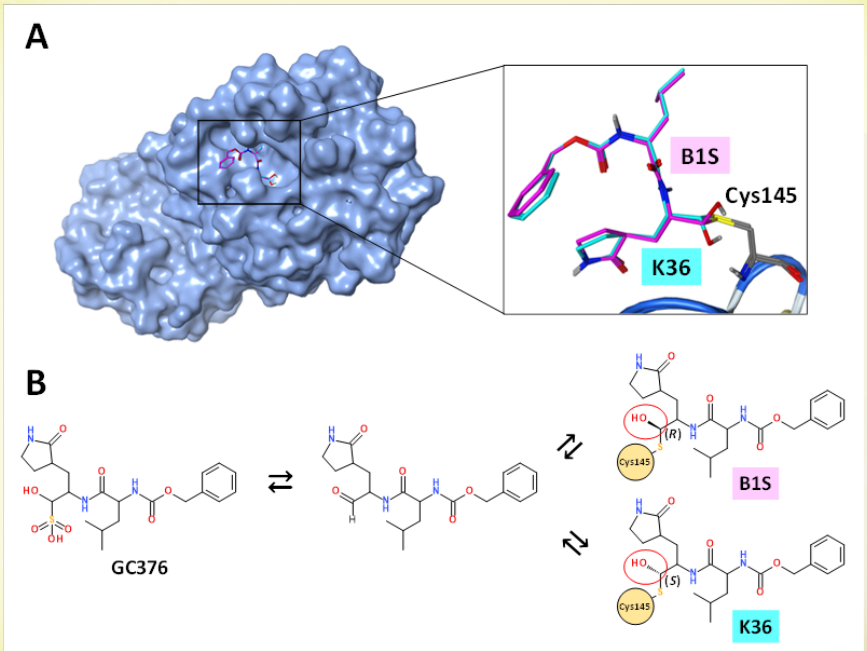
CBI学会誌



第 12 巻第 3 号
2024 年 9 月 1 日発行

巻頭言

「画期的な新薬を継続的に生み出す」という矛盾と向き合い続けて

相良　武
大鵬薬品工業株式会社

創薬を目指す研究組織や企業なら必ず掲げるであろう「画期的な新薬を継続的に生み出す」という目標には、大きな矛盾があると感じます。数万分の一の成功確率となる新薬の承認は、研究者にとって一生に一度の大目標であり、それを何度も続けて成功させるのは極めて困難です。創薬を志す研究者は、キャリアを通じてこの矛盾と向き合い続ける覚悟が必要になります。この矛盾を解決するための一つの合理的なアプローチが、連続的に新薬を生み出すための仕掛けとなる創薬基盤の構築であると考えています。私自身もこの大きな矛盾と向き合いながら、約 30 年の間、創薬に取り組んできました。

私は 1995 年に米国メルク社の子会社であった旧万有製薬（現 MSD 社）に入社し、1997 年にはメルク社の米国研究拠点に出向しました。帰国後、当時の計算による分子設計の精度を補うために、中～大規模のライブラリー合成と計算による分子設計を組み合わせてリード化合物を創製する独自の基盤と、それを運用するための組織を立ち上げました。さらにこの基盤を、プロテインキナーゼファミリーを標的とする創薬に適用することで、複数の創薬テーマを連続的に生み出すことに成功しました。残念ながら、2008 年のリーマンショック時に、多くの外資系製薬企業と同様にメルク社も日本の研究所を閉鎖することになりましたが、私は旧万有製薬のがん領域の研究員とともに大鵬薬品に移籍し、創薬研究を継続することになりました。大鵬薬品への移籍後すぐに、標的タンパクに特異的なシステインを狙った共有結合型薬剤を創製するための「システイノミクス創薬基盤」の構築を開始し、2022 年にはこの基盤から初の承認薬を創出することができました。現在、システイン以外のアミノ酸を標的とするアプローチも含め、自社創薬基盤のさらなる拡充 、及びモダリティーの多様化に取り組んでいます。

CBI 学会との関わりについては、旧万有製薬の研究員時代から、CBI 学会の大会や講演会に参加させていただき、アカデミアや製薬企業における計算創薬の最前線を学ばせていただきながら、広くネットワークを形成する場として大変お世話になりました。2009 年から法人会員としての大鵬薬品の窓口として創薬研究会に参加させていただき、講演会の企画・運営を通じて多くのことを経験することができました。2017 年より片倉先生の後を継いで創薬研究会の主査を担当させていただき、2022 年には CBI 学会の会長の役割を拝命しました。自身の力不足を感じながらも、これまで CBI 学会を牽引してこられた先輩諸氏にいただいた御恩を返すべく、会長として学会の発展に少しでも貢献する所存です。

「画期的な新薬を継続的に生み出す」という矛盾を解決する一助として、CBI 学会は日本における創薬エコシステムの一翼を担うべきだと考えています。これまでの産官学の連携に加えて、ベンチャー企業や若手研究者の取り込みを進め、日本の創薬イノベーション力の強化に貢献したいと考えています。CBI 学会の皆様にこれまで以上のお力添えをお願いし、人生 100 年時代の到来に向けて、共により良い医療の実現に貢献していきたいと思います。

目次

（1）巻頭言　「画期的な新薬を継続的に生み出す」という矛盾と向き合い続けて

相良　武（大鵬薬品工業株式会社）…… 1

（2）ホットトピックス

「PROTAC のカメレオン性を考える」

工藤 玄己（筑波大学大学院 数理物質科学研究群）…… 3

（3）CBI ジャーナル便り（30）

渡邉 千鶴（国立研究開発法人理化学研究所 生命機能科学研究センター）…… 5

神坂 紀久子（国立研究開発法人理化学研究所 生命機能科学研究センター）…… 6

（4）CBI 研究機構便り

次世代モダリティ研究所 第 10 回次世代モダリティセミナー～微生物創薬の現状と将来～

坂田 恒昭（大阪大学共創機構）…… 7

（5）CBI 研究会報告

個別化医療研究会 ……10

分子ロボティクス研究会 ……11

（6）講演会 報告・予告 ……12

（7）若手の会 第 12 回 CBI 若手の会講演会報告 ……17

（8）委員会開催報告 ……19

（9）編集後記 ……21

表紙デザイン：Chem-Bio Informatics Journal, Vol.24 pp.13-24 (2024) Figure 1 より
（本学会誌 5 ページに紹介記事掲載）

Hot!!! TOPICS ～最新文献の紹介

PROTAC のカメレオン性を考える

工藤 玄己

筑波大学大学院　数理物質科学研究群

Garcia Jimenez, D.; Rossi Sebastiano, M.; Vallaro, M.; Ermondi, G.; Caron, G. IMHB-Mediated Chameleonicity in Drug Design: A Focus on Structurally Related PROTACs. J Med Chem, **2024**, 67(13):11421-11434.
10.1021/acs.jmedchem.4c01200.

