

# CBI学会2014年大会

Chem-Bio Informatics Society (CBI) Annual Meeting 2014

「iPS, ion channel, *in silico*が拓く、新しい創薬パラダイム」

"iPS cells, ion channels, *in silico* technologies: Leading to a New Drug Discovery Paradigm"

日時:2014年 10月28日(火)–30日(木)

会場:タワーホール船堀(東京都江戸川区船堀4-1-1)



情報計算化学生物学会(CBI学会)



The Cambridge Structural Database

化学情報協会は英国 CCDC の国内総代理店です。

# 創薬に

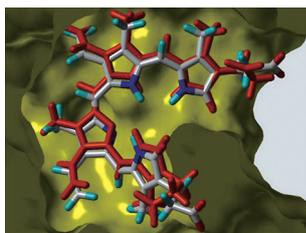
## 欠かせない

# 必須の 3 アイテム

## ご存知ですか？

蛋白質-リガンド・ドッキングソフト

## GOLD Suite

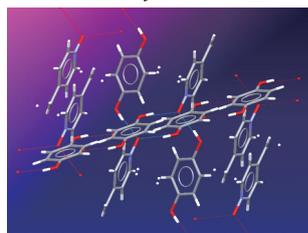


蛋白質の構造データとドッキングさせたい分子構造があればこれひとつで OK.

遺伝的アルゴリズムに基づくドッキングソフト GOLD. 直感的に使えるユーザーインターフェイス Hermes に加え、充実したスコアリング関数、アンサンブルドッキング、大量の計算結果を解析するツール GoldMine も付属しています。ファインドッキング、パーチャルスクリーニング共にご活用ください。

ケンブリッジ結晶構造データベース

## CSD Systems

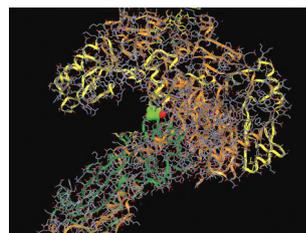


結晶構造を集めたデータベース。分子間力の理解、構造と物性の研究など活用法は無量大。

世界最大の分子性結晶の構造データベース。70 万件の実測値から得られる知見が、創薬研究をバックアップ。CCDC 独自開発の ConQuest により、3 次元検索を可能にし、膨大なデータから分子ジオメトリーや分子間相互作用の情報を迅速に抽出します。付属ソフト Mercury は、結晶構造の表示に加え、統計解析機能が充実しました。

蛋白質-リガンド複合体検索ソフト

## Relibase+



複合体の構造をより深く解析。データストレージとシェアリングにも。

In-house サーバ使用で機密保持。検索ソフトと PDB のデータを提供し、お手元の構造を追加することも可能。CCDC ならではの 3 次元検索はもちろん、リガンドやキャビティーの類似性検索もできます。活性部位の重ね合わせ表示、水分子のネットワークの確認、検索結果の保存、かけ合わせなどユーティリティも充実。

**JAICI**  
化学情報協会

科学データ情報室

〒113-0021 東京都文京区本駒込6-25-4 中居ビル

TEL: 03-5978-3622 FAX: 03-5978-3600

E-mail: crystal@jaici.or.jp

## Chem-Bio Informatics Society (CBI) Annual Meeting 2014

**"iPS cells, ion channels, *in silico* technologies:  
Leading to a New Drug Discovery Paradigm"**

Dates : October 28 (Tue) - 30 (Thu), 2014

Venue : Tower Hall Funabori (4-1-1 Funabori, Edogawa-ku, Tokyo)

Conference Chairperson: Kohei Sawada (Eisai Co., Ltd.)

Organizing Chairperson: Takatoshi Kawai (Eisai Co., Ltd.)

### CBI 学会 2014 年大会

「iPS, ion channel, *in silico* が拓く、

新しい創薬パラダイム」

日時 : 2014 年 10 月 28 日 (火) - 30 日 (木)

会場 : タワーホール船堀 (東京都江戸川区船堀 4-1-1)

CBI 学会 2014 年大会大会長 : 澤田光平 (エーザイ株式会社)

CBI 学会 2014 年大会実行委員長 : 河合隆利 (エーザイ株式会社)

Chem-Bio Informatics Society (CBI) Annual Meeting 2014 Secretariat

CBI 学会 2014 年大会事務局

CBI 学会 2014 年大会プログラム

日付	時間	1F 展示ホール	2F 福寿	2F 桃源	2F 平安	5F 小ホール
10 月 27 日	09:00-12:00					
	13:00-17:00					
	17:30-21:30					
10 月 28 日	10:00-10:50		<オープニング> <基調講演> 座長：田中 博(東京医科歯科大) K-01 澤田光平(エーザイ) 「In silico および iPS 細胞技術を活用したイオンチャネル創薬の将来展望」			
	11:00-12:30		<プレナリーレクチャー> 座長：澤田光平(エーザイ)、大和田智彦(東京大学) K-02 岡野栄之(慶應義塾大学) 「iPS 細胞と遺伝子改変霊長類を用いた神経疾患の病態解明と創薬研究」 K-03 森 泰生(京都大学) 「TRP チャネルの創薬ターゲットとしての魅力」			
	12:30-13:00				LS-1 エルゼビア・ ジャパン(株)	
	13:00-14:00	ポスター発表				
	14:00-15:30		<大会企画シンポジウム> 「Ion Channel」 座長：森 泰生(京都大学)、 今泉祐治(名古屋市立大学) I-01 今泉祐治(名古屋市立大学) 「創薬標的としてのカルシウム 活性化イオンチャネル」 I-02 Michael Morton (AstraZeneca) "Ion Channel Drug Discovery: TRPs and pitfalls" I-03 井戸克俊(エーザイ) 「AMPA 受容体阻害薬の 創薬研究 ～ペランパネル を成功事例として～」	SS-1 (株)菱化システム 「ホリスティック・ア プローチによる医薬品 開発の生産性向上」		共催セッション 新学術領域 「分子ロボティ クス」
	15:30-16:00	ポスター発表				
	16:00-17:30		<大会企画シンポジウム> 「ヒト iPS 細胞」 座長：杉山 篤(東邦大学)、 関野祐子(国立衛研) I-04 西中村隆一(熊本大 学) 「ヒト iPS 細胞からの 3 次元腎臓組織作成」 I-05 中山功一(佐賀大学) 「骨折の治療から着想し たあたらしい再生医療と バイオ 3D プリンタの開 発について」 I-06 宮本憲優(日本製薬工 業協会/エーザイ) 「製薬企業におけるヒト iPS 細胞由来細胞を用い た薬剤安全性評価への取 り組み」	<医薬品開発における ファーマコメトリクス の実際と今後の展開> 座長：水間 俊(松山大学) I-07 水間 俊(松山大学) 「薬科学領域における 計算科学」 I-08 川合良成(バイエル 薬品) 「医薬品開発における Quantitative Systems Pharmacology (QSP) Modeling の現状と展 望」 I-09 貝原徳紀(アステラ 製薬) 「ファーマコメトリク ス - 臨床エンドポイ ントのための M&S」		
	17:30-18:30	ミキサー		17:30-18:00 CBI 学会総会		

SS: スポンサーセッション、LS: ランチョンセミナー、FS: フォーカストセッション

日付	時間	4F 研修室	4F 401	4F 402	4F 403	4F 406	4F 407
10 月 27 日	09:00-12:00						
	13:00-17:00	計算毒性学研究会 キックオフミーティング	<チュートリアル>FMO 計算実習 —創薬研究で役立つ機能の紹介と 新開発のFMO計算支援ソフト "FU"とGAMESSを用いた計算実 習—				
	17:30-21:30						
10 月 28 日	10:00-10:50						
	11:00-12:30			11:30 -12:30 CBI ジャーナル 編集委員会			
	12:30-13:00						
	13:00-14:00						
	14:00-15:30	FS-1 「 <i>In vitro</i> 実験系における ヒト iPS 細胞由来神経細 胞間の「シナプス形成不全」 解決にむけて—Human neuronal circuitry on dish は実 現できるのか」	FS-2 ゲノム電子カルテ			FS-3 第一原理計 算とメタボ ロミクス： 予測と実証	
	15:30-16:00						
	16:00-17:30						
	17:30-18:30	18:00-18:30 CBI 学会評議員会					

日付	時間	1F 展示ホール	2F 福寿	2F 桃源	2F 平安	5F 小ホール	
10 月 29 日	10:00-11:30		<p>&lt;プレナリーレクチャー&gt;  <b>座長：池森 恵</b>(エーザイ)、<b>古明地 勇人</b>(産総研)  <b>K-04 杉浦 清了</b>(東京大学)  「ミクロ(分子機能)とマクロ(心電図、心エコー)をつなぐ心臓シミュレータを用いて薬効を評価する」  <b>K-05 平田 文男</b>(分子科学研究所/立命館大学)  「3次元 RISM 法とドッキングアルゴリズムを組み合わせた新しい薬剤化合物スクリーニング手法の開発」</p>				
	11:30-13:00				LS-2 (株)ワールド フュージョン		
	13:00-14:00	ポスター発表					
	14:00-15:30		<p>&lt;大会企画シンポジウム&gt;  「in silico 創薬ターゲット」  <b>座長：高岡 雄司</b>(アクセルリス)、<b>片倉 晋一</b>(第一三共 RD ノバーレ)  <b>I-10 小林 孝光</b>(中外製薬)  「スピロケタール型 SGLT2 阻害剤 CSG452 のリード創製と最適化」  <b>I-11 Josep Prous, Jr.</b> (Prous Institute for Biomedical Research)  "Integrated <i>in-silico</i> approach to drug discovery and safety evaluation"  <b>I-12 津本 浩平</b>(東京大学医科研)  「熱力学情報を基盤としたリガンドスクリーニングと最適化」</p>	SS-2 (株)iPS ポータル /iPS ビジネス促進拠点 「新規ヒト iPS 細胞由来分化細胞の展開と創薬応用」		共催セッション 新学術領域「分子ロボティクス」	
	15:30-16:00	ポスター発表					
	16:00-17:30		<p>&lt;大会企画シンポジウム&gt;  「in silico 安全性」  <b>座長：古谷 和春</b>(大阪大学)、<b>黒川 洵子</b>(東京医科歯科大学)  <b>I-13 池森 恵</b>(エーザイ)  「化合物の安全性を考慮した創薬研究システム構築について」  <b>I-14 笠井 英史</b>(サターラ合同会社)  「Simcyp Cardiac Safety Simulator による催不整脈性の予測」  <b>I-15 岡田 純一</b>(東京大学)  「心臓シミュレータを用いた in silico 心毒性試験」</p>	SS-3 日本バイオベース株式会社 /geneXplain GmbH 「Omics データ解析の最前線：トランスクリプトームデータの新しい解析法 Upstream Analysis」			
	17:30-18:30	ミキサー					
18:30-20:30					懇親会 (瑞雲)		

SS: スポンサーセッション、LS: ランチョンセミナー、FS: フォークラストセッション

日付	時間	4F 研修室	4F 401	4F 402	4F 403	4F 406	4F 407
10 月 29 日	10:00-11:30						
	11:30-13:00						
	13:00-14:00						
	14:00-15:30	FS-4 計算毒性学研究会	FS-5 第2回オミックス解析 における実務者意見交 換会				FS-6 <i>in silico</i> 不整脈 予測における CiPAの考え方、 および日本の取 り組み
	15:30-16:00						
	16:00-17:30	<創薬に関わるデータ ベース解析と論理的創 薬の現状と課題> <b>I-16 水口賢司</b> (医薬基 盤研究所) 「乳癌細胞増殖の分子 機構解明から創薬へ： タンパク質構造と相互 作用予測による主導」 <b>I-17 市原 収</b> (シュレー ディンガー(株)) 「水の熱力学パラメー タに着目したタンパク 質のファジーな基質認 識の理解」		FS-7 「薬づくりの 新しいR&Dモ デルーその1 ～新しい動き」			
	17:30-18:30		ポスター賞選考委員会				
	18:30-20:30						

日付	時間	1F 展示ホール	2F 福寿	2F 桃源	2F 平安	5F 小ホール	
10 月 30 日	10:00-11:30		<プレナリーレクチャー> <b>座長：石川岳志</b> (長崎大学)、 <b>望月祐志</b> (立教大学) <b>K-06 林 重彦</b> (京都大学) 「柔らかいタンパク質の分子機能の理解と設計」 <b>K-07 石北 央</b> (東京大学) 「蛋白質環境におけるプロトン移動と水素結合ネットワーク」				
	11:30-12:00		ポスター賞授与式				
	12:00-13:30				LS-3 サターラ合同会社		
	13:30-15:00	ポスター発表	<地域医療のイノベーションと ICT> 第1部 <b>座長：石川智久</b> <b>I-18 石川智久</b> (NPO 法人地方再興・個別化医療支援) 「地方における個別化医療支援プラットフォームの構築」 <b>I-19 平井愛山</b> (千葉県循環器病センター) 「地域医療のイノベーションと ICT」 <b>I-20 三木哲郎</b> (阪和第一泉北病院) 「超高齢社会における ICT」		SS-4 <b>ナニオン・テクノロジーズ GmbH/ サイトセントリクスバイオサイエンス GmbH/ パイオリン・サイエンティフィック株式会社</b> 「Automated Patch-Clamp - 高い信頼性のある data 取得を目指して」		FS-8 「薬づくりの新しい R&D モデルその 2 ～ 行動に向けて」
	15:00-15:30			休憩	クロージング		
	15:30-17:00			<地域医療のイノベーションと ICT> 第2部 <b>I-21 森川富昭</b> (慶應義塾大学) 「健康・医療パーソナルデータ活用の現状と未来」 <b>I-22 岩津聖二</b> (富士通株式会社) 「地域の医療と福祉を支える ICT」 総合討論			

SS: スポンサーセッション、LS: ランチョンセミナー、FS: フォーカストセッション

日付	時間	4F 研修室	4F 401	4F 402	4F 403	4F 406	4F 407
10 月 30 日	10:00-11:30						
	11:30-12:00						
	12:00-13:30						
	13:30-15:00	FS-9 計算化学とデータベースの融合	FS-10(1) ヒト iPS 細胞誘導分化細胞を用いた安全性評価における課題に関する意見・情報交換会			FS-11 アカデミア創薬	
	15:00-15:30	休憩	休憩				
	15:30-17:00	FS-12 第8回 FMO 研究会「ナノバイオ分子計算とデザイン」	FS-10(2) ヒト iPS 細胞誘導分化細胞を用いた安全性評価における課題に関する意見・情報交換会				

# Contents

## 目次

CBI 学会会長挨拶 .....	1
CBI 学会 2014 年大会大会長挨拶 .....	3
大会実行委員長挨拶 .....	4
協賛学会・大会スポンサー .....	5
会場案内図・出展一覧 .....	8
2014 大会実行委員会・プログラム委員会 .....	12
基調講演・プレナリー講演 .....	15
招待講演 .....	27
共催シンポジウム .....	51
フォーカストセッション .....	55
プレミーティングセッション・チュートリアル .....	69
スポンサーセッション .....	73
ランチョンセミナー .....	85
企業広告 .....	93
翌年大会のお知らせ .....	99



# CBI 学会 会長挨拶

## CBI 学会 2014 年大会の開催に向けて

広く指摘されていることですが、最近では、1つの医薬品を上市するために必要な研究開発費用は約 700 億円と大きく増加しているにもかかわらず、医薬品開発プロセスの成功確率は低減して、いまや最終的に製品になる確率は 2~3 万分の 1 と言われています。とくに臨床試験 Phase II での開発成功率が著しく低く、この段階で顕現したヒトでの臨床有効性の低さや毒性のために開発中止となるケースが非常に多く見受けられます (Phase II attrition: 「第 2 相損耗」)。

その大きな原因としては、創薬初期の過程においては、主に「動物による」非臨床試験により開発が行われますが、そのため開発後半での「ヒトでの」臨床試験結果との間に、予測し得ない大きな相異・間隙が発生することがあります。増大する医薬品開発経費の削減と開発成功率向上のためには、創薬プロセスの出来るだけ「早期の段階で」適応可能な、ヒトでの有効性・毒性に関する、高い「臨床的予測性」をもった方法の開発が喫緊の課題であることは多くの識者の指摘するところであります。

そのために、例えばヒト iPS 細胞を用いて創薬の早い段階からヒトへの有効性や毒性を調べる、またヒトの薬剤標的タンパク質の構造や疾患パスウェイの情報をもとに、早期に *in silico* で臨床有効性、毒性を予測する、あるいは動物試験においてもヒト臨床有効性を予測できるバイオマーカーを探索するなど、これまでも CBI 学会 (情報計算化学生物学会) は、様々な分野での新しい研究動向を取り上げて、研究の交流、情報交換の場として推進して来ました。

今年の CBI 学会 2014 年大会においては、エーザイ株式会社の澤田光平大会長、河合隆利実行委員長の御尽力のもとに「iPS, ion channel, *in silico* が拓く、新しい創薬パラダイム」を大会テーマに、最新の iPS 細胞技術と計算科学がどのような創薬の未来を拓くか、イオンチャンネル創薬研究の分野を対象領域として企画されています。上述した我が国の創薬活動の課題に正面から取り組んだ先取的な企画で、本大会に参加された皆様にとってきっと大変有意義な大会になるのではないかと考えます。

また、本大会では、以上のような大会企画シンポジウムを中心としつつも、プログラム委員会・実行委員会の先生方のご努力によって、情報・計算に用いた創薬・医療に関する非常に多岐にわたる話題が、様々なシンポジウム、スポンサードセッション、フォーカストセッションなどで扱われます。

本大会は 4 年ぶりに本学会独自で開催する年次大会であります。大会に参加された皆様方にとって、大会での情報や意見の交流が、皆様方のご活動・ご研究に、些かでもお役に立てれば学会長としてこの上ない幸甚であります。

CBI 学会 会長

田中 博

(東京医科歯科大学難治疾患研究所)



