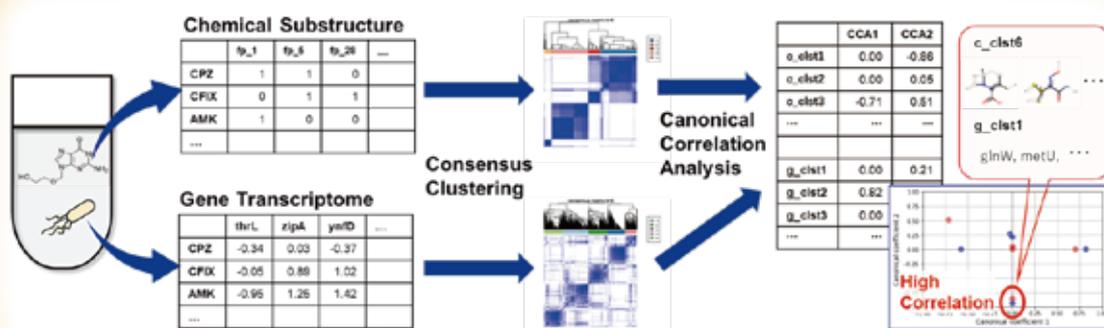


CBI学会誌



第8卷第4号

2020年12月15日発行

巻頭言

新しい形のサイエンティフィックプラットフォーム CBI 学会

河合 隆利

慶応義塾大学医学部
総合医科学研究センター 特任助教

CBI 学会の年次大会は、2000 年にこまばエミナースで開催されたミレニアム大会から数えて 20 回を超えました。毎回新たに組織される実行委員会を中心にその年のテーマが決定され、プレナリー講演やフォーカストセッションの企画が進められます。その特徴ある企画の根底に流れる想いには、生命情報学を通じた社会への貢献には幅広い学問分野の研究者コミュニティが必要であるという、設立趣意書にも書かれた基本姿勢が連綿と貫かれていることを感じます。本年は学会創設 20 年目という節目の年でもあるので、10 年ほど前の年次大会を振り返り、どのような期待が込められて開催されていたかを思い起こしてみようと思います。

当時の年次大会参加者数は 350 名ほどで、学術コミュニティとしてこれから大きくなっていくところでした。2007 年広島大会「量子化学・計算化学から生命へ」は、初めて首都圏を離れて開催された大会で、中国・四国・九州でご活躍の多くの研究者のみなさまに招待講演の演者としてご登壇いただくことができました。このころの CBI 学会には沖縄で研究集会を企画するなど学術コミュニティを全国に拡大していくという想いがありました。続く 2008 年東京大会「疾病経路網からの疾患と創薬」では、核内レセプターと生活習慣病に焦点を絞り、月例の研究講演会ともタイアップして核内レセプターに関する研究コミュニティを学会内に醸成していく試みが行われていました。CBI 学会が情報計算化学生物学を通して社会貢献するには生物医学分野の研究者の参画が不可欠であるとの想いに支えられていました。翌 2009 年は冒険でした。韓国の KSBSB 学会とともに釜山において国際会議を開催しました。趣向を凝らしたレセプションパーティや客船を貸し切ったナイトクルーズなども企画され、情報計算化学生物学の分野の韓国における勢いとエネルギーを感じる大会でした。

さて、それから 10 年がたち、本年の大会はコロナ禍のなか Web 開催の年会となりました。昨今の大型台風や地震などの自然災害の増加を考慮し、実行委員会では大会中止を余儀なくされた場合の対応策も検討されていましたが、まさかパンデミックの対応に迫られるとは夢にも思いませんでした。年次大会のみならず月例講演会も Web 開催が主流になっていく中、学会に求められる役割はより明確化してきているように思います。それは学術コミュニティとしてのブランドの提供、サイエンスとしての信用と信頼の裏打ちをするサイエンティフィックプラットフォームの提供ではないでしょうか。今後は大学、研究機関のみならずバーチャルな研究組織やホーム研究所からでも気軽に情報発信がされるようになっていくでしょう。そんなとき信頼できる学術コミュニティとして CBI 学会がサイエンティフィックプラットフォームを提供できれば生命情報学の社会貢献寄与度はますます上がっていくのではないかと考えております。

最後になりますが、CBI 学会では昨年度から研究機構を発足させ、新しい事業構想を温めてまいりました。それは学会内に研究所をすることであり、今年度 4 つの研究所を設立いたしました。所属組織が変わったり、海外に生活拠点が移ったりしてもそれまでの研究テーマを続けたい、あるいは様々な理由で研究組織から一時的に離れた方で研究を続けたい方々に、新しい形のサイエンティフィックプラットフォームを提供できるものと期待しております。

目次

(1) 巻頭言 「新しい形のサイエンティフィックプラットフォーム CBI 学会」	
河合 隆利 (慶応義塾大学医学部 総合医科学研究センター 特任助教)	1
(2) CBI 学会 2020 年大会特集	
CBI 学会 2020 年大会を終えて 石原 司 (CBI 学会 2020 年大会実行委員長)	3
大会長講演	4
プレナリー講演「ラボオートメーションとビッグデータが開く創薬の未来」	5
「人工知能 (AI) の発展と融合によるスマートラボへ」	6
「デジタルヘルス: 情報解析が拓く医薬は社会実装へ」	7
「我が国における新型コロナウイルス感染症 COVID-19 に対する計算科学の取り組み」	8
招待講演 「ロボット実験・自動解析が加速するイノベーション」	10
「構造生物学・シミュレーションの進化が魅せる相互作用」	11
「情報解析の自動化と創薬への応用」	12
「創薬研究の自動化に向けた未踏領域への挑戦」	13
シンポジウム「宇宙育ちの高品質タンパク質結晶から得られた成果」	14
「COVID-19 感染症治療薬創製のための AMED-BINDS の取り組み」	15
「AMED/BINDS インシリコユニットにおける創薬支援研究」	16
「経済産業省研究開発事業 毒性関連ビッグデータを用いた人工知能による 次世代型安全性予測手法開発プロジェクト (AI-SHIPS プロジェクト)」	17
「高機能細胞デバイスを用いた生体模倣モデルの開発 - 薬物動態を指向した活用法を考える -」	18
「分子動力学計算ソフトウェア GENESIS の 創薬に役立つ機能の紹介」	19
フォーカストセッション	20
チュートリアル	24
口頭発表	25
(3) ホットトピックス「X 線電子密度を活用したタンパク質結合リガンドのマルチサンプリング」	
沖山 佳生 (国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部)	34
(4) CBI ジャーナル便り (20)	36
(5) 講演会報告・予告	38
(6) 委員会報告	43
(7) 編集後記	45



CBI 学会 2020 年大会

科学実験の自動化が拓く AI 時代の創薬研究



会期：2020 年 10 月 27 日 (火)～10 月 30 日 (金)

WEB 配信によるオンライン開催

オーガナイザー：大会長 夏目 徹 (産業技術総合研究所)

実行委員長 石原 司 (産業技術総合研究所)

CBI 学会 2020 年大会を終えて

2020 年大会 大会実行委員長

石原 司 (産業技術総合研究所)

COVID-19 の感染拡大に伴い社会環境が激変する中、CBI 学会で初となるオンライン開催での本大会に、626 名にもなるご参加をいただきました。大会趣旨にご賛同いただき、ご支援いただきました大会スポンサーの企業様、団体様、協賛学会様に、心よりお礼申し上げます。先端の成果のご紹介の機会、新たなる出逢いの場となったことを切に願っております。

タワーホール船堀での開催として始めた計画をオンライン開催に変更したために生じたであろう不備に関しましては、実行委員長としてお詫び申し上げます。然るに本大会が盛況の会となりましたのは、実行委員とプログラム委員の先生方、そして、会の運営を支えてくださいました CBI 学会事務局の多大なる御力添えによるものです。改めて感謝申し上げます。

さて本大会は奇しくも、AI、ロボット、そして自動化という、COVID-19 の災禍に見舞われた世界の次なる姿を見据えた主題となりました。初日午前のプレナリ講演では、高橋恒一先生と谷嶋成樹先生により、ロボット技術および情報解析技術が拓く近未来の創薬研究像を示していただきました。初日午後の招待講演では、生物実験の自動化、そして、CBI 学会の主題の一つでもある構造生物学を軸に、最先端の成果をご講演いただきました。二日目には、研究自動化に必須な、ロボット、AI そして情報解析の現状と未来像を示すご講演を広くいただきました。高機能分子の点で同意とする材料研究の最先端を拝聴できたことは、知見を広げる良い機会になったことかと存じます。三日目には、化学実験の自動化、仮説生成や実験条件設定の自動化への挑戦を伺える機会となりました。そして三日目午後のプレナリ講演では、情報が拓く創薬の未来の一つであろうデジタルヘルスをアカデミア・企業双方の視点から田中博先生、小林博幸先生、清水良先生に、最終日午前には、COVID-19 への取り組み、そして、近未来日本の創薬の要となるであろう次世代医療基盤法に関し、岩見真吾先生、松岡聡先生、小松慶太先生にご講演いただきました。ご参加された皆様には、新たなる世界の胎動を感じ取っていただけたことかと存じます。

2021 年大会は、大会長 奥野恭史先生、実行委員長 中嶋久士先生、副実行委員長 嶋田朋嘉先生のもと、「デジタルトランスフォーメーションで目指すライフサイエンス革命～ AI 駆動型の創薬戦略～」を主題とし、本年同様、オンラインにて開催されます。皆様のご参加をお待ちしております。

大会長講演

「ロボットと人工知能で拓くライフサイエンスの未来」

夏目 徹（産業技術総合研究所）

10月27日（火）10:10-10:30 CH1

座長：片倉 晋一（慶応義塾大学）

大会長を務めていただいた産業技術総合研究所の夏目徹先生より、「ロボットと人工知能で拓くライフサイエンスの未来」という演題でご講演いただきましたので、以下にご報告いたします。

生命科学ではロボットは既に使われているが、単機能ロボット間を人が繋いでいるために、ヒューマンエラーはなくならず生産性があがっていない（Factory automation で成功した搬送ロボットで間をつなぐやり方も成功していない）。夏目先生が開発された汎用ヒト型ロボット humanoid は人が使用するものをそのまま使うロボットで、複雑、煩雑な作業の自動化に成功している。ライフサイエンスは引用が非常に少ないプロトコルが大多数（多種多様）のため専用ロボットでは見合わないことから、Versatility の高い汎用ロボットが必須となる。例えば、ゲノムシーケンシングやがんゲノム診断では、ヒトより汎用ロボットのほうが高いスループットや精度の向上を実現しており、当面は汎用性が最適解と考えられている。

ロボットが生み出す価値として、自動化（無人化）、極限環境・バイオハザード、リモートオペレーション、スループットなどがあるが、より大きな価値は研究生産性の向上により高い付加価値を創造する点にある。技術と経験をロボットに遷し、技術、経験が可視化されることで、暗黙知、曖昧性が排除され、ジョブプロトコルを最適化、固定化することで、高度化された実験がどこでもいつでもだれでも実行可能となる。近年、この最適化に AI が利用され始めている。その成功例として神戸理研の高橋政代先生との研究を紹介された。限られたエキスパートしかできなかった治療用網膜色素上皮細胞への分化誘導に関して、自動顕微鏡、実験ロボット（Humanoid）を AI が統合制御したクローズドループシステムにより、エキスパートを凌駕する条件わずか 185 日で発見している。

2017 年に Nature biotech に robotic crowd biology with maholo LabDroids を投稿された。研究者は実験インフラをもつ必要がなく、robotic crowd biology center にプロトコルを送るだけの Lab-less の世界である。その中で、サイエンスはオープン化され（クラウドに多数のプロトコルが蓄積され、改善され、組み合わせられ、共有される）、フラット化される（主婦、老研究者、若い研究者誰もが、アイデアがあれば、最先端の研究を制約なく実施できる究極の人材活用）。纏めとして、ロボットが生み出す波及効果として、AI 駆動型科学の実現、徹底的な人材活用、拠点化のメリットの最大化を挙げられていた。コロナ禍の現在、まさに夏目先生の先見の明を改めて認識したご講演であった。

（座長 / 報告：片倉 晋一（慶応義塾大学））



夏目徹先生

プレナリー講演「ラボオートメーションとビッグデータが開く創薬の未来」

27日(火) 10:30-12:00 CH1

座長：片倉 晋一（慶應義塾大学）

(1) 高橋 恒一（理化学研究所）

「ロボティック・バイオロジーによる生命科学の加速」

(2) 谷嶋 成樹（三菱スペース・ソフトウェア㈱）

「実臨床がんゲノムデータベースによる全がん種に跨る大規模な患者層別化の試み」

『ラボオートメーションとビッグデータが開く創薬の未来』というタイトルで2名の先生方にご講演をいただいた。

ロボティック・バイオロジーの研究で最先端を行く高橋恒一先生よりご講演をいただいた。

近年、バイオ実験用ロボットの急速な進展があり、国際的にも幾つかのスタートアップが出てきている。

高橋先生は、共通実験プロトコル記述言語（LabCode）を開発しており、生命科学実験プロトコルの多様性の問題を、汎用モジュールのライブラリーをLabCodeでつなぎ合わせることで解決した。既に完全自律継代培養技術の開発に成功しており、1月のCOVID-19のシャットダウン状況下で無人で稼働、貴重なiPSサンプルを守っている。

匠の技は、プロトコル情報の仮実装、匠による監修と動作の修正、匠の判断を学習したAIによる最適化を行うことで、ロボットに実装することができ、暗黙知を誰もが利用できるパッケージとして利用可能となる。情報とリアルを統合するオペレーションシステム（LDOS）の開発にもとりかかっており、これらをまとめて実証するためにRobotic Biology Prototyping Laboratory（10台程度を相互連携）の建設を予定している。また、プログラミングが義務教育となったことで、10年後にはその世代が社会に出てくが、これを活かシノベーションを連続的に起こし続けるための受け皿として、ロボティクスバイオロジーがあると考えられている。

最後に、現在、高橋先生はラボラトリーオートメーション研究会（LASA）を設立し、Laboratory Automation勉強会をスタートしており、これらを通して段階的、全体的な議論を始めたいとのことであった。

がんゲノムにソフトウェアエンジニアとして臨床のRWDにかかわってきた谷嶋成樹先生にご講演をいただいた。

パネル検査は、100から200の遺伝子のパネル解析で、パイプラインは自動化されており、キュレーションした後に変異に基づく治療を検索し、エキスパートパネルで推奨医療が決定される。再発・進行がんで行われるパネル検査（自費診療）と、末期がんで行われるパネル検査（保健診療）があるが、慶應大学病院を中心とするPlessisionグループでは更に早期でも低コスト化した160遺伝子に対するパネル検査を実施し、臨床試験として1万人のエクソーム解析もスタートされているとのことであった。

次に、ドライバー変異の評価として使用するスコア（PLS）の妥当性、有用性について実例を示しながら、解説していただいた。既にRWDは3800件蓄積されている。推奨治療にいたるのは46%であるが、実際の治療は11%（5割が奏功）のため、これをどう上げるかが課題であることと、PLSが高くエビデンスレベルも高い領域が治療対象として重要であるが、それ以外も創薬ターゲット探索のような基礎研究あるいは適用拡大による医師主導試験の対象として有用であることが示された。

その中で、シークエンスを担当する筑波大PMCセンターでRBIロボット化（Maholo）による自動処理を行うことで、熟練者より11%の精度の改善が図られたことも紹介されていた。（座長 / 報告：片倉 晋一（慶應義塾大学））