医薬品を設計する上で、化合物の経口投与性を確保することは重要である。標的タンパク質のユビキチン化及び分解を誘導する化合物である PROTACs においても例外ではなく、経口投与性の課題を持ち得る。一方で、絶妙に設計された一部の PROTAC は、それらの物性上の課題を改善する特性も持ち合わせており、その特性はカメレオン性 (Chameleonicity) と呼ばれる。カメレオン性とは極性の高い分子が非極性環境に移行する際に、構造変化及び分子内相互作用により自身の極性部位を隠す特徴である。PROTAC を設計する上では、狙ってカメレオン性を獲得することにより、経口投与性を向上させることが期待される。

今回紹介する Garcia Jimenez D らの論文では、E3 リガーゼの CBRN を利用して BET タンパク質のユビキチン化を誘導する PROTAC に対して、実験及び計算によるカメレオン性の解析を行った。本稿では、そのエッセンスをかいつまんで紹介する。はじめに、筆者らは実験により PROTAC の物性プロファイルを測定した。測定内容は$\Delta \log k_w^{IAM}$/ BRlogD/ Chamelogk の 3 つであり、Chamelogk はカメレオン性指標に対応する。これらの測定の結果、親水性・親油性の許容される範囲 ($\Delta \log k_w^{IAM} \leqq 1.5$, BRlogD=2-5) を超えるような PROTAC は高いカメレオン性を持つことがわかり、カメレオン性が PROTAC の極端な親水性・疎水性を補うために必要であることが示された。

次に筆者らは、水溶媒中 / 非極性溶媒 (トルエン) 中の構造サンプリング及び MD シミュレーションを実行し、とり得る内部構造の違いを解析した。サンプリングされた PROTAC 構造は Polar Surface Area(PSA) と慣性半径 (Rg) の二軸上にプロットされ、カメレオン性の異なる PROTAC 間の違いが解析された。その結果、カメレオン性の高い 3 つの PROTAC に関して、溶媒環境によって PSA が大きく異なる傾向を持つことが分かった。更に筆者らは、PROTAC のサンプリング構造を分子内水素結合数の側面から解析した。その結果、水素結合数が多い程、PSA 及び Rg は小さい構造に遷移することが確かめられた。これらの結果は、分子内水素結合を駆動力として、PROTAC が溶媒環境に依存し大きく構造遷移することを示している。

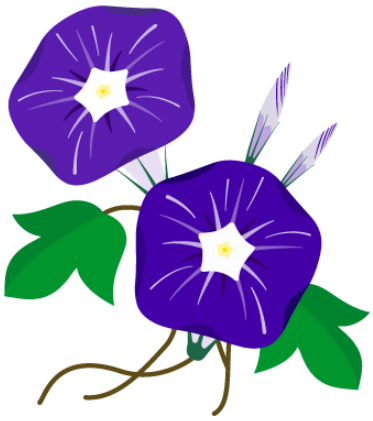
これらの計算結果の中から、筆者らは分子のカメレオン性を簡便に評価する予測指標として cChameCS を提案した。この指標は、サンプリングされた構造中に占める、1 対の分子内水素結合を持つ構造の割合に相当する値である。実際、彼らが実験で観測した Chamelogk と記述子の cChameCS との間には高い相関があることが示された。したがって、PROTAC の構造サンプリングからこの指標を計算することにより、カメレオン性の有無を迅速に予測可能となる点が期待される。

最後に、BET/CRBN に結合する PROTAC において、カメレオン性を獲得するための設計ガイドラインとして、以下を説明している。

・リンカー内のアミド基の位置が分子内水素結合様式に大きく影響する

・E3 ligand に隣接するリンカー原子の特性は分子内水素結合に関与しない

これらのガイドラインは、あくまで今回扱った PROTAC に限定される知見であり、汎用的ではない。他の PROTAC を設計する上ではこれらの特性は個別に追求する必要があるという点に、PROTAC 設計の難しさ、そして面白さがある。



Chem-Bio Informatics Journal

CBI ジャーナル便り（30）

著者が紹介する CBIJ 掲載論文

◆ Calculation report

Structural Stability and Binding Ability of SARS-CoV-2 Main Protease with GC376:
A Stereoisomeric Covalent Ligand Analysis by FMO calculation

SARS-CoV-2 メインプロテアーゼの構造安定性と GC376 との結合能：
FMO 計算による立体異性体共有結合リガンドの解析

関 祐哉 [1]、渡邉 千鶴 [2]、谷 紀彦 [2]、神坂 紀久子 [2]、大山 達也 [3]、高谷 大輔 [4]、本間 光貴 [2]
[1] 株式会社テクノプロ テクノプロ・R&D 社
[2] 国立研究開発法人理化学研究所 生命機能科学研究センター
[3] 甲南大学 先端生命工学研究所（FIBER）
[4] 大阪大学大学院 薬学研究科

生体高分子の分子シミュレーション（例：量子化学計算、分子動力学計算）を実施する際、多くの研究者は Protein data bank（PDB）に登録されている立体構造を利用している。その最初の手順として、PDB ファイルから計算に利用する構造（例：タンパク質、リガンド）を選別し、初期構造を準備することが重要である。PDB の座標データには、Alternate location、いわゆる Conformer として複数の立体配座を持つアミノ酸残基や異なる立体配置となるリガンドなどがしばしば登録されており、一般的には占有率の高い立体配座 / 配置の構造が利用される。この高占有率の構造を選択する理由の一つとして、占有率の高い構造の方がエネルギー的に構造安定性が良いという暗黙の仮定があると考えられる。