## CBI 学会 2014 年大会 大会長挨拶

### 「iPS, ion channel, *in silico*が拓く新しい創薬パラダイム」開催にあたって

#### *In silico*および iPS 細胞技術を活用したイオンチャネル創薬の将来展望

イオンチャネルは膜内在性のタンパク質で膜内外のイオン濃度、膜電位の違いを利用して細胞機能の制御を行う。心臓の興奮収縮、神経伝達は言うに及ばず、インシュリンなどのホルモン遊離から免疫細胞の活性化など、生体の生理機能に深く関与しており、生命維持を司る基本的な分子である。1952年にホジキン、ハクスリーがイカ巨大神経の電気現象を説明するために、計算科学的手法を用いて神経細胞膜に Na あるいは K イオンを独立に通過させる経路の存在を予測した。その後、1970年代になってパッチクランプ法が開発され細胞膜にある一つのイオンチャネルの電気現象が記録できるようになり、ホジキンらによって予測された細胞膜のイオンの通路が実際に証明されるに至った。また、遺伝子の解読、タンパク質発現研究の進展で非常に多くのイオンチャネルが創薬の標的タンパクであることが認識され、また自動パッチクランプの開発と相俟って 2000年以降イオンチャネル創薬という分野が大きく進展した。

しかし、イオンチャネルに関する分子的理解、評価技術の進化があったにもかかわらず、創薬での成功確率は今でもそれほど高くない。この原因として、膜電位によって開閉が制御されるイオンチャネルでは、生体内に特異的なリガンドが存在せず、選択性を持った化合物が得られにくいことがある。また、細胞では多くの種類のイオンチャネルが細胞全体の電気現象の制御に複雑にかかわっているだけでなく、イオンチャネル自体もリン酸化やカルシウム、また複数のサブユニットの会合などにより複雑に制御されている。即ち、創薬ターゲットとした 1つのイオンチャネルだけ発現させた評価系だけでは、細胞全体の作用を予測できないことも創薬難度を高くしている原因の 1つであると考えられる。

これまで創薬研究ではヒト遺伝子情報に基づき、タンパク質発現細胞を作成し、ヒトタンパク質と強い相互作用を示す薬物を探索し創薬成功確率向上を目指してきた。しかし、ヒト試料の入手は難しく、細胞、更に組織、臓器、最終的には生体での薬効および毒性予測は、動物実験からの推測に頼るしかなく、ヒトでの予測確度は低いものであった。細胞機能に必要な全てのイオンチャネルや細胞内情報伝達機構などが備わった、ヒト細胞が利用できれば、作用を総合的に予測することも可能になると考えられる。ヒト iPS 細胞技術の進歩によって、種々のヒト細胞、また小さな組織試料も創薬研究に応用できるようになり、薬効および毒性の予測確度向上に寄与するものと期待される。しかし、このような技術が進んでもタンパク質との相互作用から生体での効果検証までにおいて、すべての段階を実験で埋めることは現実的に難しいだけでなく、時間およびコストという観点からも決して理想的ではない。

この使命を請け負うことのできるの、これまで蓄積された生体情報と、その情報に基づいて計算によって解答を導き出す計算科学であろう。タンパク質と薬物の相互作用、細胞内の複雑な情報伝達、細胞間同士の相互作用、更にはホルモンや神経なども含めた生体での反応予測など、コンピューターの情報処理能力向上はこれらを可能にしている。薬物のイオンチャネルに対する作用情報と心臓シミュレーションを組み合わせた、不整脈誘発の副作用予測 *in silico* システム構築の具体的な取り組みも進んでおり、その結果も本大会で発表される予定である。また、この予測とヒト iPS 細胞由来心筋での実験結果を統合することで、より信頼性の高い判断が可能になると考えられる。

本大会ではイオンチャネル、iPS 細胞、*in silico*テクノロジーの分野でご活躍の先生方に最新の研究成果をお話していただくとともに、ご参加いただく研究者の皆様が活発な議論をおこない、最新科学の融合によってイオンチャネル創薬に新たな飛躍が図られることを期待するところである。

CBI 学会 2014 年大会 大会長  
澤田 光平 (エーザイ株式会社)

## CBI 学会 2014 年大会 実行委員長挨拶

CBI 学会の大会は今年で 15 回目を迎えた。15 年の間には、CBI 学会の根幹を貫く「情報と計算」という軸足を揺らがせることなく、つねにその応用分野、適用分野である医療・創薬、疾患・生命科学等の研究分野に焦点を当てた大会を企画してきた。今年の企画は「iPSC, ion channel, *in silico*」である。一見しただけではどのようなつながりがあるのかわからない 3 つの "i" で始まる言葉であるが、しばらく見ているとその共通項が見えてくる。新薬創出の障害として研究者たちを悩ませてきた心毒性である。心臓は多数のイオンチャネルが精巧に組み合わされた精密機械であり、イオンチャネルの研究と計算科学研究により精度高く化合物の心毒性を予測することが可能となった。また iPS 細胞研究によりヒトでの心毒性予測が確度の高いものとなった。この心毒性研究でつながる 3 つの "i" をそれぞれの方向に深く掘り下げていこうというコンセプトが今回の大会企画の核になっている。

3 日間にわたる大会のプログラムは、午前中が全員参加のプレナリーレクチャー、午後が 2 つのメイン会場に分かれてのシンポジウムとスポンサーセッション、およびサブ会場を使ったマルチトラックのフォーカストセッションからなっている。フォーカストセッションでは、CBI 学会の関心領域に関して議論を交わしたり研究成果の口頭発表が行われる。参加者のみなさんご自身の専門領域だけでなく、異なる分野のフォーカストセッションにも自由に参加することができ、ディスカッションや質疑応答に積極的に加わっていただくことが期待されている。また、初日の午後には新学術領域「分子ロボティクス」との共催セッションが小ホールにて開催される。ポスターセッションも共催となっており、学際領域を広く取り入れていく CBI 学会にふさわしいポスター会場になっている。

タワーホール船堀での 3 日間は参加者のみなさまにとって有意義な時間となりますことを切に願っております。

CBI 学会 2014 年大会 大会実行委員長  
河合 隆利 (エーザイ株式会社)

# **Academic Association · Sponsors**

協賛学会・大会スポンサー

## **Academic Association**

### **Cooperated by :**

The Japan Society for Industrial and Applied Mathematics

The Biophysical Society of Japan

Physiological Society of Japan

The Japanese Pharmacological Society

The Japanese Society for the Study of Xenobiotics

Information Processing Society of Japan

Japanese Society for Bioinformatics

The Molecular Biology Society of Japan

The Japanese Society for Artificial Intelligence

Japanese Safety Pharmacology Society

The Japanese Biochemical Society

### **Supported by :**

The Japanese Society of Toxicology

## **協賛学会**

### **<協賛>**

日本応用数理学会

日本生物物理学会

日本生理学会

日本薬理学会

日本薬物動態学会

情報処理学会

日本バイオインフォマティクス学会

日本分子生物学会

人工知能学会

日本安全性薬理研究会

日本生化学会

### **<後援>**

日本毒性学会

## **Sponsors**

### **<Luncheon, Sponsored Session>**

Elsevier Japan KK  
World Fusion Co., LTD.  
Certara G.K.  
Ryoka Systems Inc.  
iPS PORTAL Inc. / iPS Business Promotion Unit  
BIOBASE Japan KK / geneXplain GmbH  
Nanion Technologies GmbH/ Cytocentrics Bioscience GmbH/ Biolin Scientific K.K.

### **<Exhibition Booth>**

Elsevier Japan KK  
Confocal Science Inc.  
Summit Pharmaceuticals International Corporation  
ReproCELL Inc.  
Yokogawa Electric Corporation  
CAMO Software Japan  
Certara G.K.  
NABE International Corp.  
BIOBASE Japan KK/ geneXplain GmbH  
CONFLEX Corporation  
HPC SYSTEMS Inc.  
iPS PORTAL Inc. / iPS Business Promotion Unit  
World Fusion Co., LTD.  
FUJITSU KYUSHU SYSTEMS LIMITED  
Mizuho Information & Research Institute, Inc.  
Ryoka Systems Inc.

### **<Advertisement>**

Japan Association for International Chemical Information (JAICI)  
Mizuho Information & Research Institute, Inc.  
NABE International Corp.  
X-Ability Co.,Ltd.  
Ryoka Systems Inc.  
CAMO Software Japan  
Alpha MED Scientific Inc.

## 大会スポンサー

### 〈ランチョン・スポンサーセッション〉

エルゼビア・ジャパン株式会社  
株式会社ワールドフュージョン  
サターラ合同会社  
株式会社菱化システム  
株式会社 iPS ポータル/iPS ビジネス促進拠点  
日本バイオベース株式会社/geneXplain GmbH  
ナニオン・テクノロジーズ GmbH  
/ サイトセントリクスバイオサイエンス GmbH  
/ バイオリン・サイエンティフィック株式会社

### 〈展示ブース〉

エルゼビア・ジャパン株式会社  
株式会社コンフォーカルサイエンス  
住商ファーマインターナショナル株式会社  
株式会社リプロセル  
横河電機株式会社  
株式会社カモソフトウェアジャパン  
サターラ合同会社  
株式会社ナベ インターナショナル  
日本バイオベース株式会社/geneXplain GmbH  
コンフレックス株式会社  
HPC システムズ株式会社  
株式会社 iPS ポータル/iPS ビジネス促進拠点  
株式会社ワールドフュージョン  
株式会社富士通九州システムズ  
みずほ情報総研株式会社  
株式会社菱化システム

### 〈広告掲載〉

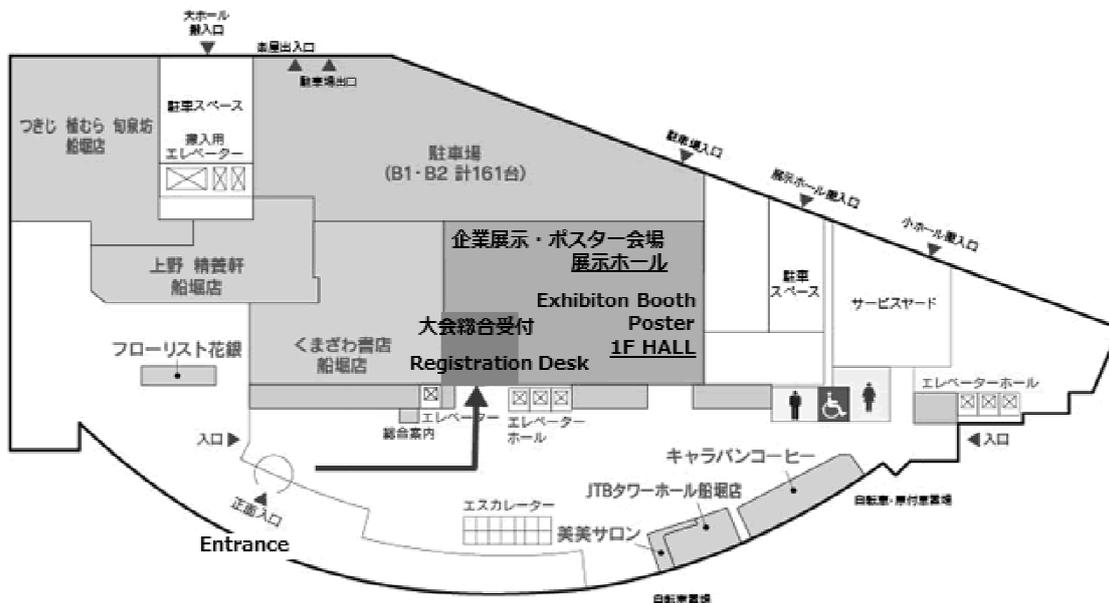
化学情報協会  
みずほ情報総研株式会社  
株式会社ナベ インターナショナル  
株式会社クロスアビリティ  
株式会社菱化システム  
株式会社カモソフトウェアジャパン  
アルファメッドサイエンティフィック株式会社

# Venue

## 会場案内図

**1st Floor** : Registration Desk / Exhibition Booth / Poster Session (Hall)

**1階** : 総合受付 / 企業展示 / ポスター会場 (展示ホール)

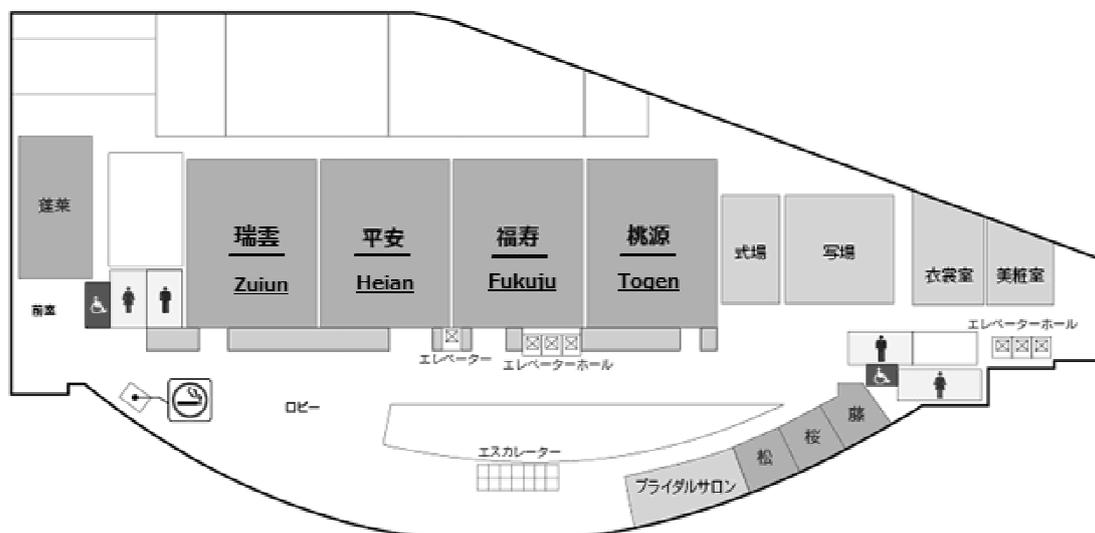


**2nd Floor** : Lecture / Symposium / Luncheon Seminar / Banquet

(Zuiun, Heian, Fukuju, Togen)

**2階** : レクチャー / シンポジウム / セッション / ランチョンセミナー / 懇親会

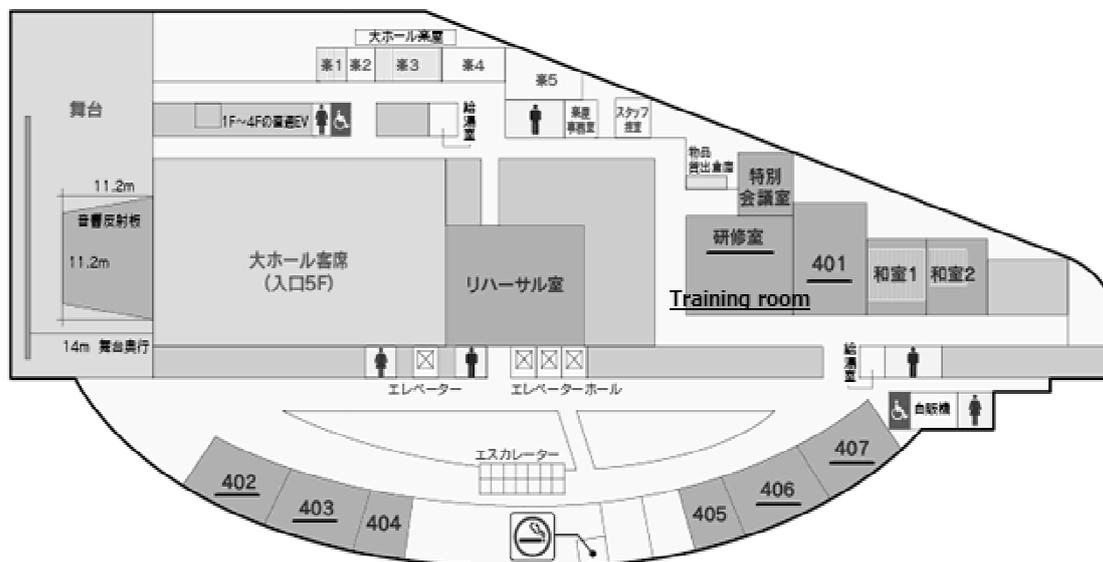
(平安・福寿・桃源・瑞雲)



**4th Floor : Tutorial / Session / Focused Session (Training room, 401, 402, 403, 406, 407)**

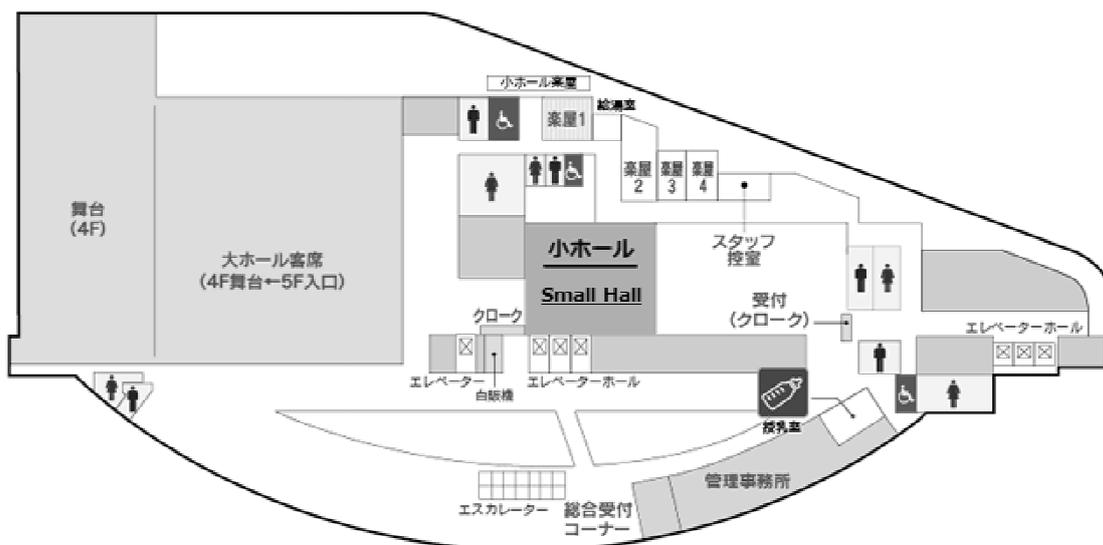
4階 : チュートリアル / セッション / フォーカストセッション

(研修室・401・402・403・406・407)



