブキソスタットはいずれの日においてもアロプリノールより強く抑制した[8]。

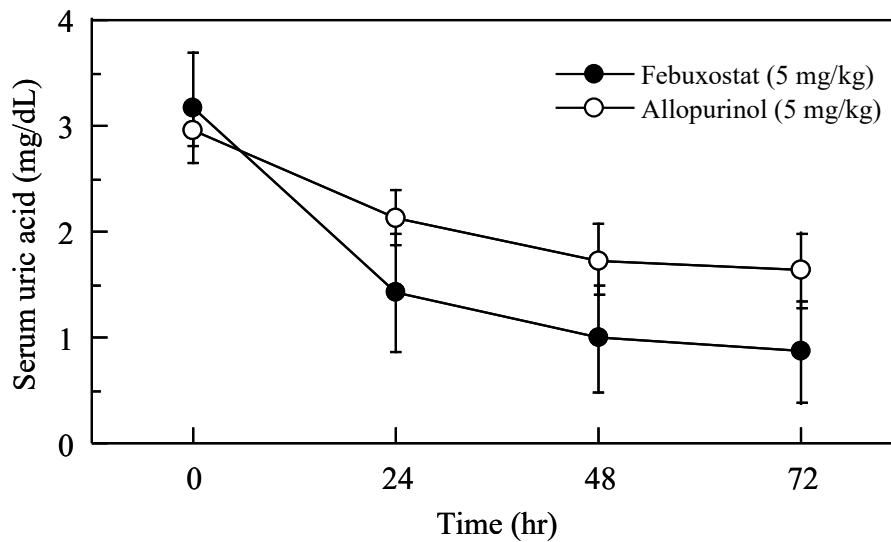


図 15. 正常チンパンジーにおける血清尿酸値の推移

5. 終わりに

フェブキシスタットはその後、安全性試験や品質試験の基準なども満足し、臨床試験に進んだ。健常人でも効果が出ることは予期していたものの、予想より低用量から明確な尿酸低下作用が発現した。用量依存性や連投による効果などが明らかになり、本社サイドの認識も変わってきた。さらに第1相試験の結果に海外の大手製薬会社が着目し、ライセンス交渉が進むと一躍、期待の星となった。「我が社はこういうニッチ領域をやるべきだ」「作用機序が明確なものをやるべきだ」と手のひらを返すように賞賛された。テーマを設定してからおよそ10年。いつ中止を宣告されるか、あるいはいつ自ら投げ出すかといった状態が続きながら、多くの人に助けられ何とか続けてきた。特に後半は一気に研究者の輪が拡大し、開発担当者も一丸となって、臨床開発及び承認取得へ向けて多くの力が結集できた。

振り返ってみると当初いろいろ設定したクライテリアはほぼ達成されている。酵素阻害作用は IC_{50} が1.4 nMとやや高めではあったが、分子量は316で目標の400を大きく下回ることができた。LogPも実測値として2.2 (pH 7)で、ヒトの半減期も7時間以上あることが確認された。詳細は省略するが放射能を用いたヒト尿糞バランス試験ではほぼ半分ずつ排泄されて、軽度から中等度の腎障害のある患者さんでも投与量の調節は必要ないことが明らかとなった。

創薬研究では高活性化合物を取得して動物モデルで治療コンセプトを検証することが第一義であることは言うまでもない。しかし薬剤として開発する以上、安全性や動態、物性など多くの面で合格点でなければならない。当時の化合物プロファイルの設定は極めて感覚的で、明確な根拠を作れなかったが、現在はいろいろな評価方法や推測手段が可能になっている。今後少しでも精度が高く、かつ論理的、合理的な創薬目標を構築していきたい。

謝辞

本プロジェクトの実施にあたり、アロプリノールの作用の本質に関するご助言とともに、フェブキシスタットの創薬研究に多大なご指導、ご助言をいただいた日本医科大学名誉教授の西野武士先生、及び准教授の岡本研先生に深く感謝申し上げます。また基礎から開発まで、帝人ファーマ（株）及び帝人（株）の多くの方々のご尽力をいただきました。特にテーマの初期から参画いただいた故・土本雅弘氏、長谷川雅一氏、福島久氏、小森谷恵司氏、長田良雄氏、永田郁雄氏、山口久夫氏、及び基礎から臨床への橋渡しに大いに貢献していただいた笠原義典氏、堀内秀樹氏、西村真一氏、渡邊兼三氏らをはじめとする創薬部門、開発部門の方々に深く感謝申し上げます。

参考文献

- [1] Hande K.R., Noone R.M., Stone W.J. :Severe allopurinol toxicity: Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med* 76, 47-56 (1984)
- [2] Elion, G. B., Callahan, S., Nathan, H., Bieber, S., Rundles, R. W. & Hitchings, G. H.: Potentiation by inhibition of drug degradation: 6-substituted purines and xanthine oxidase, *Biochem. Pharmacol.* 12, 85–93 (1963).
- [3] Massey, V., Komai, H., Palmer, G. & Elion, G. B.: On the mechanism of inactivation of xanthine oxidase by allopurinol and other pyrazolo [3, 4-d] pyrimidines, *J. Biol. Chem.* 245, 2837–2844 (1970).
- [4] Massey, V., & Edmondson, D.: On the mechanism of inactivation of xanthine oxidase by cyanide, *J. Biol. Chem.* 245, 6595–6598 (1970).
- [5] Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy B. W. Feeney, P. J. :Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, *Adv. Drug. Delivery Rev.* 23, 3-26 (2001).
- [6] Komoriya, K., Osada, Y., Hasegawa, M., Horiuchi, H., Kondo, S., Couch, RC., Griffin, TB. :Hypouricemic effect of allopurinol and the novel xanthine oxidase inhibitor TEI-6720 in chimpanzees, *Eur J Pharmacol.*, 250(3), 455-60 (1993).
- [7] Okamoto, K., Eger, BT., Nishino, T., Kondo, S., Pai, EF., Nishino, T. :An extremely potent inhibitor of xanthine oxidoreductase: crystal structure of the enzyme-inhibitor complex and mechanism of inhibition, *J Biol Chem.* 278(3), 1848-55 (2003).
- [8] Osada, Y., Tsuchimoto, M., Fukushima, H., Takahashi, K., Kondo, S., Hasegawa, M., Komoriya, K. :Hypouricemic effect of the novel xanthine oxidase inhibitor, TEI-6720, in rodents, *Eur J Pharmacol.* 241(2-3), 183-8 (1993).