本研究では、この仮定の妥当性を確かめるため、共有結合阻害剤 GC376 の SARS-CoV-2 メインプロテアーゼへの付加複合体構造において生じる二つの立体異性体、すなわち異なる占有率の立体配置となる B1S（*R* 体）と K36（*S* 体）の構造が登録されている X 線結晶構造(PDB ID: 7CB7) を用いて、フラグメント分子軌道(FMO) 計算によるエネルギー解析を行った。その際、いくつかの構造最適化条件下で上記二つの異性体構造を作成し、それらの構造を用いて構造安定性と阻害剤結合能の観点から分子全体の全エネルギーとタンパク質−阻害剤間相互作用エネルギー解析を実施した。その結果、X 線結晶構造の座標に対して全原子最適化した構造の場合、どちらのエネルギー解析においても占有率の高い構造がエネルギー的に安定であることが示された。また、拘束条件の異なる他の最適化構造を用いた FMO 計算結果においても、ほとんどの場合に同様の傾向を示した。

以上のような PDB に占有率の異なる立体配座 / 配置が登録されている場合に、分子シミュレーションの初期構造としてどの立体配座 / 配置構造を用いるべきかについては、本研究に示す FMO 計算によるアプローチに限らず、他の計算手法においても十分に検討されているとは言えない状況である。そのため、今後もこのような検討事例を蓄積することで、妥当かつ効率的な分子シミュレーションを実施するための初期構造作成の一助となれば幸いである。

紹介：渡邉 千鶴（国立研究開発法人理化学研究所 生命機能科学研究センター）

2024 年 5 月 17 日公開
Chem-Bio Inform. J. 24 (2024) pp. 13-24.
https://doi.org/10.1273/cbij.24.13

◆ Original

Statistical analysis of interactions among amino acid residues in apo structures using fragment molecular orbital method

FMO 計算を用いたアポ構造のアミノ酸残基相互作用の統計解析

神坂 紀久子、永瀬 駿平、渡邉 千鶴、高谷 大輔、幸 瞳、本間 光貴
国立研究開発法人理化学研究所 生命機能科学研究センター

フラグメント分子軌道（FMO）法は、高い計算精度でタンパク質などの生体高分子全体の電子状態を解くことができる。FMO 計算の利点の一つであるフラグメント間相互作用エネルギーは、分子間および分子内の相互作用をアミノ酸残基やリガンドなどのフラグメント単位で簡便に解析できる。さらに従来の古典的な分子力学（MM）法では十分に考慮できない量子化学的な相互作用をより精密に評価できることが知られている。特に分子間の弱い相互作用や、電子の分極効果、電荷移動相互作用、分散力を正確に評価できる点で優れており、タンパク質の構造安定性や機能において重要な役割を果たすアミノ酸残基間の相互作用エネルギーを詳細かつ定量的に解析することが可能となる。一方で、FMO 計算の実行および解析には高度な専門知識が必要であり、フラグメント分割により並列処理することで計算の効率化が進んだものの、大規模なデータセットを扱う際には、依然として煩雑な FMO 計算の前処理（例：構造準備）や高性能な計算機環境などの課題を解決する必要がある。そのため、相互作用エネルギーに関する統計的な解析を実施することは、これまで困難であった。

近年、我々の研究室では FMO 計算自動化プロトコールの開発や FMO データベース構築により、大規模データの作成や蓄積が可能となった。そこで本稿では、そのような FMO 法の高い計算精度を活かし、FMO データベースに登録された 679 個のアポタンパク質構造の大規模な FMO 計算データを対象にアミノ酸残基間の精密な相互作用エネルギーを統計的に解析することで、タンパク質の構造安定性に寄与する特定の残基ペアや相互作用パターン、エネルギーの強度の平均値・分散などの傾向を示した。統計解析によって得られた相互作用エネルギーの傾向は、抗原 - 抗体相互作用やペプチド医薬品の設計においても分子認識のメカニズムを理解するための重要な指標として活用できる可能性があり、FMO を活用した分子設計やドラッグデザインにより、新たな知見をもたらすことが期待される。

紹介：神坂 紀久子（国立研究開発法人理化学研究所 生命機能科学研究センター）

2024 年 6 月 28 日公開
Chem-Bio Inform. J. 24 (2024) pp. 25-47.
https://doi.org/10.1273/cbij.24.25

CBI 研究機構便り

次世代モダリティ研究所 第 10 回次世代モダリティセミナー ～微生物創薬の現状と将来～

2024 年 5 月 24 日 (金) ライフサイエンスハブウエスト / オンライン配信

CBI 研究機構　次世代モダリティ研究所　所長
坂田 恒昭（大阪大学共創機構）

特定非営利活動法人情報計算化学生物学会・CBI 研究機構・次世代モダリティ研究所では、関西医薬品協会及び LINK-J（一般社団法人ライフサイエンス・イノベーション・ネットワーク・ジャパン）、公益財団法人都市活力研究所と共催で、またバイオコミュニティ関西（BiocK）の協力で、次世代のモダリティについての研究、製造の紹介や相互交流の場を提供することで、産学、産産連携などのオープンイノベーション推進を目指す次世代モダリティセミナーをシリーズで開催している。

5 月 24 日（金）にライフサイエンスハブウエストとオンライン配信のハイブリッド形式で開催した。

今回のセミナーでは「微生物創薬の現状と将来」をテーマに徳島大学大学院医歯薬学研究部・口腔微生物学分野 准教授 村上 明一氏、北里大学薬学部微生物学教室 教授 金 倫基氏、JSR 株式会社 プロジェクトマネージャー 梶浦 貴之氏をお招きしてご講演頂いた。各講師の講演後、特定非営利活動法人情報計算化学生物学会・CBI 研究機構・次世代モダリティ研究所所長（大阪大学共創機構 特任教授）坂田 恒昭氏を座長としてパネルディスカッションが行われた。また、セミナー後に講師の先生及び各ステークホルダーとの交流を深めるため情報交換会を開催した。