**5th Floor : Session (Small Hall)**

5階 : セッション (小ホール)



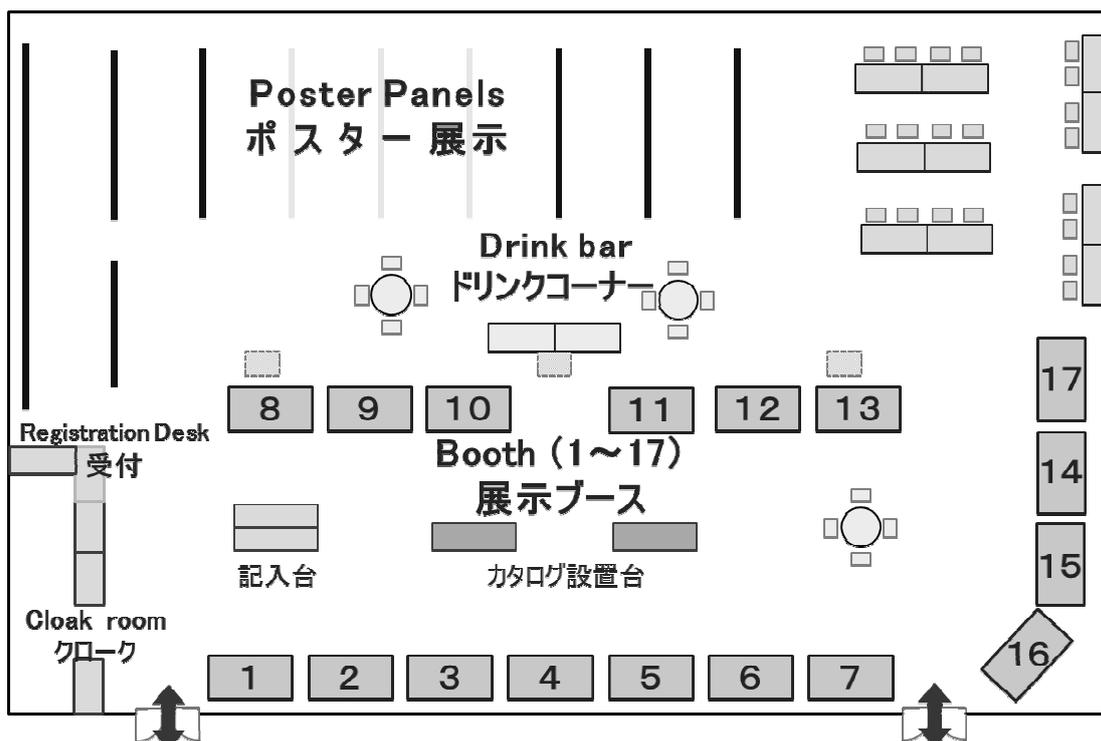
# Exhibitors List

## 出展一覧

＜Exhibition Booth＞＜展示ブース＞	Booth No.
Elsevier Japan KK エルゼビア・ジャパン株式会社	1
Confocal Science Inc. 株式会社コンフォーカルサイエンス	2
Summit Pharmaceuticals International Corporation 住商ファーマインターナショナル株式会社	3
ReproCELL, Inc 株式会社リプロセル	4
Yokogawa Electric Corporation 横河電機株式会社	5
CAMO Software Japan 株式会社カモソフトウェアジャパン	6
Certara G.K. サターラ合同会社	7
NABE International Corp. 株式会社ナベ インターナショナル	8
BIOBASE Japan KK/geneXplain GmbH 日本バイオベース株式会社/geneXplain GmbH	9
CONFLEX Corporation コンフレックス株式会社	10
HPC SYSTEMS Inc. HPC システムズ株式会社	11
iPS PORTAL, Inc. / iPS Business Promotion Unit (株)iPS ポータル/iPS ビジネス促進拠点	12
World Fusion Co., LTD. 株式会社ワールドフュージョン	13
FUJITSU KYUSHU SYSTEMS LIMITED 株式会社富士通九州システムズ	14
Mizuho Information & Research Institute, Inc. みずほ情報総研株式会社	15
Ryoka Systems Inc. 株式会社菱化システム	16
Accelrys K.K. アクセルリス株式会社	17

<1F Booth layout>

<展示ブース配置>



< Sponsored Session><スポンサードセッション>	<Place>場所	<Date>日時
SS-1 : Ryoka Systems Inc. 株式会社菱化システム	Togen 桃源 (2F)	28 日 14:00-15:30
SS-2 : iPS PORTAL, Inc. / iPS Business Promotion Unit (株)iPS ポータル/iPS ビジネス促進拠点	Togen 桃源 (2F)	29 日 14:00-15:30
SS-3 : BIOBASE Japan KK/geneXplain GmbH 日本バイオベース株式会社/geneXplain GmbH	Togen 桃源 (2F)	29 日 16:00-17:30
SS-4 : Nanion Technologies GmbH/ Cytocentrics Bioscience GmbH/ Biolin Scientific K.K. ナニオン・テクノロジーズ GmbH/ サイトセントリクスバイオサイエンス GmbH/ バイオリン・サイエンティフィック株式会社	Togen 桃源 (2F)	30 日 13:30-15:00
<Luncheon Seminar><ランチョンセミナー>	<Place>場所	<Date>日時
LS-1 : Elsevier Japan KK エルゼビア・ジャパン株式会社	Heian 平安 (2F)	28 日 12:30-14:00
LS-2 : World Fusion Co., LTD. 株式会社ワールドフュージョン	Heian 平安 (2F)	29 日 11:30-13:00
LS-3 : Certara G.K. サターラ合同会社	Heian 平安 (2F)	30 日 12:00-13:30

# **CBI2014 Committee**

## 実行委員会・プログラム委員会

### <CBI2014 Committee>

Chairperson :	Takatoshi Kawai	Eisai Co., Ltd.
	Yuji Mochizuki	Rikkyo University
	Toshihisa Ishikawa	NPO Personalized Medicine & Healthcare
	Takayoshi Okabe	The University of Tokyo
	Shinichi Katakura	DAIICHI SANKYO RD NOVARE CO., LTD
	Akihiko Konagaya	Tokyo Institute of Technology
	Yuji Takaoka	Accelrys Inc.
	Yukio Tada	The University of Tokyo
	Hiroshi Tanaka	Tokyo Medical and Dental University
	Teruki Honma	RIKEN
	Takashi Mizuma	Matsuyama University

### <実行委員会>

実行委員長 :	河合 隆利	(エーザイ株式会社)
	望月 祐志	(立教大学)
	石川 智久	(NPO 地方再興・個別化医療支援)
	岡部 隆義	(東京大学)
	片倉 晋一	(第一三共 RD ノバーレ株式会社)
	小長谷 明彦	(東京工業大学)
	高岡 雄司	(アクセルリス株式会社)
	多田 幸雄	(東京大学)
	田中 博	(東京医科歯科大学)
	本間 光貴	(理化学研究所)
	水間 俊	(松山大学)

## <CBI2014 Program Committee>

Chairperson: Yuji Mochizuki	Rikkyo University
Megumi Ikemori	Eisai Co., Ltd.
Takeshi Ishikawa	Nagasaki University
Tomohisa Ishikawa	RIKEN
Seiichi Ishida	NIHS
Eiichiro Ichiishi	International University of Health and Welfare Hospital
Tomohiko Ohwada	The University of Tokyo
Yasushi Okazaki	Saitama Medical University
Takayoshi Okabe	The University of Tokyo
Soichi Ogishima	Tohoku Medical Megabank Organization, Tohoku University
Atsushi Kasuya	Daiichi sankyo Limited
Shinichi Katakura	DAIICHI SANKYO RD NOVARE CO., LTD
Takatoshi Kawai	Eisai Co., Ltd.
Daisuke Kiga	Tokyo Institute of Technology
Akihiko Konagaya	Tokyo Institute of Technology
Tomokazu Konishi	Akita Prefectural University
Yuto Komeiji	AIST
Minoru Sakurai	Tokyo Institute of Technology
Kaoru Sato	NIHS
Christian Schoenbach	Kyushu Institute of Technology
Kiyohiko Sugano	Asahi Kasei Pharma
Atsushi Sugiyama	Toho University
Yuko Sekino	NIHS
Yuji Takaoka	Accelrys Inc.
Yukio Tada	The University of Tokyo
Hiroshi Tanaka	Tokyo Medical and Dental University
Hiroshi Chuman	Tokushima University
Yuji Tsurubuchi	Biolin Scientific K.K.
Yoshiro Nakata	Gunma University
Masami Hagiya	The University of Tokyo
Noriaki Hirayama	Tokai University
Takatsugu Hirokawa	CBRC
Kazuhiko Fukui	CBRC
Kaori Fukuzawa	Nihon University
Atsushi Fukushima	RIKEN
Paul Horton	CBRC
Teruki Honma	RIKEN
Takashi Mizuma	Matsuyama University
Shigeki Mitaku	The Toyota Physical and Chemical Research Institute
Shuichi Miyamoto	Sojo University
Kaoru Mogushi	Juntendo University
Ryoko Morioka	National Institute of Informatics
Hirotooshi Mori	Ochanomizu University
Yasuo Mori	Kyoto University
Masayuki Yamamura	Tokyo Institute of Technology
Kotaro Yuta	In Silico Data, Ltd.

## 〈プログラム委員会〉

委員長:	望月 祐志	(立教大学)
	池森 恵	(エーザイ株式会社)
	石川 岳志	(長崎大学 医歯薬学総合研究科)
	石川 智久	(理化学研究所)
	石田 誠一	(国立医薬品食品衛生研究所)
	一石 英一郎	(国際医療福祉大学病院)
	大和田 智彦	(東京大学大学院 薬学系研究科)
	岡崎 康司	(埼玉医科大学)
	岡部 隆義	(東京大学)
	荻島 創一	(東北大学 東北メディカル・メガバンク機構)
	粕谷 敦	(第一三共株式会社)
	片倉 晋一	(第一三共 RD ノバーレ株式会社)
	河合 隆利	(エーザイ株式会社)
	木賀 大介	(東京工業大学)
	小長谷 明彦	(東京工業大学)
	小西 智一	(秋田県立大学)
	古明地 勇人	(産業技術総合研究所)
	櫻井 実	(東京工業大学)
	佐藤 薫	(国立医薬品食品衛生研究所薬理部)
	<b>Christian Schoenbach</b>	(九州工業大学)
	菅野 清彦	(旭化成ファーマ株式会社)
	杉山 篤	(東邦大学医学部医学科薬理学講座)
	関野 祐子	(国立医薬品食品衛生研究所薬理部)
	高岡 雄司	(アクセルリス株式会社)
	多田 幸雄	(東京大学)
	田中 博	(東京医科歯科大学)
	中馬 寛	(徳島大学)
	鶴渕 雄士	(バイオリン・サイエンティフィック株式会社)
	中田 吉郎	(群馬大学)
	萩谷 昌己	(東京大学)
	平山 令明	(東海大学)
	広川 貴次	(産業技術総合研究所)
	福井 一彦	(産業技術総合研究所)
	福澤 薫	(日本大学)
	福島 敦史	(理化学研究所)
	<b>Paul Horton</b>	(産業技術総合研究所)
	本間 光貴	(理化学研究所)
	水間 俊	(松山大学)
	美宅 成樹	(豊田理化学研究所)
	宮本 秀一	(崇城大学)
	茂櫛 薫	(順天堂大学)
	森岡 涼子	(国立情報学研究所)
	森 寛敏	(お茶の水女子大学)
	森 泰生	(京都大学大学院工学研究科)
	山村 雅幸	(東京工業大学)
	湯田 浩太郎	(株式会社インシリコデータ)

**基調講演**

**プレナリー講演**

**K-1~K-7**



***In silico* および iPS 細胞技術を活用したイオンチャネル創薬の将来展望**  
***Future perspective for ion channel drug discovery utilizing***  
***in silico and iPS cell technologies***

澤田光平  
**Kohei Sawada**

グローバル CV 評価 エーザイ (株)  
Global CV Assessment, Eisai Co., Ltd.

多くのイオンチャネルは生理的に重要な機能を有しており、創薬ターゲットとしての魅力も十分であるが、副作用につながるリスクも高い。心筋 K 電流の 1 つ、*I<sub>kr</sub>* は抗不整脈薬 E4031 の創薬ターゲットとして発見され、その後、この電流は hERG 遺伝子によりコードイオンチャネルであることが確認された。多くの医薬品がこのチャネルに作用することで不整脈を引き起こすことも明らかとなり、医薬候補品は hERG チャネルに対する作用を調べるのが ICH ガイドラインで規定された。合成低分子化合物の 40-50% が hERG 抑制作用を示すが、催不整脈性を示すかどうかは hERG 以外の Na や Ca などを含めた種々のイオンチャネルに対する阻害活性の強さのバランスに依存し、hERG 抑制作用があっても不整脈を誘発しない化合物は多い。しかし、催不整脈リスクを非臨床および臨床初期の評価から判断することは難しく、hERG 抑制作用があるという理由だけで多くの医薬品候補化合物の開発が断念されて来た。しかし、最近、*in silico* ヒト心筋細胞および心臓モデルを用いた不整脈誘発リスクの予測、およびヒト ES/iPS 細胞由来心筋細胞を用いた検証が可能になりつつあり、hERG の呪縛からの開放が期待されている。このようなアプローチは副作用予測にとどまらず、*in silico* 病態モデルおよび疾患 iPS 細胞から分化した病態モデル細胞を利用することで、治療法/治療薬の探索研究への応用が期待できる。標的組織も心臓だけでなく神経、肝臓、腎臓など重要臓器モデルの確立、更にはこれら複数の機能を組み合わせた生体モデルへと夢は広がっている。今回の講演ではイオンチャネル創薬から催不整脈予測への取り組みを紹介するとともに、将来展望についても話をしたい。

Various kinds of ion channels have very important physiological function and are good drug targets, but have substantial risk for leading to adverse effects. The hERG channel was found to be a target of antiarrhythmic drug, E4031, but was also shown to be the cause of proarrhythmia of many non-cardiac drugs. Inhibition of hERG is not necessarily proarrhythmic, because proarrhythmic potential was determined by overall effects on K, Na and Ca channels. However, a lot of drug candidates are thought to be discarded by the reason of hERG inhibition. Recently, *in silico* human cardiac models for predicting proarrhythmia progressed very much and human cardiomyocytes derived from iPS cells became available for assessing the risk of proarrhythmia, suggesting that more reliable screening methods than hERG assay are available. These approaches are also applicable to exploration of therapeutic methods/drugs using *in silico* disease models and diseased human cells derived from iPS cells. Future perspective on this field will be talked in this lecture.

**iPS 細胞と遺伝子改変霊長類を用いた神経疾患の病態解明と創薬研究**  
***Investigation of Neural Diseases using iPS technologies and***  
***Transgenic non-human Primates.***

岡野 栄之  
Hideyuki Okano

慶應義塾大学医学部  
Keio University School of Medicine

iPS 細胞技術は、再生医療のみならず医学・医療全般へ応用の側面から注目されている。そのいくつかについて紹介したい。急速な少子高齢化は、我が国が抱える最も深刻な問題であるが、早晩アフリカのいくつかの国以外の世界中が抱える問題となる。少子高齢化の中でも認知症の患者の増加は、社会的にも最も重大な脅威となるのは明らかである。アルツハイマー病は、認知症の症状が顕著となる 30 年も前から、生物学的には発症が始まっていると言われ、約 20 年間の無症候期、約 10 年間の軽度認知障害(MCI)を経て、認知症としての症状が出現する。無症候期には、急速なベータアミロイドの蓄積と老人斑の形成が起こり、MCI の時期には、既に神経細胞死や脳の萎縮が始まっている。最終的に介護が必要な機能障害に陥ると様々な治療症に抵抗性を示す。このため、無症候期、MCI あるいは超早期の段階で的確に診断を下し、進行を抑制する薬の開発や発症時期の予測といった先制医療の開発が急務となる。これまでは、発症前のアルツハイマー病の病態研究は、家族性の優性遺伝を示すアルツハイマー病家系のコフォート研究 (Dominantly Inherited Alzheimer Network(DIAN)研究) が主体であったが、侵襲的な解析が不可能なため、分子病態の解明や適切な創薬スクリーニング系の開発や認知症に至る神経回路ネットワークからの解析が同疾患では進んでいなかった。そこで我々は、この問題に対処すべく、アルツハイマー病患者由来の iPS 細胞を樹立し、病態解析を行い、超早期における治療薬の探索を行った。試験管内では、患者皮膚線維芽細胞から樹立した iPS 細胞由来の神経細胞は、数週間以内という比較的早期に既に生化学的な異常所見を示しており、早期診断に有効である可能性を示唆している。また、我々は遺伝子改変技術を用いてアルツハイマー病原因遺伝子を強制発現するモデルマウスモザイクの開発に成功しており、*in vivo* でのアプローチを計画しており、これらを活用したアルツハイマー病の先制医療の開発に着手している。本講演では、これまでの成果と今後の展望について話したい。

The induced pluripotent stem cells (iPSCs) technology is attracting attention for their potential to broaden our understanding of the pathogenesis of psychiatric disorders (Bundo et al., *Neuron*, 2014; Horiuchi et al., *Neurosci Res*, 2013) and many neurological diseases, including those of pediatric (Higurashi et al., *Mol Brain*, 2013; Kuroiwa-Numasawa et al., *Stem Cell Reports*, 2014) and late onset (Yagi et al., *Human Mol Genet*, 2011; Ito et al., *Annals of Neurol*, 2012; Imaizumi et al., *Mol Brain*, 2012; Nihei et al., *J. Biol. Chem*, 2013; Imaizumi and Okano, *J Neurochem*, 2013; Yamanaka and Okano, *Mol Brain*, 2014). Since a wide variety of the cells affected in the

neurological disorders, the advantages of the iPSCs technologies as well as direct induction method would include the fact that cells at various developmental stages, and that a wide variety of cells can be generated *in vitro*. Through these observations, we conclude that characterization of iPSCs derived from pediatric neurological disorders could recapitulate the diseases processes at least partially and that characterization of iPSCs from late onset neurological disorders including Parkinson's disease (PD) and Alzheimer disease (AD) could predict the diseases-related accumulation of abnormal deposits, metabolic abnormalities and morphological changes of organelle *in vitro* at a certain culture condition at an unexpectedly short period. Thus, we can expect that iPSCs-based disease modeling could play an important role in the early diagnosis of late-onset neurodegenerative diseases such as AD and PD. For example, if diagnosis of AD were possible in the asymptomatic phase of this disease using iPSCs-based *in vitro* phenotyping, genome sequencing and PET-imaging using A $\beta$  and Tau probes, it would provide great advantages by enabling the use of treatments to prevent dementia, i.e. the preemptive medicine of AD (Okano and Yamanaka, Mol. Brain, 2014).