シリーズ もっと聞きたいもっと知りたい話

第 407 回 CBI 学会 講演会

「薬物動態予測研究の Emerging Topics ～今できること、そしてこれから～」

今年 6 月に開催された第 407 回 CBI 学会 講演会「薬物動態予測研究の Emerging Topics ～今できること、そしてこれから～」の講演内容を、世話人のお一人である前田 和哉先生（東京大学大学院薬学系研究科）に解説をして頂きました。

※本講演会は 2019 年 6 月 27 日（水）東京大学山上会館にて開催されました。開催概要は講演会報告をご参照ください。



本講演会では、一見、学問体系として成熟した感がある薬物動態の予測研究について、精緻な定量的予測を阻む要因がまだ存在することを認識し、更なる問題にどのように今後対処していくかについて、産学からの参加者の皆様と議論する機会として開催した。そのため、今回の講演会で扱う話題は、個々の演者ごとに異なるオムニバス形式となっており、参加者の皆様それぞれにとって、何かしら興味のある話題が「ささって」くれたら、という願望を以て企画した。当日は、当方の企図通りに、様々な立場の多くの方が、それぞれの興味ある話題に深い議論を展開していただくことができた。どの技術もまだ研究途上であり、明確な結論に到達していないものも多いが、最新の薬物動態予測研究の一端を共有すると共に、一体何が今課題になっているのかを再確認する意味で、非常に面白い試みになったのではないかと自負している。どれも内容がボリューム満点なので、全てを書ききることはできないが、ポイントだけでも本稿で皆様に紹介できれば幸いである。

トップバッターの Seoul National University の Dr. Woon Lee は、来日前の足のけがのため、あえなく来日することができず、彼女のスライドを用いて、世話人の一人である杉山雄一先生（理化学研究所）が代理で講演を行った。タイトルは、“When does target binding impact the pharmacokinetics of small-molecule drugs?: Overview and revisiting the case of warfarin” ということで講演予定であった。従来、TMDD (target-mediated drug disposition) という言葉は、高分子薬物（タンパク・抗体医薬など）が標的受容体に結合することが薬物の分布・排泄とも密接な関連を示すことを表す用語で、低分子薬物には適用されない概念であった。ところが近年、いくつかの低分子薬物においても、分布容積やクリアランスを決定づける要因の一つとして TMDD を考慮しないと体内動態の予測が合わない事例が出てきており、どのようなケースに TMDD の考慮が必要であるかを考察したような講演となった。例えば、warfarin は、過去の microdose 試験において、投与量を microdose から臨床投与量まで上昇させると、分布の飽和で説明可能な非線形な血中濃度推移を描くことや、投与量を変えた連投試験において、投与スケジュールの変更により、後の薬物動態のパターンが変わるなど、過去に細胞内の標的への飽和性のある結合を考慮しないと説明できない事象がみられている。当日は、こういった事象を *in vivo* 体内動態を表現する数理モデルの中でどのように表現し、どういった時に臨床での事象が再現しうるかについて思考実験的なシミュレーションの結果も示された。現在、Woon 先生らは、杉山先生らと共同して proteasome inhibitor の TMDD についてもモデル解析を行っており、今後の update に期待が持たれる。

次の演者の小山智志先生（理化学研究所杉山特別研究室）は、「Target binding を考慮した bosentan の非線形薬物動態解析」という TMDD の数理モデル解析にトライした事例をお話になった。Bosentan は非常に明確に投与量依存的な非線形薬物動態が観察されることが知られているエンドセリン受容体拮抗薬である。その非線形性の原因としては、血管壁



小山智志先生

など様々な組織に発現しているエンドセリン受容体が、bosentan の体内分布を決定づける要因となり非線形を生み出しているとする考え方と、肝取り込みトランスポーター OATP1Bs の飽和によるものとする考え方がなされているが、未だ決着はついていない。そこで、小山先生は、OATP1Bs による肝取り込み輸送を考慮した生理学的薬物速度論モデルに、新たにエンドセリン受容体による TMDD を考慮したモデルを構築し、sensitivity analysis を行うことによって、どのパラメータが体内動態の非線形性に寄与しているかについて検証を行った。その結果、現在までの解析においては、体内動態の非線形性は、主に OATP1Bs による肝取り込み過程にあることが明らかとなったが、一方で、完全に血中濃度推移をトレースできるシミュレーションを行うためには、TMDD の考慮が一部必要になることを明らかにした。今後、より定量的な重要性を明示していくことが、本コンセプトの重要性を示唆するためのカギになると考えられる。

次に、杉山雄一先生（理化学研究所杉山特別研究室）からは、話題を変えて、「サンドイッチ培養肝細胞を用いた胆汁排泄過程の定量的解析」に関する発表があった。サンドイッチ培養肝細胞は、*in vitro* 実験系で唯一、肝細胞の形態を維持したまま、肝取り込み・代謝・胆汁排泄を一挙に評価可能な系として一躍有名になった。しかしながら、その後の研究の結果、トランスポーター・代謝酵素の発現量の維持については、必ずしも intact な肝細胞での値を反映していないことも指摘されており、この細胞系を以て得られたデータを、如何にして *in vivo* 胆汁排泄の各素過程のパラメータに変換していくかは、現在でも懸案となっている。そこで、肝取り込み・代謝については、肝細胞・肝ミクロソームを用いた別の実験による素過程の固有クリアランスを用いつつ、細胞内の薬物の apical/basal 方向への振り分けに関わる血管側への backflux および胆管側への efflux の固有クリアランスについては、サンドイッチ培養の結果を用いて、全ての固有クリアランスの値を数理モデルを用いて統合化することで、胆汁排泄過程全てを再現する結果を得る提案がされている。一方で、ヒト *in vivo* データについては、複数の OATP1Bs リガンドをプローブとして用いたヒト PET 試験の結果に基づく素過程のクリアランスが算出可能なので、それとの合致を見ることで、各素過程のパラメータの *in vitro-in vivo* 外挿を実現化する構想が話された。現在進行中のプロジェクトであり、結果の全貌が明らかになるのが期待される。



杉山雄一先生

宮内正二先生（東邦大学薬学部）からは、「血漿中、高タンパク結合性薬物の肝取り込み過程は、Free Drug Theory は成立しない」とについてお話しいただいた。従来の薬物動態学の大きな仮説の一つに、「膜透過輸送や代謝過程に供される薬物は、蛋白非結合形のものだけに限られる」とする "free hypothesis" が挙げられる。