当日の出席者は大阪会場 35 社 45 人、オンライン配信登録者数が 385 社 692 人であった。

-- 記 --

日時：2024 年 5 月 24 日（金）　セミナー　　14 時 00 分～ 16 時 30 分
　　情報交換会　16 時 35 分～ 17 時 10 分（大阪会場のみ）
大阪会場：ライフサイエンスハブウエスト
オンライン会場：ZOOM にてライブ配信
主催：NPO 法人情報計算化学生物学会・CBI 研究機構・次世代モダリティ研究所、
　関西医薬品協会、LINK-J（一般社団法人ライフサイエンス･イノベーション･ネットワーク･ジャパン）
共催：公益財団法人 都市活力研究所
協力：NPO 法人近畿バイオインダストリー振興会議
後援：バイオコミュニティ関西（BiocK）

プログラム：

14 時 00 分～ 14 時 05 分　「挨拶」
　特定非営利活動法人 情報計算化学生物学会・CBI 研究機構・次世代モダリティ研究所所長
　大阪大学共創機構 特任教授　坂田 恒昭 氏

14 時 05 分～ 14 時 10 分　「挨拶」
　関西医薬品協会
　理事長　國枝 卓 氏

14 時 10 分～ 14 時 40 分
「バクテリオファージを活用した創薬の可能性」
　徳島大学大学院医歯薬学研究部 口腔微生物学分野
　准教授　村上 明一 氏

14 時 40 分～ 15 時 10 分
「マイクロバイオーム創薬の現状」
　北里大学薬学部微生物学教室
　教授　金　倫基 氏

15 時 10 分～ 15 時 40 分
「Live Biotherapeutic Products の開発動向と JSR の取り組み」
　JSR 株式会社
　プロジェクトマネージャー　梶浦 貴之 氏

15 時 40 分～ 15 時 50 分　「休憩」

15 時 50 分～ 16 時 25 分　「パネルディスカッション」
　座長：特定非営利活動法人 情報計算化学生物学会・CBI 研究機構・
　　次世代モダリティ研究所所長
　　大阪大学共創機構　特任教授　坂田 恒昭 氏
　パネリスト：講師の先生方

16 時 25 分～ 16 時 30 分　「閉会の挨拶」
　LINK-J（一般社団法人ライフサイエンス・イノベーション・ネットワーク・ジャパン）
　事業部プロデューサー　林 幾雄 氏

16 時 35 分～ 17 時 10 分　「情報交換会」
　講師及び会場参加者

研究会報告

個別化医療研究会

会合名：第 10 回 CBI 学会個別化医療研究会
日時：2024 年 2 月 27 日（火）
会場：岐阜薬科大学 本部

新型コロナ感染症の流行後、久しぶりの対面での研究会の開催を行いました。

特別講演として名古屋大学大学院情報学研究科の山西芳裕先生に「AI・ビッグデータ時代の創薬や医療の可能性」という演題でご発表いただきました。

また、40 名を超える参加者にお集まりいただき、一般発表 13 演題に情報交換会と盛会のうちに終えることができました。

報告者：個別化医療研究会　主査　遠藤智史

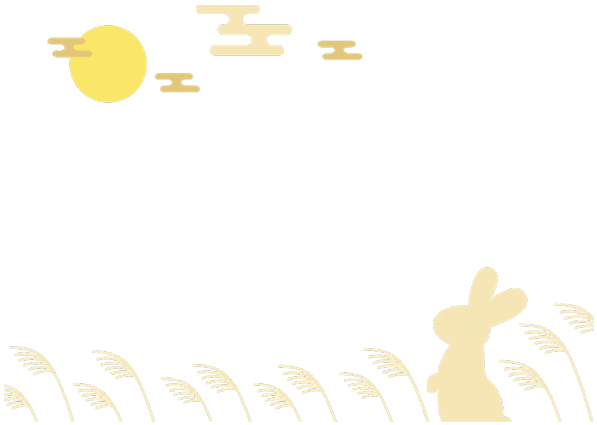
分子ロボティクス研究会

「分子ロボティクス」は、化学・生物・情報に加え、物理・材料・機械等の多分野にまたがる学際的な学問領域です。分子ロボティクスでは、核酸・タンパク質・脂質等の生体分子を主な素材として、センサ・プロセッサ・モータといったロボットの基本要素を分子設計し、さらにそれらの分子部品を統合したシステム、すなわち「分子ロボット」をエンジニアリングすることが目標です。現在分子ロボティクスは、既存の学理探究を継続しつつも、その先の医療や産業応用を見越した展開を導く段階にあります。本研究会は、関連研究者間の結束を強めつつ、多様な研究者が参加でき、新たな産官学連携が実現できる環境をつくりだして、分子ロボティクスの学理を醸成します。今後ともご指導、ご支援を賜りますよう何卒よろしくお願い申し上げます。

【2023 年度の活動】

2023 年 6 月 29 日	定例研究会（オンライン開催）
2023 年 6 月 30 日～ 8 月 29 日	分子ロボティクス夏の学校（オンライン開催）
2023 年 10 月 25 日	CBI 学会 2023 年大会にてフォーカストセッションを開催
2023 年 11 月 4 日・5 日	国際生体分子デザインコンテスト BIOMOD の開催（東京工業大学）
2023 年 12 月 13 日	定例研究会（オンライン開催）
2024 年 3 月 13 日・14 日	分子ロボティクス年次大会（東京大学）

主査	豊田 太郎（東京大学）	
副主査	庄司　観（長岡技術科学大学）	
幹事	葛谷 明紀（関西大学）	小宮　健（海洋研究開発機構）
	川又 生吹（京都大学）	浜田 省吾（東京工業大学）
学生幹事	佐藤 岳（慶応義塾大学）	小塚 太資（慶応義塾大学）
	小島 知也（慶応義塾大学）	越智 耀亮（九州工業大学）
	山地 未紗（東京農工大学）	岡田 瞬（長岡技術科学大学）
	中島 大地（東北大学）	



講演会 報告・予告

第 456 回 CBI 学会 講演会

「製薬企業の多様なキャリアパス～研究職以外のキャリアに焦点を当てて～」

日時：2024 年 5 月 31 日（金）13:30 - 17:25
会場：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）、宮野 奈津美（帝人ファーマ株式会社）、
新井 浩一郎（旭化成ファーマ株式会社）、高橋 一敏（味の素株式会社）、芹沢 貴之（第一三共株式会社）
プログラム：