高橋恒一先生



谷嶋成樹先生

プレナリー講演「人工知能（AI）の発展と融合によるスマートラボへ」

28 日（水）10:00-12:00 CH1

座長：高橋 恒一（理化学研究所）

(1) 谷川 民生（産業技術総合研究所）

「スマートラボへの実現に向けた AI、ロボット技術」

(2) 本間 光貴（理化学研究所）

「LINC 3 年間のチャレンジと post LINC に向けた課題」

(3) 吉田 亮（統計数理研究所）

「マテリアルズインフォマティクス：機械学習による設計と合成の自動化」

本大会のテーマである「科学実験の自動化が拓く AI 時代の創薬研究」を受けて、いくつかのセッションやシンポジウムが自動化と AI を中心に企画されたが、本プレナリー講演は其中でも AI や情報科学の研究現場への導入によるラボのスマート化についての議論深化を目論み、3名の先生方に講演をお願いした。

まず、一人目の講演者である谷川民生先生（産業技術総合研究所）からは、「スマートラボへの実現に向けた AI、ロボット技術」と題して、産総研インダストリアルサイバーフィジカルシステム研究センターにおける AI、ロボット、センサーを融合した実世界の現場におけるスマート化の取り組みを、実験ラボだけでなく製造業やサービス業などの幅広い分野での実例とともにご紹介いただいた。実験ラボはサイバーフィジカルシステムの典型例であり、このためには単なるロボットや機械学習の導入だけでなく、モデリング、センシング、計画・制御、システム設計などを総合的に、安全性や柔軟性を保ちつつ作業性や生産性の観点から最適化する技術体系が必要であることを議論いただいた。

二人目の演者である本間光貴先生（理化学研究所）からは、「LINC 3 年間のチャレンジと post LINC に向けた課題」として、ライフインテリジェンスコンソーシアム（LINC）の立ち上げから今後の構想、またこれまでの取り組みの内容と成果についてご講演いただいた。本間先生は、LINC の副代表を務められている。Pre-competitive 領域を対象にライフ系企業による現場ニーズと IT 系企業による AI 開発のマッチングや共同開発を支援してゆく活動が紹介された。質疑応答では製薬企業などを巻き込んで複数の主体によるデータや知見が蓄積される形で機械学習モデルをいかに共同で発展させてゆくかについての議論が盛り上がった。なお、LINC を主体としたスポンサーセッションとしては、本プレナリー講演に引き続き 2 8 日の夕方から『ライフインテリジェンスコンソーシアム（LINC）における創薬医療 AI の開発 - 創薬テーマ創出から臨床への橋渡しと知識ベース-』が開催され 6 本の発表があった。

三人目の演者である吉田亮先生（統計数理研究所）からは、「マテリアルズインフォマティクス：機械学習による設計と合成の自動化」として、マテリアルズ・インフォマティクス（MI）分野におけるデータ科学の現状についてご紹介いただいた。ベイズ推論による機能性分子の自動設計、合成経路の予測、実験計画法に基づく分子シミュレーションと機械学習の融合、転移学習、深層生成モデルによる材料組織の予測など、今後のライフ・創薬分野における自動実験と AI の融合に向けて示唆に富む情報量の多いご議論をいただいた。質疑応答では企業から研究者まで幅広い立場の方から質問が行われ、この分野への注目度の高さが印象に残る講演であった。

（座長 / 報告：高橋 恒一（理化学研究所））



谷川民生先生



本間光貴先生



吉田亮先生

プレナリー講演「デジタルヘルス：情報解析が拓く医療は社会実装へ」

29日（木）13:30-15:30 CH1

座長：小長谷 明彦（恵泉女学園大学客員教授）

- (1) 田中 博（東京医科歯科大学名誉教授 / 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構）
「デジタルヘルス：「情報による治療」の波及」
- (2) 小林 博幸（塩野義製薬㈱）
「ヘルスケア業界の抱える課題と新たなフェーズへの挑戦」
- (3) 清水 良（田辺三菱製薬㈱）
「田辺三菱製薬のデジタルメディスンの取り組み」

本プレナリー講演では、近年、新規治療手段（ニューモダリティ）として注目を集めている「デジタルヘルス」に関して、本分野でご活躍の3名の先生方に最新の動向を成果についてご講演をいただきました。

田中博先生のご講演では、デジタルヘルスをテーマに、ビッグデータ、AI、モバイルヘルスをキーワードとした「情報による治療」について幅広く紹介頂きました。近い将来に、医療は従来のモデルを立て実験で検証する「仮説駆動型」から、バイオバンクなどで集められた精緻なゲノム情報や診断情報などの網羅的医療ビッグデータから知識を自動発見する「データ駆動型」に変革され、医療の第3次革命が起きるといった衝撃的な内容でした。

小林博幸先生のご講演では、製薬企業を取り巻く環境が大きく変化していることを踏まえて、病気の治療を目的とした化合物中心の従来型創薬から脱却し、予防、未病、予後を含めた幅広い患者ニーズをカバーする「デジタルヘルスケア」についてご講演頂きました。具体的な例として、米国 Akili 社より導入したゲームを用いた ADHD（注意欠如・多動症）のデジタル治療アプリを紹介されました。

清水良先生のご講演では、医薬品という「モノの提供」から治療満足度の向上という「コトの提供」に変革する田辺三菱製薬社のデジタルトランスフォーメーションへの挑戦についてご講演頂きました。薬を治療満足度の視点で捉えると、モノの提供からコトの提供にシフトすることにより、予防～治療～予後までビジネスの対象を拡大できるとのことです。具体的な例として、糖尿病などの生活習慣病を対象とした保険指導サポートアプリ「TOMOCO」を紹介されました。

（座長 / 報告：小長谷 明彦（恵泉女学園大学客員教授））



田中博先生



小林博幸先生



清水良先生

プレナリー講演「我が国における新型コロナウイルス感染症

COVID-19 に対する計算科学の取り組み」

30 日 (金) 10:00-12:00 CH1

座長：上村 みどり (帝人ファーマ株)

(1) 岩見 真吾 (九州大学理学研究院生物科学部門)

「COVID-19 の数理科学」

(2) 松岡 聡 (理化学研究所 計算科学研究センター (R-CCS))

「富岳:アプリケーションファーストのエクサスケールスパコンと、その COVID-19 に対する戦い」

(3) 小松 慶太 (内閣官房 健康・医療戦略室 主査 (併) 内閣府、経済産業省)

「医療ビッグデータの研究開発への利活用 ～次世代医療基盤法は何をもたらすか～」

本年度 C B I 大会の特別セッションとして新型コロナウイルス治療に対する計算科学での挑戦について設置し、以下の 3 名の先生方に講演をお願いしたので、報告する。

①「COVID-19 の数理科学」

岩見真吾先生 (九州理学研究院生物科学部門)

九州大学岩見先生の研究室ではモデル駆動型とデータ駆動型の融合により COVID-19 に感染した患者は免疫応答に応じてウィルス排出期間のパターンが 3 種類のグループ (短期: 発症後 7 日間。中期: 同じく 14 日間程度、に長期: 同じく 28 日間程度) に分離でき見出し、それぞれに対して、99% 阻害する理想的な阻害剤をどのタイミング (0.5 日後または 5 日後) で投与すると効果的かを数理解析した。0.5 日で阻害剤を投与されると 3 つのグループとも明らかに排出期間が短縮されるのに対して、5 日後に投与すると阻害剤を投与されないものと変化しないことを見出した。つまり、感染の初期段階で薬剤を処方すれば重症化を防止できることを示している。この結果は、数理解析を用いて、効果のある臨床試験のデザインができることを示している。感染研と共同でドラッグリポジショニングにより見出したネルフィナビルを用いた臨床試験のデザインに本手法は適応している。

②「富岳: アプリケーションファーストのエクサスケールスパコンとその COVID-19 に対する戦い」

松岡聡先生 (理化学研究所計算科学研究センター)

富岳は、A68FX をもちいることで、日本の IT の一年間分の容量を提供できる能力をもつ。

世界最速の HPC を持ちつつ、GPU の特性も兼ね備えているキメラ構造をもっている。HPC だけで二位以下を大きく離して世界 1 位となったが、早いだけでなくユーザビリティの良さでも特筆すべきオープンソースのソフトウェアについては、リコンパイルすればほとんど問題なく富岳において計算を実装することができる。商用ソフトウェアについてもぞくぞくと富岳での実装が進んでいるところである。富岳は当初来年の 4 月より一般への MT 供給開始の予定であったが、COVID-19 を含めた緊急課題への先行研究として一年前倒して MT 供与を開始し、数々の成果をあげている。ドラッグリポジショニングでは、奥野先生たちのグループにより、2128 個の既存医薬品の中から、Mprio に対し、虫下しとして知られるニクロサミドを見出すことができた。また、同様のターゲットの RNA polymerase 阻害のメカニズムをもつレムデシビルとアビガンではアビガンのほうがターゲットにくっつきやすいという結果も取得している。またビッグデータ処理については、付帯情報も含めた良質のデータを国とも協力連携して集めることで世界における我が国のプレゼンスを保つことができると考えている。

③「医療ビッグデータの研究開発への利活用 ～次世代医療基盤法は何をもたらすか～」

小松慶太先生（内閣官房 健康・医療戦略室 主査（併）内閣府、経済産業省）

2018年に医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報に関する法律（通称「次世代医療基盤法」）が施行され、医療ビッグデータのデータベースを整備するための環境が日本でも整った。昨年から今年にかけて、データベース整備の主体となる法人が複数認定され、当該認定事業者が医療機関や自治体・学校などから医療データの提供を受けて、近く利用が開始される見込みとなった。一言に匿名加工といってもさまざまで、個人が特定できないよう留意しつつ、研究目的に沿った加工が行われることになる。データベースには、少なくとも100万人の情報が集積される見通し。今後、これらのデータベースを用いた研究によって、より個々の患者の状況に最適な治療法の開発、診療科をまたぐ事象間の新たな関連性の発見などが期待される。

（座長 / 報告：上村 みどり（帝人ファーマ㈱））



岩見真吾先生



松岡聡先生



小松慶太先生



招待講演「ロボット実験・自動解析が加速するイノベーション」

27日(火) 14:45-16:15 CH1

座長：光山 統泰（産業技術総合研究所）

(1) 紀ノ岡 正博（大阪大学）

「細胞を育む技術」

(2) 蓮沼 誠久（神戸大学）

「代謝設計に資するハイスループットプラットフォームの開発による微生物スマートセルの構築」

(2) 上田 昌宏（大阪大学/理化学研究所）

「細胞内 1 分子イメージング解析の自動化と細胞内シグナル伝達への適用」

招待講演では、近年注目を集めているロボット実験・自動解析に関して、3名の研究者から具体的な課題や成果についてお話しいただきました。

大阪大学大学院工学研究科の紀ノ岡先生からは、細胞培養の自動化についてこれまで実践され積み重ねられてきたノウハウについて詳細かつ分かりやすい説明を伺うことができました。細胞培養の工程を、観測し定量し評価するという工学的方法論に沿ってち密に最適培養条件を検討されてきたことがうかがえました。例えばこれまで意識されてこなかった分注手技上のごく微量の液はねについて詳細に検討された過程などをつまびらかにしていただきました。これからの細胞培養のみならず、バイオ実験自動化の方法に大きな影響を与える研究だと思いました。

神戸大学先端バイオ工学研究センターの蓮沼先生からは、合成生物学において、目的となる物質を高効率で合成することに最適化された細胞である「スマートセル」に関する技術開発と、メタボロミクス解析における自動化の具体的な事例についてお話しいただきました。スマートセルを中心に展開される「スマートセルインダストリー」で描かれる D（設計）、B（構築）、T（検証）、L（学習）サイクルは、自動化技術と人工知能技術の自然な連携が示されており、今後の合成生物学がどのように展開するか、明瞭な展望を与えてくれていると感じました。

理化学研究所生命機能科学研究センターの廣島先生からは、細胞内 1 分子イメージング技術についてお話しいただきました。顕微鏡の操作や観察、細胞の取り扱いといった従来であれば職人的な技量が必要だった実験系を、ロボット技術と機械学習技術を融合させることでうまく自動化することに成功した過程を詳細に説明いただきました。やはり自動化は計測とデータ解析がうまく連携することで最大の効果を発揮することを確信することができました。

以上、今後の生命科学がどのように為されるか、大きな変革の到来を予感できるセッションでした。

（座長 / 報告：光山 統泰（産業技術総合研究所））



紀ノ岡正博先生



蓮沼誠久先生



上田昌宏先生

招待講演「構造生物学・シミュレーションの進化が魅せる相互作用」

27日(火) 16:30-18:00 CH1

座長：上村 みどり (帝人ファーマ㈱)

(1) 濡木 理 (東京大学)

「クライオ電子顕微鏡解析で見えてきた膜タンパク質の分子機構」

(2) 杉田 有治 (理化学研究所)

「細胞環境はどのようにタンパク質の構造、ダイナミクス、機能に影響を与えるか？」

構造生物学の領域でも生体内で状態に少しでも近づくように動的な構造の取得へと日々大きな進化をとげている。本年は特に動的な構造への進捗著しい、膜タンパク質領域の Cryo-EM およびインセルでの MD シミュレーションについてフィーチャリングしたご講演いただいた。

お二人ともまたパブリッシュ前の未発表データをこの C B I 大会でお披露目いただくという大変なご講演となったことは心から感謝の意を表したい。

①「クライオ電子顕微鏡で見えてきた膜タンパク質の分子機構」濡木理先生 (東京大学)

濡木先生の研究室ではずっと X 線解析によって膜タンパク質を取り扱ってきたが、音の受容メカニズムに関連するプレスチンや TRPV3 チャンネル構造取得等々 Cryo-EM が導入されてからは、いままで X 線構造解析できなかったものが次々と構造が取得に成功している。最新のトピックスとしては副甲状腺ホルモンである PTH / PTHrP の受容体 1 について紹介する。この受容体は、骨および軟骨細胞の分化増殖メカニズムにかかわる膜内と膜外にわたって存在するクラス B の GPCR である PTH 受容体 1 は軟骨の分化増殖活性に必須であり、PTH / PTHrP シグナルを伝達させることで骨代謝回転を調節するが今回 2.6A で構造解析でき PTH と PTHrP については両者の機能の差を構造情報から説明が可能となった。PTH インタクトだけでなく、様々なサイズのペプチドとも複合体を解析することでわずかに N 末端 5a.a でも活性型構造を維持することが明らかとなった。一方 PTHrP についてはこのような特異的認識機構がないことが判明。この結果については次週サブミット予定。

②「細胞環境はどのようにタンパク質の構造、ダイナミクス、機能に影響を与えるか？」杉田有治先生 (理化学研究所)

杉田先生は GENESIS を開発し富岳に実装し、また gREST によるレプリカ交換法などにより非常に多くの分子をできるだけ生体に近い形での MD シミュレーションを可能にされている。生体内においては、クリームシチュー状態 (300-400mg/ml) で、さまざまな分子がこみって存在しているからである。Src キナーゼの結果は、濃度勾配より差がでた顕著な例として現在論文リビジョン中のホットな話題である。BSA を加え、分子を solute としてリガンドだけでなくリガンドと相互作用しているアミノ酸側鎖の温度因子をあげることで MD をかけると、結晶水の位置まで再現可能にした。BSA 濃度をふってみると薄い時は、活性部位の Tyr が in となりリガンドが横から入るのに対して、BSA 濃度を濃くすると、リガンドが上から入ることがわかった。つまり、crowded 状態では Tyr out となり、上から入ることができる。BSA 濃度が薄い時はリガンドがタンパク質のいたるところ表面にくっつくが濃度を上げると、BSA が蛋白表面についてリガンドはの活性部位のみしか結合しない。

(座長 / 報告者：上村 みどり (帝人ファーマ㈱))



濡木理先生



杉田有治先生

招待講演「情報解析の自動化と創薬への応用」

28 日 (水) 14:45-16:15 CH1

座長：本間 光貴 (理化学研究所)

(1) 白井 宏樹 (アステラス製薬株)

「抗体構造予測における機械学習」

(2) 伊藤 眞里 (医薬基盤・健康・栄養研究所)

「AI を用いる創薬研究テーマ探索：臨床情報収集と知識処理の自動化への挑戦」

(3) 尾崎 遼 (筑波大学)