宮内正二先生

しかしながら、近年特に蛋白結合性の高い薬物について、肝取り込み固有クリアランスを buffer 系を用いて行った *in vitro* 肝細胞取り込み試験の結果に基づいて計算すると、*in vivo* での肝取り込み固有クリアランスを underestimate するという報告が相次いでおり、free hypothesis に代わる考え方が必要ではないかという機運が高まっている。そこで宮内先生らは、過去に提唱されていたアルブミン分子が肝細胞表面と相互作用することにより、アルブミンに結合している薬物のアルブミンからの乖離が促される "facilitated-dissociation model" に着目し、アルブミン存在時における肝取り込みクリアランスの上昇を説明可能とする数理モデルを提唱した。そして、*in vitro* 実験の結果をもちいて、生理的なアルブミン濃度における *in vivo* 肝取り込みクリアランスを算出することに成功した。このことは、今

後の数理モデル構築においても細胞表面膜上での蛋白からの薬物の解離促進の効果を考慮する必要を示唆しており、一般的な方法論の確立およびその検証が待たれるところである。

ここから、少し話題を変えて、実験に用いる *in vitro* 実験系の新しい形として、どのようなものが今後出てくるのかという話を、前田和哉（東京大学大学院薬学系研究科）が「新しい細胞・組織ソースを利用した薬物動態解析の最前線と



前田和哉先生

今後の課題」と題して、総論的に紹介した。そもそも不死化細胞系においては、異物解毒に関わるトランスポーター・代謝酵素の発現が十分でないことから、薬物動態のアッセイ系としては不適であることが指摘されている。ただ、不死化細胞のもつハンドリングの良さはアッセイ系構築においては利点であり、比較的いつでも実験したいときに必要な細胞が必要な数手に入ることは重要である。一方で、肝臓においては、ヒト凍結肝細胞が販売されるようになってから、比較的肝クリアランスの予測やその機構研究が加速度的に進行してきた。ただ、まだやはり非常に高価であり、異物解毒活性のロット間差が大きく、かつ1ロットの細胞数は有限であることから、実験間の比較が難しいなど問題はあつた。そこで近年注目を集めているのは、ヒト肝キメラマウス由来の肝細胞の利用が一つ上げられる。免疫不全マウスで、かつマウス肝細胞に肝障害を惹起させた状態でヒト肝細胞を導入すると、マウスの肝細胞だけ

がヒト肝細胞に置き換わるキメラマウスを構築することができる。この利点は、マウス体内でヒト肝細胞が増殖し、元の導入した細胞の100倍程度に細胞数を増やすことができ、かつfreshな状態でアッセイできる点が挙げられる。実際、トランスポーター・代謝酵素の活性は、比較的良好に維持されていることが報告されている。さらに、iPS由来ヒト肝細胞・小腸細胞の構築も技術革新が進んでいるが、未だ必ずしも成熟肝細胞の性質を有しているとは言えず、ヒト臓器細胞の代替となるには時間を要する。また、消化管の前駆細胞である crypt 細胞をスフェロイド培養することによって、採取した場所の部位選択的な遺伝子発現パターンを維持した形で成熟した消化管細胞を得ることができる実験系も報告されつつあり、これらが薬物動態解析にどのように貢献するかについては、今後の更なる検討が必要な状況であることが話された。

次に、桑昭苑先生（東京工業大学生命理工学院）からは、上記の一例としての「iPS細胞からの肝細胞と腸管細胞の作成とその利用」について、iPS細胞由来分化組織細胞の現状と今後の課題について、最先端の状況も交えながらお話をいただいた。特に小腸細胞については、できる限り生理的な分化条件を *in vitro* 実験系の中で模倣することを目指して、さらに高効率・低コストな迅速分化誘導系の構築を目指した研究や、ヒトiPS細胞から分化途中まで誘導しておいた細胞を、その時点で凍結ストックを大量に調製する技術などを開発することにより、実験したいときに必要な数だけ起こして実験が可能となり、創薬過程での利用には最適な実験系を構築しつつある話をされた。また、代謝酵素・トランスポーター活性についても、必ずしも intact な細胞レベルには届かないものも多々あるが、観察はされることから、パーツとして定性的には異物解毒機構を備えた分化細胞が調製できる段階に至ったことが示された。今後、創薬スクリーニングでの使用となると、更なる高機能化を目指すと共に、大量の細胞を迅速に手に入れるための方策を作っていくことが今後の課題となると思われる。



桑昭苑先生



浅海竜太先生

また、ここから話題を変えて、浅海竜太先生（小野薬品工業株式会社）からは、「リファンピシンのOATP1B誘導作用に関する定量的解析」に関するお話をいただいた。リファンピシンは、異物解毒系の代謝酵素・トランスポーターに対して、阻害・誘導と様々な活性を示す薬物であると同時に、自身の代謝も自己誘導を受けることにより体内動態が連続投与時に時々刻々と変わっていくことが特徴的である。従って、これらの作用を全て数理モデルに組み込んで、あらゆるシチュエーションにおける薬物間相互作用や自身の体内動態の予測を実現化するため、過去の複数の臨床試験の結果を統合的に検討可能なリファンピシンのモデル構築を手掛けてきた。これまでに既に、CYP3Aの誘導、OATP1Bsの阻害およびリファンピ

シン自身の体内動態の非線形性を説明可能な数理モデルは提唱してきたが、今回は、最近の情報を加味して、OATP1B1 のリファンピシンによる誘導効果をさらにモデルに組み込むことで、より OATP1Bs 基質との相互作用を精緻に予測することを旨とした検討結果を紹介された。本数理モデルは、講演の中でも述べられていたように、極めてロジカルに個々のパラメータ設定が行われていることから、より複雑なメカニズムを介した薬物相互作用を考えるモデル構築の方法論そのものは、一般論としても今後の薬物相互作用解析の範となるものであると感じられた。