（1）13:30 - 13:35　はじめに
（2）13:35 - 14:10 「研究者時代の自分に語る、医薬品特許と知財キャリア」
勝俣 義之（第一三共株式会社）
（3）14:10 - 14:45 「Beyond the Lab: 製薬企業における研究職以外のキャリア探求」
中井 康司（塩野義製薬株式会社）
（4）14:45 - 15:20 「キャリア形成に役立つ好奇心と探求心」
野口 清史（アクセリード株式会社）
（5）15:30 - 16:05 「国内製薬から海外バイオテック、AI ベンチャー、そして NVIDIA」
平畠 浩司（NVIDIA Japan）
（6）16:05 - 16:40 「一歩踏み出して、世界が広がってつながった話」
坪井 千明（TEKMOF）
（7）16:40 - 17:15 「大手製薬企業から AI 創薬ベンチャーへ～計算化学者の歩んだ 20 年間の軌跡と新たな挑戦～」
藤 秀義（イクトス株式会社）
（8）17:15 - 17:25　まとめ

開催報告：

2024 年 5 月 31 日にオンライン開催した第 456 回 CBI 学会講演会について報告する。「創薬業界の多様なキャリアパス～ Wet 研究から Dry 研究にキャリアチェンジした方に焦点を当てて～」と題し同分野で活躍されている 6 名の先生方にご講演頂いた。

最初の講師として勝俣 義之先生（第一三共株式会社) から「研究者時代の自分に語る、医薬品特許と知財キャリア」というタイトルにてご講演いただきました。普段 CBI 講演会ではあまり聞く機会のない、医薬品特許の重要性や、他の業界の特許との相違点などをわかりやすくご説明いただきました。次いで合成研究者から知財担当にチェンジするに至った背景や、キャリアチェンジ前後での知財の見え方の違い等について講演頂きました。

中井 康司先生（塩野義製薬株式会社）からは「Beyond the Lab: 製薬企業における研究職以外のキャリア探求」というタイトルで、メドケムとして入社した後、人事部門、グループ会社経営、IT 部門と社内キャリアを積んでいくなかでどのように社内異動をとらえ楽しんできたかといった経験と、研究者の他職種への親和性についての自身の考えをお話しいただきました。

野口 清史先生（アクセリード株式会社）からは、「キャリア形成に役立つ好奇心と探求心」というタイトルで、ご自身の大学院を修了後、外資系の製薬会社に入社したきっかけからその後のキャリアパスをどのように考えながら今に至っているのかをお話しいただきました。 環境が変わったとしても、興味のある仕事を楽しく続けることのできる源泉となる好奇心と探求心を持つことの大切さについてお話しいただけました。

平畠 浩司先生（NVIDIA Japan）からは、「国内製薬から海外バイオテック、AI ベンチャー、そして NVIDIA」というタイトルで、製薬企業、ビジネス開発、AI 企業と様々なキャリアを歩まれた中で感じたことをお話しいただきました。QA セッションでは研究員の方が持つべきビジネス視点に関するアドバイスや、現職 NVIDIA の中から見た AI 創薬の現状等に関する思い、会社の良いカルチャー等をお話しいただきました。

坪井 千明先生（TEKMOF）からは「一歩踏み出して、世界が広がってつながった話」というタイトルで、製薬研究者としてのキャリアが、その後のヘルスケア関連ベンチャーキャピタル（VC）勤務、続くスタートアップの創業にどのようにつながったかを紹介していただきました。製薬企業での経験がベンチャーキャピタルで重宝されるといったような価値ある情報や、サイエンスの重要さについて語られたほか、同期、上司、部下といった周りと助け合いながらキャリアを築き上げる重要性を強調されていました。

最後に、藤 秀義先生（イクトス株式会社）からは、「大手製薬企業から AI 創薬ベンチャーへ～計算化学者の歩んだ 20 年間の軌跡と新たな挑戦～」というタイトルで、計算化学者として入社してから現在に至るまでの幅広い経験を振り返りながら、どのようにキャリアとして繋がっていったのかをお話しいただきました。積極的に縁をつかんでいくことの重要性や、それぞれの経験が点から線へと繋がっていく過程、そして複数の強みを組み合わせることでオンリーワンの存在になれることについてお話しいただきました。

当日の参加者は 228 名であり、講演会は大盛況のうちに終了となりました。ご講演くださった先生方と、ご支援、サポートをくださった関係者の皆様に、改めて御礼を申し上げます。

（世話人一同）

中井 康司 先生

野口 清史 先生

坪井 千明 先生

藤 秀義 先生

第 457 回 CBI 学会 講演会

「Predictive ADME　最前線」

日時：　2024 年 6 月 18 日（火）10:00 - 17:15
場所：　オンライン配信（Zoom ウェビナー使用）
世話人：杉山 雄一（城西国際大学イノベーションベース）、前田 和哉（北里大学薬学部）
プログラム

（1）10:00 - 10:15　はじめに
前田 和哉（北里大学薬学部）

（2）10:15 - 11:15 「種々の薬物代謝酵素およびトランスポーターを介した DDI 予測
～リファンピシンの PBPK 解析の事例～」
杉山 雄一（城西国際大学、イノベーションベース）、浅海 竜太（アステラス製薬株式会社）

（3）11:15 - 12:00 「ヒト / 動物消化管幹細胞由来分化細胞を用いた消化管吸収の予測の現状と課題」
前田 和哉（北里大学薬学部）

（4）13:15 - 14:00 「In vitro の薬理学的パラメータ（Kd、Ki など）から有効投与量、有効血中濃度は
どの程度、推定できるのか？」
土谷 聡耀（上海科技大学）

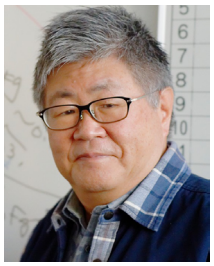
（5）14:00 - 14:45 「腎障害時における薬物動態変動の予測―インタクトネフロン仮説の導入の必要性―」
浅野 聡志（中外製薬株式会社）
（6）14:45 - 15:30 「肝障害時における薬物動態変動の予測―インタクトヘパトサイト仮説の導入の必要性―」
浅海 竜太（アステラス製薬株式会社）
（7）15:45 - 16:30 「トランスポーターを介した薬物との相互作用および OATP1B の内因性バイオマーカー（CP-1, ビリルビン）の変動を予測するための抗 HCV 薬、シメプレビルの生理学的薬物動態モデル」
中山 慎司（田辺三菱製薬株式会社）
（8）16:50 - 17:15 総合討論（ラウンドテーブル議論）