I will also talk about innovative disease-modeling using transgenic non-human primates (Sasaki et al., Nature, 2009).

TRP チャネルの創薬ターゲットとしての魅力  
*TRP channels are chemo-attractive targets*

森 泰生  
Yasuo Mori

京都大学大学院・地球環境学堂及び工学研究科  
Graduate School of Engineering and Graduate School of Global Environmental Studies  
Kyoto University

環境中或いは生体内内因性の化学活性種は毒性だけでなく、最近はむしろ細胞シグナル伝達分子としての生理的役割が注目されようとしている。*trp* 遺伝子によりコードされる Ca<sup>2+</sup>透過型カチオンチャネルは、細胞内外の様々な活性化因子により制御される。TRP チャネル群の活性酸素種・窒素種 (ROS・RNS) 等の化学活性種が担う活性化機構とその生理的意義の解明は、難病等における治療法の開発に TRP チャネルが重要な指針を与えることを明示している。実際に私たちを始めとする多くの研究グループの最近の研究は、TRP チャネルの化学活性種感受性が二次メッセンジャー介して間接的に、或いはシステインの酸化タンパク質修飾を介して直接的に活性化を誘導されることを示している。また、化学活性種感受性 TRP チャネルが多様な生理的或いは病態生理学的な生体応答に関与し、例えば、細胞死、炎症性ケモカイン産生、痛覚を調節していることを明らかにしている。本日は以上の点の研究の紹介から始め、特に、TRPA1 チャネルにおける O<sub>2</sub> のセンシング機能に関する知見について言及する。加えて、分子骨格の分子認識とトランスニトロシル化を介して、TRPA1 を選択的活性化する薬剤の同定に関する最新研究を紹介する。

Environmental and endogenous reactive species such as reactive oxygen species (ROS), reactive nitrogen species (RNS) and other electrophiles are known to exert toxic effects on organisms, but are also emerging as molecules which mediate cell signaling responses. Ca<sup>2+</sup>-permeable cation channels encoded by the transient receptor potential (*trp*) gene superfamily are characterized by a wide variety of activation triggers that act from outside and inside the cell. Understanding the physiological significance and activation mechanisms of TRP channel regulation by reactive species leads to TRP channels becoming viable pharmacological targets, and modulators of these channels may offer therapeutic options for previously untreatable diseases. Recent studies have revealed that multiple TRP channels sense reactive species and induce diverse physiological and pathological responses, such as cell death, chemokine production, and pain transduction. TRP channels sense reactive species either indirectly through second messengers or directly *via* oxidative modification of cysteine residues. In this session, I describe the activation mechanisms and biological roles of redox-sensitive TRP channels. Especially, I will focus on TRPA1 channels and discuss its unique and high sensitivity to molecular oxygen. Also, I will mention on a new series of compound, that selectively activate TRPA1 through a trans-nitrosylation mechanism supported by molecular recognition of chemical skeleton by TRPA1 proteins.

マイクロ(分子機能)とマクロ(心電図、心エコー)をつなぐ  
心臓シミュレータを用いて薬効を評価する  
*In silico cardiotoxicity testing using a multi-scale heart simulator UT-Heart*

杉浦 清了  
Seiryō Sugiura

東京大学大学院新領域創成科学研究科  
Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo

イオンチャンネルなどの分子機能測定の結果をモデル化し統合した心筋細胞モデルが病態メカニズムの理解に果たす役割は広く認識されているが、我々はそれをさらに心臓全体までに統合した上に収縮弛緩の力学と血流までを再現したマルチスケール心臓シミュレータ UT-Heart を開発している。これを用いることで細胞内の特定のタンパクの機能変化が臨床で測定される心電図や心臓超音波、血圧などに与える影響を評価できるようになった。その応用範囲はインシリコ診断・治療を初め多岐にわたるが今回の発表では UT-Heart を用いた薬剤の催不整脈性のリスク評価を中心に紹介する。

Today, the importance and usefulness of cardiac myocyte models integrating the experimentally identified kinetics of ion channels for the promotion of our knowledge on pathophysiology are well recognized. We have extended the limit of such simulation studies and developed a multi-scale heart simulator (UT-Heart) in which not only the organ-level electrophysiology but also the mechanics and hemodynamics are reproduced based on the molecular models of excitation-contraction coupling process. UT-Heart can be used to evaluate the impact of molecular abnormalities on clinically used ECG or sono-cardiogram. Among the wide range of applications of UT-Heart, cardio-toxicity testing will be presented.

3次元 RISM 法とドッキングアルゴリズムを組み合わせた  
新しい薬剤化合物スクリーニング手法の開発  
*A new method of in silico drug screening based on combined 3D-RISM and  
docking algorithms*

平田文男  
Fumio Hirata

立命館大学 & 分子科学研究所  
Ritsumeikan University & Institute for Molecular

演者を中心に開発してきた 3D-RISM/RISM 理論は、生命科学分野の基礎理論としての位置を広く認められているだけでなく、創薬をはじめとする分子設計分野の技術基盤として、その実用な価値が証明されつつある<sup>[1]</sup>。

特に、最近、我々が開発した SolutionMap という方法は Discovery Studio のドッキングシミュレーションプログラムと連携することにより、溶媒効果を含む精密かつ高速な化合物スクリーニングを可能にする<sup>[2]</sup>。本講演では、3D-RISM/RISM 理論の簡単な解説とともに、SolutionMap 法に基づくいくつかの研究例を紹介する。

[1]. S. Phongphanphanee, Norio Yoshida, and Fumio Hirata, *Current Pharmaceutical Design*, **17**, 1740 (2011).

[2]. D. Sindhikara and F. Hirata, *J. Phys. Chem.B*, **117**, 6718 (2013).

The 3D-RISM/RISM theory, which has been developed by our group, is being appreciated widely as a basic theory in the field of life sciences. It has been proved also that the theory is of great value as a fundamental technology in the field of molecular design, represented by the *in silico* drug discovery. In particular, the method called "SolutionMap," which has been proposed by us recently, is a great potential to enable us the screening of compounds with high throughput as well as with high accuracy by taking solvent effect into account, when it is combined with the conventional "docking simulation." In the talk, a brief explanation of the 3D-RISM/RISM theory is provided, followed by some applications of SolutionMap to the life science.

柔らかいタンパク質の分子機能の理解と設計  
*Understanding and Designing Molecular Functions of Flexible Proteins*

林 重彦  
Shigehiko Hayashi

京都大学大学院理学研究科化学専攻  
Department of Chemistry, Graduate School of Science, Kyoto University

タンパク質分子の機能においては、酵素化学反応が重要な役割を果たす。酵素の触媒活性は一般的に非常に高く、その触媒活性の制御を用いて様々な分子機能が発現する。最近、タンパク質分子に特徴的な遅く大きな構造熱揺らぎが、酵素の高い触媒活性重要であることが実験的に示唆されているが、直接的な証拠がなく大きな論争となっている。

そのような酵素活性の分子機構を分子シミュレーションにより探るために、広く用いられ成功を収めている手法が QM/MM 法である。この方法は、酵素反応活性に関わる触媒場を非常に効率良く考慮することを可能にし、様々な機能に関わる酵素活性の分子機構が解析されてきた。しかしながら、そのような QM/MM 法の成功の一方で、限界も明らかになってきた。最も大きな困難は、タンパク質分子に特徴的な遅く大きな構造熱揺らぎを考慮するための十分な統計サンプルが取れないことである。この問題を解決するために、我々は、新規な QM/MM 自由エネルギー法 (QM/MM RWFE-SCF 法) を開発した [1]。本発表では、QM/MM RWFE-SCF 法の簡単な解説と共に、 $\alpha$ アミラーゼ [1,2] と Ras-GAP Gタンパク質の酵素反応解析への適用を通して見えてきたタンパク質の高い酵素活性における構造熱揺らぎの役割を議論する。また、QM/MM RWFE-SCF 法は、新規機能を有する変異体タンパク質の設計に力を発揮する。本発表では、光操作で用いられる微生物型ロドプシンの色変異体の設計についての研究も紹介する。

Protein functional processes involve dynamic molecular conformational changes of complex protein systems which often correlate with enzymatic chemical reactions. Hence molecular mechanism of enzymatic activities and coupling of the chemical reactions with protein molecular dynamics underlying functional processes need to be revealed for understanding of molecular nature of protein functions.

In order to take into account effect of the protein thermal fluctuation and flexibility on the catalytic reactivity, we developed the QM/MM reweighting free energy self-consistent field (QM/MM RWFE-SCF) method which allows one to determine very efficiently a stationary geometry of a reaction center treated quantum mechanically (QM) on a mean field free energy surface defined with the thermal distribution of the surrounding protein environment described with molecular mechanics (MM) force fields [1]. In the talk, our recent molecular simulation studies on enzymatic reactions in  $\alpha$ -amylase [1,2] and Ras-GAP GTPase will be presented, and role of protein conformational changes and flexibility in enzymatic catalysis will be discussed. I will also present theoretical design of color variants of microbial rhodopsins employed in optogenetics, which were experimentally confirmed to undergo large spectral shifts yet with keeping photo-sensitive ion transport activities.

- References: [1] Kosugi, T.; Hayashi, S. *J. Chem. Theory. Comput.* 8, 322-334 (2012).  
[2] Kosugi, T.; Hayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* 134, 7045-7055 (2012).

蛋白質環境におけるプロトン移動と水素結合ネットワーク  
*Proton transfer reaction in hydrogen bond network in  
protein environments*

石北 央  
Hiroshi Ishikita

東京大学先端科学技術センター  
Research Center for Advanced Science and Technology, The University of Tokyo

蛋白質環境において、プロトン移動反応は極性・荷電アミノ酸残基、蛋白質内に閉じ込められた水分子等を介して起こる。これらのグループにより水素結合ネットワークが形成され、プロトン移動経路として利用される。したがって、蛋白質内でのプロトン移動反応の解析において、水素結合のエナジエティクスの理解は必須である。水素結合ドナーとアクセプターの「 $pK_a$  (あるいはプロトンアフィニティー) が一致」していると (1-5)、非常に短く、ポテンシャルエネルギーの形状が対称的な水素結合(対称性水素結合)が形成される (6)。対称性水素結合では、プロトン移動が起こりやすい。対称性水素結合は非常に短い、特に蛋白質表面近傍に存在する場合、必ずしも安定とは言えない (3-5)。それは、蛋白質・蛋白質間相互作用において重要な salt-bridge (塩基性アミノ酸残基:  $pK_a$  大 と酸性アミノ酸残基:  $pK_a$  小) による水素結合) のような結合と真逆のケースだからである。「 $pK_a$  一致」の条件を作り出しプロトン移動反応を行わせたいとき、蛋白質はしばしば電子移動による酸化還元や、あるいは水素結合パターンの変化を利用することで、ドナーやアクセプターの  $pK_a$  の調整をすることが可能である (7, 8)。これらの反応を利用して対称性水素結合を蛋白質表面近傍に形成させ、その不安定な対称性水素結合であるが故、水素結合は切断され、そこから蛋白質構造変化を導き出す: そのような構図が、近年の私たちの研究により明らかにされた。

In protein environments, proton transfer reactions occur along polar or charged residues, and isolated water molecules. These species consist of H-bond networks that serve as proton transfer pathways; therefore, understanding of H-bond energetics is essential when investigating proton transfer reactions in protein environments. When the  $pK_a$  values (or proton affinity) of the H-bond donor and acceptor moieties are equal (1-5), significantly short, symmetric H-bonds can be formed (6), and proton transfer reactions can occur in an efficient manner. However, such short, symmetric H-bonds are not necessarily stable when they are situated near the protein bulk surface (3-5), because the condition of matching  $pK_a$  values is opposite to that required for the formation of strong salt bridges, which play a key role in protein-protein interactions. To satisfy the  $pK_a$  matching condition and allow for proton transfer reactions, proteins often adjust the  $pK_a$  via electron transfer reactions or H-bond pattern changes (7,8). In particular, when a symmetric H-bond is formed near the protein bulk surface as a result of one of these phenomena, its instability often results in breakage, leading to large changes in protein conformation.

## REFERENCES

- [1] Frey PA, Whitt SA, & Tobin JB (1994) A low-barrier hydrogen bond in the catalytic triad of serine proteases. *Science* 264(5167):1927-1930.
- [2] Cleland WW & Kreevoy MM (1994) Low-barrier hydrogen bonds and enzymic catalysis. *Science* 264(5167):1887-1890.
- [3] Perrin CL & Nielson JB (1997) "Strong" hydrogen bonds in chemistry and biology. *Annu Rev Phys Chem* 48:511-544.
- [4] Schutz CN & Warshel A (2004) The low barrier hydrogen bond (LBHB) proposal revisited: the case of the Asp... His pair in serine proteases. *Proteins* 55(3):711-723.
- [5] Warshel A, Papazyan A, & Kollman PA (1995) On low-barrier hydrogen bonds and enzyme catalysis. *Science* 269(5220):102-106.
- [6] Saito K, Shen J-R, Ishida T, & Ishikita H (2011) Short hydrogen-bond between redox-active tyrosine YZ and D1-His190 in the photosystem II crystal structure. *Biochemistry* 50:9836-9844.
- [7] Saito K, Rutherford AW, & Ishikita H (2013) Mechanism of proton-coupled quinone reduction in Photosystem II. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110(3):954-959.
- [8] Saito K & Ishikita H (2013) Formation of an unusually short hydrogen bond in photoactive yellow protein. *Biochim Biophys Acta* 1827:387-394.



# **招待講演**

**I-1~I-22**



創薬標的としてのカルシウム活性化イオンチャネル  
*Ca<sup>2+</sup> gated ion channels as molecular targets for drug discovery*

今泉 祐治  
Yuji Imaizumi

名古屋市立大学 大学院薬学研究科 細胞分子薬効解析学分野  
Department of Molecular & Cellular Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical  
Sciences, Nagoya City University

ほぼ全ての細胞において、静止状態での細胞内 Ca<sup>2+</sup>濃度 ([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>) は 100nM 以下に抑えられており、細胞への刺激に対する反応の多くは [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> 上昇により媒介されている。[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> 上昇は貯蔵部位からの Ca<sup>2+</sup>遊離に加えて、膜電位変化に依存している部分も大きい。興奮性細胞では脱分極により電位依存性 Ca<sup>2+</sup>チャネル(VDCC) が活性化されて Ca<sup>2+</sup>流入が生じる。一方 VDCC が殆ど存在しない非興奮性細胞では、過分極により電位非依存性 Ca<sup>2+</sup>透過チャネルを介した Ca<sup>2+</sup>流入の増大が生じる。[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> 上昇により活性化されるイオンチャネルとして K<sup>+</sup>チャネル (KCa) や Cl<sup>-</sup>チャネル (ClCa) が知られている。病的状態の細胞では [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> が高いことが病態を増悪させる場合も多いと考えられるため、Ca<sup>2+</sup>流入を直接司る各種の Ca<sup>2+</sup>透過チャネルだけでなく、Ca<sup>2+</sup>活性化イオンチャネルも有望な創薬標的となりうる。注目すべきは興奮性細胞と非興奮性細胞では Ca<sup>2+</sup>活性化イオンチャネルの [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> 制御機能が逆になることである。T-リンパ球、軟骨細胞、脳血管内皮細胞などの非興奮性細胞における創薬標的分子としての Ca<sup>2+</sup>活性化イオンチャネルの可能性について KCa を中心に紹介する。

In most of cell types, intracellular Ca<sup>2+</sup> concentration ([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>) in the resting state is kept at lower than 100 nM and cellular responses to various stimuli are often mediated by the rise of [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>. The [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> rise substantially depends upon the changes in membrane potential in addition to Ca<sup>2+</sup> release from intracellular stores. In excitable cells, voltage-gated Ca<sup>2+</sup> channels contribute a lot to Ca<sup>2+</sup> influx upon depolarization. In contrast, the Ca<sup>2+</sup> influx is mainly mediated by non-voltage-gated Ca<sup>2+</sup> permeable channels and enhanced by membrane hyperpolarization in non-excitable cells. Several types of Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> (KCa) and Cl<sup>-</sup> channels (ClCa) have been identified as ion channels gated by intracellular Ca<sup>2+</sup> rise. It is widely accepted that the higher [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> in cells at the settings of diseases often facilitates the pathological conditions in these cells. Thus, in addition to Ca<sup>2+</sup> permeable channels directly responsible for Ca<sup>2+</sup> influx, Ca<sup>2+</sup> gated ion channels as the regulator of membrane potential are considered to be potential targets for drug development. It is notable that the regulation of [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> by Ca<sup>2+</sup> gated ion channels in non-excitable cells is opposite to that in excitable. Ca<sup>2+</sup> gated ion channels, particularly KCa, in non-excitable cells such as T-cell, chondrocytes, brain endothelial cells, will be discussed as potential targets of drug development.

***Ion Channel Drug Discovery: TRPs and pitfalls*****Dr Michael J. Morton**

Discovery Sciences, AstraZeneca R&amp;D, Alderley Park, UK

The Transient Receptor Potential (TRP) family of ion channels is diverse in all respects. The stimuli to which they open and close includes temperature, membrane stretch, pH and commonly used cooking ingredients such as chilli peppers and wasabi. Given equally diverse physiological roles, they are a target class of continued interest to the pharmaceutical industry. Past decades have focused on drug discovery for the treatment of pain. Current interest is examining the therapeutic potential of TRPs in cancer, diabetes, respiratory and kidney disease. A number of technologies are available to drug-finding programs and will be discussed. Each presents its own difficulties in execution, interpretation and data handling. In addition to laboratory wet work, *in silico* methods can help with the selection of lead compounds. Looking to the future, the ion channel drug discovery paradigm will change. The use of alternative cellular reagents – primary or stem cells – promises more physiologically-relevant data. The presentation will close with the future expectation of generating more mechanistic data, measuring not just the potency of antagonists, but phenomena such as reversibility of block and potentiation.