最後に、伊藤澄人先生（株式会社ジェノメンブレン）は、「Double transfected cell を用いた extended clearance concept の実験的実証」という演題でお話しいただいた。従来より、トランスポーターが膜透過に介在する場合、見かけの肝固有クリアランスは、各素過程のパラメータが統合されたものとして、“extended clearance concept” の範疇で語られることは、随分学会などを通じて普及されてきた。数式の上での理論上では、例えば胆汁排泄側の排出トランスポーターの機能が低下した場合、細胞内振り分けの指標となる β 値が大きき場合は、見かけの肝固有クリアランスは大きく変化しないものの、細胞内濃度は排出トランスポーターの機能低下分だけ増大するといえる。しかしながら、それを *in vitro* 実験を通じて明確に実証したような例は皆無であった。その難しさの原因の一つとして、例えば double transfectant（取り込み・排出トランスポーターを同時に局在を維持した状態で発現させた細胞株）における両トランスポーターの発現量を自在にコントロールして、様々な状況の細胞を作り出す必要がある点が挙げられる。伊藤先生は、それを克服すべく米国 Optivia 社（現 BioIVT 社）が開発した新技術である極性細胞に複数の遺伝子を効率よく導入する OPTI-EXPRESSION™ technology を用いて、胆汁酸の取り込み (NTCP) および排出 (BSEP) トランスポーターを同時発現した double transfectant を両者の発現量を大きく変化させる形で作成し、それらにおける経細胞輸送および細胞内濃度の変動を観察した。その結果、extended clearance concept で定式化された通りに胆汁酸の挙動が観察され、*in vitro* 実験においても理論が明確に成立していることを初めて実証した。将来的には複数のトランスポーターを発現量を制御したうえで発現させることができれば、ある程度肝細胞を模倣した実験系の構築へとつながるものであり、非常に期待が持たれるものである。



伊藤澄人先生

以上、様々な局面での薬物動態研究の最先端の話題を本講演会を通じて提供することができたと考えている。各発表者の発表後の討論が予想以上に盛り上がったために、総合討論にあまり時間をさけなかったのが残念ではあったが、様々な speciality を持つ人が集まって、いろんなテーマについて異なる角度で議論できたのは、オムニバス形式の強みだったかもしれないと考えており、今後も「異種間格闘技」的なブレインストーミング色の強い講演会にもチャレンジしてみたいと世話人として感じた次第である。本講演会が、古いように見えてまだまだ研究課題が山積している薬物動態学の今後の発展の一助となれば幸いである。

（前田 和哉（東京大学大学院薬学系研究科））



Hot!!!

TOPICS

～最新文献の紹介：第3分野～

.....「バイオインフォマティクスとその医学応用」分野

EHR による deep phenotyping とバイオマーカー探索

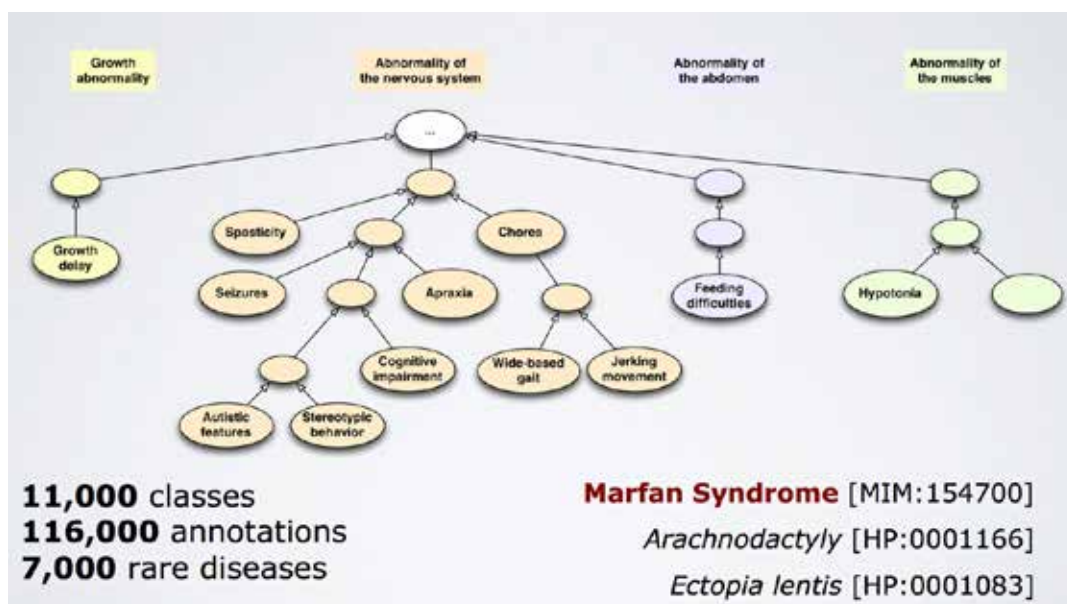
荻島 創一

東北大学東北メディカル・メガバンク機構

Zhang, X. A; Yates, A; et al. Semantic integration of clinical laboratory tests from electronic health records for deep phenotyping and biomarker discovery. *NPJ Digit Med.*, 2019, 2, 32

欧米において、コホートやバイオバンク、リアルワールドデータを用いたゲノム創薬研究がさかんになってきているなか、ここで重要になっているのが、deep clinical phenotyping である。deep clinical phenotyping とは、EHR の診療情報に基づいて、ゲノム・オミックス情報、生活習慣・環境曝露情報を背景として、より深い臨床表現型を得ようというものである。ここで、より深い臨床表現型を記述するのに、広く用いられているのが Human Phenotype Ontology である。本論文は、病院の EHR システムにアクセスして、直接、患者の検査データを用いて、HPO で記述された臨床表現型を取得して、deep phenotyping を行い、バイオマーカー探索をしようという論文である。

Human Phenotype Ontology (HPO) はヒト疾患における表現型の異常を記述するオントロジーである。臨床的修飾、頻度、遺伝様式、死亡 / 加齢、表現型異常の大分類のもとで、表現型異常が階層的な分類になっており、2008 年に発表されて以来、国際的な未診断疾患のネットワーク (Undiagnosed Disease Network) などの希少疾患からはじまり、ありふれた疾患まで、国内外でゲノム医療実現のための研究開発で幅広く利用されている。各国の EHR のデータを処理するために、各国語へのローカライズが進んでおり、日本では筆者が担当している。



本論文では、EHR システムにおいて、HL7 協会が推進する FHIR (Fast Healthcare Interoperability Resources) という医療情報の共有を目的とした標準仕様を用いて、EHR から検査データを抽出し、HPO で記述された臨床表現型にマッピングした。検査データの検査項目コードは LONIC コードを用い、FHIR 上の SMART (Substitutable Medical Applications, Reusable Technologies) のプラットフォームを用いて、EHR にアクセスするアプリケーションを開発した。