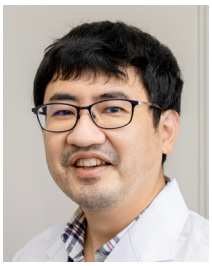
開催報告：

本講演会は、これまで長きにわたり継続して年 2 回程度の割合で行ってきた「薬物動態の *in silico* 予測」をテーマとしたシリーズに位置づけられる。その中のトピックとして、生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルを用いたヒト薬物動態の精緻な予測法については、本講演会でも既に何度か取り上げてきており、新たな成果が次々と報告されてきた。しかしながら、未だこの話題が取り上げられる背景には、生体側分子（異物解毒においては、主に代謝酵素・結合たんぱく質・トランスポーター等）と薬物の相互作用が完全には理解されていないため、それを模倣して作成されるべきモデル構造が不完全であることが挙げられる。この知見は、これまでの PBPK モデル解析および in vitro 実験結果に基づく in vivo モデルパラメータの外挿 (In vitro-in vivo extrapolation; IVIVE) に基づく予測結果が必ずしもヒト臨床データと完全な一致を見ないところから得られており、ある意味モデル解析技術が進歩したからこそ、in vitro 実験の妥当性の再検証や生体内での新たな分子―薬物間相互作用が発見されるフェーズに移ってきているのを感じる。だからこそ今後は、薬物と分子の相互作用を熟慮した実態を伴うモデル構築を case-by-case basis で慎重に考えていく必要があるといえる。

そこで本講演会では、薬物の動態特性を考慮した上で、分子論や生化学的な観点から見て論理的でかつ無理のないモデル構築を行うことで、これまで難しいとされていた複雑な薬物間相互作用や病態時の薬物動態の定量的予測にチャレンジしている研究を紹介することとした。また併せて、最も in vitro 実験からの予測が困難とされている消化管吸収の定量的予測に資する新たな実験系開発の進捗についても紹介することとした。このテーマは、非常に創薬に携わる人たちにとっても依然としてホットトピックであるのか、今回の講演会も 229 人の方にご参集いただき、有意義な議論が展開された。

まず、城西国際大学の杉山先生からは、薬物相互作用を引き起こす薬物の中でも、複数の代謝酵素やトランスポーター群に対して阻害作用や誘導作用を持ち、更に長期投与時には、自身の代謝誘導により体内動態が変動することにより極めて複雑な挙動をとるリファンピシンによる薬物相互作用をユニバーサルに予測するための数理モデル構築のロジックについて、浅海氏（アステラス製薬）が最近出版された論文 (Asaumi R *et al*., *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 11, 919-33 (2022)) に基づき解説を頂いた。代謝酵素・トランスポーター各分子種に対して選択的な選択性の高い基質薬物とのヒト臨床相互作用試験データを複数用いることで、パーツごとに高質なパラメータ設定を行った結果として、相互作用の投与量依存的な強度の違いや、投与計画による相互作用リスクの違いを定量的に予測可能なモデルへと論理的に仕立て上げる過程が紹介された。この考え方は、目の前の実例のみを説明する数理モデルが散見される中で、ユニバーサルに用いることができる汎用性の高いモデル構築のいわば「お手本」となるものであると考えられる。


杉山 雄一 先生


前田 和哉 先生

土谷 聡耀 先生

浅野 聡志 先生

中山 慎司 先生

北里大学の前田からは、消化管吸収性の新規 in vitro 予測系として提案している、ヒト crypt 由来小腸幹細胞由来の分化小腸上皮細胞を用いた、薬物の消化管透過特性の検証および消化管代謝回避率の定量的予測に関するデータが示された。併せて、ある種の仮定を置いたうえで簡便に消化管吸収性を予測するためのモデル構築および評価法について説明がなされた。また、in vitro 実験と in vivo の状況を結びつける簡易なモデルを用いて、in vitro 実験の結果に基づき、どのような特性を有する薬物が予測性がよいかについて、速度論パラメータを変えた時のシミュレーション結果に基づき考察がなされた。この結果より、必ずしも in vitro 実験が行われたとしても薬物の特性によっては、in vivo パラメータの精緻な予測は困難であることが示された。

上海科技大学の土谷先生からは、既存の低分子薬の情報を統一的な方法で解析することにより、薬物の in vitro 試験から得られた標的に対する阻害定数や物性値、現在設定されている投与量や動態パラメータとの間の関連性について検証を行った結果が報告された。その結果、特に最近開発された薬物については、旧来の薬物と比較して、標的に対する阻害定数と投与量が低くなっているが、反面、肝固有クリアランスは大きくなるという興味深い傾向を見出している。従って、生体内安定性がむしろ落ちている分だけ、最近の薬物は標的への親和性の高まりほど投与量を下げることに成功していないともいうことができ、体内動態と薬力学的なパラメータの両方の最適化が必要であることを物語るデータであるといえる。

次に、浅野先生（中外製薬）と浅海先生（アステラス製薬）からは、腎障害時・肝障害時における薬物動態の変動において、インタクトネフロン・インタクトヘパトサイト仮説（障害時にネフロンや肝細胞の数が単純に減少することで、その減少率に比例する形で、代謝や輸送も全体的に同じ割合低下すると考える仮説）がどこまで成立しているかを、様々な臨床データをもとに論理的な薬物動態解析を実施することで検証したデータが発表された。腎臓においては、ネフロン数が主な規定要因と考えられる糸球体ろ過速度 (GFR) と尿細管分泌クリアランスの減少率の比について、OCT2, OAT1/3 基質について調査を行った結果、OCT2 基質については、その比が比較的 1 に近い値を示したが、一方で、OAT1/3 基質については、GFR の低下以上に分泌クリアランスの低下がみられる薬物も散見され、必ずしもインタクトネフロン仮説が成立しないものもあることが確認された。一方で肝臓においては、static model に基づいて、肝硬変患者における血中曝露 (AUC) の肝機能正常者に対する比の計算値と合致させるために、単位肝細胞あたりの CYP 活性の病態による変動比を最適化することで、肝細胞一個当たりの活性が肝障害により変動するか否かが判定できるという方法論をとった。その結果、ある程度進行した肝硬変の患者については、肝細胞の数のみの代謝能変動を考えるモデルでは、血中濃度の変動を underestimate することが示され、肝細胞一個当たりの代謝活性も下がると考えるモデルの方が臨床データと合致することが分かった。この知見は、今後肝・腎疾患患者における薬物動態変動を考える上で貴重な知見となるものと考えられる。