「NGS データ解析のワークフロー記述と研究自動化への展望」

大会 2 日目の 10 月 28 日 14:45-16:15 に CH1 番にて、「情報解析の自動化と創薬への応用」と題して招待講演セッションを開催しました。本セッションでは、同じ日の午前中に行われたプレナリー講演において、「人工知能 (AI) の発展と融合によるスマートラボへ」と題して、ラボの自動化、AI の創薬応用についてご講演をいただいた後を受けて、実際の課題に対して実用的な開発を行っている 3 人の演者の方にご登壇いただきました。

まず、アステラス製薬の白井宏樹先生から、「抗体構造予測における機械学習」というタイトルでご講演をいただきました。白井先生は、抗体の構造予測、設計について 1990 年代から取り組まれているこの分野の第一人者であり、抗体設計の最近の動向を話された後、配列情報等を用いた機械学習によって構造の予測、分類が可能であることを示しました。抗体設計は、低分子以外の生物製剤のモダリティが主流になりつつある近年、大変興味深いトピックでした。

2 番目のご講演は、医薬基盤・健康・栄養研究所の伊藤眞里先生からいただきました。タイトルは「AI を用いる創薬研究テーマ探索：臨床情報収集と知識処理の自動化への挑戦」となっており、医薬基盤・健康・栄養研究所における創薬・臨床関係の情報のデータベース化とそれを用いたテーマ探索への応用について話されました。AI コンソーシアムである LINC でも WG 代表としてリーダーシップを発揮しており、その成果についても触れられました。

最後に、筑波大学の尾崎遼先生から、「NGS データ解析のワークフロー記述と研究自動化への展望」というタイトルで、次世代シーケンサーから得られるデータの解析における自動化について、現場の研究者が直面する問題点と解決法を詳しく紹介してくれました。

会場は、午前中に引き続き、200 人近くの聴取者が参加する大盛況となり、質疑応答も活発に行われました。

(座長 / 報告：本間 光貴 (理化学研究所))



白井宏樹先生



伊藤眞里先生



尾崎遼先生

招待講演「創薬研究の自動化に向けた未踏領域への挑戦」

29日(木) 10:00-11:30 CH1

座長：石原 司（産業技術総合研究所）

(1) 布施 新一郎（名古屋大学）

「マイクロフロー合成と自動合成が導く創薬の革新」

(2) 小野 寛太（高エネルギー加速器研究機構）

「量子ビーム計測と解析の最適化と自動化」

(3) 海津 一成（理化学研究所）

「細胞モデリングを自動化する」

(4) 山田 悠介（高エネルギー加速器研究機構）

「KEK 構造生物学研究センターにおける蛋白質 X 線結晶構造解析実験の自動化」

大会3日目の10月29日(木) 10:00-11:30に、「創薬研究の自動化に向けた未踏領域への挑戦」と題して、招待講演セッションを開催しました。本セッションでは、創薬研究の自動化に向けて確立が不可欠とも言える化学実験の自動化、仮説生成や実験条件設定の自動化への挑戦、更に、複合体結晶構造解析の先駆的な統合自動化に関し、気鋭の四人の先生の方にご登壇いただきました。

まず、名古屋大学の布施新一郎先生から、「マイクロフロー合成と自動合成が導く創薬の革新」と題するご講演をいただきました。布施先生ご自身が過去に関わられた自動合成装置の開発ならびに運用の御経験、汎用的ながら実現が困難な場合もあるアミド化反応へのフロー合成の適用、そして化学実験の自動化に向けた世界的現状をご紹介いただきました。

次いで、高エネルギー加速器研究機構の小野寛太先生より、「量子ビーム計測と解析の最適化と自動化」と題し、ご講演をいただきました。創薬研究においても、実験結果を収集しデータベース化することが日常的に行われております中、得られた結果から有用な情報や知識を導くことが重要と言えます。小野先生の御研究で実施された、ガウス過程を用いた適応型実験デザイン等の理念は、創薬研究にも適用できる可能性を感じました。

次に、理化学研究所の海津一成先生より、「細胞モデリングを自動化する」と題してご講演をいただきました。大量データに基づく統計モデルを構築するデータ駆動型モデリングに対し、既存知識と実験データを組み合わせるモデリングの過程そのものを自動化するご研究の紹介であり、特に、シミュレーション技術と統計的モデリングを組み合わせる理念は、入力事象から内在原理のモデリングを自動化しうるため、創薬研究における自動化の広範な場面で適用可能と思われました。

最後に、高エネルギー加速器研究機構の山田悠介先生より、「KEK 構造生物学研究センターにおける蛋白質 X 線結晶構造解析実験の自動化」と題して、ご講演をいただきました。現代創薬研究に必須となった結晶構造解析の自動化に向け、結晶化スクリーニング、回析データ収集、解析パイプラインの要素工程の自動化、それらの接続による統合的な全自動化への先駆的な取り組みをご紹介いただきました。

創薬研究に自動化を取り入れる方向を検討する者にとり、示唆に富んだ貴重な御講演をいただきましたことに、感謝申し上げます。

(座長 / 報告：石原 司（産業技術総合研究所）)



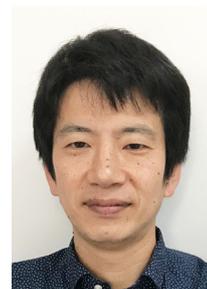
布施新一郎先生



小野寛太先生



海津一成先生



山田悠介先生

シンポジウム

「宇宙育ちの高品質タンパク質結晶から得られた成果」

国立研究開発法人 宇宙航空研究開発機構 (JAXA)

◆ 10月27日 (火) 14:45-16:15 CH2

◆ モデレーター：吉崎 泉、山田 貢 (宇宙航空研究開発機構)

◆ プログラム

1. 「細菌 DPP7 の X 線構造を利用した抗菌ジペプチドの開発」
日高 興士 (神戸学院大学)
2. 「人工酸素運搬体 (赤血球代替物) の開発」
小松 晃之 (中央大学)
3. 「ポスト抗体医薬：分子標的 HLH ペプチドを基盤とした新しい創薬モダリティーの開発」
藤井 郁雄 (大阪府立大学)

JAXA では国際宇宙ステーション (ISS) 「きぼう」日本実験棟を利用した「高品質タンパク質結晶生成実験」を 10 年以上にわたって実施しています。このシンポジウムでは、宇宙実験にご参加いただいている 3 名の先生方に最新の研究をご紹介いただき、宇宙実験がご研究にどのように役立てられたかについてもお話しいただきました。

神戸学院大学の日高 興士先生は、「細菌 DPP7 の X 線構造を利用した抗菌ジペプチドの開発」というタイトルでお話しされました。細菌のジペプチジルペプチダーゼ (DPP) は、近年、JAXA の PCG 実験を通じて立体構造が解明され、抗菌薬開発の新たな標的として注目されています。X 線結晶構造解析で観察されたジペプチドと水分子を基に誘導体を合成して構造最適化したところ、歯周病菌や多剤耐性菌に対して抗菌活性を示す化合物を同定できたこと、今後も新しい抗菌薬の開発を進めていくことを紹介されました。Q&A では、どのような戦略で最適化を行ったのかなどの質問をいただきました。

続いて、中央大学の小松 晃之先生が「人工酸素運搬体 (赤血球代替物) の開発」というタイトルでお話しされました。少子高齢化による献血者層人口の減少、大規模災害時の危機管理という観点から、「血液型がなく、長期保存可能な人工血液」の開発に大きな注目が集まっています。小松先生のグループでは、ヘモグロビンをを用いた人工酸素運搬体 (赤血球代替物) を合成し、その安全性と有効性を明らかにしました。原料タンパク質の構造を調べるために宇宙実験を利用されました。実用化に近づいていることから、保存期間や繰り返し投与時の薬物動態についての質問もありました。

最後に、大阪府立大学の藤井 郁雄先生が「ポスト抗体医薬：分子標的 HLH ペプチドを基盤とした新しい創薬モダリティーの開発」というタイトルでご講演されました。抗体様物質として、強固な立体構造 (ヘリックス・ループ・ヘリックス) をもつペプチド・ライブラリーを開発され、これを疾患関連タンパク質に対してスクリーニングしたところ、強い結合活性と高い選択性をもつ分子標的 HLH ペプチド (分子量約 4,000) を獲得したとの内容でした。ターゲット分子との結合を調べるために宇宙実験を利用されました。HLH ペプチドは、血清中においても安定であり (酵素分解抵抗性)、非抗原性であること、細胞膜透過性を持たせることが可能であることから、中分子医薬の新しい創薬モダリティーとして大いに期待できると感じました。

初めてのオンライン学会で、うまくいくか心配しましたが、60 人以上のご参加をいただき、Q&A 機能を使った質疑などもスムーズに行うことができ、大変有意義なシンポジウムになりました。

(モデレーター / 報告：吉崎 泉、山田 貢 (宇宙航空研究開発機構))

シンポジウム

「COVID-19 感染症治療薬創製のための AMED-BINDS の取り組み」

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED)

◆ 10月27日 (火) 14:45-16:15 CH3

◆ モデレーター：善光 龍哉 (国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED))

◆ プログラム

1. 「COVID-19 対策の創薬開発へ向けた北大創薬科学研究教育センターの取り組み」
前仲 勝実 (北海道大学)
2. 「相互作用の熱力学的解析と COVID-19」
津本 浩平 (東京大学医科学研究所)
3. 「ドラッグリポジショニングを活用した COVID-19 治療薬のインシリコ創薬支援」
広川 貴次 (産業技術総合研究所)
4. 「新型コロナウイルス感染実験からの増殖阻害薬の同定」
渡士 幸一 (国立感染症研究所)

2019 年 12 月に中国武漢において世界で最初に見出された新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は、瞬く間に世界中に広がり猛威を振るってきた。日本国内においては、一時収束に向かっていたが、7 月からはまた感染が拡大する方向になっている。

このような状況の中、AMED 所管の創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 (BINDS) では、COVID-19 の治療薬探索に積極的に取り組んできている。

本シンポジウムでは、ご登壇の先生方に COVID-19 の治療薬探索に向けたご研究の成果を発表していただいた。

北海道大学前仲先生には、これまでに整備してきた既存薬およびオリジナル化合物ライブラリーを活用して、日本国内の承認薬を網羅した化合物ライブラリーを迅速に国立感染症研究所に供与したこと、また抗ウイルス薬開発で従前から共同研究を実施していた北大人獣共通感染症リサーチセンターとの連携により SARS-CoV-2 を用いたウイルス感染実験などへの取り組みについてご講演いただいた。

東京大学津本先生には、COVID-19 に関連した標的分子に対して、主にドラッグリポジショニングの観点から選択された化合物群との熱力学的解析について得られている結果を紹介していただいた。ウイルスタンパク質と低分子化合物の相互作用について、熱力学的に解析することが医薬品候補探索研究において重要であることが示された。

産業技術総合研究所広川先生には、本年 2 月から国立感染症研究所等と協力して、約 8,000 種の既存承認薬に対し、ウイルス由来のメインプロテアーゼの立体構造に基づいたドッキングスコアと相互作用フィンガープリント法によるインシリコスクリーニングを実施したこと、その結果、新型コロナウイルス治療薬の候補の 1 つとして抗エイズウイルス (HIV) 薬ネルフィナビルを同定したことなどを中心にご講演いただいた。既存薬ライブラリーのインシリコスクリーニングが迅速な医薬品候補探索に威力を発揮することが示された。

国立感染症研究所渡士先生には、産業技術総合研究所広川先生をはじめとする AMED BINDS の先生方との共同研究において、*in silico*, *in vitro* データにウイルス学的解析を加えて化合物の作用機序を解析し、多剤併用の組み合わせを最適化してきたこと、ウイルス学だけでなく、生化学、薬学、情報科学、数学、臨床医学など多分野にわたる共同研究の枠組みで、どのように抗 SARS-CoV-2 治療薬候補同定を効率化し、即時対応に活かしてきたかを紹介していただいた。

(モデレーター / 報告：善光 龍哉 (国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED)))

シンポジウム

「AMED/BINDS インシリコユニットにおける創薬支援研究」

◆ 10月27日(火) 16:30-18:00 CH3

◆ モデレーター：広川 貴次 (産業技術総合研究所)

◆ プログラム

1. 「コロナ禍にめげず天然物データベース (KNApSAck) の充実を図りアンチコロナ活性を目指す」

金谷 重彦 (奈良先端科学技術大学院大学)

2. 「液滴を形成する天然変性タンパク質」

太田 元規 (名古屋大学)

3. "High-throughput structural modeling of immune receptors"

Daron M Standley (大阪大学)

4. 「機械学習による疾患 - タンパク質 - ドラッグネットワークの解析」

白井 剛 (長浜バイオ大学)

本セッションでは、AMED「創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 (BINDS)」インシリコユニットの支援・高度化研究の成果を共有することで、多くの研究者に本事業を知っていただき、インシリコ技術の活用の機会を見つけていただくことを目的として4名の課題代表の先生のご講演を企画いたしました。

金谷先生のご講演では、コロナ禍におけるKNApSAckデータベースの構築状況や、応用研究について紹介いただきました。アルカロイド代謝経路 CobWeb への取り組みについて Morphine を例に活用事例を紹介し、GCNN を用いた出発分子から代謝物の予測について、97.5%の精度での予測や、多くのアルカロイドはチロシンが重要な出発分子であることが同定されました。現在は、KNApSAck と GCNN を用いたアンチウイルス薬のインシリコスクリーニングにも活用されているようです。

太田先生のご講演では、天然変性タンパク質について、近年、細胞分子生物学のトピックである液滴相分離において主要な役割を果たしていることについて紹介いただきました。SwissProt の局在情報を基に、液滴関連タンパク質収集をし、膜タンパク質の膜貫通領域以外の領域と比較解析の結果を報告されました。その結果、液滴関連タンパク質では、IDR や LCR が多いことがわかりました。またアミノ酸組成としては、Arg や Try はあまり差がなく、荷電アミノ酸が多く、それらの荷電アミノ酸はクラスターを作っている傾向を見出しました。

Standley 先生のご講演では、抗体分子を対象に開発を進めているソフトウェア技術について考え方とこれらを用いた応用研究について紹介いただきました。Modeling では、高精度多重配列アラインメント MAFFT 法の解析結果に基づく Repertoire Builder 法を開発し、高速で高精度予測を達成しました。Clustering では、AI 技術を用いた InteClone を開発しており、抗 HIV 抗体などベンチマーク結果や COVID-19 への取り組みを紹介しました。Docking では、Adapt 法を紹介し、Paratope、Epitope のベンチマーク結果から精度の高さを証明しました。

白井先生のご講演では、近年の分子標的薬の障壁について指摘し、その問題を解決するシステムとして、疾患 - 医薬品を分子ネットワークで解析する DTX (Drug-Target eXcavator) の開発について紹介いただきました。DTX では、疾患・疾患関連タンパク質・ドラッグターゲットタンパク質・既存薬・医薬情報 (レセプト・副作用報告) がリンクされており、ドラッグ構造・ターゲット配列などを検索し最短パスリストのグラフで閲覧できるシステムになっています。ご講演では、システムにより、最短パスのパターンに分類や機械学習による予測の取り組みについて紹介いただきました。

(モデレーター / 報告：広川 貴次 (産業技術総合研究所))

シンポジウム

「経済産業省研究開発事業 毒性関連ビッグデータを用いた人工知能による

次世代型安全性予測手法開発プロジェクト (AI-SHIPS プロジェクト)」

◆ 10月28日(水) 14:45-16:15 CH3

◆ モデレーター：植沢 芳広 (明治薬科大学)

◆ プログラム

1. 「プロジェクトリーダー挨拶」 船津 公人 (東京大学)
2. 「AI-SHIPS プロジェクトにおける毒性発現機序を考慮したラット反復投与毒性予測システム」
吉成 浩一 (静岡県立大学)、北島 正人 ((株) 富士通九州システムズ)
3. 「AI-SHIPS における生理学的薬物動態 (PBPK) モデルを用いた一般化学物質の臓器内濃度予測手法開発の現状」
山崎 浩史 (昭和薬科大学)
4. 「計算科学的手法を用いる毒性予測手法開発の現状と課題」
庄野 文章 (東京大学)
5. 「OECD におけるコンピューターモデルの行政的な受け入れ」
小島 肇 (国立医薬品食品衛生研究所)