HPO on FHIR Search

Patient Info
 Name: Buena Abbott
 Id: 2e27c71e-30c8-4ceb-8c1c-5641e066c0a4

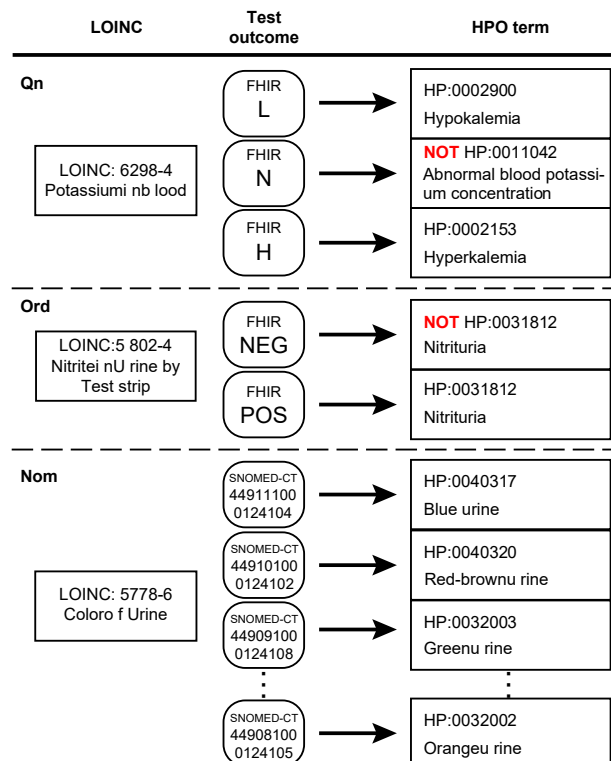
Phenotypes
 Show 10 entries Search:

HPO Term Name	HPO Term Id	# Observations	First Date	Last Date
Elevated serum creatinine	HP:0003259	1	2015-02-11	2015-02-11
Hyperglycemia	HP:0003074	4	2011-04-15	2016-12-31
NOT Bilirubinuria	HP:0031811	1	2016-12-31	2016-12-31

Resource Id	LOINC	Description	Value	Start Date	End Date
163682	15074-8	Glucose [Moles/volume] in Blood	7.1 mmol/L	2011-04-15	2011-04-15
163680	2339-0	Glucose [Mass/volume] in Blood	186 mg/dL	2012-08-17	2012-08-17
163681	2345-7	Glucose [Mass/volume] in Serum or Plasma	173 mg/dL	2014-03-12	2014-03-12
163683	15074-8	Glucose [Moles/volume] in Blood	7.4 mmol/L	2016-12-31	2016-12-31

Showing 1 to 3 of 3 entries Previous 1 Next

その結果、2923 の LONIC コードで記述された検査項目が HPO の臨床表現型の用語に対応づけられた。そのうち 80.4% は定量の検査項目 (Qn)、18.8% は順序尺度の検査項目 (Ord)、0.8% が名義尺度の検査項目 (Nom) であり、それぞれ FHIR や SNOMED-CT によりコードされた検査のアウトカムを HPO の臨床表現型にマッピングすることができる。



これにより deep clinical phenotyping された臨床表現型が取得され、この臨床表現型から逆に検体検査の検査値ベースのバイオマーカーを探索することができるようになる。

本論文は、検査データから HPO の臨床表現型へのマッピングであるが、そもそも EHR のシステム上で、医師が HPO の用語を用いて患者の臨床表現型を記述することも始まっている。診療情報の二次利用のためだけでなく、一次利用のためにも、HPO で記述しようということである。

バイオインフォマティクスの医学応用は、ゲノム・オミックス情報だけでなく、診療情報の利活用にまで広がっている。ありふれた疾患は、多様な遺伝要因・環境要因の背景をもった、疾患サブタイプから構成されており、それぞれの疾患サブタイプは、疾患名は共通であっても、遺伝要因・環境要因、それらに基づく分子生物学的、生理学的機序が異なり、その結果、深い臨床表現型が異なってくる。EHR の診療情報に基づいて、ゲノム・オミックス情報、生活習慣・環境曝露情報を背景として、より深い臨床表現型をいかに取得するか - この deep clinical phenotyping がゲノム創薬の要諦であり、コホートやバイオバンクの基盤整備とともに熾烈な研究開発が進展している。



講演会 記録・予告

第 405 回 CBI 学会 講演会

「モバイルヘルスケアの展望」

日時：2019 年 5 月 10 日（金）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（CIC 田町）1 階 国際会議室（東京都港区芝浦 3-3-6）

世話人：熊澤 啓子（帝人ファーマ株式会社）、長谷川 清（中外製薬株式会社）、三井 崇志（富士通株式会社）

プログラム：

- (1) 13:20 - 13:30 開会の挨拶
- (2) 13:30 - 14:10 「デジタルヘルス時代の技術・イノベーション経営：FDA 承認モバイル医療アプリの事例」
仙石 慎太郎（東京工業大学）
- (3) 14:10 - 14:50 「モバイルヘルスで楽しく健康に！そして医療費を下げた？」
佐野 毅（株式会社ディー・エヌ・エー | DeNA）
- (4) 14:50 - 15:30 「モバイルヘルスケアを支える言語処理技術」
荒牧 英治（奈良先端科学技術大学院大学）
- (5) 15:50 - 16:30 「睡眠のデジタルヘルス」
鈴木 琢治（帝人株式会社）
- (6) 16:30 - 17:30 「医療のパラダイムを変革するモバイルヘルスの展望」
田中 博（東京医科歯科大学名誉教授／東北メディカル・メガバンク機構）
- (7) 17:30 - 17:50 総括

開催報告：

近年、新しいモダリティとしても注目のデジタルヘルスケア分野のうち、今回はモバイルヘルスケアを取り上げ、現状や将来への展望について 5 名の先生方にご講演いただいた。

仙石慎太郎先生からは、デジタルヘルスの現状と課題、今後の展望について、FDA 承認モバイルアプリの解析結果等も含め、社会科学及び経営学の観点からご講演いただいた。現在の製品は効率化等を主眼におき技術的にはそれほど先進的でないことや、限られた企業が複数の製品を出していること等をご紹介いただいた。また、今後 IT 企業と製薬企業の間でプラットフォームの逆転が起こる可能性についても言及された。

佐野毅先生からは、第一三共から DeNA に転職された経験を交え、DeNA の紹介と DeNA の提供する KenCoM の実例をご講演いただいた。KenCoM 利用により、利用者の 40 % 以上が検診結果の検査値を確認する等意識変容・行動変容が確認されたとのことであった。