最後に、中山先生（田辺三菱製薬）からは、現在非常に脚光を浴びている in vivo で肝 OATP1Bs の機能を反映すると考えられる内因性バイオマーカーとなるコプロポルフィリン -I (CP-I) やビリルビンの血中濃度の変動について、肝障害の程度の情報および OATP1Bs 阻害能を持つシメプレビルとの併用時の臨床試験データを用いてすべてを合理的に説明可能な数理モデル解析を試みた。シミュレーションにおいては、血中濃度の平均値のみならず各パラメータにばらつきを与えることで、モンテカルロシミュレーションを実施し、血中濃度のばらつきも考慮した仮想的な臨床試験を in silico で実行した。その結果、実際の臨床試験の中で見られた内因性基質の血中濃度の時間推移をある程度再現するものを見出すことができた。この知見により、数理モデルを活用することで、病態の進行と薬物相互作用の 2 つが複雑に絡み合うような状況における OATP1Bs の機能変動を定量的に表現しうることが見いだされ、special population 対象の相互作用試験の新たな評価法のきっかけとなる知見を与えた。

以上、疾患の重篤度や薬物相互作用等複雑な薬物動態の変動要因が複数絡み合う中で情報を論理的に整理し、臨床データを再現するための手法が複数提示された。これらの手法は、いずれも他の事例解析においても応用可能な考え方を示していることから、今後、これら統一的な手法を用いた、更なる体内動態解析事例が出てくることで、方法論の妥当性が評価されていくものと期待している。

（世話人一同）

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 459 回 CBI 学会講演会
「コンピューティングが拓く創薬の新時代」

日程：2024 年 11 月 15 日（金）

場所：オンライン配信（Zoom ウェビナー使用）

世話人：黒野 昌邦（小野薬品工業株式会社）、近田 千春（OpenEye, Cadence Molecular Sciences）、
島田 裕三（富士通株式会社）、植松 直也（大塚製薬株式会社）

CBI2024 年大会のご案内

テーマ：多様性を生み出すデータベースとモデリング研究

会期：　2024 年 10 月 28 日 (月) ～ 10 月 31 日 (木)

会場：　タワーホール船堀（東京都江戸川区船堀 4-1-1）

大会長：　水口 賢司（大阪大学 蛋白質研究所）

実行委員長：　夏目 やよい（国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所）

プログラム委員長：関嶋 政和（東京工業大学情報理工学院）

大会ホームページ：https://www.cbi-society.jp/annual-meetings/2024/

★多くの方のご参加をお待ちしております！

若手の会

第 12 回 CBI 若手の会講演会報告

日時：2024 年 8 月 5 日（月）13:00-16:10
場所：Zoom によるオンライン開催
世話人：渡邉 博文（株式会社ウィズメーティス）、宮野 奈津美（帝人ファーマ株式会社）、白石 幹（第一三共株式会社 ）、
工藤 玄己（筑波大学）、立石 優輔（熊本大学）、小嶋 崇史（大阪大学）
プログラム：
（1）13:00-13:05 はじめに
（2）13:05-13:45　荒木 望嗣 先生（京都大学）
「タンパク質立体構造に基づく次世代創薬計算技術の開発と、医療・創薬への応用」
（3）13:45-14:25　大竹 史明 先生（星薬科大学）
「標的タンパク質分解薬の作用メカニズム」
（4）14:35-15:25　大上 雅史 先生（東京工業大学）
「AI で広がる分子設計の可能性」
（5）15:25-16:05　門城 拓 先生（武田薬品工業株式会社）
「大規模ヒトゲノムデータの創薬応用」
（6）16:05-16:10 おわりに

開催報告：

2024 年 8 月 5 日にオンライン開催した第 12 回 CBI 若手の会講演会について報告します。今回は、「第 12 回 若手の会講演会～若手の眼差しで迫る創薬研究の最先端～」と題し、若手の会の中でも、大学院生や企業の最若手層のメンバーの企画により、創薬やインフォマティクスの最前線で活躍されている 4 名の先生方をお招きしてご講演をいただきました。

最初の講演者である荒木望嗣先生（京都大学）からは「タンパク質立体構造に基づく次世代創薬計算技術の開発と、医療・創薬への応用」というタイトルで、分子シミュレーション技術の発展や、スーパーコンピュータ「富岳」への実装に向けた基盤構築など、計算科学の最新研究をわかりやすく解説していただきました。特に、超高周波超音波を利用した MD シミュレーション手法や MP-CAFEE 法による結合親和性予測による具体的なゲノム医療への応用研究事例は聴衆の関心を集めていました。また、コロナウイルス治療薬候補の同定に向けたバーチャルスクリーニングの応用例は、計算科学の実践的な価値を示す印象的な事例でした。

大竹史明先生（星薬科大学）からは「標的タンパク質分解薬（PROTAC）の作用メカニズム」というタイトルで、実験の側面からのタンパク質分解作用機序解明に関してご紹介いただきました。ご講演では、タンパク質分解の基礎から PROTAC への応用までを分かりやすくご説明いただきました。特にユビキチン鎖種による機能の違いや他因子の存在に関しては普段の CBI 講演会では聞くことのできない内容であり、聴衆の興味を大いに引き付けるお話しをいただきました。

大上雅史先生（東京工業大学）からは、「AI で広がる分子設計の可能性」というタイトルで、昨今の創薬の高難易度化と Beyond rule of five なモダリティ（中分子、ペプチドなど）に対する計算科学の介入が進んでいない現状を背景として、AI や機械学習技術を応用した様々な分子設計手法をご紹介いただきました。具体的な応用事例として、AlphaFold2 を活用したペプチド医薬品の設計、自由エネルギー摂動法（FEP）を用いた分子設計、複数の分子グラフ表現を用いた分子物性予測モデルの解釈方法（MMGX）などが紹介され、AI ×創薬の分野における著しい発展を感じさせる心踊るご講演でした。