2017年からスタートした経済産業省研究開発事業である毒性関連ビッグデータを用いた人工知能による次世代型安全性予測手法開発プロジェクト：AI-SHIPS プロジェクトは本年度で4年目となりました。本セッションは、プロジェクトにおいて構築しつつある毒性予測システムを概説させていただくとともに国内外の計算科学的手法による毒性予測手法の現状や課題についてご紹介する目的で開催させていただきました。

第1席では、プロジェクトリーダーの船津公人先生(東京大学)からご挨拶とともにAI-SHIPSプロジェクトで取り組んでいる毒性予測システムを概説して頂きました。

第2席の吉成浩一先生(静岡県立大学)には、予測システムに搭載する予定の様々な機能面を解説していただきました。本システムは分子記述子と各種インビトロ試験の結果を説明変数としたラット反復投与毒性の予測モデルを搭載します。肝毒性、腎毒性等を予測対象とするソフトウェアを提供予定であることを紹介して下さいました。

第3席では山崎浩史先生(昭和薬科大学)に、生理学的薬物動態(PBPK)モデルを用いた一般化学物質の臓器内濃度予測手法開発の現状についてお話しいただきました。山崎先生は血中濃度推移を再現するため吸収、分布、代謝等に対する薬物動態パラメータ予測モデルを構築・評価されています。今回は、予測された薬物動態パラメータを用いて、肝・腎中物質濃度推移を推定可能なPBPKモデル手法の開発の現状を報告して下さいました。

第4席の庄野文章先生(東京大学)は計算科学的手法を用いる毒性予測手法開発の現状と課題について解説していただきました。優れた計算科学的予測手法が開発されている急性毒性等がある一方で、慢性毒性・反復投与毒性は予測が困難な課題として残されています。本講演では、国内外の計算科学的手法開発の現状を紹介し、様々な課題について議論して下さいました。

第5席では小島肇先生(国立医薬品食品衛生研究所)からOECDにおけるコンピューターモデルの行政的な受け入れの可能性についてのお話を頂きました。小島先生には、OECDがGLPと化学品安全性データの相互受理(MAD)に準じたin silicoの開発と利用を促すためのGood Computational Method Practice(GCMP)に関するガイダンスの作成に関して詳細に解説して下さいました。

今回は本プロジェクトとして初めてのオンラインによるシンポジウムとなりましたが、100名を超える多くの方々に聴講していただけたことを嬉しく思っております。また、多くのご質問を頂戴できたことで、まるで会場にいるかのような盛り上がりを感じることができました。時間の関係でお答えできなかった方には誠に申し訳ございませんでした。このような盛会になりましたことをご参加いただいた方々、関係者の皆様方に深く感謝致します。

(モデレーター / 報告：植沢 芳広 (明治薬科大学))

シンポジウム

「高機能細胞デバイスを用いた生体模倣モデルの開発 – 薬物動態を指向した活用法を考える –」

◆ 10月28日(水) 16:30-18:00 CH3

◆モデレーター：樋坂 章博(千葉大学)、石田 誠一(崇城大学/NIHS)

◆プログラム

1. 「多臓器型 Microphysiological system を用いた薬剤相互作用の検討」
木村 啓志(東海大学)
2. 「腸肝連結型 MPS を用いた薬物代謝と臓器間相互作用の解析」
荒川 大(金沢大学)
3. 「生体模倣システム(MPS)を用いた生理学的薬物速度論(PBPK)による生体予測の戦略」
樋坂 章博(千葉大学)

試験期間の短縮や動物実験の代替の流れから、ヒト化 in vitro 試験系の開発が盛んになっている。Microphysiological Systems(MPS、生体模倣システム)という呼称も浸透しつつある。Organs-on-a-chip は、スライドガラスからマルチウェルプレートのサイズの培養器に配置された複数の培養コンパートメントに様々な臓器由来細胞を培養し、培地を循環させることで生体環境を in vitro で再現しようとする新規の培養技術である。特に、動物試験を主としてきた医薬品/化粧品開発における次世代の評価系として、製薬企業をはじめとして、世界のライフサイエンス業界がその研究の動向に注目している。昨年度は、より生体に近い in vitro 試験系としての MPS の開発の動向を報告したが、本年度は MPS の実用化を目指した薬物の体内動態予測への応用の可能性について、最先端の研究成果をご報告いただいた。

東海大学工学部 木村啓志 准教授からは、多くの試行錯誤を経て開発された多臓器の細胞を微小環境で継続的に灌流可能なシステムの概要と、それにより評価された薬物相互作用の検討についてご紹介いただいた。

金沢大学医薬保健研究域薬学系の荒川先生からは、特に腸管と肝臓のモデル培養細胞が連結されたシステムにより、両方で代謝され、活性化、除去される薬物について、in vivo の観察に対応する解析の報告があった。

また千葉大学薬学研究院の樋坂からは、MPS で用いられる多機能細胞を用いた定量的な評価について、in vivo の情報も活かしながら解析する方法を提案した。

コロナ感染下でのオンライン開催ではあったが、発表後に活発なディスカッションがあり、実際の実験技術の確認や、予測の精度を保つための今後の課題について質疑された。

(モデレーター / 報告：樋坂 章博(千葉大学))

シンポジウム

「分子動力学計算ソフトウェア GENESIS の創薬に役立つ機能の紹介」

理化学研究所

◆ 10月29日(木) 10:00-11:30 CH2

◆ モデレーター: 李 秀栄 (医薬基盤・健康・栄養研究所)

◆ プログラム

1. 「タンパク質ーリガンド結合の自由エネルギー計算法の開発と応用」

尾嶋 拓 (理化学研究所)

2. 「高速クライオ電顕フィッティング法の開発と応用」

森 貴治 (理化学研究所)

計算機を使った分子シミュレーションは、医薬品開発を効率化し新規創薬ターゲットの創出を加速する技術として期待されます。新型コロナウイルスが世界中で猛威を振るう中、治療薬やワクチン開発に向けた取り組みにおいても、分子シミュレーションを取り込んだインシリコ創薬の躍進が際立ち、高精度分子情報の活用が急速に進んでいます。本シンポジウムでは、理化学研究所杉田チームが開発が進められている国産分子動力学計算ソフトウェア「GENESIS」を国内の企業やアカデミアの研究者に広く知っていただく目的で、開発者による創薬に役立つ新機能の紹介を企画しました。

尾嶋拓先生のご講演では、タンパク質ーリガンド結合の自由エネルギー計算法と応用例をご紹介いただきました。レプリカ交換法を中心に、拡張アンサンブル法を用いた様々な自由エネルギー計算により、リガンドの結合ポーズや複数経路を高い信頼性で予測できることが示された他、GaREUS法など効率化を進めた新手法も紹介されました。さらに、米国リーハイ大学との共同研究成果として、CHARMM-GUIを用いて自由エネルギー摂動計算に必要な複雑な入力ファイルを自動生成する機能も、実演を交えてご紹介いただきました。

次いで、クライオ電顕で求めたタンパク質の立体像を分子シミュレーションにより精密化するフレキシブルフィッティング法について、森貴治先生がご講演されました。GENESISのクライオ電顕フレキシブル・フィッティングに用いられている独自の高速並列計算アルゴリズムをご紹介いただいた後、実演を通して、リボソームなど巨大な生体分子系でも効率良く精密なモデリングが可能であることが示されました。また、粗視化モデルやGBSAモデルなどを利用したフレキシブル・フィッティングの最近の展開も紹介されました。

オンライン会議用に作成いただいた実演動画は近日中に公開する予定です。シンポジウム冒頭でネットワークが遮断するハプニングがありましたが、想定を超え80名以上にご聴講いただき大盛況なシンポジウムとなりました。

(モデレーター / 報告: 李 秀栄 (医薬基盤・健康・栄養研究所))

フォーカストセッション

FS-01 先端的計測技術

10月27日(火) 14:45-16:15、16:30-18:00 CH4

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、気鋭の研究者に御発表いただいた。前半は高感度・高精度な生体計測に関して2名の若手研究者に、後半は新規の薬物動態・安全性評価系として生体計測連携が期待される培養技術・細胞制御技術に関して4名の若手研究者・企業人に御発表いただいた。

開催趣旨説明が多田隈によりなされたあと、松本雅記先生(新潟大)より、「ペプチド先導型プロテオミクス：精密で信頼性の高いタンパク質定量技術」と題して、御発表いただいた。細胞内のタンパク質の存在量は、質量分析計を用いたプロテオーム解析技術によって一度に数千に及ぶタンパク質を同定する事が可能である。しかし、タンパク質量は、各々のタンパク質によって違い、5-6桁の幅で分布しているが、その絶対量の定量には難があった。そこで、あらかじめ既知の内部標準を用いる事で、20%の誤差で定量が可能とのことである。また、現状では、1測定あたり100-300タンパク質の計測が可能であるが、Data-Independent Acquisition (DIA) 技術と組み合わせることで、数千タンパク質の並列定量が可能との事である。

ついで、和泉自泰先生(九大)より、プロテオームやメタボロームの1細胞解析を目指したご発表をいただいた。ナノ液体クロマトグラフィータンデム質量分析(nano liquid chromatography tandem mass spectrometry, nano-LC/MS/MS)を基盤に1attomoleの検出感度を目標に、カラムの小型化、細胞自動ピッキングシステム構築などを行い、一般的な動物1細胞から18種の豊富な代謝物の検出および300種程度のタンパク質(各種タンパク質特異的なペプチド)の検出に成功し、個々の細胞の代謝の不均一性を示したとの事である。

培養技術・細胞制御技術に関連した後半であるが、3番目は、高山祐三先生(産総研)より、自律神経を備えたヒト培養組織の構築とその応用に関して御発表いただいた。従来、iPSからの自律神経誘導は非常に低効率であったが、分化誘導アプローチを検討し、wntシグナルを初めの1週間刺激し、その後は抑制する事で、50%程度まで向上できたとの事である。心筋細胞と共培養する事で、シナプス形成も確認し、ニコチン刺激、あるいは、光受容体を発現させての光刺激に応答し、拍動が増加したとの事である。

4番目は、高橋賢先生(岡山大)より、御発表いただいた。虚血再灌流障害は心臓で心筋梗塞を引き起こし、また一方、脳では脳卒中を引き起こす。iPS細胞から心筋への分化誘導し、また、培養条件を工夫する事で、虚血による心筋ダメージの誘発を比較的容易にin vitroで実現したとの事である。

5番目の高山和雄先生(京大)からは、気管支オルガノイドの構築と、COVID-19研究への応用に関して御講演をいただいた。培養条件を最適化する事で、感染に重要とされるAngiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)は、外側の細胞に、スパイクタンパクのプライミングに必須なセリンプロテアーゼであるtransmembrane serine proteinase 2 (TMPRSS2)は、オルガノイド全体に発現している事が確認され、モデル系として機能する事が確認されたとの事である。患者由来のウイルスを用いた感染実験や、治療で用いられている薬の評価に成功したとの事で、今後の治療法評価に貢献したいとの事である。

6 番目の江尻洋子様 (Mimetas Japan) からは、操作性・スループット性を持ち合わせた実用レベルの製品に関する御紹介があった。384 プレートをベースにした、小型でシンプルな構成により、ハイスループットとイメージングの両立を実現したとの事である。また、様々なバリエーションが展開されているとの事である。

最後に藤田聡史先生 (産総研・阪大) よりまとめの御挨拶があった。

各分野で活躍されている研究者が集い、全体的に非常に活発な議論であった。今後、先端的な計測が培養技術と組み合わせ、バイオインフォマティクスの基盤的なデータとなる事を期待したい。最後に御講演いただいた先生方、御参加いただいた皆様、CBI 学会 2020 年大会関係者ならびに、CBI 学会事務局の皆様にご場をお借りし、厚く御礼を申し上げます。特に、本年度は、COVID-19 の影響で、初の試みであるオンラインの開催となり、CBI 学会事務局の皆様には大変お世話になりました。今後のデジタル化の進展において、CBI 学会に関係する皆様のますます御活躍を祈念致します。(参加 約 45 名)

(モデレーター：石田 誠一 (崇城大学 / 国立医薬品食品衛生研究所)、多田 隈 尚史 (上海科技大)、
藤田 聡史 (産業技術総合研究所 / 阪大・産研))

FS-02 生命の起源：化学反応と情報

10月27日(火) 14:45-16:15 CH5

今年で 3 回目となるフォーカストセッション「生命の起源」であるが、今回は比較的単純な生命材料分子が約 40 億年前の地球上でどのように生成されたかというテーマに焦点を絞って、お二人の講師に講演を依頼した。

まず実験サイドから、東北大学の古川善博先生に「隕石と生命分子の起源」というタイトルで、原始地球に多量に飛来していたと考えられる、鉄を含む小惑星や隕石の衝突によって引き起こされる、衝突誘起反応の模擬実験に基づく研究成果をご紹介いただいた。衝突反応の模擬実験によって、二酸化炭素と窒素を材料としてタンパク質を構成するアミノ酸が生成することや、さらにアンモニアが窒素源となる場合、核酸の材料である核酸塩基が生成することが明らかになり、鉄を含む小惑星や隕石の衝突は生命材料分子の起源となりうる事が示されつつある。

次に、熊本大学の島村孝平先生に「計算機シミュレーションを用いた生命起源研究」というタイトルで、対応するシミュレーションにより得られた知見をご紹介いただいた。原子レベルのミクロな視点から化学反応過程を計算機の中でシミュレートできる第一原理分子動力学法により、鉄隕石の海面衝突仮説 (衝撃波誘起の局所高温高圧環境による反応の加速) で論じられた窒素ならびに水を反応物としたアンモニア生成機構の解明や、二酸化炭素の還元物質の生成、深海熱水噴出孔環境とそこで起こる化学反応のモデル化などが試みられている。

講演後の議論では、いくつかの提案されている機構 (海底熱水噴出孔、地球外隕石による生命分子の飛来、隕石衝突のエネルギーを用いた地球内生成など) のうち、観測データ等と照らし合わせて定量的にどれがもっとももらしいか等に関して意見交換がなされた。深海熱水噴出孔は生命誕生の有力なモデルではあるが、ポリペプチドや RNA が主として脱水重合反応を通じて生成される点とどのように折り合いをつけるかという問題がある。また、アンモニアやメタンなどの単純な分子からより複雑な生命関連分子に至る過程で、原材料の生成とポリマー重合反応を総合したシナリオが必要であり、「濃縮する場」がどこであったのかという問題も残っている。参加者は約 25 名であった。

(モデレーター：田中 成典 (神戸大学))

FS-03 動きを見つめる中性子 - 活性サイトの水素からドメイン相関・解離会合まで -

10月28日(水) 14:45-16:15 CH4

散乱・回折の実験のためのプローブとしてはX線が良く知られているが、本セッションではもう一つのプローブである「中性子」に焦点をあて、「どのような特徴があるのか」「その特徴を用いて何がわかるのか」を、回折・散乱・計算機解析の三つの分野で最先端の研究をされている先生に最近の成果を紹介していただいた。

最初に、中性子結晶構造解析を用いた酵素活性サイトの水素の研究について、熊本大学の中村照也先生にご講演頂きました。DNA 損傷を回避する酸化ヌクレオチド加水分解酵素を研究対象とし、高分解能X線と中性子を相補的に用いた解析によって、基質に応じて活性サイトのプロトン化状態を変えることで幅広い基質特異性を発揮していることを明らかにされました。本酵素は新規抗がん剤の標的タンパク質としても注目されているため、今回得られた水素原子を含む構造情報は阻害剤設計にも応用されることが期待されます。