荒牧英治先生からは、医療言語処理の観点から、論文等の公開データのみならず、カルテ等の臨床データ、患者から集めた患者データ、SNS データ等幅広いデータに対する自然言語処理の活用例を、先生が開発されたアプリ等のデモも交えてご講演いただいた。医療言語処理分野では、伸び代や期待は大きいものの、臨床の協力や人材教育が難しく定着していない現状についてもご説明いただいた。



鈴木琢治先生からは、睡眠障害とその検査方法、急速に増えている SleepTech 及び帝人の提供する企業向けの睡眠向上プログラムである Sleep Styles についてご講演いただきました。睡眠不足による経済損失は 15 兆円に上ると試算されている中で、帝人では睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の治療機器も提供しており、ヘルスリテラシー向上から SAS 治療にいたるまでシームレスな睡眠サービス提供を検討しているとのことであった。

田中博先生からは、モバイルヘルスを中心に、医療ビッグデータ時代における医療のパラダイム変革の代表例として、「参加型医学」の興隆、「情報による治療」の勃興、「予知・先制医療」時代の到来の 3 つのトピックについてご講演いただきました。今後の展望として、人間による仮説駆動と AI によるデータ駆動の共創による「知」が重要との考えもお示しいただいた。

当日は 2 件の取材申し込みを含む約 130 名の方にご参加いただき、大盛況のうちに終わることができました。ご講演いただいた先生方、ご助力いただいた皆様方に、この場をお借りして深くお礼申し上げます。

世話人一同



仙石慎太郎先生



荒牧英治先生



鈴木琢治先生



田中博先生

第 406 回 CBI 学会 講演会

「量子コンピュータの実用展開 ～ソフトおよびミドルウェア開発の現状～」

日時：2019 年 5 月 17 日 (金) 13:00 - 17:00

場所：グランフロント大阪 ナレッジキャピタル (大阪市北区大深町 3-1) 北館タワー C 9 階 VisLab OSAKA

世話人：市川 治 (大日本住友製薬 (株))、山崎 一人 (元大日本住友製薬 (株))、田中成典 (神戸大学)

主催：CBI 学会関西部会

共催：(公財) 都市活力研究所、NPO 法人バイオグリッドセンター関西

プログラム：

- (1) 13:00 - 13:05 世話人挨拶
- (2) 13:05 - 13:45 「量子コンピュータによる量子化学計算の現状と展望」
杉崎 研司 (大阪市立大学大学院理学研究科)
- (3) 13:45-14:25 「量子コンピュータの現状と物性・量子化学計算・機械学習への応用」
御手洗 光祐 (大阪大学大学院基礎工学研究科システム創成専攻)
- (4) 14:25-15:05 「量子コンピュータ実機 IBM-Q の慶應ハブとの協働による創薬基盤の構築」
榎原 康文 (慶應義塾大学理工学研究科基礎理工学専攻生命システム情報)
- (5) 15:20-16:00 「D-wave と Blueqat」
湊 雄一郎 (MDR 社)
- (6) 16:00-16:40 「組み合わせ最適化問題を解こう/デジタルアニーラ」
谷田 義明 (富士通研究所 デジタルアニーラプロジェクト)
- (7) 16:40-17:00 総合討論

開催報告：

2019 年 5 月 17 日にグランフロント大阪で開催した第 401 回 CBI 学会研究講演会について報告する。「量子コンピュータの実用展開 ～ソフトおよびミドルウェア開発の現状～」と題し、計 5 名の講師の先生にご講演いただいた。

杉崎研司先生（大阪市立大学大学院）からは、量子コンピューティングにおける量子化学計算についてご講演いただいた。量子アルゴリズムとしての量子位相推定のご説明と、その推定のための HF 近似波動関数が蛋白質等の大規模系で求まらない点や開殻分子系で良い近似にならない点を示された。後者に対して、先生が提案された開殻分子の効率的近似波動関数設定方法がご紹介された。

御手洗光祐先生（大阪大学院、QunaSys 株式会社）は、誤り訂正機能搭載の Long-term 量子コンピュータと既に実用可能な NISQ の両者を対比的にお話された。特に創薬に関連する応用分野として、量子化学計算アルゴリズムでは、Long-term 用の位相推定と NISQ 用の VQE を、量子機械学習では Long-term 用 HHL アルゴリズム、さらに NISQ 用に先生がご発表された Quantum Circuit Learning を示された。

榊原康文先生（慶應義塾大学）のご講演では、IBM-Q の慶應ハブの役割やソフトウェア開発キット QIS Kit の現状と計画について具体例が示された。QIS Kit では、GUI で量子回路を設計するインターフェイスや python プログラミングの実例が示された。



湊雄一郎先生（MDR 株式会社）は、汎用量子コンピュータとしての量子ゲートマシンとその独自発展形としての量子アニーリングマシンの関係を整理いただいた。例として、組合せ問題を、量子ゲートあるいはアニーリングで定式化する場合を比較された。さらに、オープンソース Blueqat の仕様が示された。

谷田義明先生（富士通研究所）からは、組合せ最適化問題に対応する専用ハードウェア「デジタルアニーラ」がご紹介された。創薬の問題に広く存在する連続的空間の問題を離散化した上で組合せ問題に落とし込む必要性と、側鎖ロータマー探索等の例が挙げられた。

当日は、73 名にご参加いただき、活発なディスカッションが行われ、大盛況のうちに終わることができました。講演いただいた先生方、ご助力いただいた方々に、この場を借りて深く御礼申し上げます。

（大日本住友製薬株式会社 市川 治）



杉崎研司先生



御手洗光祐先生



榊原康文先生



湊雄一郎先生



谷田義明先生

第 407 回 CBI 学会 講演会

「薬物動態予測研究の Emerging Topics ～今できること、そしてこれから～」

日時：2019 年 6 月 27 日（木）10:20 - 18:00

場所：東京大学 山上会館 大会議室（東京都文京区本郷 7-3-1）

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

プログラム：

(1) 10:20 - 10:30 はじめに

前田 和哉（東京大学大学院薬学系研究科）

(2) 10:30 - 11:20 “When does target binding impact the pharmacokinetics of small-molecule drugs?:

Overview and revisiting the case of warfarin”

Woojin Lee (College of Pharmacy, Seoul National University)