**AMPA 受容体阻害薬の創薬研究 ~ペランパネルを成功事例として~**  
***Drug discovery research of AMPA receptor blockers:***  
***A successful case of perampanel***

井戸 克俊  
**Katsutoshi Ido**

エーザイ ニューロサイエンス&ジェネラルメディスン創薬ユニット  
Eisai Neuroscience & General Medicine Product Creation Unit

AMPA 受容体はイオンチャネル型グルタミン酸受容体の一つであり、早い興奮性シナプス伝達において中心的な役割を果たす。脳内で広範に発現し生理的に重要な役割を果たすことから、その異常興奮はてんかん、運動障害、痛み、多発性硬化症、脳卒中等多岐にわたる疾患に関与することが示唆されてきた。そのため 1980 年代以降多くの製薬企業が競合型、非競合型の AMPA 阻害薬の創出に挑戦してきたが、有効性や副作用等の問題により成功に至らなかった。当事エーザイ筑波研究所においても AMPA 阻害薬プロジェクトに取り組んでいた。独自の構造を有する化合物を探すために **Functional screening** を用いた **HTS** を実施し、ヒット化合物からのリードオプティマイゼーションを経てペランパネルを創出した。ペランパネルは難治性部分てんかん患者様を対象とした第Ⅲ相試験において優れた有用性を示し、欧米を中心に 35 カ国以上で承認を取得している。本講演ではペランパネルが上市に至るまでの経緯を中心に、AMPA 阻害薬の創薬研究について概説する。

AMPA receptor is one of the ionotropic glutamate receptors and plays principal role in the fast excitatory synaptic transmission in the central nervous system. In light of their widespread CNS distribution and their role in physiological function, over-activation of AMPA receptors have been implicated in multiple CNS disorders such as epilepsy, movement disorders, pain, multiple sclerosis, and stroke. Therefore, many pharmaceutical companies tried to discover AMPA receptor blockers but they were not successful, due to the lack of efficacy in clinical trials and side effects. At that time, Eisai Tsukuba research laboratory had worked on an AMPA receptor blocker project, using High-throughput screening (HTS) with a functional assay to find unique structures. After lead optimization of HTS hit compounds, perampanel was successfully obtained. Perampanel consistently demonstrated safety and efficacy in phase III studies in patients with partial-onset seizures. This agent is currently approved as an adjunctive treatment for partial onset seizures, with or without secondarily generalized seizures in more than 35 countries primarily in Europe and North America. In this lecture, I'll introduce the drug discovery research of AMPA receptor blockers with a focus on the road to success for perampanel.

ヒト iPS 細胞からの 3 次元腎臓組織作成  
**Generation of the three-dimensional kidney structures from  
human iPS cells**

西中村 隆一  
**Ryuichi Nishinakamura**

熊本大学発生医学研究所 腎臓発生分野  
Institute of Molecular Embryology and Genetics, Kumamoto University

腎不全による人工透析患者数は増加する一方で 31 万人となり、その医療費は年間 1 兆円を越えている。にもかかわらず、腎不全の根治的治療は存在せず、また腎臓のような 3 次元臓器を作ることも極めて困難とされている。糸球体や尿細管などから構成される腎臓の最小機能単位はネフロンと呼ばれる。ネフロンは胎児腎臓中に存在するネフロン前駆細胞から発生し、そのネフロン前駆細胞は初期中間中胚葉に由来するとされてきた。しかし我々は、ネフロン前駆細胞が実は胎児後端部に存在する特殊な細胞集団に由来することを見いだした。そこで、マウス胎仔からこの細胞集団を採取し試験管内で培養すると、ネフロン前駆細胞まで分化誘導することができた。これをもとに、マウス ES 細胞からネフロン前駆細胞を誘導する培養法を確立した。このネフロン前駆細胞は、試験管内で多数の糸球体および尿細管構造を形成した。さらにヒト iPS 細胞からも、同様の方法を用いて高効率に糸球体および尿細管構造を誘導することにも成功した。これらの知見は、多能性幹細胞から腎臓そのものを構築することにつながるとともに、試験管内でのヒト疾患の病態再現にも貢献することが期待される。

Recapitulating three-dimensional structures of the kidney *in vitro* is a major challenge for developmental biology and regenerative medicine. Here, we define the developmental origins of the nephron progenitors, which generate the major kidney components such as glomeruli and renal tubules. While nephron progenitors are believed to originate from the anterior intermediate mesoderm, we unexpectedly find that nephron progenitors are derived from the specialized precursors located at the posterior end of the post-gastrulation stage embryos. We then derive nephron progenitors, via the newly identified precursors, from mouse embryonic stem cells and human induced pluripotent stem cells. The induced nephron progenitors readily reconstitute the three-dimensional structures of the kidney *in vitro*, including glomeruli and renal tubules. Thus, by redefining the developmental origin of nephron progenitors, we have succeeded in generating the three-dimensional nephrons *in vitro* from pluripotent stem cells.

骨折の治療から着想したあたらしい再生医療とバイオ3Dプリンタの開発について  
*A New Approach for 3D Tissue & Organ Fabrication  
Inspired From Orthopedic Surgery*

中山 功一  
Koichi Nakayama

佐賀大学大学院工学系研究科先端融合専攻医工学  
Biomedical Engineering Course Advanced Technology Fusion  
Graduate School of Science and Engineering, Saga University

山中先生のノーベル賞受賞で再び脚光を集めている再生医療の研究の目標は大雑把に分けると、細胞をどこから確保するかという細胞ソースの分野と、得られた細胞集団をどのように移植するかを研究する細胞プロセッシングの分野に大別されます。

ES細胞やiPS細胞の研究が世間の注目を集めている一方で、細胞移植の手法も様々なアプローチによって開発・実現され一部は臨床応用が行われているホットな分野であると言え、それらの究極の目標として、慢性的に臓器不足に悩む脳死移植にとって代わり、細胞から自分自身の臓器を人工的に作るという事が世界中の研究者の究極の目標とされています。

我々は骨折の治療から着想を得た、細胞だけで厚みを持った立体構造体を作ることに成功しており、この手法を発展させ、複数種類の細胞をLEGOのように任意のXYZの位置に配置した立体的な細胞構造体を作る手法を確立し Scaffold free Bio Rapid Prototypingと名付けました。

現在、画像認識を組み込んだロボットによる自動化の開発に成功しバイオ3Dプリンタとして研究用途に販売開始しました。近い将来には患者さんの細胞と3Dデータを装置に投入すると、患者さんの細胞だけで立体的な移植可能な臓器が得られるシステムの実現が期待できると考えています。

関節軟骨、半月板、血管などが当面の治療ターゲットになると考えていますが、肝臓系の細胞や拍動する心筋細胞などでも立体構造体を作ることに成功しており、他の臓器再生へも応用できるのではないかと考えています。

Fabrication of transplantable 3D tissue or organ *in vitro* is one of the major goals in regenerative medicine. Several scaffold-free systems have been developed to avoid potential side effects caused by scaffold mainly used to build three-dimensional tissue construct. They seemed to be still unable to produce fine structures without contamination from exogenous biochemical materials.

Inspired from bone fracture treatments in orthopedic surgery, we have established a simple method to fabricate 3D scaffold-free cell construct. This method use spheroids and temporal fixator which enable placement of various types of three-dimensional cells into desired xyz positions without need of hydrogels or biochemical reactive materials. We also developed a robotic system for scaffold-free cell construction. The prototype can handle two different type of cells and able to fabricate 10 mm<sup>3</sup> scaffold free cell construct. Due to its simplicity and scalability, this unique system is considered easy to clinically introduce.

Near future, with combination of the robotic technology and the bio technology, we may be able to build living organs for autologous transplantation. And this multi-cell construct may be useful research tools for drug development.

**製薬企業におけるヒト iPS 細胞由来細胞を用いた薬剤安全性評価への取り組み**  
***Initiatives of the application of human iPS cell-derived cells for***  
***drug safety evaluation by pharmaceutical companies***

宮本 憲優  
Norimasa Miyamoto

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会 TF2 (エーザイ株式会社)  
Japan Pharmaceutical Manufacturers Association Drug Evaluation Committee,  
Non-clinical Evaluation Expert Committee TF2 (Eisai Co., Ltd.)

創薬探索初期の段階から薬剤候補の安全性を予測することは重要で、iPS 細胞技術は創薬応用において薬効評価のみならず、安全性評価においても期待される。薬効評価に関しては、疾患 iPS 細胞を用いるなど各社で独創性の高い評価系を構築し競合的に研究が進められているが、安全性応用に関しては健康成人由来の iPS 細胞分化誘導細胞を用い製薬企業間でプロトコルを共有して一般化した方法論に成熟させていくことが望まれる。日本製薬工業協会では2013年7月に、ヒト iPS 細胞応用安全性コンソーシアムを発足させ、現在、製薬協加盟企業 28 社、安研協加盟企業 8 社、協賛企業 23 社、及び大学や国立研究機関のアドバイザー委員と連携して、ヒト iPS 細胞由来分化心筋・肝臓・神経細胞を用いた各種安全性評価技術について、新規医薬品開発への応用可能性を実験的に検証し、将来的展望も含め実用に向け世の中に提言する目標に向かい研究を進めている。本発表では、心臓チーム、肝臓チーム、神経チーム及び細胞性状解析チームの進捗を要約して紹介する。

Preclinical drug safety evaluation is an essential aspect of drug development. The use of iPS cells can be potentially very important for evaluating both effectiveness and safety of drugs. For the evaluation of effectiveness, pharmaceutical companies tend to develop original iPS disease models independently due to competitive race of drug development. In contrast, for the evaluation of safety, a general assay protocol using healthy human iPS is preferable to minimize the possibility of misinterpretation of safety risk in human. The JPMA hence established Consortium for Safety Assessment using Human iPS Cells on July 2013. The consortium allows the joint ownership of protocols amongst its members. The members consist of 36 entities in total, including 28 pharmaceutical companies and 8 CROs. In addition, the consortium created a scientific advisory board comprising experts from universities and national research institutes. To support the activities of this consortium, 23 suppliers offer relevant products at discount and free demonstration of devices for characterizing iPS derived cells. The mission of this consortium is to “realize the application of human iPS-derived cardiomyocytes, hepatocytes and neurons for drug safety evaluations by both technological advancement and policy recommendations.” Experimental trials for various evaluations are ongoing by the team cardiomyocytes, the team hepatocytes, the team neurons and the team cellular characterization.

薬科学領域における計算科学  
*The computational sciences and the pharmaceutical sciences*

水間 俊  
Takashi Mizuma

松山大学  
Matsuyama University

薬物動態の解析においては、いわゆる速度論解析としてコンピュータを用いた方法が行われて来ている。その歴史はコンパートメントモデルに基づく解析から始まり、生理学的モデル、ポピュレーションファーマコキネティクス、ノンコンパートメント解析、ファーマコキネティクス/ファーマコダイナミクス解析など、様々な解析にコンピュータが使用され、いわゆる計算科学の一分野を成している。そしてその延長線上に、ファーマコメトリクスがある。現在、この名称を冠した研究会も設立されており、計算科学における注目すべき一分野である。そこで今回、このファーマコメトリクスをテーマとして本セッションを企画した。本セッションの冒頭に、その導入部として概説する。*in silico study* を主な領域とする方々の医薬品研究への展開に繋がればと願う。

The computational sciences are closely related to pharmacokinetics. Pharmacokinetic analyses have been performed computationally, for example; compartment model analysis, physiologically based pharmacokinetic model analysis, population pharmacokinetics, non-compartmental analysis, and pharmacokinetics/pharmacodynamics. Pharmacometrics is also included in such fields. There will be a brief talk as opening remarks of this session “The Power and Future of Pharmacometrics in Drug Development”.

## 医薬品開発における Quantitative Systems Pharmacology (QSP) Modeling の 現状と展望

### *Quantitative Systems Pharmacology (QSP) modeling in drug research and development: current status and perspectives*

川合良成

Ryosei Leo Kawai, Ph.D

バイエル薬品株式会社  
Bayer Yakuhin Ltd.

米国 FDA の Critical Path initiative (2004) 提案より 10 年、Modeling & Simulation (M&S) は創薬開発 (R&D) における地位を確立しつつある。特に Population PK は臨床データを合理的に解釈し、次相の開発を効率化する手法として一般化している。一方最近の 5 年間、米国 NIH や欧州 EMA (European Medicines Agency) から提案されている Quantitative Systems Pharmacology (QSP) modeling は新たな M&S の方向性として注目されつつある。QSP は分子・細胞レベルの疾患、薬物応答を Systems Biology、生理学的モデルの手法を駆使し、R&D 過程で得られたデータのみならずあらゆるデータベース (文献情報等) に基づき患者個体の用量-反応性を定量化するモデル手法である。従来の PKPD モデルが当該薬物を患者に投与して得られた臨床データを概念的なモデルで評価するのに対し、QSP は対象疾患や薬物の標的に関する薬物以外の情報も駆使して臨床試験実施前から患者における新規薬剤の応答性を評価する。また実際に臨床データが得られた後には、個体間差や予測と実測値とのギャップ等を分子レベルのメカニズムも含めて評価するため、次なる創薬・分子デザインへ情報も提供する。しかしながら QSP モデルの構築には広範囲にわたるデータの収集、蓄積とそれらのモデル platform の合理的な集約に多大な時間と労力を要し、製薬企業の開発業務として一般化するには至っていない。産官学コンソーシアムや QSP 専門企業のサポートを得て、限られた創薬テーマについて取り組んでいるのが現状と考えられる。本発表では過去数年に報告された QSP モデルを用いた事例を紹介し、モデル構築のプロセス、留意点、効果的な適用を考察し今後の方向性について展望する。

Modeling and Simulation (M&S) has increasingly been exercised in R&D of novel drugs since FDA's Critical Path Initiative in 2004. Population PK is currently a standard approach in rationally assessing clinical data and facilitating next clinical phases. Over the last 5 years, NIH/US and EMA/EU propose a new M&S approach, namely, Quantitative Systems Pharmacology (QSP), which integrates wide scope of data-/knowledge-base, obtained from R&D process, research and/or clinical experiences relevant to disease and drug intervention of interest, through systems biology and physiologic modeling concept. While conventional PKPD assesses drug response (drug-specific) data in patients, QSP constructively projects them using all relevant database (including drug-non-specific) without dosing to man. QSP also assesses the gap between the projection and actual clinical data, taking into account inter-subject variability with molecular mechanism, identifying key R&D factors to be investigated for better drug design/therapy. This approach, however, needs large and long lasting investment to develop the model platform with database, thus, is not generally practiced yet in pharmaceutical companies. Academic consortium and/or collaboration with QSP expert ventures had demonstrated good examples in some area of disease/therapy.

ファーマコメトリクス – 臨床エンドポイントのための M&S  
*Pharmacometrics – Modeling & Simulation for Clinical Endpoint*

貝原 徳紀  
Atsunori Kaibara

アステラス製薬 臨床薬理部  
Clinical Pharmacology, Astellas Pharma Inc.

Model-Based Drug Development (MBDD) は、低迷する医薬品開発における生産性改善の切り札として近年欧米を中心に定着し、その成功例は枚挙に暇がない。

ファーマコメトリクスは、臨床エンドポイントをモデル記述することで至適用法用量を導く、臨床開発後期における MBDD の中核となる解析である。一部の、サロゲート PD マーカーが存在する疾患を除き、臨床エンドポイントは、生存期間や臨床的総合印象尺度といった様々な要因の関与する複合的かつ主観的な指標となることが多い。薬物投与の介入効果に対する説明変数として薬物曝露量しかない場合など、入力と結果のみを表現する経験的モデルにならざるを得ない。従って、限られた臨床情報から複雑な介入効果の結果を予測するのに強力なアプローチである一方、背景にあるメカニズムが組み込まれないことから、非臨床情報から臨床、或いは健康成人から患者といった、大きく異なる系への外挿には不向きである。

講演では、臨床開発におけるファーマコメトリクスの実際を簡単に整理し、薬物介入効果の外挿精度の向上のために、基礎的な DMPK 研究や QSP アプローチに期待することを、ファーマコメトリクス解析を担当する側から論じてみたい。

The methodology of Model-Based Drug Development (MBDD) has been widely accepted and established especially in Europe and the US as a key technology to improve efficiency in drug development, which has been demonstrated by numerous examples of success.

In the course of MBDD, pharmacometrics occupies the core role to provide right dose regimen by modeling clinical endpoint at the late stage drug development. It is often true that clinical endpoint is a composite and subjective outcome as a consequence of complex processes involving human factors, such as overall survival or disease improvement on clinical global impression. Pharmacometrics, therefore, is a strong tool to empirically model complex intervention outcome by limited clinical observations. On the other hand, due to lack of background mechanism in the model, the value of pharmacometrics could be limited in exploring the model to other populations widely apart from the original one, from animal to human or from healthy subjects to patients, for example.

In the presentation, the actuals of pharmacometrics will be briefly introduced and the inputs from the basic DMPK studies and QSP approach will be discussed for improving pharmacometrics model to explore clinical outcomes based on data available earlier stages from a viewpoint of clinical pharmacology.

