

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

### (2) KSBSB の 2008 年度年会レポート

CBI 学会会長の河合です。来年度の CBI 学会の年会は、韓国の KSBSB 学会と合同で 11 月 4-6 日の 3 日間ソウル近郊にて開催する予定です。なぜ今韓国なのか、CBI は何をしようとしているのか、といった疑問に答を見つけるべく、CBI News を通してリアルタイムで取り組み状況をお伝えし、「よし、韓国大会へ行ってみよう」と思わず口ずさんでしまうことを期待して始めた連載の第二弾です。今回は 11/13-14 に開催された KSBSB の年会「Bioinfo2008 参加報告」です。

KSBSB (Korean Society for Bioinformatics and Systems Biology) は 2000 年に設立された学会で、ちょうど CBI 研究会が学会になった年と同じであるため、年会開催は CBI と同じ 9 回目となります (写真 1)。会場となった忠北大 (Chungbuk National University) は、ソウルからバスに乗ること約 2 時間、ソウルの南東 130km にある清州市 (Cheongju) の大学です。清州市は世界最古の金属活字が作られたことで有名な街ですが、日本人にとっては学会開催の 1 ヶ月前にヨソ様が花冠文化勲章を授与された街と言った方がわかりやすいかもしれません。CBI 学会からは神沼二真先生と徳島大学・中馬寛先生、私の 3 名が招待を受け、招待講演と開会式での来賓挨拶を行ってきました。KSBSB は 4 つの関心領域 Systems Biology, Omics, Drug Design & Development Application, および Nano-Bio を定めており、CBI の 7 つの関心領域と共通するものが多い学会です。2 日間にわたって開催された Bioinfo2008 はすべて招待講演で構成されており、日本からは東工大・秋山泰先生、東大・宮野悟先生、産総研・福田賢一郎先生、アメリカからも Ruben Abagyan 先生といった CBI 学会年会でもこれまでに講演いただいた方々が招待されており、全体的にスコープのよく似た大会でした。違いはというと、韓国の大学の先生のご講演が多いことはあたり



写真 1. KSBSB 年会の会場となった忠北大の Nova Aperio Culture ホール。招待講演者一行がホテルからバスで移動してきたところ。垂れ幕は学会のものかと思っていたが、手前は英語のスピーチコンテスト、奥は東アジア文明の再認識 (トンアジア、ムンメンウィ、チェインシク)。その奥に見えるのが Bioinfo2008 の看板。

まえですが、アメリカ在住の韓国人研究者や中国人研究者が呼ばれていたことです。エール大学の Philip Kim 先生はタンパク-タンパク相互作用の分子構造学的考察を加えた論文を 2006 年に Science に出した若き韓国人ホープ、シアトルのシステムズバイオロジー研究所の Qiang Tian 先生は幹細胞研究グループのリーダーです。生命科学に関わる Nature, Science の論文に中国や韓国の研究者の名前がないものを見つけることが難しい時代であるにも関わらず、あまり日本で拝聴することのないアジア系の研究者が韓国には来て講演しているという感じでした。これはもうすでに日本パッシングが始まっているのではないかと不安を持たずにはられませんでした。

#### 目次

KSBSB-CBI 2009 Joint Symposium にむけた取り組み	河合隆利 (エーザイ)	1
(2) KSBSB の 2008 年度年会レポート		
講演会解題: CBI 学会としてアルツハイマー疾患にどう取り組むか?	神沼二真	3
	(CBI 学会事務局担当理事、講演会世話人)	

学会初日のセッションがすべて終わるとレセプションだったのですが、その前に講演会場を利用して清州の民族舞踊のパフォーマンスがありました(写真2)。

2日間の学会終了後はソウルへ移動し延世(Yonsei)大学内の宿泊施設に泊まりました。翌日、帰国フライトまでの空き時間神沼先生と大学の周りを散歩しました。延世大学のすぐ南隣に位置する世界最大規模の女子総合大学である梨花(Ewha)大学の中を進み、梨花大学のシンボリックな建造物、地下5階のむき出しビル Ewha Campus Center の写真を撮りに行きました。このビルで Bioinfo2008の前日私たちも参加したサテライトミーティングが行われたので、記念撮影をと思ったわけです。ここで年末ジャンボ宝くじとお年玉つき年賀ハガキの1等が同時に当たったような、ありえないことが起こりました。デジカメのスクリーンに映っている被写体の女性から突然“Kawai-san”と声をかけられたのです。2日まえに130km離れた清州市の学会会場で会ったSun Choi先生でした(写真3)。Choi先生からは学部学生数名を一週間ほど日本に研修に行かせたいのだが、CBI学会でその窓口をしてくれないかと相談を持ちかけられていたところでした。ここであったのはもはや偶然ではなく必然。日本での研修旅行の実現を約束して韓国を後にしました。