※ Dr. Woojin Lee が怪我をされて来日できなかったため、この部分は杉山雄一先生が講演されました。

(3) 11:20 - 12:00 「Target binding を考慮した bosentan の非線形薬物動態解析」

小山 智志（理化学研究所杉山特別研究室）

(4) 12:00 - 12:50 「サンドイッチ培養肝細胞を用いた胆汁排泄過程の定量的解析」

杉山 雄一（理化学研究所杉山特別研究室）

(5) 13:40 - 14:20 「血漿中、高タンパク結合性薬物の肝取り込み過程は、Free Drug Theory は成立しない」

宮内 正二（東邦大学薬学部）

(6) 14:20 - 15:00 「新しい細胞・組織ソースを利用した薬物動態解析の最前線と今後の課題」

前田 和哉（東京大学大学院薬学系研究科）

(7) 15:00 - 15:40 「iPS 細胞からの肝細胞と腸管細胞の作成とその利用」

桑 昭苑（東京工業大学生命理工学院）

(8) 16:00 - 16:40 「リファンピシンの OATP1B 誘導作用に関する定量的解析」

浅海 竜太（小野薬品工業株式会社）

(9) 16:40 - 17:20 「Double transfected cell を用いた extended clearance concept の実験的実証」

伊藤 澄人（株式会社ジェノメンブレン）

(10) 17:20 - 18:00 総合討論

開催報告：

薬物動態研究に関して、我々はこれまで数多くのテーマで CBI 学会講演会を開催してきた。ただ、薬物動態の予測に関する基本的な大枠のコンセプトについては、これまでの研究の蓄積からある程度成熟しているといってもよく、既に創薬現場において数多くの *in vitro* 実験系・解析手法がある程度ルーチンワークとして走っているのが現状である。しかしながら、*in vitro* 試験の結果に基づく *in vivo* 薬物動態の予測精度は、一定の水準で頭打ちしているのも事実であり、これまでに考慮されてこなかった未知の要因を新たに考慮する必要があることを物語っている。そこで本講演会では、薬物動態の予測研究において、今後さらに考慮すべき重要な点について、



世話人の独断でいろんな角度から集めてオムニバス形式で紹介する機会とした。当日は、産学より 121 名の方にご参加いただき、各公演とも活発な討論、特に新しい考え方を実際の創薬研究に導入するにあたっての課題についても様々な角度から議論がなされた。今回の topics は、全て発展途上の領域を扱っているので、今後また新たな進展があれば随時 update についても取り上げていきたいと考えている。

（前田 和哉（東京大学大学院薬学系研究科））

※この内容の詳細は、コラム「シリーズ もっと聞きたいもっと知りたい」で紹介されています。



今後の講演会 予定

第 409 回 CBI 学会講演会

「2025 年大阪・関西万博に対する期待～生命医薬学の未来への挑戦～」

日程：2019 年 9 月 9 日（月）13:30 – 18:20

場所：大阪大学中之島センター 10 階 佐治敬三メモリアルホール（大阪市北区中之島 4-3-53）

世話人：坂田 恒昭（大阪大、塩野義製薬（株））、田口 隆久（情報通信研究機構）

主催：CBI 学会関西部会

後援：（公財）都市活力研究所、NPO 法人バイオグリッドセンター関西

第 410 回 CBI 学会講演会

「創薬標的としての糖鎖～その機能解明と応用」

日程：2019 年 11 月 27 日（水）13:30 – 17:40

場所：東京工業大学キャンパスイノベーションセンター（CIC 田町）

世話人：前野 恭一（アステラス製薬（株））、近田 千春（オープンアイジャパン（株））、
安藤 尚基（杏林製薬（株））

第 411 回 CBI 学会講演会

「加速する構造生物学と情報科学の融合 ～構造ベース創薬の近未来～」

日程：2019 年 12 月 11 日（水）

場所：東京工業大学キャンパスイノベーションセンター（CIC 田町）

第 412 回 CBI 学会講演会

「薬物体内動態・薬効・毒性の数理モデル解析；

Top-down approach と Bottom-up approach の融合の重要性（仮）」

日程：2019 年 12 月 18 日（水）

場所：東京大学山上会館 2 階 大会議室



研究会報告

第 2 回 CBI 若手の会講演会

日時：2019 年 5 月 16 日（木）14:00-17:20

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

（関西）都市活力研究所（大阪市北区大深町 3-1 グランフロント大阪 タワー C-702）

※関東会場と関西会場は TV 会議で接続

開催報告：

5 月 16 日に、「第 2 回 CBI 若手の会講演会」を東京会場（東京工業大学田町キャンパス）と大阪会場（都市活力研究所）をネットをつなぎ開催しました。東京 13 人、大阪 8 人の合計 21 人の参加者にお集まりいただきました。

講演者は、2018 年度の CBI 学会大会でポスター賞を受賞された 6 名の研究者のうち、昨年 12 月の第 1 回講演会でご講演いただいていた 3 名の研究者の方：河出来時さん（東京大学）、松坂恭成さん（明治薬科大学）、今井祐太さん（ポスター賞を受賞された藤谷将也さんご卒業のため同じ研究室の研究者／名古屋大学）です。第 1 回講演会同様、講演者のみなさまには自己紹介の時間をとっていただき“研究者の顔が見える”講演会を心がけました。講演後のフリーディスカッションでは、講演内容に対する追加の質疑応答や、参加者からの発信、講演者の今後の抱負や人生の野望、自己アピール等を話していただく時間を設け、和やかな雰囲気で大いに議論が盛り上がりました。

今回は第 1 回で課題となっていた会場間の接続も概ね問題なく進めることができました。ご講演いただいた先生方、ご助力いただいた皆様方に、この場をお借りして深くお礼申し上げます。

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

（池田 和由（慶應義塾大学））



委員会報告

創薬研究会運営委員会

第 39 回創薬研究会運営委員会

日時：2019 年 5 月 10 日（金） 10:00-11:00

場所：東京工業大学キャンパスイノベーションセンター 2 階多目的室 4（東京工業大学・田町、東京都港区芝浦 3-3-6）

議題：(1) 報告事項

- 1) 窓口担当者の変更について
- 2) 新規法人会員の紹介
- 3) CBI 学会誌編集委員会から、原稿執筆依頼のお知らせ
 - ① 講演会報告
 - ② 講演会報告に関連して「シリーズ もっと聞きたいもっと知りたい話」のコラム（字数制限なし）
 - ③ 「ソフトの動向」というコラムの新設

(2) 討議事項

- 1) 個人会員の参加費あるいは資料代の徴収について
- 2) 2019 年大会プログラムアップデート
- 3) 新しいグループ編成：2020 年 2 月の企画から新しいグループ編成で開始する。
- 4) 企画に関するグループ討議