**スピロケタール型 SGLT2 阻害剤 CSG452 (Tofogliflozin) のリード創製と最適化**  
**Lead generation and optimization of a spiroketal class of SGLT2 inhibitor**  
**CSG452 (Tofogliflozin)**

小林 孝光  
Takamitsu Kobayashi

中外製薬株式会社  
Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

SGLT2 阻害剤は、腎臓における糖の再吸収を阻害することによって血糖値を下げる作用を持つ 2 型糖尿病薬である。我々は既知の SGLT2 阻害剤の構造の比較から、糖と二つの芳香環から成るファーマコフォアモデルを作成した。そのモデルから導いた検索式で 3 次元 DB 検索を行うことにより、新規なスピロ構造を有するヒット化合物を見出した。続いて、ヒットのリード化、そして最適化を行うことにより CSG452 を創製することに成功した。リードの発見と最適化について詳細に紹介する。

また、hSGLT1/2 のホモロジーモデルと CSG452 誘導体モデルから、阻害剤と hSGLT1/2 の相互作用について考察した。その結果、CSG452 の脂溶性アグリコン側鎖は、Glu が取り込まれた際に形成される脂溶性のコアに巧みに入れ替わることにより複数の XH/ $\pi$  結合や  $\pi/\pi$  相互作用を形成することで複合体の安定化に寄与していると推察された。阻害剤の構造の違いによる活性の違いがアミノ酸との相互作用から理解することができた。上記内容について、*in silico* の視点から考察する。

SGLT2 inhibitor is an anti-diabetic drug for the treatment of type 2 diabetes that lowers the blood glucose level of patients by inhibiting glucose reabsorption in the kidneys. We derived several kinds of pharmacophore models comprised of a sugar ring and two aromatic groups based on superpositions of known inhibitors. The models were applied as a query for 3D-DB searches, which resulted in the discovery of a spiro structure for the SGLT2 inhibitor. CSG425 has been created by modifying the spiro hits to a lead compound followed by lead optimization. The process of lead finding/optimization and identification of CSG452 will be discussed, with reference to the real time-line.

Additionally, we will discuss the intermolecular interactions based on a homology model of CSG452 in complex with hSGLT1/2. The model suggests that the hydrophobic aglycone part of CSG452, which has slipped into the hydrophobic core originally formed by hSGLT residues, forms several XH/ $\pi$  bondings and/or  $\pi/\pi$  interactions and then contributes to the inhibitor binding.

We will summarize the finding of CSG452 and its complex model from the point of view of *in silico* design.

## **INTEGRATED IN-SILICO APPROACH TO DRUG DISCOVERY AND SAFETY EVALUATION**

**Josep Prous, Jr.**

Prous Institute for Biomedical Research, Rambla Catalunya 135, 08008, Barcelona, Spain

Keywords: Safety and efficacy profiling, computational toxicology, *in silico* drug discovery, chemoinformatics

The high cost of drug development is mainly due to the high failure rate of compounds in clinical trials, principally owing to efficacy and safety concerns. Prous Institute for Biomedical Research has developed SYMMETRY, an innovative *in silico* solution to accelerate drug discovery and minimize potential liabilities. This includes the elucidation of pharmacological activity, the identification of off-target mechanisms and the assessment of potential toxicity and safety issues. The platform aims to replicate the processes through which new drugs are discovered, developed and approved.

SYMMETRY correlates the molecular descriptors of small molecules with diverse endpoints such as therapeutic activities, mechanisms of action, toxicity endpoints and human adverse effects. By predicting the pharmacological and toxicological profile of molecules, SYMMETRY aims to “de-risk” projects and speed up drug discovery and development, reducing time, costs and attrition rates.

The platform’s Global Mechanism of Action (MoA) model predicts the molecular mechanisms of action of small molecules. The model is trained with approximately 1 million compounds (manually curated) covering more than 600 mechanisms of action. The model uses a novel multi-label classification algorithm developed at Prous Institute that relates the test structure to an a priori undetermined number of labels (MoAs), and the rank and probability score of the predicted MoAs tells researchers which MoAs are most likely for the predicted structure.

In addition to efficacy endpoints, Symmetry integrates models for a wide range of preclinical toxicology and human adverse endpoints, including models co-developed with the FDA. For example, we developed and validated a statistical-based (Q)SAR method to predict the *Salmonella typhimurium* mutagenicity (Ames assay) potential of drugs and drug impurities. Additionally, SYMMETRY’s adverse effects models, trained with human data, can be applied for early risk assessment in drug discovery and translational medicine.

The development and validation of SYMMETRY along with case studies of the platform’s applications will be presented.

**熱力学情報を基盤としたリガンドスクリーニングと最適化**  
***Thermodynamics for Ligand Screening and Design***

津本 浩平  
**Kouhei Tsumoto**

東京大学 大学院工学系研究科, 医科学研究所  
School of Engineering and Institute of Medical Science, The University of Tokyo

生命分子の物理化学的研究において重要な位置づけにある熱力学情報は、近年、蛋白質構造情報の蓄積あるいは生命現象を司る相互作用情報の蓄積を背景に、生命分子相互作用の本質に関する理解を進めているだけでなく、創薬においてもより多くの研究者に利用されつつある。特に、SBDDにおける有効な方法論の一つとして、結晶構造解析から得られる情報と熱力学情報を組み合わせることによる、リード化合物の取得と最適化について成功例が報告されている。我々は、最近、FBDDにおいて、熱量変化の競争的な阻害を指標とした化合物のランキングを提案している (Competitive SITE 法)。次世代創薬において、構造情報と熱力学情報を組み合わせた相互作用解析が重要な位置づけになっている、とあってよい。本講演では、熱力学情報を基盤としたリガンドスクリーニングと最適化について、現状と今後を議論したい。

Combined with accumulation of structural information of proteins and that of interaction networks *in vivo*, thermodynamic information, one of the critical parameters in physicochemical researches of biomolecules, has made critical contributions to fundamental understanding of biomolecular interactions. Recently, medicinal chemists have utilized the information, i.e. combination of structural information with thermodynamics. Several examples have been reported for SBDD using thermodynamics. We have recently reported the method, competitive SITE, e.g. competitive assay for enthalpy changes of ligand-target interactions. Combination of structural information with thermodynamics would be more important for the next generation drug design and screening. Here we would discuss perspectives of ligand discovery and optimization based on thermodynamic information.

化合物の安全性を考慮した創薬研究システム構築について  
*New drug development system incorporating in silico technologies for  
safety and efficacy assessment*

池森 恵  
Megumi Ikemori

エーザイ株式会社  
Eisai Co., Ltd

創薬研究において、hERG 阻害をはじめとする心脈管系のリスク回避は非常に重要な課題であり、近年そのリスク回避のために、*in silico* 技術が活用されるようになってきた。我々は、その回避ツールとして、社内データを使用したイオンチャネル阻害予測システムの構築を試み、現在は、実際のプロジェクトでの応用を開始している。

本発表では、その現状と課題について紹介する。

The struggle with cardiac ion channel inhibition at drug discovery and development stages began more than 10 years ago when several non-cardiovascular drugs were reported to prolong the QT/QTc interval and induce a severe ventricular arrhythmia (torsade de pointes - TdP) due to human ether-à-go-go-related gene (hERG) channel inhibition. Drug induced arrhythmia and cardiac dysfunction caused by cardiac sodium (Nav1.5) channel inhibition are also safety issues. Therefore assessment and mitigation of these issues has become an important process in drug development. To minimize the inhibitory effects on these ion channels and identify good drug candidates, we established *in silico* models of hERG and Nav1.5 inhibition to support drug discovery. We have tried to apply these *in silico* models to the early stage of drug discovery, including providing predicted annotations of library compounds, comparing prediction results and actual wet data for the key family of compounds. It will help us find well-balanced seed compounds with minimized cardiac safety risks attributed to the channel inhibitions and it is expected that this kind of *in silico* model can give concrete directions for drug design to avoid CV liability.

I will present about the approach to find/optimize the drug seeds by using *in silico* models developed in-house.

**Simcyp Cardiac Safety Simulator による催不整脈性の予測**  
***In vitro-in vivo extrapolation and prediction for cardiotoxicity using***  
***Simcyp Cardiac Safety Simulator***

笠井 英史 (Hidefumi Kasai)<sup>1</sup>, Sebastian Polak<sup>1,2</sup>, Amin Rostami-Hodjegan<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Certara, <sup>2</sup> Faculty of Pharmacy Jagiellonian University Medical College, Cracow, Poland,  
<sup>3</sup> University of Manchester, UK

医薬品開発の過程において心臓毒性、特に催不整脈性の評価は非常に重要な位置を占める。現状で実施されている thorough QT (TQT) 試験はその実施に要するコストを考えると、過度に保守的であり、また、擬陽性が多いことが問題である。

Simcyp Cardiac Safety Simulator (CSS) はシステム生物学に基づくモデリング&シミュレーションのソフトウェアであり、新規化合物の催不整脈性の予測に用いることができる。CSS では複数のイオンチャネルの阻害に関するデータ、薬物曝露量のデータ（もしくは予測）に基づき、被験者母集団でのばらつきも考慮した予測が可能である。

本講演では、dolasetron を例に取り、CSS による催不整脈性予測の現状と可能性を紹介する。Dolasetron を臨床用量で経口投与後の QTc 延長を予測できたが、その程度は臨床的に催不整脈性が懸念されるほどではなかった。一方、高用量の静脈内投与後あるいは過量経口投与後では临床上注意すべき程度の ECG の変化が予測された。

Cardiotoxicity remains a major concern during drug development, with pro-arrhythmic potency being the main culprit. The pharmaceutical industry is challenged by the growing cost of R&D and cannot afford late drug attrition and withdrawals. However, many believe that current thorough QT (TQT) studies are too conservative and produce too many false positive results given the substantial costs.

Cardiac Safety Simulator (CSS) is a systems biology driven modelling and simulation platform for the assessment of the pro-arrhythmic potency of drugs, new chemical entities and other xenobiotics. The platform facilitates detailed evaluation of factors influencing potential cardiac risk by utilizing drug-triggered cardiac ion-current disruption data in combination with the *in-vivo* drug exposure data within the targeted clinical population.

CSS and Simcyp platforms performance will be presented using dolasetron as a model drug. CSS was able to predict ECG modifications after the orally given dolasetron which manifested in QT prolongation yet without clinically significant disruption suggesting pro-arrhythmic potency. Significant modification of the simulated electrical signal was observed after high dose of the intravenously given dolasetron and heavy overdose of the orally taken drug.

心臓シミュレータを用いた *in silico* 心毒性試験  
*In silico cardiotoxicity testing using heart simulator*

岡田純一  
Jun-ichi Okada

東京大学新領域創成科学研究科  
Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo

心臓不整脈は一般に使用される薬剤の深刻な副作用であり、その中でも Torsade de Pointes (TdP)は致死的な心室性不整脈に発達する可能性を秘めた危険な不整脈である。本研究では、多イオンチャネル試験の結果を基に TdP 発生リスク予測を行う *in silico* モデルの実現可能性を示す。我々の開発した心臓シミュレータ UT-heart は、有限要素法に基づき各要素に電気生理及び興奮収縮連関の分子レベルでの現象を組み込んだ人間の三次元心臓モデルである。実験により得られた阻害曲線に従い各チャネルのパラメータを変化させる事により、様々な濃度での薬剤の効果を UT-heart 上で再現した。結果、我々の心臓シミュレータは、心電図 QT 間隔や単一細胞電気生理モデルによる評価に比べてより正確に TdP 発生リスクを予測した。このシステムは、従来 of 単一細胞電気生理モデルの限界を超え thorough QT 試験に代わる可能性を持つ手法であり、新たな医薬品安全性ガイドライン対し心毒性試験法として提案したいと考えている。

Cardiac arrhythmias are serious side effect of the commonly used drug and, among these, Torsade de Pointes (TdP) is a potentially lethal type of ventricular arrhythmia. Here, we will show the potential of *in silico* predictive modeling for torsadogenic risk assessment based on the multiple ion channel assays. Our heart simulator, UT-Heart, is a finite-element based model of human heart to each element of which molecular models of electrophysiology and excitation-contraction coupling process are implemented. The effect of the drugs under various plasma concentrations was reproduced in UT-Heart by changing the parameters of each channel model according to the experimentally obtained dose-inhibition relations. As a result, our heart simulator more accurately predicted torsadogenic risk than QT interval of electrocardiogram and risk assessment based only the cell model of electrophysiology. Our system could potentially replace the thorough QT assay beyond the limit of cell model of electrophysiology currently proposed as the novel guideline for drug safety.

乳癌細胞増殖の分子機構解明から創薬へ：タンパク質構造と相互作用予測による主導  
***From molecular mechanisms of breast cancer cell growth to novel therapeutic strategies: a new avenue opened by the prediction of protein structure and interaction***

水口 賢司  
Kenji Mizuguchi

(独) 医薬基盤研究所 バイオインフォマティクスプロジェクト  
National Institute of Biomedical Innovation

本講演では、計算生物学によるモデリングが、既存実験データに解釈を与えるのみならず、実験研究そのものを主導し得ることを具体的な研究例に基づいて紹介したい。徳島大学の片桐豊雅教授らは、新規エストロゲンシグナル制御分子 BIG3 と既知のエストロゲン受容体 (ER) 抑制因子 PHB2 との相互作用が、ER 陽性乳癌細胞の細胞増殖に中心的な役割を果たすことを発見した。しかし、BIG3 は機能不明の巨大なタンパク質で、生化学的な取り扱いが困難だった。我々は、独自に開発した方法によるタンパク質立体構造予測とタンパク質—タンパク質間相互作用部位予測を組み合わせることで、BIG3 のどの部分が PHB2 とどう相互作用するかを予測した<sup>1</sup>。予測した相互作用部位に基づいて設計した阻害ペプチドは、PHB2 による ER の抑制活性を導くことにより乳癌細胞増殖を抑制し、さらに抗ホルモン剤タモキシフェンの効果を強めることが *in vitro* と *in vivo* 実験で示された<sup>2</sup>。

Modelling in computational biology can not only help interpret existing experimental data but also lead an experimental study to new horizons. Toyomasa Katagiri's group in Tokushima University discovered BIG3, a novel regulator of estrogen signaling, and demonstrated that its interaction with PHB2, a known repressor of estrogen receptor (ER), played a critical role in cell growth of ER-positive breast cancer cells. BIG3 is a huge protein, however, and it was difficult to work with biochemically. By a combination of protein structure and interaction-site predictions, we were able to present a model of how BIG3 would interact with PHB2<sup>1</sup>. Based on this prediction, an inhibitory peptide was designed and shown to suppress the growth of ER-positive breast cancer cells and also to make them susceptible to tamoxifen, an anti-estrogen drug, both *in vitro* and *in vivo*<sup>2</sup>.

1. Chen, Y.A., et al. (2014), BMC Res Notes, 7:435.

2. Yoshimaru, T., et al. (2013), Nat Commun, 4:2443.

水の熱力学パラメータに着目したタンパク質のファジーな基質認識の理解  
*Understanding “fuzzy” substrate recognition of proteins through  
thermodynamics of hydration water molecules*

市原 収  
Osamu Ichihara

シュレーディンガー株式会社  
Schrödinger K. K.

ミトコンドリア内での長鎖脂肪酸 (LCFA) の $\beta$ 酸化は、心筋、骨格筋におけるエネルギー発生のための主要な代謝経路であり、疎水性の高い LCFA の効率的な細胞質への運搬のためには、脂質脂肪酸結合タンパク質 (FABP) などの輸送タンパク質の働きが不可欠である。しかし、その輸送タンパク質が、どのようにして特定の構造や静電相互作用を持たない LCFA の柔軟な疎水性アルキル鎖を認識するのかは不明であった。ところが、最近になって、そのような分子認識は、FABP の脂質脂肪酸結合サイト内に存在する水分子のクラスターの関与により、脂肪酸のアルキル側鎖が U 字型に折りたたまれることにより発現しているらしいことが、ERATO 村田脂質活性構造プロジェクトの研究により明らかになってきた。本講演では、筆者らが計算化学的手法を用いて行った、村田プロジェクトとの共同研究の詳細について報告する。本研究では、FABP による脂質脂肪酸の “fuzzy” な分子認識のメカニズムが、二つの水分子クラスターの分子レベルでの熱力学的プロファイルの違いを考えることにより、よく理解できることが明らかとなった。

Mitochondrial  $\beta$ -oxidation of long chain fatty acids (LCFAs) is a key metabolic pathway for energy generation in the skeletal and heart muscle. Transporters and carrier proteins, including fatty acid-binding proteins (FABPs), are required for the efficient cytosolic delivery of highly hydrophobic LCFAs. However, it remains unclear how such proteins recognize LCFA's flexible alkyl chains that do not exhibit defined structure or noticeable electrostatic interactions. Recently, the scientists of ERATO Murata lipid active structure project revealed that the selection mechanism is implemented by a specific U-shaped arrangement of the FA and two clusters of water molecules in the large binding pocket. In this paper we describe the details of the computational study performed in collaboration with the project team. The study revealed that the mechanism behind the “fuzzy” substrate recognition by FABP can be explained by considering the difference in thermodynamic signatures between the two water clusters.

**地方における個別化医療支援プラットフォームの構築**  
***Development of Personalized Medicine Platform in Local Communities***

石川智久  
**Toshihisa Ishikawa**

特定非営利活動法人 地方再興・個別化医療支援, 理事長  
NGO Personalized Medicine & Healthcare, President

日本社会においては歴史的に類を見ない少子高齢化が進行して、2025年には全人口の35%以上を65歳以上の高齢者が占めることになると推測されている。関東や関西などの大都市圏には地方の若者が吸引されることにより、地方において高齢化がますます加速されている。その結果、先祖代々受け継がれてきた耕作地の多くが農家の高齢化のために放棄されている現状がある。さらに高齢者においては、脳血管疾患、虚血性心疾患、癌、糖尿病、骨粗鬆症などの生活習慣病の患者数が増加しており、地方における経済力と健全な生活基盤の低下は深刻な課題である。地方の疲弊を防ぐために、地方の再興と高齢者医療の向上をめざした包括的な取り組みをスタートすることは焦眉の急である。地方の発展とそこに住む人々の健康医療は不可分であり、地方住民および地元企業・商店等との共同作業を通して、「自主」「自立」「持続性」のある地方再興と高齢者のための個別化医療を支援するために特定非営利活動法人「地方再興・個別化医療支援」を設立した。人間的絆が残っている人口数万人～10万人程度の小規模の地方をモデルとして、耕作放棄地を活用した農業と食品加工事業、ならびに国際交流・観光事業等に基づいて資金基盤を構築して、情報コミュニケーション技術 (ICT) を活用した個別化医療ネットワークを実現する計画である。本シンポジウムにおいて、特定非営利活動法人「地方再興・個別化医療支援」のビジョンとミッションならびに事業計画を紹介する。

In the past decade, basic clinical science has made leaps and bounds in its progress. The rapidly growing field of pharmacogenomics, which deals with heredity and response to drugs, is the scientific field that attempts to explain individual variability of drug responses and to search for the genetic basis of such variations or differences. Since pharmacogenomic data conveys important information in identifying responders and non-responders to medications, optimizing drug doses and avoiding drug-induced adverse events, the FDA has started to update the labels and package inserts of previously approved drugs as new clinical and genetic evidence accrues. We have most recently founded the “NGO Personalized Medicine & Healthcare” to establish a platform of ICT-based personalized medicine in local communities in Japan. As the Founder and President, my responsibility includes executive managements, strategic planning, establishing new clinical/technological platforms, and international research/human networks. At this symposium, the audience will gain information as to the vision and mission of our NGO as well as its action plan for the next decade.