次に中性子を用いた溶液散乱法の新たな展開について京都大学の井上倫太郎先生にご紹介いただきました。井上先生のご研究では中性子散乱における軽水素と重水素の散乱能の違いを利用して、100% 重水溶液中で 75% 程度重水素化したタンパク質の散乱が消えることを利用しています。この手法は逆転コントラスト同調法と呼ばれ、これまではタンパク質複合体における特定ドメインの配置決定に使われておりましたが、井上先生は高濃度系に応用し、いわゆる「混雑系」の中でも特定タンパク質の構造・ダイナミクスを観測する手法に発展させており、今後が期待されます。

最後は、計算機科学を用いた最新解析手法とその成果を量子科学技術研究開発機構の河野秀俊先生にご講演頂きました。まずは、転写初期に表れる特徴的な構造である Overlapping deNucleosome の溶液構造解析の例をご紹介いただきました。計算機モデリングで発生させた構造候補からX線小角散乱のみならずコントラスト変調中性子小角散乱を用いることで構造を絞り込んでいく解析技術は素晴らしく、最終結果がクライオ電顕像とほぼ一致している点も納得できるものでした。更に、時計タンパク質の振動過程で現れる巨大複合体の構造解析を計算機・X線小角散乱・中性子小角散乱を駆使して解明した例も紹介していただきました。特に、クライオ電顕では決定できなかった「揺らいでいるサイト」の構造様態までも明らかにしている点が興味深い点です。

従来とは異なる形式での開催でしたので、何人のご聴講いただける不安でしたが、多くの方が聴講して頂きました。少しでも中性子の魅力を感じてご自分の研究へのご利用を検討して頂けると幸いです。(参加 約 40 名)

(モデレーター：杉山 正明 (京都大学)、玉田 太郎 (量子科学技術研究開発機構))

FS-04 オミックスの原理研究会

10月28日(水) 16:30~18:00 CH4

今回のフォーカストセッションは「オミックスの原理研究会」のキックオフになります。DNA からタンパク質が合成される仕組み(原理)が確立してから半世紀になりますが、その帰結として、オミックスのビッグデータが集積されています。歴史的には、ビッグデータによる科学の原理の発見が物理学や化学が見られています。私たちは、生物学でも最近のオミックスのビッグデータによって、新しい生物に関する原理が明らかになるだろうと考えています。生物は、生態系、個体、細胞、分子、創薬など、多くの階層からなっています。そして、それぞれの階層における原理が見出されると期待しています。そこで、今回は研究会の立ち上げに関わった3人が、それぞれ研究を行なっている階層に関する講演を行いました。参加者は70名で、常に60名以上の参加があり、熱気のある会だったと思います。

1. 設計図としての生物ゲノム配列の隠された構造(美宅成樹)

ゲノム配列には、生物体に含まれる全てのタンパク質の調和の情報が含まれています。その研究のきっかけは、20年前以上にSOSUIを開発から始めました。それを用いた大量のゲノム配列の解析から、膜タンパク質の割合一定という結果が得られ、さらに配列のシミュレーションにより、全ゲノム内のタンパク質のフォールド分布が一定になっていることなどが議論されました。その原因にも触れ、ゲノムの隠された構造(生物全体の調和の原理)の解明に向けた研究が紹介されました。

2. 創薬研究から考えるゲノム情報(広川貴次)

創薬標的遺伝子をキーワードに、肺腺癌を標的としたPPI阻害薬探索の経験を通じて創薬標的遺伝子を新たな発見に、バイオインフォマティクスやインシリコ創薬技術が貢献した事例を紹介しました。最新のヒトゲノムのドラッグビリティ解析では、潜在的な創薬標的遺伝子は、実は55%も想定されております。今後は、ペプチドや抗体などの創薬モダリティの多様化や、AIや膨大な化合物データベースの活用により新たな創薬標的タンパク質が同定される可能性を議論しました。

3. ヒト集団のデータから見るオミックスの原理の理解に向けて(荻島創一)

ヒト集団のデータとして、次世代シーケンス技術の進展に伴い、大規模なゲノムデータが蓄積しています。このデータを用いて、ゲノムワイド関連解析(genome-wide association study: GWAS)により、疾患発症に関連する遺伝要因の同定が進んできました。今後、多因子疾患について、その疾患発症のメカニズムを理解するために、同定された遺伝要因と環境要因の相互作用の解明が必要です。ヒト集団について、取り巻くエコシステムの環境曝露のデータの蓄積と、蓄積した大規模データのAIを用いた解析による疾患発症に係るオミックスの原理の理解に向けての課題について紹介されました。

(モデレーター: 美宅 成樹(名古屋大学名誉教授)、広川 貴次(産総研創薬プロファイリング研究センター)、
荻島 創一(東北大学未来型医療創成センター/東北メディカル・メガバンク機構))

チュートリアル

第 2 2 回 FMO 研究会

「FMO データベースの紹介と解析チュートリアル」

◆日時：10月29日（木）10:00-11:30 CH5

◆モデレーター（座長）：福澤 薫（星薬科大学）、渡邊 千鶴（理化学研究所）、本間 光貴（理化学研究所）

フラグメント分子軌道（FMO）法によるタンパク質の量子化学計算結果を収載した FMO データベース（FMO DB ; <https://drugdesign.riken.jp/FMO DB/>）は、2019 年 2 月の一般公開以来データ数を増やし、2020 年 11 月 16 日時点で 12,847 構造を公開している。最近では新型コロナウイルス感染症（COVID-19）特集ページを開設するなどの取り組みが広がっている。本チュートリアルセッションでは、FMO DB の概要を紹介するとともに、実際に FMO DB に登録されているデータを用いて、創薬研究に用いるための解析方法について紹介した。

～プログラム～

<講演>

1. 10:00-10:05 「はじめに」
2. 10:05-10:35 「FMO DB の開発および相互作用データ解析」
3. 10:35-10:40 「COVID-19 特集の紹介」

<チュートリアル>

4. 10:40-11:00 「FMO DB データを用いた COVID-19 関連タンパク質の相互作用解析」
5. 11:00-11:20 「FMO DB データ対象とした相互作用クラスタリング解析」

第一部では、講演形式で 4 名の講師からの説明を行った。まず星薬科大学の福澤薫より FMO 法の導入と開催趣旨を説明した後、理化学研究所の高谷大輔博士、神坂紀久子博士より FMO DB のための自動計算やデータ登録の流れ、FMO DB の web インターフェイスを用いた検索方法や検索結果の詳細説明を行った。そして、同じく理化学研究所の本間光貴チームリーダーより、FMO DB の COVID-19 特集について、登録構造数や代表的な計算事例の紹介を行った。

第二部では、チュートリアル形式で 2 例題を実施した。1 つ目は星薬科大学の川嶋裕介氏より COVID-19 関連タンパク質であるメインプロテアーゼ（Mpro）について、FMO DB 登録構造を用いた阻害剤との相互作用解析法を解説した。参加者の皆様には予め解析ソフト BioStation Viewer をインストールしていただき、FMO DB からダウンロードしたデータを用いた Google Colaboratory 上での PIEDA グラフの書き方や BioStation Viewer も用いた可視化解析を実施した。2 つ目は、(株) テクノプロの関祐哉氏より、エストロゲン受容体とリガンドとの複合体 23 構造を用いたクラスタ解析について解説した。FMO DB より全 23 個のデータをダウンロードし、BioStation Viewer の VISCANA 機能を用いて化合物の相互作用パターンの類似性やターゲット選択性との関係についての解析例を示した。

なお、講演に用いた資料や専用解析ソフトウェア BioStation Viewer は、FMO 創薬コンソーシアムのホームページから公開している (<https://fmodd.jp/biostationviewer-dl/>)。

今回は初の Zoom チュートリアル開催で不安もありましたが、50 名の皆様にご参加いただき、アンケートにもご協力いただきました。今後のより有意義な Zoom 講習会に繋がりたいと考えております。参加者および関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

(モデレーター / 報告：福澤 薫 (星薬科大学))

口頭発表

<口頭発表 1> 臨床応用（その他） / レギュラトリサイエンス

10月29日（木）15:45-17:15 CH1

第一演題として奥沼真白博士が「イリノテカンによって誘発される下痢の Japanese Adverse Drug Event Report Database (JADER) を用いた発現プロファイル解析」を発表した。イリノテカンは大腸がんの化学療法に用いられているが、下痢を誘発する。JADER データベースでイリノテカンによる下痢の傾向を検討したところ、他の抗がん剤 5-FU と S-1 に比較して、イリノテカンが最も速く下痢を誘発していた。また、CPT-11 と S-1 との併用は下痢誘発までに最も時間がかかった。以上の知見はがん化学療法における毒性制御への貢献が期待できる。

第二演題として佐藤薫博士が「ミクログリアが誘発するサイトカイン / ケモカイン動態を再現する in vitro BBB モデルの開発」を発表した。脳血管は血液脳関門 (BBB) を有し薬物動態予測や病態診断を困難にしているため、BBB を再現した in vitro モデル開発が望まれている。現行モデルは脳血管内皮細胞、ペリサイト、アストロサイトの 3 種の細胞で構成された静置培養系であるが、ここに脳免疫系を担うミクログリアを補足することで脳炎症時のサイトカイン / ケモカイン動態をより正確に再現できることを明らかにした。このようなサイトカイン / ケモカイン放出にミクログリアと BBB 構成細胞との相互作用が重要であることも明らかとした。

第三演題として堀内新一郎博士が「ヒト iPS 細胞由来肝細胞の胆汁うっ滞毒性試験への適用に向けた培養プロトコルの確立」を発表した。現在、初代培養ヒト肝細胞や凍結ヒト肝細胞が新薬候補化合物の毒性試験に用いられているが胆管形成が難しい。しかし、ヒト iPS 細胞由来肝細胞を長期培養すると胆管が形成される。そこで、胆汁うっ滞毒性試験に適したプロトコルについて検討したところ、サンドイッチ長期培養により、胆管形成、胆汁酸排泄トランスポーターの発現が確認された。以上のプロトコルは胆汁うっ滞毒性試験への応用が期待される。

第四演題として黒田幸恵博士が「ヒト化肝臓をもつキメラマウスの肝細胞の毒性試験を目指した長期培養」を発表した。上記肝細胞の極性は HTT 培地と LTMM 培地をコラーゲンプレートに使用したときに観察された。そこで、培養条件の改良をさらに継続しているとのことであった。

いずれの演題においても、研究知見の創薬における位置づけについての質問が出た。

(モデレーター：石田 誠一 (崇城大学)、座長 / 報告：佐藤 薫 (国立医薬品食品衛生研究所))

<口頭発表 2、口頭発表 5> 創薬応用（その他）

10月29日（木）15:45-17:15、17:30-19:00 CH2

大会 3 日目の午後、「創薬応用（その他）」分野の口頭発表セッションを 2 セッションに渡り開催し、計 7 名の発表者にご登壇いただきました。本セッションは昨年の「創薬・医療 AI」に続く口頭発表セッションの分野であり、本年度はカテゴリを広げて「創薬応用(その他)」として開催しました。また、昨年は 120 名の参加者にお集まりいただきましたが、コロナ禍の影響により初のリモート開催となった本年はそれを超える 171 名の方にご参加いただき、本分野の注目度の高さを改めて実感しました。1 演題あたり質疑応答 (Zoom のチャット機能を利用) を含めて 20 分間という限られた発表時間の中、いずれのご講演にも多くのご質問が投稿され、それらすべてにはご回答しきれずに後ほど発表者にチャットよりご回答いただく講演もあるなど、議論は大いに盛り上がりました。

内容としては、前半セッションが「システム・ソフトウェア」に関係する報告が中心であり、独自手法により少数の遺伝子マーカーの探索から疾患と薬剤の関係を明らかにすることを可能とする Phenotypic Network Screening の報告がありました。続いて、モンテカルロ木探索 (MCTS) と再帰型ニューラルネットワーク (RNN) を活用し、log P などの分子特性も最適化しつつ新規分子を生成できる生成系 AI モデル (Deep Generative Model) の報告に加えて、インシリコ化合物スクリーニングソフトウェア chooseLD のスコアリング関数を改良による高精度化および高速化へ向けた取り組み状況の報告がありました。さらに、細胞染色処理を実施することなく細胞の蛍光観察画像を生成できる、敵対的生成ネットワーク (GAN) を活用した AI システムの報告がありました。以上の 4 演題の開発対象は多岐に渡り、幅広い領域を取り扱う CBI 学会の特徴がよく表れていたご発表でした。

後半セッションは「応用事例」に関係する報告が中心であり、アフィニティの強い抗体配列を探索するため Deep Generative Model を用いて NGS の大量データを入力とし新たな抗体配列デザインを行った報告がありました。人工知能の活用で外挿は難しい問題ですが、温度パラメータを不確実性の変数として表現し、入力データ空間から外れたより良い新規の抗体配列を探す試みがされました。別の演題では、公共発現変動データベース Connectivity Map、臨床副作用登録システム FARES、そして独自のレトロスペクティブ解析を組み合わせ、Palonosteron に腎毒性の予防作用があることを見いだされた研究、同様に Connectivity Map (LINCS) と FARES を組み合わせ Simvastatin の末梢神経障害予防作用を見だし動物試験で検証された研究の報告がありました。両演題共に基礎研究、臨床研究の公開されているビッグデータをうまく統合し新しい知見を探索する試みであり、そして自前の動物試験、臨床データ解析の結果で裏付けをされていました。3 演題をまとめて人工知能やビッグデータを単に用いただけではなく、新たな発見で創薬研究、臨床研究の推進につながるご発表でした。

次年度の大会でも本セッションを同様に開催することを予定しており、引き続き創薬応用の分野で活用できる人工知能 (AI) をはじめとする各種手法についての研究を発表し、議論および意見交換する場として、参加者の皆様には本セッションを有効活用していただければ幸いです。最後に、今年はコロナ禍の影響で初めてのリモート開催となり、例年とは異なるスタイルでの発表および聴講となりましたが、ご講演いただいた発表者の皆様、ご参加いただいた皆様にはこの場を借りて感謝申し上げます。また、リモート開催に向けて大会準備にご尽力いただいた CBI 学会 2020 年大会関係者並びに CBI 学会事務局の皆様にはこの場を借りて厚く御礼申し上げます。

(座長 / モデレーター / 報告: 本間 光貴 (理化学研究所)、関嶋 政和 (東京工業大学)、増田 友秀 (東レ (株))、藤田 直也 (大鵬薬品工業 (株))、加藤 幸一郎 (九州大学))

< 口頭発表 3、口頭発表 6 > 分子ロボティクス / 計算化学 (分子認識)

10月29日 (木) 15:45-17:15、17:30-19:00 CH3

大会3日目にCBI学会2020年大会の口頭発表セッションとして、「分子ロボティクス」分野および計算化学(分子認識)の合同セッションを開催しました。前者では、DNA コンピューティング、超分子シミュレーション、DNA オリガミンノ構造などをキーワードとして、分子レベルからのボトムアップによるロボティクスの実現に向けた様々な分野の研究を、後者では、では、体分子の認識を司る分子間相互作用とその理論的予測方法に関する研究をキーワードとしています。今回の年大会では合計7名の方に最新の成果について報告いただき、学生・若手研究者を中心としたフレッシュな面々による活発な議論が行われました。

最初の講演者はお茶の水女子大学の Nathanael Aubert-Kato さんで、「Automated exploration of CRN generating

DNA structures」というタイトルで、化学反応に基づいた DNA ナノ構造の形成に関する成果について発表いただきました。

つづいて、東京工業大学の Shuntaro Sato さんに「Optimization of the multi-step DNA computing reaction using oxDNA MD simulation」について、実験・シミュレーション双方からのアプローチの研究を発表いただきました。

また、東北大学の Yudai Yamashita さんには、「Analysis of wireframe DNA nanostructure based on coarse-grained molecular dynamics simulated on a web server with simple interface」というタイトルで、分子ロボットの“部品”構築における有用なツール開発に関する成果について発表いただきました。