第 40 回創薬研究会運営委員会

日時：2019 年 7 月 16 日（金） 10:30-12:00

場所：東京工業大学キャンパスイノベーションセンター 2 階多目的室 4（東京工業大学・田町、東京都港区芝浦 3-3-6）

議題：(1) 報告事項

- 1) 2019 年大会へのポスター投稿と参加の要請

(2) 討議事項

- 1) 個人会費の値上げと講演会参加費の徴収について
- 2) 副主査選出について
- 3) 企画に関するグループ討議

関西部会運営委員会

日時：2019 年 5 月 17 日（金） 10:00-12:00

場所：グランフロント大阪 都市活研セミナールーム（ナレッジキャピタル 北館タワー C 7 階）

議題：(1) 本日の CBI 学会関西部会講演会について

- (2) 次回の講演会の開催について
- (3) 次々回以降の講演会の開催について
- (4) その他

2019 年大会プログラム委員会

第 3 回プログラム委員会

日時：2019 年 8 月 8 日（木） 10:00-12:00

場所：東京工業大学キャンパスイノベーションセンター 2 階多目的室 1（東京工業大学・田町、東京都港区芝浦 3-3-6）

- 議題：(1) FS の進捗状況
- (2) FS 当日に必要な準備の確認（使用機器等）
 - (3) 部屋の使用状況
 - (4) ポスター発表審査
 - (5) 口頭発表関連
 - (6) 採択通知の方法
 - (7) ポスターパネル配置レイアウトについて
 - (8) その他

執行部会

第 51 回執行部会

日時：2019 年 5 月 21 日（火） 18:10-19:30

場所：東京工業大学キャンパスイノベーションセンター 507（東京工業大学・田町、東京都港区芝浦 3-3-6）

- 議題：(1) 報告事項
- 1) 法人会員に、武田薬品工業株式会社が入会
 - 2) ICSB2019（11 月 1-5 日、沖縄）の案内配信
 - 3) 日本バイオインフォマティクス学会公募研究会「クリニカル・データ・サイエンティストに期待される専門性、資格、職の機会」研究会 第 1 回「我が国におけるデータサイエンスの現状と課題」（6 月 14 日）配信
 - 4) HP に講演会の取材ポリシーと申込フォームを掲載
 - 5) 構造活性フォーラム 2019「創薬アプローチの多様性を考える～創薬モダリティとは～」（6 月 7 日）を配信
 - 6) 第二回若手の会講演会開催
 - 7) 2019 年大会チュートリアル「計算毒性学と化学データサイエンスの基本」が決定
生命医薬情報学連合大会の後援許可
学会誌、新コラム「ソフトの動向」の紹介
- (2) 討議事項
- 1) 2019 大会出展状況
 - 2) 2019 会場係の確認
 - 3) 個人会員費の値上げについて

第 52 回執行部会

日時：2019 年 6 月 28 日 (金) 18:10-19:45

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

議題：報告事項 (執行部会メンバーの各担当から報告)

- 1) 年会担当；大会企業展収入状況
大会運営に関する手順・ノウハウの継承について
- 2) 庶務担当；学会誌 2019 年第 3 号 (9 月発刊) について
- 3) 渉外担当；協賛依頼の案件について
- 4) 編集担当；ジャーナルの投稿数について
- 5) 地域担当；関西部会の活動について
地域医療と健康増進の活動として愛媛大学医学部と連携して河内晩柑を用いる瀬戸内アトリベラル
フェスティバルの協賛について
- 6) 研究推進委員会；計算毒性学と個別化医療研究会の継続審議について
- 7) 創薬研究会；創薬研究会副主査について

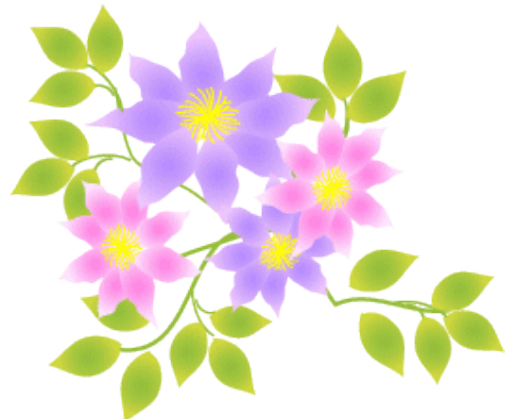
第 53 回執行部会

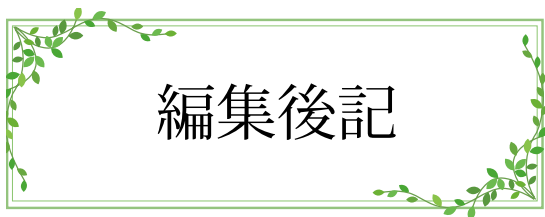
日時：2019 年 7 月 30 日 (火) 18:00-19:10

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

議題：(1) 報告事項

- 1) 年会担当；年会の進行について
 - 2) 渉外担当；協賛承諾、配信承諾の報告
 - 3) 地域担当；研究講演会 (9 月 9 日) の準備状況
 - 4) 若手の会；年会口頭発表について
 - 5) 研究推進委員会；各研究会の継続について
 - 6) 創薬研究会；副主査選出について
- (2) 討議事項
- 1) 年次大会の各委員会の役割について
 - 2) 2019 年大会準備の進捗報告
 - 3) 会費と講演会参加費の改定案について





編集後記

学会誌新装第 1 号発刊からはや半年、おかげさまで第 3 号を順調に発刊できました。巻頭言では、美宅先生より将来の生物科学についての問いが読者の皆さんに出されました。近藤先生からは、痛風・高尿酸血症治療薬フェブキソスタットの誕生の秘話を“明かして”頂きました。多くの方々の参考になると思います。前田先生には第 7 巻第 1 号に引き続き、CBI 学会講演会内容を解説して頂き、出席できなかった方々へも最近の動向をお伝えできたのではないかと思います。今後も日々改善、皆様からのご意見、ご感想をお待ちしています。(T. M.)

CBI 学会誌 第 7 卷 第 3 号

2019 年 9 月 1 日発刊

CBI 学会誌編集委員会：水間 俊、高岡 雄司

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

発行：CBI 学会

本著作物の著作権は著者にあり、CBI 学会は、本著作物に関する冊子および電子媒体による複製、配布、改変、再出版の権利を持つ。