門城拓先生（武田薬品工業株式会社）からは「大規模ヒトゲノムデータの創薬応用」というタイトルで、製薬企業の研究者の目線から創薬過程における大規模ゲノムデータを用いた解析の意義や、研究成果の実例をご紹介いただきました。複数の製薬企業からの出資で進められている東北メディカル・メガバンクのゲノム解析で治療標的候補遺伝子を探索した研究成果の紹介を通じて、企業とアカデミアの共同でデータを生み出していく重要性をお話しいただきました。

当日の参加者は 100 名（普段の倍程度）を超え、大変盛況な会となりました。ご講演くださった先生方と、ご支援、サポートをくださった関係者の皆様に、改めて御礼を申し上げます。また、今回から講演会の企画運営（講演者の先生の選定、コンタクト、座長など）を行った最若手のメンバー（白石 幹、工藤 玄己、立石 優輔、小嶋 崇史）の力によりこのような盛況な会になったことを付記しておきます。

（渡邉 博文　株式会社ウィズメーティス）

委員会開催報告

創薬研究会運営委員会

第 65 回創薬研究会運営委員会

日時：2024 年 7 月 3 日（水）10:00 - 12:00
場所：Zoom ミーティングによる遠隔会議

関西部会運営委員会

日時：2024 年 8 月 1 日（木）13:00 - 14:25
場所：Zoom ミーティングによる遠隔会議

執行部会

第 104 回執行部会

日時：2024 年 6 月 21 日（火）17:30 - 18:00
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）
Zoom 会議

第 105 回執行部会

日時：2024 年 7 月 24 日（水）18:00 - 18:50
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）
Zoom 会議

第 106 回執行部会

日時：2024 年 8 月 28 日（水）18:00 - 19:30
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）
Zoom 会議

CBI 学会誌編集委員会

2024 年第 3 回編集委員会

日時：2024 年 6 月 25 日（月）14:00 - 14:40
場所：Zoom ミーティングによる遠隔会議

CBI 研究機構

第 39 回運営会議

日時 : 2024 年 6 月 19 日（水）14:00 - 15:00
場所 : Zoom ミーティングによる遠隔会議

第 40 回運営会議

日時 : 2024 年 7 月 23 日（火）14:00 - 15:00
場所 : Zoom ミーティングによる遠隔会議

第 41 回運営会議

日時 : 2024 年 8 月 20 日（水）15:30 - 14:30
場所 : Zoom ミーティングによる遠隔会議

2024 年大会実行委員会

第 6 回 2024 年大会実行委員会

日時 : 2024 年 6 月 14 日（金）14:00 - 15:00
場所 : Zoom ミーティングによる遠隔会議

第 7 回 2024 年大会実行委員会

日時 : 2024 年 7 月 26 日（金）14:00 - 15:00
場所 : Zoom ミーティングによる遠隔会議

2024 年大会プログラム委員会

第 6 回 2024 年大会プログラム委員会

日時 : 2024 年 6 月 14 日（水）15:00 - 16:00
場所 : Zoom ミーティングによる遠隔会議

第 7 回 2024 年大会プログラム委員会

日時 : 2024 年 7 月 26 日（金）15:00 - 16:00
場所 : Zoom ミーティングによる遠隔会議

第 8 回 2024 年大会プログラム委員会

日時 : 2024 年 8 月 30 日（金）14:00 - 16:00
場所 : Zoom ミーティングによる遠隔会議

編集後記

AI に関する話題を日常的に触れる今日この頃です。Black（?）AI は困るけれども、人々にとって良いものは大歓迎、さらなる開発に大いに期待したい。例えば、診断 AI、薬剤処方 AI。多くの知見に基づいた専門家による診断、処方としてより信頼できよう。そんな将来の夢のある社会を想像する一方で、手順ミスにより…、プログラム不具合などで…などの報道に触れ、思わず現実というものを再認識させられている。

さて、本号（第 12 巻、第 3 号）の巻頭言は、学会長を務められている相良武先生から、「「画期的な新薬を継続的に生み出す」という矛盾と向き合い続けて」と題する、製薬会社の研究者としてのお考えなどをご紹介頂きました。ホットトピックスでは、工藤玄己先生より、“IMHB-Mediated Chameleonicity in Drug Design: A Focus on Structurally Related PROTACs” と題する論文を、「PROTAC のカメレオン性を考える」として紹介されています。

CBI ジャーナル便りでは、FMO 計算による研究成果の報文を渡邉千鶴先生、神坂紀久先生よりそれぞれご説明頂きました。CBI 研究機構便りでは、次世代モダリティ研究所の坂田恒昭先生より、第 10 回次世代モダリティセミナー～微生物創薬の現状と将来～、をご紹介頂きました。CBI 研究会報告では、個別化医療研究会、分子ロボティクス研究会より活動報告されています。そして講演会は、第 456 回「製薬企業の多様なキャリアパス～研究職以外のキャリアに焦点を当てて～」、第 457 回「Predictive ADME 最前線」が世話人の先生方から報告されました。若手の会からは、講演会開催の報告を渡邉博文先生より頂きました。

ご寄稿頂きました先生方に感謝申し上げます。そして読者の皆様、厳しい天候の中、体調にお気を付けください。2024 年大会でお会いしましょう（T. M.）

CBI 学会誌 第 12 巻 第 3 号

2024 年 9 月 1 日発刊

CBI 学会誌編集委員会：

編集委員長	水間 俊	（帝京平成大学薬学部）
副編集委員長	高岡 雄司	（シュレーディンガー株式会社）
編集委員	江崎 剛史	（滋賀大学）
	熊澤 啓子	（帝人ファーマ株式会社）
	高橋 一敏	（味の素株式会社）
	朴 鐘旭	（株式会社明治／医薬基盤・健康・栄養研究所）
	渡邉 博文	（株式会社ウィズメーティス）
	渡邉 怜子	（大阪大学蛋白質研究所）

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

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。

CBI 学会