前半最後の講演者は、東北大学の Taisei Mori さんで、「Simulation of Self-replication System with Virtual Spring Model」というタイトルで発表いただきました。自己複製するシステムを、新しいモデルで表現するという挑戦的かつ興味深い内容を紹介いただきました。

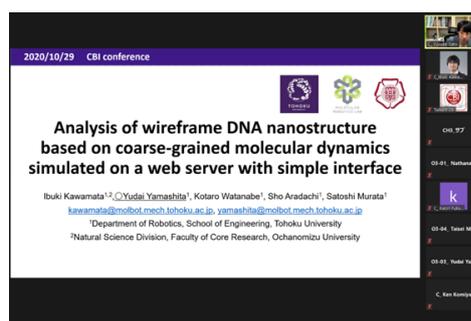
休憩を挟んだのち、東京大学の Nicolas Lobato-Dauzier さんより「Temperature-based inputs for molecular reservoir computers」というタイトルで発表いただきました。エコシステムを模した分子反応系のリザーバーコンピューティングへの活用に向けた取り組みを紹介いただきました。

分子ロボティクス分野最後の発表者は、お茶の水女子大学の Leo Cazenille さんで、「Exploring Self-Assembling Behaviors in a Swarm of Bio-micro-robots using Surrogate-Assisted MAP-Elites」というタイトルで発表いただきました。分子ロボットの集団運動制御のための化学反応ネットワークの設計と最適化に関する成果について紹介いただきました。どの発表も今後のさらなる展開が楽しみな内容で、分子ロボティクス分野のさらなるの進展が期待されるものでした。

計算化学（分子認識）においては、星薬科大学の Yuma Handa さんに、「Prediction of Binding of Existing Drugs to SARS-CoV-2 Main Protease Using Molecular Dynamics and Fragment Molecular Orbital Calculations」というタイトルで、FMO 法を用いた既存薬の結合モデルの精密化について発表いただきました。

今年度は zoom を用いたオンラインでの開催であり、特に質疑・議論が活発に行われるかどうか懸念していましたが、チャット機能を介した多数の質疑、有意義な議論が行われ、懸念が杞憂に終わったことは喜ばしい点でした。最後になりましたが、ご講演いただいた方々、参加いただいた皆様、コロナ禍でのオンライン開催の運営にご尽力いただいた大会事務局の皆様に、厚く感謝申し上げます。

(座長 / モデレーター / 報告 : 佐藤 佑介 (東北大学), 川又 生吹 (東北大学), 小宮 健 (東京工業大学), 福澤 薫 (星薬科大学), 広川 貴次 (産業技術総合研究所))



<口頭発表 4> 構造生命科学

10月29日(木) 17:30-19:00 CH1

① O1-05 : Protocol for assessing the optimal pixel size to improve the accuracy of single particle Cryo-EM maps (理研 宮下治)

Cryo-EM はハードウェアとソフトウェアの進歩により、非常に高分解能で生体高分子の構造が取得できるようになっており、マップをもとに原子構造モデルを構築することが行われるようになってきている。その際、指定する必要のあるマップのピクセル (ボクセル) サイズが得られるモデルに影響しうが、これには数%の誤差がありうると言われており、ちゃんとしたモデルを構築するには、的確なピクセルサイズを設定することが必要になってくる。そこで、正しいサイズを推定するアルゴリズムを開発した。特に、正しいパラメータを判断するための構造指標としてなにを用いたらよいかを探索した。Beta-galactose を用いて、このタンパク質はグリッドサイズを 1.49A とすることが正解であることがわかっているがそれより小さめにしたり、大きめにしたりして、1.49A が得られるかどうかを検証した。X線解析でよく用いられる原子のぶつかりなどをみる Molprobity を指標とすると 1.49A より大きい値がよいという結果になったが、ところが構造予測に使われる G O A P を指標にすることで、1.49A が最適値として見出せることにわかった。データの分解能としては、3.5A 以下だと確実に最適なグリッドサイズを取得できるが 6 A では難しい。

② O1-06: High resolution neutron crystallography visualize a OH-bound resting of a copper-containing nitrite reductase (Q S T 玉田太郎)

中性子結晶解析は線源の弱さのために大きな結晶が必要でなかなか高分解能のデータをとるのが難しい。しかし、演者らは良質な大型結晶を作製することに成功し、J-PARC の茨城県 B L (iBIX) を用いて、10万ダルトンという分子量の亜硝酸還元酵素の構造を 1.5A 分解能で取得することができた。本酵素は、活性部位に T1Cu, T2Cu といわれる二つの銅を保有するメタロプロテインであり、T1Cu から活性中心の T 2 C u へペプチド結合を経由して電子が移動するといわれていたが、本中性子解析により、活性部位にあるヒスチジン側鎖を介した強い水素結合を経由することを、重水素置換率から見出した。また、反応中間状態において、水分子が O H - イオンの状態で T2Cu に結合していることも観察した。これらは X線構造では見出せない事実であり、酵素の反応メカニズムを探るのにきわめて重要である。

③ O1-07: Innovative Small angle Scattering for Structural Analysis of Biomacromolecule in Solution (京大、守島研)

溶液の X線構造は、S D S で単一であっても様々な状態に会合する分子の混合凝集物であるが存在することが多い。しかし、これらは実験室系の SEC-SAXS で流速をゆっくり流すことで SEC により分子量別に単離できさえすればそれぞれの状態の構造を取得することが可能である。また、A U C - S A X S を用いれば、混合したままですべての成分 monomer, dimer, trimer, aggregation の濃度をたしあわせて何らかの方法でそれぞれの成分を見積もることも可能である。どちらの方法がその時のサンプルに合致しているかを見極めて選択することで解決することが可能である。

(座長 / モデレーター / 報告 : 上村 みどり (帝人ファーマ株式会社))

<口頭発表 7> 新型コロナ等ウイルス対策 / 計算化学 (分子認識)

10月30日(金) 13:00-14:30 CH1

本セッションでは4名の発表者に、新型コロナウイルス対策やインフルエンザウイルスの耐性変異メカニズムについて、重要タンパク質の分子認識機構の理解やドラッグリポジショニングに向けた分子シミュレーションと機械学習のアプローチについてご発表頂きました。様々な手法を駆使したアプローチが発表され、それぞれの利点や計算結果から見いだされる内容について活発な議論が行われました。

前半2つのご講演では、立教大学の畑田さん、秋澤さんより、新型コロナウイルス対策のキーとなるタンパク質、SARS-CoV-2 Main Protease と Spike Protein について、MD と FMO 法による分子認識機構の解明に向けたご研究の結果をご発表頂きました。MD によるタンパク質構造のサンプリングや構造安定化の後に、FMO による分子間相互作用の詳細な計算がなされていました。また、このような大規模計算を可能にするために富岳などのスーパーコンピューターが用いられました。計算の結果から見いだされる重要相互作用について議論されていました。

次に株式会社 Elix の Nazim さんより、機械学習による SARS CoV-2 RdRp 阻害リガンドの探索についてご発表頂きました。リガンドベースのみの情報を様々な特徴量に落とし込み、さらに各種機械学習法から、予測精度の高いモデルを選ばれていました。さらにそのモデルから阻害活性が期待される化合物群について SARS CoV-2 RdRp ヘドッキング計算を行われており、抽出された化合物群の中には SARS CoV-2 RdRp との阻害活性が報告されているような化合物も存在しました。

千葉工科大学の Mohini さんからはインフルエンザウイルスの neuraminidase の I117V 変異体における oseltamivir の阻害活性減弱についてご発表頂きました。変異体のモデル構造を MD により構造安定化させ、さらに MM-PBSA や残基毎の相互作用エネルギーの値から、変異体における活性減弱のメカニズムについて議論がなされました。例年とは異なる形での開催となりましたが、Web ミーティング上で活発な議論が行われました。ご講演者の皆様、ご参加頂いた皆様、CBI 学会 2020 年大会事務局の皆様にご感謝申し上げます。

(座長 / モデレーター / 報告 : 片倉 晋一 (慶應義塾大学)、福澤 薫 (星薬科大学)、
広川 貴次 (産業技術総合研究所)、岡田 晃季 (日本たばこ産業株式会社))

<口頭発表 8> ADME・毒性 / その他

10月30日(金) 13:00-14:30 CH2

本セッションでは、座長を ADME・毒性領域の3演題を私、水間(帝京平成大学)、その他領域の演題を小長谷先生(恵泉女学園大学)が務め、世話人の瀧本先生(日本たばこ産業株式会社)と渡邊先生(医薬基盤・健康・栄養研究所)、チャンネル責任者の嶋田先生(第一三共株式会社)により、大きなトラブルも無く進行した。発表内容は、いずれも e-ADMET と呼ぶにふさわしい内容であった。

O2-08 Yusuke Hoshino (Chiba University) "The prediction of food effect on drug oral absorption by machine learning"

経口投与された薬物の吸収に対する食物の影響について、信頼性の高い予測モデルを開発することを目的とし、470の薬物のデータから、化学構造に基づく機械学習による検討を行った。食物の影響は、主として AUC の比による食事の有無によるアベイラビリティ比にてネガティブ、なし、ポジティブに分類した。溶解性などの約 360 の特徴を ADMET

Predictor にて化学構造に基づく方法にて得、食物の影響の training をランダムフォレスト法により行った。モデル評価を F1 スコアにて行い、機械学習による経口アベイラビリティの変動有無の予測は、薬物を投与量、膜透過性、溶解性により分類した BCS 法よりも、より正確であるとした。

O2-09 Mizuki Nakamori (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University) "Prediction of the inhibitory activity of rat drug-metabolizing enzyme by in silico method"

ラットの薬物代謝酵素 (6 つの CYP および UGT) への阻害活性を化学構造から予測する in silico モデルを検討した。阻害活性データは、有害性評価支援システム統合プラットフォーム (HESS) のラット反復投与毒性のデータベースから選んだ 218 の市販薬に関するもので、15%以上の阻害を reactive とし、予測モデルの評価は感度と ROC-AUC にて行った。Mordred によって算出された分子記述子を用いてランダムフォレストによる阻害活性有無を分類するモデルを構築し、さらに SMOTE (Synthetic Minority Over-sampling Technique)、applicability domains (chemical space) を取り入れることにより、感度 0.79 以上、ROC-AUC が 0.83 以上の予測性能を得ることができた。SMOTE と ADs を取り入れることは阻害活性を予測するモデルに有用であるとしている。

O2-10 Daitaro Misawa (SyntheticGestalt) "Introduction to the Issues of Dataset Construction in Pharmacokinetic Models"

医薬品開発にかかる時間とコストを低減するための方法として、機械学習による PK パラメータを予測する方法について検討し、問題点を指摘した。検討例は、PK パラメータの一つである肝クリアランスの Well-stirred モデルによる算出であり、この算出の際に、2 つの問題点があること。一つは肝クリアランスの予測評価に必要な固有クリアランス、血漿中非結合率、全血液中 / 血漿中濃度比 (Rb) に関するデータが欠如していることであり、データが揃っているのはわずか 0.096% の薬物についてのみであること。2 つ目はデータの質であり、全血液中 / 血漿中濃度比は約 20% の薬物がなぜか 1 とされている点を挙げている。

O2-11 Tetsuo Kitamura (Nonclinical Research Center, LSI Medience Corporation)

"Analysis of monkey pose estimation using deep learning."

ビデオ映像からサル頭部の位置を自動検出する深層学習方法について報告した。ビデオ映像より静止画像を抜き取り、学習データとして骨格モデルを用いた頭部、首および四肢の位置を入力し、畳み込みニューラルネットワークを用いて学習させることにより 94% の識別精度を達成したという。最終的に、深層学習を用いて、中毒症状にみられる姿勢異常、運動失調、嘔吐、吐き気などの動作を自動検出し、創薬研究に役立てることを目標としている。

(座長 / モデレーター / 報告 : 水間 俊 (帝京平成大学)、小長谷 明彦 (恵泉女学園大学))

<口頭発表 9> バイオインフォマティクス

10 月 30 日 (金) 13:00-14:30 CH3

本セッションでは、バイオインフォマティクスを用いた創薬研究および医療応用をテーマに、4 つの演題のご発表があった。

まず、東邦大学の間木重行先生から "Systems biological approaches to understand the mechanisms of cancer drug resistance & cardiotoxicity" の演題でご発表をいただいた。タモキシフェンを投与した乳がん細胞株の一細胞解析により、2 種類の異なる耐性細胞集団が生まれる細胞軌跡を発見した。さらに細胞の増殖・状態遷移・細胞死を記述

する常微分方程式モデルによって実験データを再現し、モデルの性質を解明した。また、心筋細胞への毒性についての研究も現在進めており、細胞の収縮力という表現型と細胞内シグナル伝達の関係性についてのデータ収集を行って心筋細胞モデルを作成後、モデルの性質をがん細胞と比較するという研究展望をご紹介いただいた。

次に、東北大学の永家聖先生から "Development of phenotyping algorithm of type 2 diabetes mellitus: A retrospective claims database analysis" のご発表をいただいた。レセプトデータの検体検査値 (HbA1c および血糖値)、投薬情報、病名情報を用いて、2 型糖尿病のフェノタイプングアルゴリズムの構築を行った。病名が「2 型糖尿病」だけではなく、「糖尿病」でかつ検査値による糖尿病診断区分が糖尿病型 (HbA1c または血糖値が基準値以上) であるルールを追加することで、より精緻な病型分類を行った。

3 番目の演題では、東北大学の笠原直子先生から "Integrated Database "dbTMM" with family linkage for stratification of cohort participants toward drug development" のご発表をいただいた。東北メディカル・メガバンク計画では、宮城・岩手両県の住民 15 万人を対象にコホート調査を行っており、得られたゲノム・オミックス情報、健康調査情報、及び三世代コホート調査で得られた家系情報の検索を可能とした統合データベース dbTMM を構築し、情報分譲前の検索手段として提供している。また、質疑にて実際の利用手順についてのご説明をいただいた。

最後の演題として、滋賀大学の江崎剛史先生より " Estimation of relationships between chemical substructures and gene expression antibiotic-resistance of bacteria: Adapting canonical correlation analysis for small sample data by gathered features using consensus clustering" のご発表をいただいた。大腸菌が抗生物質に対して獲得する薬剤耐性を解析する方法の探索を目指し、化学構造データと遺伝子発現データといった、異なる情報から得られたデータに対して正準相関分析を行った。クラスタリングによって特徴量をまとめることで、特定のタンパク質群の発現に関連が高そうな化学構造を推測することができた。

本セッションを通じてバイオインフォマティクスの創薬・医療への応用について最新の意見を交換することができ、非常に有意義なセッションとなった。

(座長 / モデレーター / 報告 : 荻島 創一 (東北大学 東北メディカル・メガバンク機構)、茂柳 薫 (富士通株式会社))

<口頭発表 10 > 計算化学 (分子計算)

10 月 30 日 (金) 14:45-16:15 CH1

大会 4 日目の 14:45 ~ 16:15 に口頭発表「計算化学 (分子計算)」がオンラインで開催されました。4 名の先生に最新の研究成果をご発表頂き、約 80 名の方に WEB 経由でご参加頂きました。

最初の演者の高井健太郎先生 (富士通) と二番目の演者の森次圭先生 (横浜市立大学) には、次世代医薬品の一つとして期待されている環状ペプチドの構造サンプリングに関して発表して頂きました。高井先生のご講演は、昨年の CBI 学会で発表されたアミド結合による環状ペプチドのサンプリング法を、非アミド結合に拡張するといった内容で、計算で得られた安定構造の一つが、実験で決められた構造とよく一致する例が紹介されました。また森次先生には、coupled Nosé-Hoover equation を用いた構造サンプリング法を説明して頂いた後、Cyclorasin 9A5 およびその誘導体である 9A54 に関する応用計算を紹介して頂きました。どちらのご発表も、環状ペプチドの創薬利用に貢献することを期待させる内容でした。三番目の演者の望月祐志先生 (立教大学) には、フラグメント分子軌道 (FMO) 法のプログラムである ABINIT-MP の開発について発表して頂きました。望月先生には昨年も ABINIT-MP についてご発表頂きましたが、今年の講演にはスパコン「富岳」を利用した SARS-CoV-2 の FMO-MP3 計算なども含まれており、プログラ