次回は、梨花女子大学の学生さんたちの研修旅行についてご報告できるのではないかと考えております。

(エーザイ株式会社 河合隆利)



写真2. 清州市は韓国のちょうど中心に位置し、三国時代から栄える歴史ある街。学会初日の晩、会場の舞台上で催された民族舞踊。清州市は世界最古の金属活字が作られたことで有名な街だが、この学会が開催される一月ほど前、ペ・ヨンジュン氏が花冠文化勲章を授与されたことで一躍脚光を浴びる。授与式当日は、我々の宿泊したホテルが日本人女性客で満室になったそうである。

韓国ミニ情報：ホテルのコンセントはソウルも清州も220Vの丸い形をしたものでした。ホテルのアメニティグッズの中には歯ブラシが入っていません。リサイクル法で無料配布が禁止されているそうです。歯ブラシセットは日本から持っていきましょう。



写真3. ソウルの新村地区にある梨花女子大学のシンボリックな建造物 Ewha Campus Center。旅の記録にと写真を撮っていたらデジカメのファインダーの中から突然 Kawai-san と声をかけられ、何がおこったかわからずしばらく口が開いたままに。2日前130km離れた清州市で会ったSun Choi先生だった。学部学生の日本での研修旅行の窓口を頼まれ、この偶然是必然です、とすぐその場でCBI学会が窓口になることを引き受けた。

## 講演会解題：

# CBI 学会としてアルツハイマー疾患にどう取り組むか？

本年最後の研究講演会「神経変性疾患の標的と創薬- I」は、高齢化社会の大きな問題になっている、アルツハイマー疾患を始めとする神経変性疾患にどう取り組むかを、じっくりと考えていくための、基本的な情報収集に位置づけています。

### Metabolic Syndromeとの関係

開催趣旨にも述べていますように、「神経変性疾患の標的と創薬- I」と題する今回の講演会は、この数年集約的に取り上げてきました、「核内受容体と生活習慣病」のような取り組みを他の主要な疾患に拡張していく、という活動の最初の一步として企画しました。とくに今回は、Metabolic Syndromeとアルツハイマー疾患に代表される神経変性症Neurodegenerative Diseaseとの関連を探るという意味で、小胞体ストレスER (endoplasmic reticulum) stressを一つの出発点とすることにしました。

その理由は、Metabolic Syndromeが、がんやアルツハイマー疾患のような神経変性症Neurodegenerative diseaseの引き金になる可能性が指摘されていることです。これについては、2008年7月24日のNature誌に論文が特集されています。

その分子メカニズムとして疑われているのは、炎症です。すなわち、Metabolic Syndromeとは、内臓脂肪組織が肥大した状態ですが、そうした脂肪組織からは、TNF- $\alpha$ やIL-6のような免疫因子Cytokineが放出されます。そうしたCytokineはNF- $\kappa$ Bが関与する慢性的な炎症反応を引き起こします。こうした慢性的な炎症が脂肪組織Adipocyteで続くとインシュリン抵抗性や2型糖尿病の発症とを招き、(Macrophageのような)免疫細胞で起きると血管壁に蓄積する動脈硬化症Arteriosclerosisとなり、脳の神経細胞で起きるとアルツハイマー疾患やパーキンソン病のような神経変性疾患となり、肝細胞などで起きるとがんになる、という考えです。こうした考えはまだ作業仮設の域にとどまっていますが、支持者を増やしているように見えます。

この代謝疾患と炎症応答を関係づける分子機構として最近注目されているのが、ER (endoplasmic reticulum) stress 小胞体ストレスです。小胞体はタンパク質の折りたたみ工場と見なされています。すなわち可溶性タンパク質や膜たんぱく質の生合成、折り畳み、アセンブリー、修飾に関わっています。細胞内に正常に折り畳まれないタンパク質が増大してくると、小胞体内のunfolded-protein-response (UPR) 経路が活性化され、これが炎症を引き起こす可能性が指摘されています。それゆえ、大量のタンパク質を分泌するように分化した細胞群、例えばMacrophage、神経細胞Oligodendrocyte、脂肪細胞