**地域医療のイノベーションと ICT**  
***Innovation of regional medical service and ICT***

平井 愛山  
Aizan Hirai

千葉県循環器病センター  
The Japanese Multidisciplinary Academy for the Prevention

今、我が国の地域医療は大きな転換点を迎えている。この4月の診療報酬改訂では、地域包括ケアに対応した急性期病床の大幅な再編がはじまった。その背景には、少子高齢化という人口構造の激変があり、また医療のボリュームゾーンが、かつての急性疾患から慢性疾患に変わるといった疾病構造の変化がある。今、地域の課題は、糖尿病をはじめとする慢性疾患が重症化し、地域の医療財政に大きな負担が生じている事である。具体的には糖尿病性腎症による人工透析新規導入患者数は、年間で16000人におよび、そのための医療費は、年間で800億円の増加となっている。今後、限られた地域の医療資源・医療財源の中で地域の医療を安定して存続するためには、慢性疾患の重症化予防に地域ぐるみで取り組む事が最優先課題である。慢性疾患の重症化防止には、ツールとして優先介入するハイリスク患者の見える化と層別抽出するデータベースが必要であり、一方ワークフローとしての多職種協働が不可欠である。医療機関においてハイリスク患者を層別抽出するITツールが『疾病管理MAP』であり、地方自治体・行政が重症化防止に活用するITツールが『国保データベース (KDB)』である。これらのITツールを活用することで、はじめて有効な多職種協働が可能になり、重症化防止のアウトカム創出につながる。今回は、これらのITツールを活用した糖尿病の重症化防止、特に透析予防の最新の取り組みと成果を紹介する。

Now, regional healthcare in our country is facing a major turning point. The medical fee revision of this April, a significant reorganization of acute hospital beds corresponding to the comprehensive community care began. In the background, there is a change in disease structure, in which volume zone of medical care is changed from acute disease to chronic disease, and in the change in the population structure of aging. Now, one of the major regional medical issues is that chronic diseases, including diabetes increased severe complications, which caused difficulties in the regional medical financials. The number of the patients who were newly introduced hemodialysis due to diabetic nephropathy is now 16,000 per year, and, the medical costs for them is 80 billion yen per year. In order to survive and stabilize the regional medical service under the limitation of medical resources and financial resources in the region, the prevention of severe complications of chronic disorders is a top priority. The effective prevention of severe complications of chronic disorders requires IT database for the visualization and the extraction of high-risk patients for the priority intervention. On the other hand, the multidisciplinary collaboration is essential as a workflow. The IT tool for the extraction of the high-risk patients in medical facilities is named as a "disease management MAP". On the other hand, "National Health Insurance database (KDB)" is IT tools for disease management by local governments. The combination of these IT tools and regional multidisciplinary cooperation leads to the creation of clinical and financial outcomes. In this time, I introduce the process and the outcome of reducing the number of the patients who need hemodialysis due to diabetic nephropathy by utilizing these IT tools and multidisciplinary collaboration.

**超高齢化社会における ICT**  
***ICT in the super-aged society***

三木哲郎  
**Tetsuro Miki**

愛媛大学名誉教授  
Ehime University Professor Emeritus

日本の高齢化は、先進諸国が経験しない速度で進行している。寿命の延伸の理由は優れた医療保険制度や介護保険制度による。この長寿国での研究成果は、全世界に波及させる必要があると考える。本演題では、愛媛県西予市野村町での健康寿命を延伸する地域活性化作業、愛媛大学付属病院での抗加齢ドックの成果、認知症患者の診断と治療、最後に大阪府堺市での療養型病院でのネットワーク化について概説する。

Aging of Japan is progressing at a rate that developed countries do not experience. Reason for the extension of life is due to long-term care insurance system and medical insurance system, which was excellent. Consider the research results in this life expectancy, and it is necessary to spread worldwide. In this session, I will talk about the regional activation task of stretching the healthy life expectancy in Ehime Prefecture Seiyo Nomura town, the results of anti-aging dock at Ehime University Hospital, the diagnosis and treatment of patients with dementia and the networking of convalescent hospitals in Sakai City, Osaka Prefecture.

「健康・医療パーソナルデータ活用の現状と未来」  
*Current Picture and Blueprint of Health/Medical Personal Data Usage*

森川 富昭  
Tomiaki Morikawa

慶応義塾大学大学院政策・メディア研究科 准教授  
Associate Professor  
Graduate School of Media and Governance, Keio University

世の中には、健康情報、医療情報、介護情報、ゲノム情報など多くのデータが存在するが、医療・健康分野においてはデータ取得方法、データ解析方法などが確立されているわけではなく、今後、データの標準化が急務である。慶應義塾大学では、SFC 研究所にライフクラウドコンソーシアムを設置し、生活に密着した健康の考え方における PHR(Personal Health Record)システムのクラウド型プラットフォームの研究と社会実装を行っている。神奈川県「マイカルテ構想」はその1つで、NFC、QR コードでお薬手帳のデータがスマートフォンで閲覧できるものである。人間が生涯を通じて生産する情報を所有し、情報収集・保存・第三者への開示など、すべて個人の判断で、自らが行える PHR システムのクラウド型プラットフォームが構築できれば、データと医療・健康情報が、医療従事者・民間事業者と連携でき、医療サービスの介入がより良くなるとともに、多くのヘルスケアサービスが誕生するだろう。

今回のシンポジウムでは、PHR システムとしての神奈川県の「マイカルテ構想」と「女性健康プラットフォームの未来」について講演する。

Data can refer to health information, medical information, genome information, or information about social services. In the medical/health industry, one challenge going forward is to standardize the acquisition process and the analytical procedure of data. Keio University thus established the Life Cloud Consortium at SFC to study health ethics based on our daily lives, and to research/facilitate a cloud platform for a PHR (Personal Health Record) system. One of the examples is My Carta Plan in Kanagawa Prefecture, which enables patients to view their medical handbook on the smartphone by NFC, QR code. A self-owned PHR Cloud Platform will allow us to manage all information that is produced in one's life and control access with a third person of your choosing, which will lead to better data communication and medical/health information among clinical facilities and will help to expand medical/healthcare industries.

This symposium discusses the “My Carta Plan” in Kanagawa prefecture and the “Future of Women’s Health Platform”.

**地域の医療と福祉を支える ICT**  
**ICT Supports Regional Medical Service and Welfare**

岩津 聖二  
Seiji Iwatsu

富士通株式会社  
FUJITSU LIMITED.

クラウド・コンピューティングは世界中で「新たな価値の創造」を始めています。

これは、エネルギー分野でのスマートグリッドや交通・通信分野でのプローブ情報ネットワークに代表されるように「ICT を通じて多くの情報を結びつけ、サービスとして価値を提供する時代」の到来です。

医療分野においても、今般、地域医療ネットワークに参画する施設として検査機関や調剤薬局、健診、介護施設などを加え、サービスの拡大が図られています。今後は地域の経年的な疫学調査や、健康期の情報との融合など、更なる利活用が期待されます。

一方、このような様々な情報の連携、融合のためには、共通基盤の進展が望まれるところです。

例えば医療、介護、健診の個人のデータを統合するには、個人の共通IDのための仕組みが必要です。また、医療と介護の連携を考えるうえで、保険制度の改善施策も望まれます。このような政策的な展開も見据えながら、ヘルスケア分野での最新の ICT 利活用の実際について最新の事例を踏まえながら紹介いたします。

Today, "brand new value creations" are starting up with cloud computing technologies all over the world.

These value creations, such as smart grids in the energy domain and the probe information network in traffic/telecommunications domain, means the arrival of "the information driven service oriented computing" period.

Identically in the medical domain, the service level expansions in laboratory test companies, dispensing pharmacies, medical checkup institutions, care facilities, are starting via Health Information Exchange network these days. In the near future, these information will be used for regional cohort epidemiological studies, and will be unified with health information for further utilization.

On the other hand, for these unifications and collaborations of information, the progress of common information foundation technology is needed. For instance, to unify medical, home care, and medical checkup information, the national personal ID is required. In the same time, to make the collaboration of medical care and nursing care effective, the improvement measure of insurance regime is also required.

In this session, I will introduce the latest ICT effective use in healthcare domain referring to the latest case study while starting at such national policy development.

# 共催シンポジウム

CBI 学会・科研費新学術領域「分子ロボティクス」共催シンポジウム

## 分子ロボティクスの先端技術

- 多機能性リポソームとゲルモデルを中心として -  
オーガナイザー 小長谷明彦 (東京工業大学)

分子ロボティクスは、ボトムアップ製造法の観点から、リポソーム、DNA ナノ構造、分子モーター系、ゲルなどの生体分子を自己組織化して、センサー、知能、アクチュエータを備えた分子ロボットを構築する技術の確立を目指す新規の研究領域である[1,2]。電子機械部品を用いた通常のロボットと異なり、分子ロボットは生物と同様に生体分子を用いて、ロボットの要件であるセンサー、知能およびアクチュエータを実現する点がこれまでのロボット技術とは大きく異なる。

科研費新学術領域「感覚と知能を備えた分子ロボットの創成」(領域代表、萩谷昌己(東大))は2012年度に発足し、感覚班(代表、齊藤博英(京大))、知能班(代表、小林聡(電通大))、アメーバ班(代表、小長谷明彦(東工大))、スライム班(代表、萩谷昌己(東大))から構成されている。プロジェクトには、生化学、生物物理、機械、情報など様々な背景知識を持つ25名の計画研究分担者および連携研究者、27名の公募研究分担者が参加しており、領域を横断した研究が活発に展開されている[3]。

本公開シンポジウムでは、多機能性リポソームとゲルモデルを中心に分子ロボティクスの最新技術について紹介して頂く。10月28日は多機能性リポソームに焦点を当て、リポソーム自体がセンサーあるいはアクチュエータとして作動させるための技術について議論する。10月29日は、スライム型ロボットの原理となるゲルモデルに焦点を当て、ゾルゲル転移ならびに自励振動を引き起こすための数理モデルならびにオートマトンについて議論する。

[1] S. Murata, A. Konagaya, S. Kobayashi, H. Saito, M. Hagiya: Molecular Robotics: A New Paradigm for Artifacts, New Generation Computing, 31, 27-45, Ohmsha, Ltd. and Springer, 2013

[2] Masami Hagiya, Akihiko Konagaya, Satoshi Kobayashi, Hirohide Saito, and Satoshi Murata: Molecular Robots with Sensors and Intelligence, CAR, vol.47, no.6, pp. 1681-1690, 2014

[3] <http://www.molecular-robotics.org/>

## Program

### 10月28日(火) 14:00-15:30 小ホール 多機能性リポソーム(1)

- 豊田 太郎 (東京大学) :  
Application of Giant Liposome to Bio-imaging
- 濱田 勉 (北陸先端科学技術大学院大学) :  
Creation and Manipulation of an Artificial Cellular Membrane
- 柳澤 実穂 (東京農工大学) :  
Oriented Reconstitution of an Ion Channel in a Cell-sized Liposome
- 眞山 博幸 (旭川医科大学) :  
Fracture of Biomaterials

### 10月28日(火) 16:00-17:30 小ホール 多機能性リポソーム(2)

- 庄田 耕一郎 (東京大学) :  
Development of a Molecular Sensor that Works on a Liposomal Membrane
- 梅田 民樹 (神戸大学)  
Theoretical Analysis of the Formation of Membrane Tubes in Giant Liposomes induced by Electrostatic Effect
- 野口 洋文 (琉球大学)  
Islet Transplantation and Regeneration

### 10月29日(水) 14:00-15:30 小ホール 振動モデル

- 大下 福仁 (大阪大学) :  
Loosely-stabilizing Algorithms for Leader Election in Population Protocols
- 井上 正樹 (慶應義塾大学) :  
Bifurcation Analysis in Reprogramming Process of Somatic Cells
- 森田 裕史 (産業技術総合研究所) :  
Revised Modeling of Self-oscillating Gel including Experimental Results
- Anissa Lamani (Kyushu University) :  
Oscillatory Population Protocols

### 10月29日(水) 16:00-17:30 小ホール ゲルモデル

- 池田 将 (岐阜大学) :  
Masashi Ikeda: Biomarker-Responsive Supramolecular Hydrogels
- 萩谷 昌己 (東京大学) :  
Slime Mold Molecular Robots and Gellular Automata
- 川又 生吹 (東北大学) :  
Spatial Sol-gel Transition by Diffusing DNA Strand That Triggers Hybridization Chain Reaction
- 高島 芙弥 (東北大学) :  
Reaction-Diffusion Model for Gel-Sol Transition of DNA-Cross linked Polyacrylamide Hydrogels



# **フォーカストセッション**

**FS-1~FS-12**

日時: 2014年10月28日 14:00-16:00

場所: 研修室

## フォーカストセッション

***In vitro* 実験系におけるヒト iPS 細胞由来神経細胞間の「シナプス形成不全」解決にむけて**  
**— Human neuronal circuitry on dish は実現できるのか**  
*Attempts to solve the 'synapse hypoplasia' of hiPSC-neurons by industry, government, and academia.*  
**— Will human neuronal circuitry on dish be realized?**

### 開催趣旨:

ヒト iPS 細胞 (hiPSC) 由来神経細胞は実験動物からの神経初代培養系に比べ、ヒト予測性に優れた新しい *in vitro* 実験系を実現すると期待されているが、これまでのところ hiPSC 由来神経細胞同士の安定したシナプス形成は達成されていない。*in vitro* 実験系における「シナプス形成不全」について産・官・学から現状や解釈、取り組みをご紹介いただき、議論する場としたい。

**モデレーター: 佐藤 薫 Kaoru Sato**

国立医薬品食品衛生研究所 NIHS, Japan

**hiPSC 由来神経細胞に期待すること—医薬品開発における実用のために**  
**佐藤 薫 Kaoru Sato**

国立医薬品食品衛生研究所 NIHS, Japan

医薬品開発における実用においてヒト iPS ニューロンに期待する点を概説する。過去 5 年間にわたり、国衛研にはアカデミアやメーカーから種々のヒト iPS ニューロンが供与されている。これらの神経細胞特性解析により、最近ある傾向が見えてきた。この傾向をふまえ、今後の研究方向性について考察する。

**多電極アレイシステムを用いたヒト神経細胞ネットワーク機能解析**  
**福島 一幸 Kazuyuki Fukushima**

エーザイ株式会社 Eisai Co., Ltd.

創薬におけるヒト神経細胞を活用した生理学的な化合物評価系、すなわち、多電極アレイシステムによる神経機能評価系の構築について紹介する。これまでの条件検討により、細胞外電位の同期が見られるようになり、神経ネットワーク機能を検出できる可能性を見出した。現状と今後の課題解決について議論したい。

**ヒト iPS 細胞由来神経細胞の成熟過程についての考察**  
**白尾 智明 Tomoaki Shirao**

群馬大学大学院医学系研究科 Gunma University Graduate School of Medicine

ヒトの中枢神経機能をミミックするための培養細胞システムとして、ヒト iPS 細胞由来神経細胞を用いたシステムが有力である。しかしながら、ヒト iPS 細胞由来神経細胞間に可塑的シナプスを形成することはまだ実現できていない。ヒト iPS 細胞由来神経細胞の成熟過程をマウス由来初代培養神経細胞と比較すると、遺伝子発現とタンパク質の局在化との間で、成熟に伴い不釣り合いが出現することが解る。この問題点を踏まえ、今後の研究の方向性について考察する。

**iPS 細胞を用いたニューロパソロジーの創成**  
**井上 治久 Haruhisa Inoue**

京都大学 iPS 細胞研究所 Center for iPS Cell Research and Application (CiRA)

私たちは、新たな疾患リソース、iPS 細胞を用いることにより、新たな疾患モデル構築をめざしている。本講演では、私達の研究をご紹介し、議論を深めさせていただく。

日時： 2014 年 10 月 28 日（火） 14:00-15:30

場所： 401

## フォーカストセッション ゲノム電子カルテ Genomic Electric Health Record

### 開催趣旨:

次世代シーケンサー技術により、低コスト・短期間でヒトゲノムのシークエンスが可能となっており、これまで研究目的で利用されてきた次世代シーケンサーが、米国ではすでに 20 以上の医療機関で導入されるなど、医療目的での利用が始まっている。ゲノム・オミックス医療を実践してゆくためには、患者個人の臨床病理情報や画像診断データなどの臨床情報と、病変部位におけるゲノム・オミックス情報を統合した疾患オミックス統合データベース(iCOD)、これと連携して、患者個人のゲノム・オミックス情報の要約情報を電子カルテに統合するゲノム電子カルテが必要である。本フォーカストセッションでは、ゲノム・オミックス医療とゲノム電子カルテのあり方について議論したい。