△開発が着実に進展していることを伺い知ることができました。最後の演者の奥脇弘次先生（立教大学）には、FMO 法を利用した dissipative molecular dynamics (DPD) 法についてご発表頂きました。方法について詳しく説明して頂いた後、FMO-DPD の具体的な計算例として、脂質二重膜の動的挙動の解析とタンパク質の折りたたみシミュレーションを紹介して頂きました。

今年は新型コロナウイルス感染症の影響により、オンラインでの口頭発表となりました。これまでとは異なる発表形式で、演者や参加者の皆様にご迷惑をおかけする部分もあったかとは思いますが、なんとか無事に終えることができました。本セッションの開催にご尽力くださった大会実行委員の先生方および大会事務局の皆様には、心より感謝申し上げます。

(座長 / モデレーター / 報告 : 石川 岳志 (鹿児島大学)、渡邊 博文 (株式会社ウィズメーティス)、
熊澤 啓子 (帝人ファーマ株式会社))

<口頭発表 11 > データサイエンス / 構造相関解析

10月30日(金) 14:45-16:15 CH2

「データサイエンス/構造相関解析」のセッションでは、以下の4演題について口頭発表を実施し、約110名のご参加をいただき、活発な質疑応答がありました。

[O2-12] Haris Hasic (Department of Computer Science, School of Computing, Tokyo Institute of Technology)
"Single-step Retrosynthesis Prediction based on the Identification of Potential Disconnection Sites"

化合物のシングルステップの逆合成を予測する手法について発表がありました。化合物の部分構造だけから切断部分を予測し、構造の類似性に基づく反応物の検索とスコアリングを行うことで逆合成解析を精度よく予測することが可能となりました。モデルによって予測された反応クラスを利用することで、さらに高い精度で予測可能となりました。

[O2-13] Tomohiro Sato (Center for Biosystems Dynamics Research, RIKEN)

"Deep neural network models to predict ion channel inhibitors with pre-learning of activity information of analogous proteins"

心毒性にかかわる多様なイオンチャンネルの阻害性予測に事前学習を活用した研究成果に関する発表でした。学習に使える数が少ないデータに対しても、類似データの情報を活用することで、予測精度の向上を目指し、Nav1.5、Kv1.5、Cav1.2の阻害性予測については、事前学習によって予測精度を向上させることができました。

[O2-14] Ryota Jin (Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacometrics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University)

"Statistically estimating life-long progression of chronic disease from the information of short clinical trials"

慢性疾患はバイオマーカーを長期的に経過観察する必要があるにも関わらず、臨床研究は長くても数年であるため、慢性疾患の全体を捉えることは困難です。そこで、短期間の計測データからバイオマーカーの長期間的な推移を予測する統計手法 SReFT の紹介と、パーキンソン病と COPD の解析に適用した研究成果の報告を行いました。

[O2-15] Yasunari Matsuzaka (Department of Medical Molecular Informatics, Meiji Pharmaceutical University)

"Prediction models of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma through a deep learning-based QSAR analysis, DeepSnap"

Deep Learning をもとにした QSAR 分析を行う、DeepSnap-DL の紹介と、PPARg のアゴニスト / アンタゴニスト活性の予測を行いました。DeepSnap-DL は 3D の化学構造から取得した画像から特徴抽出を行い、多様な構造情報を算出できます。PPARg のアゴニスト / アンタゴニスト活性の予測に適した画像の角度と枚数を検討して予測モデルを構築しました。

本セッションでは、化合物の構造情報の扱い方からそれを使った予測方法、そして医学応用といった広い視点から、最新の研究成果と今後の課題について、参加者の間で共有することができ、大変有意義なセッションとなりました。いずれも最新鋭の研究であり、今後の医療・創薬に広く活用されることが期待される研究でした。最後に、ご講演いただいた先生方、ご参加いただいた参加者の皆さま、本大会関係者及び学会事務局の皆さまに心より御礼申し上げます。(参加者：109 名)

(座長 / モデレーター / 報告：植沢 芳広 (明治薬科大学)、湯田 浩太郎 (株式会社インシリコデータ)、
佐藤 朋広 (理化学研究所)、江崎 剛史 (滋賀大学))

<口頭発表 12 > バイオインフォマティクス

10 月 30 日 (金) 14:45-16:15 CH3

口頭発表 9 に引き続き「バイオインフォマティクス」分野の口頭発表セッションを開催いたしました。本セッションでは 2 件の演題について発表が行われました。

1 件目は「Development of machine learning based prediction model for hypertensive disorders of pregnancy (HDP)」(東北大学) という演題で、BirThree コホート研究のデータを用いた妊娠高血圧症候群の予測モデル作成について発表されました。使用する機械学習の前処理手法・学習アルゴリズムの組み合わせによる予測精度の違いについて議論が行われました。

2 件目は「Selecting the genes related to COVID-19 with PCA-based unsupervised feature extraction」(琉球大学) という演題で、COVID-19 患者・健常者の遺伝子発現プロファイルに対して主成分分析を用い、COVID-19 関連遺伝子の抽出を行う研究について発表されました。少数のサンプルのみで学習を行う手法の実践と抽出された関連遺伝子の免疫への関わりという観点での妥当性について議論が行われました。

本セッションで発表された研究は、様々な機械学習手法を用いて疾病にアプローチするものであり、今後医学的な応用へと繋がるのが期待されます。また、昨今機械学習と言えば深層学習への関心が高くなっていますが、深層学習だけでなく状況に応じた手法・学習アルゴリズムを使用することが重要であるということが再確認されるセッションとなりました。

今年は初のオンラインでの開催ということで、開催準備が慌ただしくなりましたが、発表及び Q&A 機能を用いた質疑応答は滞りなく進められ、有益な時間になったと思います。最後に、講演者の皆様、ご参加いただきました皆様、開催にご尽力いただきました大会事務局の皆様へ感謝申し上げます。

(座長 / モデレーター / 報告：清水 祐吾 (慶應義塾大学))

Hot!!! TOPICS

～最新文献の紹介

「インシリコ創薬」分野 X線電子密度を活用したタンパク質結合リガンドのマルチサンプリング

沖山 佳生

国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部

Ajay N. Jain, Ann E. Cleves, Alexander C. Brueckner, Charles A. Lesburg, Qiaolin Deng, Edward C. Sherer, and Mikhail Y. Reibarkh. XGen: Real-Space Fitting of Complex Ligand Conformational Ensembles to X-ray Electron Density Maps. *Journal of Medicinal Chemistry*, 63, 10509 – 10528, 2020. (<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01373>)

原著論文

<https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.jmedchem.0c01373>

※ further permissions related to the material excerpted should be directed to the ACS

タンパク質に対するリガンドの結合状態、つまりファーマコフォア内におけるリガンドの立体配座は、リード最適化に向けた分子設計の重要な指針となり、また計算化学による定量的な相互作用評価の基礎となる。このような理由から、X線結晶構造解析によって得られるタンパク質-リガンド複合体のモデル座標は、創薬化学における重要な情報となっている。

その一方で、モデル座標の精密化のためのツールは、これまでリガンドではなく主にタンパク質のモデル化に対して重点が置かれてきたと言える。Liebshuetzらによれば、実際に Protein Data Bank (PDB) に登録された複合体リガンドのうち、大部分が精密化において間違った結合長・結合角が適用され、さらに1/4のリガンドには結合様式を誤認識しかねない構造上のエラーが存在するという[1]。

このような問題意識から、様々な低分子リガンドに適したX線電子密度フィッティングおよび構造精密化のための新たな手法を提案するのが、今回紹介する論文である。

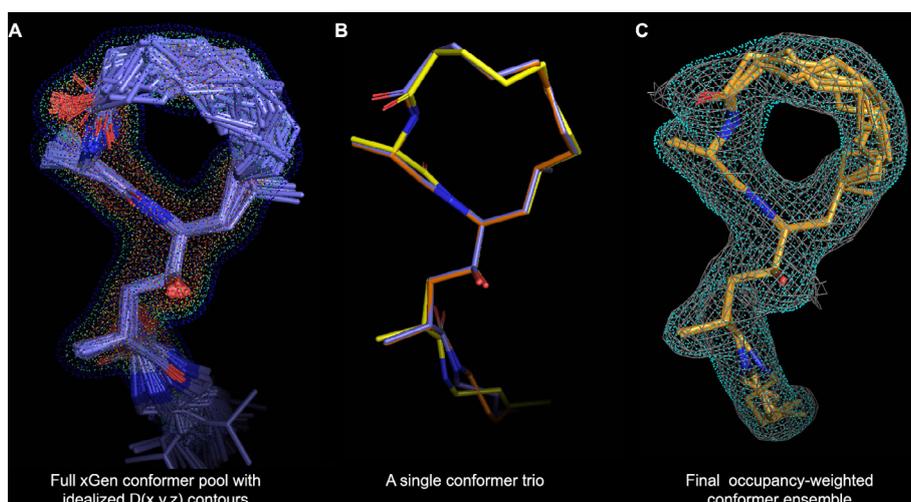


図1 立体配座探索とアンサンブルの生成。(A) カ場によるエネルギーと理想電子密度との重なり積分をブレンドした制約の中で得られた全立体配座。(B) 得られた制約立体配座の一つ(紫色)と、それを起点とした密度重視配座(黄色)とエネルギー最小化配座(橙色)から構成されるトリオ配座。(C) 占有重み付きアンサンブルと、実験密度面(1.0 σ ; 灰色メッシュ)および対応する計算密度面(シアン色ドット)。(原著論文 Figure 2 から引用)

この論文で提案されている“xGen”アプローチによるリガンド座標の精密化プロセスは、次の通りである (図 1)。

1. 理想電子密度の生成

X線結晶解析による電子密度をガウス関数の集合体で近似。

2. 制限付き立体配座探索

力場による分子エネルギーと電子密度の重なり (理想電子密度とリガンド座標からガウス関数で生成した電子密度との重なり) を評価値とした立体配座探索 (多配座の生成)。

3. “トリオ” 配座生成

2で生成された各立体配座に対して (a) 密度に強く重みをかけて再最適化、(b) 座標に拘束をかけた密度拘束なしで再最適化、の二パターンを追加した“トリオ”配座を生成。つまり、密度フィット重視配座・エネルギーと密度フィットのバランス配座・その座標近傍でのエネルギー最小配座の三つの観点で立体配座を生成。

4. アンサンブル生成

3で得られた全立体配座から $\sum |\rho_{\text{obs}} - \rho_{\text{calc}}| / |\rho_{\text{obs}} + \rho_{\text{calc}}|$ を最小化するような占有重み付きアンサンブルを構築。

このアプローチの特徴は、PDBに登録されたリガンドの多くは一つの立体配座でモデル化されているのに対して、xGenアプローチではモデルが複数配座のアンサンブルとして与えられる点である。実際にxGenによる精密化によって、PDB登録構造と比較して密度フィットが特に環状分子において有意に改善し、またリガンド構造のひずみもはるかに低く抑えられたという。また、このxGenアンサンブルでは配座ごとの原子位置の変化が自然と共有結合とも強く相関するため、分子の熱力学・運動論にも関連してくる。すなわち、ドッキングやMDで生じるアンサンブルと定性的には一致すると著者らは主張する。

こうした特徴は、従来の手法 (AFIT, qFit-Ligand, PHENIX/DivCon) と質的にも量的にも異なるものである。リガンド配座のアンサンブルはX線データ中に普遍的に存在しうるため、xGenアプローチを用いてリガンドポーズを再探索することで、リガンド設計の新たなアイデアを与えてくれるかも知れない。

フラグメント分子軌道 (FMO) 計算のような精密な相互作用解析においても、これまでタンパク質-リガンド複合体のX線構造が重要な役割を果たしてきた。xGenアプローチによるリガンド配座アンサンブルを利用した多サンプル解析が可能になれば、リガンド結合能に対するより深い解釈がもたらされるだろう。また、昨年立ち上げられた FMO DB (<https://drugdesign.riken.jp/FMO DB/>) プラットフォームに計算結果が集約されることで、ビッグデータ化による AI 応用なども今後期待される。

- [1] Liebeschuetz, J.; Hennemann, J.; Olsson, T.; Groom, C. R. The Good, the Bad and the Twisted: A Survey of Ligand Geometry in Protein Crystal Structures. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* 2012, 26 (2), 169–183.



著者が紹介する CBIJ 掲載論文

◆ Comminucation

Skin sensitizer classification using dual-input machine learning model

化学構造と物性値を特徴量とした機械学習モデルによる皮膚感作性化合物の分類予測

松村 一史

日本たばこ産業株式会社 R&D グループ 製品評価センター

実験動物福祉の観点から、動物実験代替法の開発は喫緊の課題である。皮膚感作性に関しては、DPRa や h-CLAT などの *in vitro* 試験法が開発されており、近年はこれらの試験や *in silico* 手法等の結果を統合的に評価するアプローチ (IATA, Integrated Approaches to Testing and Assessment) に関する議論が盛んである。こうした背景から、深層学習や機械学習等の情報科学的アプローチによる化合物の毒性予測が注目されている。

本研究は、近年特に注目度の高いディープラーニングおよび勾配ブースティング決定木 (LightGBM) を用いて、化合物の化学的性質のみから皮膚感作性の分類予測を行った初の試みである。皮膚感作性に関して GHS 区分が定義されている 683 化合物について、化学構造情報 (MACCS フィンガープリント) と 200 種類の物性値情報を取得した。これらを説明変数として学習を行い、交差検証により精度を評価したところ、いずれのアルゴリズムにおいても両情報を学習させたモデルの精度が最も高かった。残念ながらその精度は従来の QSAR モデルと同程度ではあったものの、特徴量を増やすことで更なる精度向上が期待される。今後は、本報告で用いた化学的性質に加え、*in vitro* 試験等より得られる生物学的性質を特徴量に加えることで、IATA に活用可能なより高精度のモデル開発に着手したい。

紹介 : 松村 一史 (日本たばこ産業株式会社 R&D グループ 製品評価センター)

2020 年 9 月 11 日公開

https://www.jstage.jst.go.jp/article/cbij/20/0/20_54/_article/

◆ Communication

Estimation of relationships between chemical substructures and antibiotic resistance-related gene expression in bacteria: Adapting a canonical correlation analysis for small sample data of gathered features using consensus clustering

抗菌薬の化学構造と大腸菌の耐性獲得に関する遺伝子発現の相関推定

江崎 剛史¹、堀之内 貴明²、夏目 やよい^{3,4}、野島 陽水³、坂根 巖⁵、松井 秀俊^{1,6}

¹ 滋賀大学 データサイエンス教育研究センター

² 理化学研究所 生命機能科学研究センター

³ 医薬基盤・健康・栄養研究所 AI健康・医薬研究センター

⁴ 医薬基盤・健康・栄養研究所 創薬デザイン研究センター

⁵ 伊藤園 中央研究所

⁶ 滋賀大学 データサイエンス学部

薬品は、その化学的な構造を利用して生体内の分子に作用し、生体に変化をもたらす原因となる。そしてその変化は、遺伝子の発現量などの生体の状態変化として計測される。このように医薬品の構造は遺伝子の発現量と非常に関連が強いが、化合物の構造を解析するケモインフォマティクス分野と、生体分子を解析するバイオインフォマティクス分野を、統合する解析法は確立していないのが現状である。

そこで本研究では、大腸菌に抗菌薬を継続的に投与して耐性化を行った先行研究のデータを活用し、抗菌薬の化学構造と、耐性の変化による遺伝子発現量の相関を、正準相関分析を用いて解析した。小さいサンプルサイズで相関分析を可能とするため、コンセンサスクラスタリングで変数をまとめることで、特徴的な構造とプリン体などの生合成経路の阻害の間にある相関を推測できた。