Adipocyte、 $\beta$ 細胞などにおいては、こうしたUPR経路が活性化されやすく、それらが、動脈硬化、インシュリン抵抗性や肥満、神経変性症、糖尿病などを招く、という仮説が提唱されています[1]。

### 核内受容体との関係

さらに、上記の仮説において、代謝と炎症を結びつける転写因子が脂質のセンサーと呼ばれる核内受容体、PPARやLXRであることも指摘されています。2006年のCBI学会の年次大会に招聘した、(当時)GSK (Glaxo SmithKlein)社の研究担当副社長であったA. Roses氏は、「アルツハイマー疾患は脳の糖尿病だ」と言い、同社が糖尿病薬をアルツハイマー疾患治療の治験に使っていると話してくれました。代表的な糖尿病薬としてPPAR $^{\alpha}$  Agonistsが知られていますが、PPAR $^{\alpha}$  Agonistsがアルツハイマー疾患に有効であるという報告は増えています[2]。LXRの役割については、本年度の大会で、Tontonoz教授が、最近の発見の一部を報告されています[3]。さらに、PPAR $^{\alpha}$ だけでなく、その共役因子PGC1 $\alpha$ を介した運動の効用に関する報告もなされています[4]。

さらに、Hormone Replacement Therapy (HRT)との関連で、エストロゲンがアルツハイマー疾患の改善に有効であるという経験則が語られていますが、これについてもWyeth社が、マウスを使って、ER $\alpha$ には結合せずER $\beta$ に結合する化合物に、アルツハイマー疾患の改善効果があるという、興味深い結果を出しています[5]。

### その他の標的

#### *seladin-1*

アルツハイマー疾患の治療標的として最近注目されているのが、*seladin-1* (SElective AD INdicator-1)という遺伝子です。これは、2000年に、アルツハイマー疾患状態の脳の関係領域で発現が抑制されている遺伝子として発見され、神経系を保護する働きがあるとして、アルツハイマー疾患治療の標的になるのではないかと注目されるようになりました。これはコレステロールの合成(生合成の最後のステップ)に触媒として関与している酵素を

コードする遺伝子であり、caspase 3 の働きを抑制して apoptosis を抑制すること、Thyroid hormone の影響を受けること、LXR の標的遺伝子であることなど、急速に知見が蓄積されています[6]。また、計算機で構造から治療薬を探索する研究も始まっています。

## HDAC (Histone deacetylase)

DNA が巻きついているタンパク質であるヒストンの末端のいくつかの残基がアセチル化される現象は、遺伝子発現を制御する、いわゆる epigenetic な過程 (post translational modification) として、とくにがん化との関係が指摘されており、その阻害剤が抗がん剤となるという視点から薬物標的として、創薬研究者の関心も高くなっています。これについてはすでに CBI 学会の講演会でも講演していただいたことがあります。現在、ヒストン脱アセチル化酵素 histone deacetylase の阻害剤は、中枢神経系の薬のとしても注目されています。比較的最近の Nature Review Drug Discovery 誌には、その状況が紹介されています[7]。標的としての HDAC として、新たに浮上してきたのは、Sirtuin です。Sirtuin は、メタボリック症候群でも注目されていますが、NAD 依存性のヒストン脱アセチル化酵素であり、class III HDAC と呼ばれて、他の HDAC と構造が異なっています。

興味深いことは、この HDAC 阻害剤が、ヒストンのアセチル化をもたらす、記憶の増強とシナプス可塑性をもたらすことです。さらに最近、Kim N. Greenet らは、その阻害剤である nicotinamide (ビタミン B3) が、認知機能障害の回復につながることをマウス (3xTg-AD) を使った実験で報告しています[8]。これは現在容易に入手できるサプリメントが、アルツハイマー疾患の改善をもたらすという、かなり衝撃的な話であり、最近マスメディア (欧米の) でも、話題になりました。計算機による Sirtuin の阻害剤開発研究もすでに始まっています。

## Conformational Disease

タンパク質の misfolding という分子機構が関係した疾患は、Conformational Disease という概念で捉えられていますが、これに属する疾患としては、Alzheimer's disease、Parkinson's Disease、Huntington's Disease、および Serpinopathies と呼ばれるいくつかの疾患があります。Alzheimer's disease が amyloid (タンパク質) の misfolding に関係しているのに対し、肺気腫 (emphysema)、若年性認知症、肝硬変 (liver cirrhosis) を含む Serpinopathies は、serpin protein の polymerization が原因になります。この最後の例については、最近 M. Yamazaki らが X 線結晶解析を基礎にした分子機構の解明を報告しています[9]。