本研究は、ケモインフォマティクスとバイオインフォマティクスの統合に向けた情報科学手法の提案であり、CBI Journalでの発表に適した研究であると考えられる。異なる計測法で得られたデータの関連を推測するため、タンパク質や代謝物などの計測データにも汎用でき、マルチオミックス解析への展開も期待される。

紹介：江崎 剛史 (滋賀大学 データサイエンス教育研究センター)

2020 年 9 月 30 日公開

https://www.jstage.jst.go.jp/article/cbij/20/0/20_58/_article/

講演会 報告・予告

第 416 回 CBI 学会 講演会

「リアルワールドデータを介した医薬連携による新たな治療薬創出の可能性」

日時：2020 年 9 月 7 日（月）13:00 - 17:30

場所：オンライン配信（Zoom ウェビナー利用）

世話人：市川 治（大日本住友製薬株式会社）、西村 有平（三重大学）、山崎 一人（アルゴレッジ）

主催：CBI 学会関西部会

共催：NPO 法人バイオグリッドセンター関西

プログラム：

- (1) 13:00 - 13:05 世話人挨拶
- (2) 13:05 - 13:50 「ライフコース疫学：自治体と連携したコホート研究によるリアルワールドデータの活用」
磯 博康（大阪大学大学院医学系研究科）
- (3) 13:50 - 14:35 「リアルワールドデータを用いた小児循環器疾患の早期発見・実態解明」
三谷 義英（三重大学大学院医学系研究科）
- (4) 14:35 - 15:20 「医療データの AI・システムバイオロジー解析、PBPK シミュレーションなど」
浅井 義之（山口大学大学院医学系研究科）
- (5) 15:35 - 16:20 「神経変性疾患のリアルワールドデータの課題：精密医療と AI 医療を目指して」
渡辺 宏久（藤田医科大学脳神経内科学）
- (6) 16:20 - 17:05 「非ヒト霊長類を対象とした創薬研究で見えてきた有用性と課題」
池田 和仁（大日本住友製薬）
- (7) 17:05 - 17:30 総合討論

開催報告：

2020 年 9 月 7 日にオンライン配信（Zoom ウェビナー）にて開催した第 416 回 CBI 学会研究講演会について報告する。「リアルワールドデータを介した医薬連携による新たな治療薬創出の可能性」と題し、計 5 名の講師の先生にご講演いただいた。

磯博康先生（大阪大学）からは、自治体と連携したコホート研究によるリアルワールドデータの活用についてご講演いただいた。日本人と欧米人における生活習慣病の差異に注目し、動脈の器質的変化や食生活との関連性を示された上で、地域連携による予防対策の効果についてご発表された。また、出生コホート研究等で、医療関連データを保健・福祉データと統合活用する取り組みについてご紹介された。

三谷義英先生（三重大学）は、小児循環器疾患の早期発見・実態解明についてお話された。特に、肺高血圧と川崎病等の小児血管医学について、胸部レントゲン画像を用いた肺血流の予測モデルや、DPC の連結データや消防庁データを用いた解析について、さらには動物モデルを用いた標的因子の網羅的解析の成果を示された。

浅井義之先生（山口大学）のご講演では、データ主導型の AI・機械学習と数理モデル主導型のシステムバイオロジー解析を連携することの重要性をご説明された。実例として、妊婦健診等の時系列データを用いた発症/予後予測、糖尿病発症に関する多階層シミュレーション、Boolean network 解析によるドライバー遺伝子の探索などが示された。

渡辺宏久先生（藤田医科大学）は、神経変性疾患について精密医療を目指す上での課題についてご講演いただいた。特に、治療薬創出の課題として、精確な診断、特に超早期診断が困難であること、更には精確な発症時期や進行を予測できないことが提起された。発症前の脳の代償機構や、病型そのものに多様性が存在しており、その理解と予測を目的とするホスピタルコホートの重要性に言及された。

池田和仁先生（大日本住友製薬）からは、臨床データを新薬開発に繋げる上で不可欠な、臨床と非臨床のトランスレーショナル研究と非ヒト霊長類を用いた動物モデル作成について、製薬企業での現状と課題を踏まえてご紹介された。

当日は、300 名にオンラインでご参加いただき、大盛況のうちに終わることができました。講演いただいた先生方、ご協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）



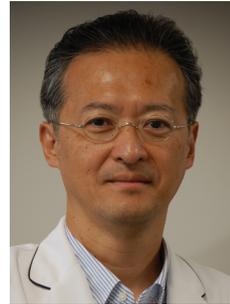
磯博康先生



三谷義英先生



浅井義之先生



渡辺宏久先生



池田和仁先生

第 417 回 CBI 学会 講演会

「薬物相互作用予測の現状と未来 ～基礎—臨床のタイアップによる予測の精緻化へ向けた取り組み～」

日時：2020 年 11 月 10 日（火）10:00 - 17:30

場所：日本教育会館 7 階 中会議室（東京都千代田区一ツ橋 2-6-2）

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) 10:00 - 10:30 「薬物相互作用の予測：基盤理論における仮定」
杉山 雄一（理化学研究所杉山特別研究室）
- (2) 10:30 - 11:00 「薬物相互作用の予測：今できること、できないこと」
前田 和哉（東京大学大学院薬学系研究科）
- (3) 11:00 - 11:30 「薬物相互作用ガイドラインの国際調和に向けて～ ICH M12 の動向～」
鷹見 明奈（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）
- (4) 11:30 - 12:00 「DDI Simulator を用いた肝代謝・OATPs を介した薬物相互作用の予測」
中原 有沙（株式会社富士通九州システムズ）
- (5) 12:00 - 12:30 「Virtual clinical study による薬物相互作用の副作用と
薬物トランスポーター遺伝子多型の関係の検討～レパグリニドの薬物相互作用による低血糖～」
佐藤 正延（MSD 株式会社）
- (6) 13:30 - 14:00 「内因性化合物 NMN をバイオマーカーとして用いて有機カチオントランスポーター
(OCT2, MATEs) を介した腎臓での薬物間相互作用を予測する」
元木 啓介（株式会社富士薬品）

- (7) 14:00 - 14:30 「P-gp 基質の消化管モデルの検討とリファンピシンによる P-gp 誘導及び阻害作用の解析」
浅海 竜太 (小野薬品工業株式会社)
- (8) 14:30 - 15:00 「トランスポーター阻害評価時のブレインキュベーションに関する照会事項」
渡 亮輔 (塩野義製薬株式会社)
- (9) 14:00 - 14:30 「トランスポーターに起因する臨床薬物間相互作用評価に使用可能な
"Transporter cocktail" のバリデーション」
石黒 直樹 (日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社)
- (10) 15:45 - 16:15 「臨床開発における PBPK モデルを活用した薬物相互作用評価事例」
水野 尚美 (田辺三菱製薬株式会社)
- (11) 16:15 - 16:45 「新規不眠症治療薬レンボレキサントの DDI 予測 / 評価と当局対応」
上野 孝哉 (エーザイ株式会社)
- (12) 16:45 - 17:30 総合討論

開催報告 :

これまで CBI 学会講演会においては、数多く薬物相互作用の予測に関する講演会を数多く開催してきた。タイトルに「薬物相互作用」が入るものだけに限定しても 2008 年から数えて今回が 10 回目の開催となる。この間に、日米欧の薬物相互作用ガイドラインが大幅に改定され、新薬の開発段階において、前臨床データに基づき臨床薬物相互作用試験を実施すべき基準が明確にされた。今や、その評価基準は国際的な調和を目指して、ICH M12 の形で統一化されようとしている。相互作用リスク予測のための基礎理論そのものは既に確立しているが、実際には、in vitro 試験の結果を直接用いても予測が困難な相互作用事例が依然として存在する事実から考えても、まだまだ考慮要因は多く存在するようである。

本講演会では、「薬物相互作用予測の現状と未来 ～基礎—臨床のタイアップによる予測の精緻化へ向けた取り組み～」と題して、①現時点において薬物相互作用の予測としてできるようになったことと未だ残っている課題を整理し、②精緻な相互作用リスク予測に向けて、今進行中の取り組みを紹介すると共に、③創薬過程における新ガイドラインの実際の運用における課題をケーススタディーとして共有することを目的として、11 名の演者の先生方にご講演を頂戴した。

①においては、理化学研究所の杉山先生は、主にトランスポーター阻害強度の時間依存性やヒト in vivo での相互作用評価における内在性基質の利用等最新のトピックをご紹介いただくと共に、東京大学の前田は、主に代謝酵素・トランスポーターの寄与率評価の難しさとそれを克服する手法の紹介を行った。また、PMDA の鷹見先生は、ICH M12 の議論の現状と今後の展望についてご紹介された。さらにソフトウェア開発側として、(株) 富士通九州システムズの中原先生から、DDI simulator[®] を用いて肝代謝の in vivo Ki 値の考え方の重要性について示していただくと共に、トランスポーターを介した薬物相互作用に関するシミュレーションの実例をご紹介いただいた。

②としては、MSD (株) の佐藤先生から、糖尿病治療薬 repaglinide の薬物動態を支配する要因の機能変動を考慮して薬効・副作用の集団における頻度を推定する virtual clinical study の考え方をご紹介いただいた。(株) 富士薬品の元木先生からは、内在性 OCT2/MATEs 基質である N-methylnicotinamide の挙動をシミュレートするための数理モデル解析についてご紹介いただいた。また、小野薬品工業 (株) の浅海先生からは、P-gp 基質の消化管における挙動を予測するモデル構築と、rifampicin による P-gp 誘導・阻害を介した複雑な相互作用予測にチャレンジしたデータをお示しいただいた。



続いて③については、塩野義製薬（株）の渡先生から、自社開発化合物について腎 OATs に関する相互作用を評価する in vitro 試験での時間依存的阻害の影響を当局指示で見ることとなった経緯と対応について、日本ベーリンガーインゲルハイム（株）の石黒先生から、自社で確立した複数のトランスポーター分子種を介した相互作用を一挙にヒトで試験可能な transporter cocktail を構築した経緯について、田辺三菱製薬（株）の水野先生からは、自社化合物の開発において、タイミングよく in vitro 試験と臨床相互作用試験を実施した結果を活用しながら、スムーズに添付文書記載までの情報を取得したパイプラインの概要について、エーザイ（株）の上野先生からは、自社化合物の CYP3A 阻害による相互作用リスクに関して、PBPK モデルの有効な活用により併用薬投与時の投与量設定に役立てた事例について、それぞれご紹介いただいた。

あいにく、COVID-19 の渦中での開催で、細心の感染対策を行って実施せざるを得なくなり、参加人数も 60 名といつもよりは少なくなりましたが、オンサイトならではのアクティブな議論を展開することが出来た。今後も期を見て、薬物相互作用の予測を向上させる新アイデアが出続ける限り紹介し、本講演会を通じて、創薬の臨床開発の効率アップに貢献し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))



杉山雄一先生



前田和哉先生



鷹見明奈先生



中原有沙先生



佐藤正延先生



元木啓介先生



浅海竜太先生



渡亮輔先生



石黒直樹先生



水野尚美先生



上野孝哉先生



今後の講演会 予定

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

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

第 419 回 CBI 学会講演会

「もっと見たいホントの姿－蛋白質の結合電子構造，相互作用，動的挙動」

日程：2021 年 1 月 22 日（金）13:00 - 17:30

場所：オンライン配信（Zoom ウェビナー使用）

世話人：木下 誉富（大阪府立大学），植松 直也（大塚製薬株式会社），志水 隆一（都市活力研究所）

主催：CBI 学会関西部会

共催：NPO 法人バイオグリッドセンター関西

第 420 回 CBI 学会講演会

「創薬で活躍するオープンソースソフトウェア～開発から研究現場への普及まで～」

日程：2021 年 2 月 5 日（金）13:00 - 17:30

場所：オンライン配信（Zoom ウェビナー使用）

世話人：大川 和史（旭化成ファーマ株式会社）、川上 智教（東レ株式会社）、三井 崇志（富士通株式会社）、
村崎 広太（Meiji Seika ファルマ株式会社）

委員会報告

創薬研究会運営委員会

第 43 回創薬研究会運営委員会

日時：2020 年 9 月 18 日 (金) 10:00-12:00

場所：Web 会議

議題と討議事項

- (1) 11 月 30 日開催予定のオンライン講演会開催について
- (2) 今後の創薬研究会講演会開催日程確認
- (3) その他

第 44 回創薬研究会運営委員会

日時：2020 年 11 月 18 日 (水) 10:00-12:00

場所：Web 会議

議題と討議事項

- (1) 連絡事項
- (2) 今後の創薬研究会講演会開催について (日程、懇親会、海外講演者など)
- (3) グループ討議 (ブレイクアウトルーム)

関西部会運営委員会

日時：2020 年 9 月 7 日 (月) 10:00-11:30

場所：VisLab OSAKA & Zoom による遠隔会議

議題：(1) 次回の講演会の開催について

- (2) 2020 年大会 (2020 年 10 月 27 ~ 30 日) ・大阪会場 VisLab OSAKA について
- (3) 今後の講演会に関する意見交換

執行部会

第 64 回執行部会

日時：2020 年 9 月 25 日 (金) 18:00-20:00

場所：Web 会議

議題：報告および討議事項

- (1) 年会担当：2020 大会のオンライン開催に関する課題について
2020 大会の東京拠点決定の件

- (2) 会計、事務局担当：2020 年予算と今後の方針について
- (3) 学会誌担当：学会誌第 4 号の内容の件
- (4) 渉外担当：シンポジウムへの協賛等の報告
- (5) 編集担当：査読時の基準について
- (6) 創業研究会：運営委員会の報告
- (7) CBI 研究機構：年会、学会誌での研究機構紹介の件
- (8) 事務局担当理事：会長選挙実施日程について
- (9) その他：2020 大会での会場責任者につい

第 65 回執行部会

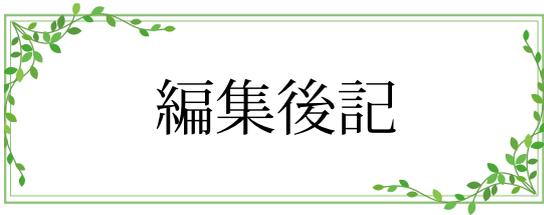
日時：2020 年 11 月 20 日（金）18:00-19:40

場所：Web 会議

議題：報告および討議事項

- (1) 年会担当：2020 年大会の総括
2021 年大会の概要について
- (2) 会計、事務局担当：2021 年大会の予算について
- (3) 学会誌担当：次学会誌発刊（12 月 15 日）の件
- (4) 渉外担当：シンポジウムの協賛等の報告
- (5) 編集担当：海外からの投稿内容について
- (6) 地域担当：関西部会研究講演会日程決定の件
- (7) 創業研究会：運営委員会の報告
- (8) CBI 研究機構：運営会議の報告
- (9) 事務局担当理事：会長任期延長の件
会長選挙規定改訂の件
- (10) その他：Zoom プロライセンスの供与について





本年最後の CBI 学会誌は 10 月末に開催された年会の特集号として編集しました。全く予想もしていなかったパンデミックの最中、初めての試みとなるバーチャルな年会に向けて、石原実行委員長をはじめとする大会実行委員やプログラム委員の先生方が議論を重ね、学会事務局の協力も得ながらなんとか開催に漕ぎ着けることができました。5 つのチャンネルを使ったリアルタイムでの開催だったため聞き逃した講演も多かったと思われませんが、各セッションの座長やモデレーターを務めてくださった先生方が短い期間にも関わらず報告原稿をお寄せ下さったお陰で、こうして大会の全体像を把握することができます。ご協力改めて感謝申し上げます。来年も引き続きバーチャルでの開催が予定されています。今年反省を踏まえ、さらに実りのある大会になるよう引き続き学会及び学会誌にご協力賜りますよう宜しくお願い申し上げます。(Y.T.)

CBI 学会誌 第 8 卷 第 4 号

2020 年 12 月 15 日発行

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。