## 情報計算技法の役割

上記では触れませんでした。情報計算の専門家の立場から、神経変性症にどのような問題があるかは、例えば文献[10]がわかりやすいと思います。

他の分野もそうですが、神経変性症に関する研究も急速に進歩しています。現在、CBI 学会は、Pathway/Network to Disease & Drug Discovery を活動の標語としています。神経変性症に関してもそうした「経路網から疾病を理解する」、ということが現実性を帯びてきたように思われます。また、ER  $\alpha$  と ER  $\beta$ 、LXR、PPAR などの核内受容体や、Sirtuin のような多くの疾患に関与した薬物標的や、seladin-1 のような新標的も見えてきています。GWA (genome-wide association study) を含め、こうした研究には情報計算の専門家が協力すべき多様な課題が数多くあります。また、標的が想定された場合は、計算創薬的な技法の出番であることは、言うを待ちません。しかし情報計算の専門家が、そうした料理すべき材料が提供されるのをただ待つだけという姿勢では、国際競争には脱落していくような気がします。私たちが、核内受容体と生活習慣病 (NR-MS) 計画で提案してきたように、いまや重要なのは、個々の技法よりは、生物医学の主要な領域の問題解決のための研究者 Community を形成することです。そうした戦略思考の重要さは、とくに若手の研究者に理解していただきたいと思います。

なお、上記の原稿を急いで書いた後に、Nature Reviews Drug Discovery の最新号に、ER ストレスと創薬に関する総説[11]が掲載されていることに気がつきましたので、文献として追加しておきます。

(文責、CBI 学会事務局担当理事、  
講演会世話人、神沼二真)

## 文献

- [1] Kezhong Zhang & Randal J. Kaufman, "From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory Response", *Nature*, **454**, 455-462 (2008).
- [2] A. Bernardo and L. Minghetti, "Regulation of Glial Cell Functions by PPAR- $\gamma$  Natural and Synthetic Agonists", *PPAR Research*, Vol. 2008, Article ID 864140
- [3] S. J. Bensinger & P. Tontonoz, "Integration of metabolism and inflammation by lipid-activated nuclear receptors", *Nature*, **454**, 470-477 (2008).
- [4] Christoph Handschin & Bruce M. Spiegelman, "The role of exercise and PGC1 $\alpha$  in inflammation and chronic disease", *Nature*, **454**, 463-469 (2008).
- [5] Feng Liu et al., "Activation of estrogen receptor- $\beta$  regulates hippocampal synaptic plasticity and improves memory", *Nature Neuroscience*, **11**(3): 334-

- 343(2008).
- [6] A. Peri and M. Serio, "Neuroprotective effects of the Alzheimer's disease-related gene *seladin-1*", *Journal of Molecular Endocrinology*, **41**: 251-261 (2008).
- [7] A. G. Kazantsev, L. M. Thompson, "Therapeutic application of histone deacetylase inhibitors for central nervous system disorders", *Nature Reviews Drug Discovery*, **7**: 854-868 (2008).
- [8] Kim N. Green et al., "Nicotinamide Restores Cognition in Alzheimer's Disease Transgenic Mice via a Mechanism Involving Sirtuin Inhibition and Selective Reduction of Thr231-Phosphotau", *The Journal of Neuroscience*, **28**(45):11500-11510 (2008).
- [9] M. Yamazaki et al., "Crystal structure of a stable dimer reveals the molecular basis of serpin polymerization", *Nature*, **455**, 1255-1258 (2008).
- [10] R. Nuzzo, "Computing the Ravages of Time : Using Algorithms To Tackle Alzheimer's Disease", *Biomedical Computing Review*, **9** (2007). (<http://www.biomedicalcomputationreview.org/3/4/5.pdf>)
- [11] Inki Kim, Wenjie Xu and John C. Reed, Cell death and endoplasmic reticulum stress: disease relevance and therapeutic opportunities, *Nature Reviews Drug Discovery*, **7**: 1013-1030, 2008.

絶賛発売中

薬づくりの真実 臨床から投資まで  
神沼二真 訳 多田幸雄 堀内正監修 (CBI学会出版)

販売中！ CBI学会HPよりご注文いただけます。

[http://cbi-society.org/cbi/DDpress/book\\_DrugDiscovery.html](http://cbi-society.org/cbi/DDpress/book_DrugDiscovery.html)

定価 3,000円

#### 【読者の声】

- 以前から気になっていた本の和訳があることを、「ファルマシア」の新刊紹介で知りました。翻訳していただき感謝します。
- この本を発見されたこと、紹介の重要性を強く認識されたことに敬意を表します。バイオ・ビジネス、ベンチャー・ビジネスに1989年ころからグローバルに関わっている身には、認識していることばかりですが、アカデミア、製薬企業の研究者、経営者までが、ほとんど認識していないのが現状ですので、本書の価値は非常に大きく、1000部は即売り切れになり、増刷になるものと思います。

「出版経緯」の記事

[http://www.scripps.edu/newsandviews/e\\_20060313/bartfai.html](http://www.scripps.edu/newsandviews/e_20060313/bartfai.html)

---

## 今後の講演会予定

### 第293回CBI研究講演会「アカデミアにおける創薬と計算化学」

開催趣旨：現在、「薬をつくる」ことは専ら製薬企業で行われています。それは、薬となる候補化合物を、実際に規制の対象である医薬品に仕上げる過程に巨額の資金がいるからです。この30年ほどの間に、多くのいわゆるバイオベンチャーが創薬に挑んできましたが、ほとんどが失敗してきました。その理由は、科学としての創薬には、さまざまな分野を統合した知が必要なことと、開発過程の後半に巨額の資金がいることが挙げられています。一方、ヒトゲノム解読計画は、多くの画期的な薬を世に出すことに寄与すると期待されていましたが、現実はまだ、そうなっていません。そこで注目されているのは、アカデミアにおける創薬への取り組みですが、そこには新しい戦略思考が要求されます。CBI学会は、1981年の活動開始以来、産官学の研究者が連携して、論理的な創薬方法論の普及を基本目標としてきました。いまやそこで蓄積してきたさまざまな経験と知恵を、新しい戦略思考に転換すべき時が来たと感じております。Workshopの形式をとったこの講演会は、このことを目的として開催されます。この課題に関心のある幅広い関係者の参加を期待しています。なお、CBI学会が刊行している「薬づくりの真実」と、G. P. ピサノ著、「サイエンス・ビジネスの挑戦」、日経BP, 2008が、このWorkshopのよい背景資料になっています。

日時：2009年1月16日（金）13:00-17:00

場所：東京大学山上会館大会議室

世話人：岡部隆義（東京大学）、多田幸雄（大鵬薬品）、神沼二真（広島大学、東京医科歯科大学）

#### プログラム

1. 趣旨説明、多田幸雄（大鵬薬品）
2. 「アカデミアにおける創薬基盤」岡部隆義（東京大学）
3. 「大学が有する化合物利用の仕組みづくり」奥山彬（NPO法人化合物活用センター）
4. 「大学化合物ライブラリーを用いたパーキンソン病治療薬の*in silico*開発」有賀寛芳（北大大学院薬学研究科）
5. 総合討論：創薬に関する産学連系の戦略  
大学の視点から（飯島 洋、日本大学薬学部）、医薬品開発の産学連系とは（多田幸雄、大鵬薬品）、アカデミアへの計算創薬の開放（神沼二真）、他。

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

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

- 
- |               |   |
|---------------|---|
| 2009年3月12日（木） | 講演会：Workshop 生物医学と創薬を変えるITーその1<br>年度末の総会：09年の活動計画と組織<br>Bioinformatics関連の活動懇談会          |
| 2009年4月3日（月）  | 講演会：「神経系のチャンネル・シグナルの生理と病態」（仮題）<br>世話人 森 泰生（京都大学）、澤田光平（エーザイ株式会社）                         |
| 2009年4月ー5月    | 講演会：「メタボロミクスの実証研究ー創薬の基礎から臨床まで」（仮題）<br>場所：慶應大学・三田キャンパス講堂<br>世話人 堀内 正（慶應大学）、藤原 巖（大日本住友製薬） |

---

発行：情報計算化学生物学会(CBI学会)事務局 〒158-0097 東京都世田谷区用賀 4-3-16 イイダビル 301  
Tel.03-5491-5423 Fax.03-5491-5462 cbi-staff@cbi.or.jp http://www.cbi.or.jp/