モデレーター: 荻島 創一 Soichi Ogishima 東北大学東北メディカル・メガバンク機構

### 開催趣旨説明

荻島 創一 Soichi Ogishima 東北大学東北メディカル・メガバンク機構

### ゲノム電子カルテの国内外の動向と展望 (TBA)

田中 博 Hiroshi Tanaka 東京医科歯科大学難治疾患研究所生命情報学分野

ゲノムカルテの国内外での状況を特に米国でのゲノムオミックス医療の臨床的实践についての現状を述べ、今後の我が国における展開について提言する。

### クリニカルシーケンシングの医療への実装における諸課題望

辻 省次 Shoji Tsuji 東京大学医学部神経内科・ゲノム医学センター

次世代シーケンサーの実用化により、個人ゲノムの解析が可能になり、研究のみならず、診療への応用についても期待が高まってきている。遺伝性疾患に限定しても、診断確定のために解析の必要がある対象遺伝子の数が飛躍的に増えてきている。例えば、心筋症では 50-70 遺伝子、てんかんでは 53-130 遺伝子が解析対象となり、次世代シーケンサーを用いた解析が必須となる。また、近い将来、多因子疾患における数多くの疾患感受性遺伝子が同定され、これらの疾患感受性遺伝子の解析も診療の中に位置づけられていくと考えられる。診療において診断確定を目的としたゲノム検査（クリニカルシーケンシング）を医療の中でどのように実装していくかが喫緊の課題となってきている。次世代シーケンサーによる網羅的なゲノム配列解析では、膨大な数の変異が見出され、しかもその中には、データベースに登録されていない新規の変異が少なからず含まれる。このような場合には、その変異が、疾患発症の原因となっている変異であるのかどうか、あるいは、頻度は稀であるものの、中立的な変異なのかを解釈することが、大きな課題となっている。このような変異は、variant of uncertain significance (VUS) と呼ばれる。このような変異の解釈を進める上で、一般集団におけるゲノム上の変異についてのデータベースと、疾患毎の病原性変異のデータベースの充実が重要になる。特に重要な点は、低頻度アレルの多くは、地域に固有のものであり、これらは、農耕文明の定着と共に生じた地域毎の人口爆発を背景にしていると考えられている。すなわち、日本人を対象とした遺伝子検査を行う場合には、日本人の一般集団のゲノム変異情報、疾患毎の病原性変異に関するデータベースを参照することが必要になる。クリニカルシーケンシングの医療への実装における諸課題として、次世代シーケンサーを用いたゲノム配列解析を実施する拠点の整備、データベースの充実、ゲノム情報の解析を担当するゲノムインフォマティクス分野の人材の育成、ゲノム配列解析を適切に解釈することができる人材の育成、ゲノム配列の解析結果とその解釈を医師や患者に適切に伝える役割を果たす人材の育成、電子カルテ情報の中で、ゲノム情報をどのように扱っていくかなど、多くの課題がある。また、このような先端的なゲノム解析を、医療制度の中に位置づけていくために、保険収載をしていくのか、先進的分析機器や試薬などをどのように薬事承認していくのか、あるいは、laboratory-developed test (LDT) として別途認証制度を整備するのかなど、医療制度の上でどのように実装していくのかについても早急に検討をする必要に迫られている。

### ゲノム電子カルテに基づいた個別化医療の実践へ向けて

茂樺 薫 Kaoru Mogushi 順天堂大学大学院医学研究科ゲノム・再生医療センター

近年の次世代シーケンシング技術の著しい発展に伴い、ゲノム情報の臨床応用が各国で進められている。一方、保険診療との兼ね合いやゲノム情報の電子カルテ上での取り扱い、偶発的所見と患者の「知らされない権利」、医師に対する解析結果の伝達方法など、今後解決していかなければならない問題も山積している。そこで、ゲノム電子カルテの導入に向けて検討を進めている事項について、話題提供をさせていただくとともに、皆様のご意見を賜りたい。

日時： 2014 年 10 月 28 日（火） 14:00-15:30

場所： 406

## フォーカストセッション

### 第一原理計算とメタボロミクス： 予測と実証 *Metabolomics and the first-principles calculation: prediction and validation*

#### 開催趣旨：

計測技術の革新によって、細胞内の低分子化合物を一斉分析する代謝物プロファイリング（メタボロミクス）が、ここ 10 年で大きく発展してきた。幅広い範囲の代謝物測定を効率化し、データ生成速度を上げ、疾患バイオマーカー探索、遺伝子機能の解明や組換え植物種の化学的多様性評価などに用いられている。一方、量子化学計算に基づいて生体分子の物性や機能を予測する研究の進展も著しい。本セッションでは、昨年度に引き続き、代謝物プロファイリング技術および量子化学計算の現状を第一に整理する。次いで、我々が進めている代謝物の物理化学的特性予測値と代謝物プロファイルデータとの統合研究を紹介する。生命の「情報」と「物質」の交差するメタボロミクス研究における予測と実証の可能性を議論したい。最後に、多くの方々のご参加を歓迎いたします。

**モデレーター：** 福島 敦史 Atsushi Fukushima  
理化学研究所 環境資源科学研究センター  
RIKEN Center for Sustainable Resource Science

#### メタボロミクス研究における予測と実証の可能性を探る

福島 敦史 Atsushi Fukushima

理化学研究所 環境資源科学研究センター RIKEN Center for Sustainable Resource Science (CSRS)

細胞内の低分子代謝物（全代謝産物 = メタボローム）の一斉分析を目指すメタボロミクスの技術発展により、代謝物データ生成速度の向上と共に細胞内のさまざまなレベルの制御関係に関する包括的な知見が得られるようになった。本発表では、従来のメタボロームインフォマティクスの概観と量子化学による物性予測およびその実証研究の可能性について述べる。

#### 植物の生産する代謝物群の構造情報を利用した分光スペクトルの *in silico* 解析

草野 都 Miyako Kusano

理化学研究所 環境資源科学研究センター RIKEN Center for Sustainable Resource Science (CSRS)

国立大学法人筑波大学生命環境系 Graduate School of Life and Environmental Sciences, University of Tsukuba

植物は多種多様な代謝物群を生産可能であるが、その多様性の意義や生合成経路については未解明な点が多い。本発表では、植物代謝物群の構造情報から分光スペクトルを予測する試みについて紹介する。

#### 植物代謝および光防御機構の解明のための量子化学計算アプローチ

立川 仁典 Masanori Tachikawa

横浜国立大学大学院生命ナノシステム科学研究科 Department of Nanosystem Science, Graduate School of Nanobioscience, Yokohama City University

川島 雪生 Yukio Kawashima

理化学研究所 計算科学研究機構 RIKEN Advanced Institute for Computational Science (AICS)

実験的に示唆されている植物代謝物の生合成経路や光防御機構について、UV-B 吸収化合物群の光特性という観点から、量子化学的手法アプローチによる解明を試みる。

日時： 2014 年 10 月 29 日 (水) 14:00-15:30

場所： 406

## フォーカストセッション

### 第1回 計算毒性学研究会 「計算毒性学と ADME/T スクリーニング」 *Computational Toxicology and ADME/T Screening*

#### 開催趣旨：

本セッションはCBI学会に設立された「計算毒性学」研究会の最初の活動となる。

今回は計算毒性学の重要なテーマとなる ADME/T スクリーニングに関する講演を企画する。外国のシステム開発者による発表と、計算毒性学の基本と研究会設立の報告、およびスクリーニングで重要となる化合物合成手法としてのコンビナトリアルケミストリー等に関するトピックスを集めた。

なお、「計算毒性学」研究会には研究分野を問わず、多種多様な業務の方々への参加が望まれます。分野を超えた情報交換や討論の場となる「計算毒性学」研究会への積極的な参加をお待ちします。

#### 1. Deeper insight on physicochemical determinants of hERG inhibitor specificity

**Pranas Japertas, Ph.D**    Advanced Chemistry Development Inc.

Drug-induced inhibition of hERG potassium channels is a major obstacle in drug discovery due to the risk of severe cardiac adverse effects. Applying in silico techniques for early identification of potential hERG blockers is an attractive approach, but the usability of available tools is still quite limited. Despite a few relative successes in hERG inhibition modeling, many recently published models suffer from inherent complexity and lack of interpretability, while simple and well-known physicochemical rules remain mostly qualitative. In this study we attempt to overcome these issues by constructing a large and thoroughly curated hERG inhibition database spanning a range of >2500 diverse chemicals, and utilizing these data to classify compounds as hERG blockers/non-blockers solely on the basis of principal physicochemical determinants such as lipophilicity, ionization, aromaticity, molecular size and flexibility. The proposed classification model was built using Gradient Boosting statistical method known for its ability to account for complex nonlinear relationships and low sensitivity to outliers. The model was able to produce correct classification for almost 80% of validation set compounds indicating that the major part of variation in hERG inhibition propensity can be conveyed by general physicochemical trends, in full consistence with broad ligand specificity of hERG channel. In addition to evaluation and visualization of the physicochemical effects, the obtained model can be used as a baseline predictive tool for more detailed analysis, e.g., exploring the potential of discrete structural modifications to further attenuate hERG liability of candidate compounds.

#### 2. ACD/Percepta Structure Design Engine: Virtual enumeration and screening of physchem properties for $10^{16}$ compounds in real time.

**Pranas Japertas, Ph.D**    Advanced Chemistry Development Inc.

The efforts of lead optimization projects are directed towards analogs that have favorable ADME profiles and are devoid of safety concerns whilst retaining target activity. Recently, we have developed a novel computational platform called ACD/Structure Design Engine (SDE) to aid such projects by generating virtual analog

libraries in the physicochemical space regions compatible with the desired biological characteristics. SDE is implemented on top of ACD/Percepta software platform that couples virtual analog generation to their physicochemical, ADME/Tox profiling and ranking by conformance to the particular project objectives. While enumeration of structural analogs falling within the desired physicochemical property ranges is quite straightforward in case of one varying substituent position, most real-world projects are focused on optimizing multiple substituents in different parts of the molecule. To address this issue, we present a new generation of SDE that would enable extensive enumeration of substituent property space in accordance with specific constraints defined by the user, and that would be able to account for up to four simultaneously varying substituent positions. Several optimization techniques allowed to bring complexity of this task from  $O(n^4)$  to approximately  $O(n^2)$ . In such case, with a built-in database of more than  $10^4$  building blocks for each substitution position, this leads to exploration of up to  $10^{16}$  virtual analogs in seconds, which allows to work with such virtual set of compounds interactively and greatly enhances the potential of encountering new compounds with the most favorable property profiles.

### 3. 「計算毒性学(Computational Toxicology)」の基本と、「計算毒性学」研究会の紹介 *Basics of "Computational Toxicology", and the introduction of "computational toxicology" workshop*

**湯田 浩太郎 Kohtaro Yuta**

インシリコデータ In silico data, Ltd.

「計算毒性学」の重要性は日々拡大しているが、複数の研究分野で構成される「計算毒性学」に関する研究環境は日本では十分に整っているとは言えない。このような現状を打破すべく、今回 C B I 学会内に「計算毒性学(Computational Toxicology)」研究会が設立された。このキックオフミーティングが C B I 大会のプレミーティングセッションとして開催される。本講演では、日本でも今後重要となる「計算毒性学」の概要について簡単にまとめて発表する。さらに、日本でも今後重要になる「計算毒性学」の概要について簡単にまとめて発表する。

### 4. 「計算毒性学(Computational Toxicology)とコンビナトリアルケミストリー」 *Computational Toxicology and combinatorial chemistry*

**高橋 孝志 Takahashi Takashi**

横浜薬科大学 Yokohama College of Pharmacy

コンビナトリアルケミストリーは創薬の HTS を支える基本技術となるものであり、その適用分野は化合物全般、さらには無機化合物等を含めて広範囲に展開されている。このコンビナトリアルケミストリー技術は創薬における薬理活性のみならず、毒性(安全性)スクリーニングにも適用可能である。これにより、その適用範囲は薬物のみならず、REACH 等の規制への対応が迫られる機能性化合物、さらには環境等への配慮が求められる農薬や様々な暴露性化合物等の新規開発を効率よく実施出来る。

計算毒性学(Computational Toxicology)で毒性が評価された化合物を、コンビナトリアルケミストリーにより関連化合物への拡大等を行い HTS に移行することで、従来以上の規模の数の化合物スクリーニングと最適化を効率よく実施出来るようになる。

日時: 2014年10月29日 14:00-15:30

場所: 401

## フォーカストセッション

### 第2回 オミックス解析における実務者意見交換会 The Second Working Group Meeting on Omics-based Analysis

#### 開催趣旨:

ゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム・メタボロームをはじめとするオミックス解析は、次世代シーケンシングの普及と相まって、分子生物学のみならず医学・薬学・農学などの分野に発展をもたらしている。近年では、オミックス情報に対して環境因子や疾患に関する情報などの付帯データを組み合わせ、ビッグデータによる知識発見のための試みも世界中で進められている。

さて、昨年度の第1回ではアカデミアの第一線でオミックス情報の解析に携わる研究者をお迎えしたが、本年度は企業の視点からオミックス解析への期待と現実、個人情報保護や生命倫理に関わる諸問題、ブレークスルーのためのアイデア、人材とキャリアパス、そして将来的なビジネス展望などについて広くご討論いただき、会場の方々とブレインストーミングを行う場を提供したい。

#### モデレーター: 茂樺 薫 Kaoru Mogushi

順天堂大学大学院 医学研究科 ゲノム・再生医療センター Center for Genomic and Regenerative Medicine, Juntendo University

#### 神田 将和 Masakazu Kohda

埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター トランスレーショナルリサーチ Division of Translational Research, Research Center for Genomic Medicine, Saitama Medical University

#### Phenome = Genome + Envirome -個人全遺伝子解析時代に向けて-

#### 丸山 智久 Tomohisa Maruyama

ENVIROME 株式会社 代表取締役兼 CEO President & CEO, Envirome, Inc.

東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 生命情報学 Department of Bioinformatics, Graduate School of Medical and Dental Science, Tokyo Medical and Dental University

GWASに続き、EWASという考え方も提唱され、本年7月にはNIH's National Center for Advancing Translational Scienceが遺伝情報を創薬につなげるなどオミックスデータ解析結果がダイレクトに社会に役立つ兆しが見え始めてきた。匿名化された個人の全遺伝子と環境子情報、表現子(表現型)情報を比較し、そこから知的財産を生み出す試みがますます活発化していくとみられる。また、健康関係デバイスの進展も目まぐるしくそれらのデータを繋ぐバイオインフォマティクスの必要性もますます増してくる。

今回の発表では、次世代のオミックス情報活用のヴィジョンを踏まえ、グローバルかつローカルに現在のバイオインフォマティクスに足りていない視点、創薬等に必要データデザイン、バイオインフォマティクスとして求められる全体における役割などの点を考察する。

#### パーソナルゲノムサービスを始めて見えてきたこと

#### 高橋 祥子 Shoko Takahashi

株式会社ジーンクエスト 代表取締役 President, Genequest, Inc.

ゲノムを読むことが当たり前になった時代には、適切な倫理観、コミュニケーション、研究のサイクルなどが求められている。今後ゲノムを読む技術が浸透していくとどのような展開が待ち受けており、どのような問題に直面するのか、研究者としては何ができるのか。既に動き出しているパーソナルゲノム時代の現状と未来について、パーソナルゲノムサービス事業を立ち上げた経緯を交えながら、事業を通して感じること、見えてきたことについてお話いたします。

#### 産業界で求められるバイオインフォマティクス

#### 緒方 法親 Norichika Ogata

株式会社日本バイオデータ 代表取締役社長 CEO and Founder, Nihon BioData Corporation

次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 事務局顧問(ゲノム技術) Manufacturing Technology Association of Biologics

弊社ではデータ解析サービスを提供しております。本セッションでは架空の案件を具体的に想定し、あまり喜んでいただけないばかりでなくバイオインフォマティクス自体の価値を貶める解析モデルと、喜んでいただけ、かつ研究者、技術者の自己実現に繋がる解析モデルを提示しながら、我々の考えるバイオインフォマティクスのあるべき姿について紹介します。

日時: 2014年10月29日 14:00-15:30

場所: 407

## フォーカストセッション

### *in silico* 不整脈予測における CiPA の考え方、および日本の取り組み

*Moving toward in silico arrhythmic assessment: The paradigm of CiPA and efforts in Japan*

#### 開催趣旨:

昨年7月のCSRC-HESI-FDA会議において薬物の心臓安全性評価に関わるICH E14廃止とS7Bの改訂に関する提案が発表されたことを受けて、評価のエンドポイントをQT延長作用から催不整脈作用に変更するとともに、新たな非臨床試験法としてCiPA (Comprehensive *in vitro* Proarrhythmia Assay) の議論が始まった。現在、ヒトiPS/ES細胞由来心筋細胞を用いた*in vitro*評価と、複数のヒトイオンチャネルへの反応性から不整脈リスクを予測する*in silico*評価を組み合わせる提案がなされ、新たな方法論構築等に関する検討・議論が活発に行われている。CiPA *in silico* WGの考え方と日本発の提案に向けた取り組みという観点で、現状と課題を今一度整理し、共有化しておく必要があると判断し、本フォーカストセッションを企画する。

モデレーター: 黒川 洵子 Junko Kurokawa

東京医科歯科大学 Tokyo Medical and Dental University

### CiPA が提案しようとする薬物催不整脈リスク予測のパラダイム

古谷 和春 Kazuharu Furutani

大阪大学大学院医学系研究科 Osaka University Graduate School of Medicine

創薬候補物質の催不整脈リスク予測に関して、CiPA (Comprehensive *in vitro* Proarrhythmia Assay) に関する共同議論の場が開かれている。この会議は、hERG channel に留まらない multi ion channel assay を創薬早期に非臨床試験として実施し、得られたデータを *in silico* において評価することによって、現在臨床試験で実施されている Thorough QT テストに変わる、催不整脈作用をエンドポイントとする新しいリスク評価法の提案を目指している。CiPA が提案しようとする新しい心臓安全性薬理のパラダイムをご紹介しますし、現在の課題について議論したい。

### 心筋細胞活動電位モデルと安全性評価

朝倉 圭一 Keiichi Asakura

日本新薬株式会社 Nippon Shinyaku Co., LTD.

創薬における *in silico* 活用は、これまでも化合物の構造活性相関などに活用されている。最近 CiPA における提言を受けてヒト心筋細胞モデルを用いた *in silico* 評価が注目を集めているが、創薬現場における活用についてはまだまだ発展途上にある。今回は創薬早期におけるヒト心筋細胞活動電位モデルの活用について紹介し、心毒性安全性評価への *in silico* 評価の可能性について議論したい。

### バーチャル iPS 細胞由来心筋細胞への飽くなき挑戦

芦原 貴司 Takashi Ashihara

滋賀医科大学循環器内科・不整脈センター Shiga University of Medical Science

ヒト iPS 細胞由来心筋細胞の安全性薬理評価や遺伝性不整脈治療への応用が期待されているが、その電気生理学的特性がオリジナルの心筋細胞と同じとは限らない。コンピュータモデル (*in silico*) によるバーチャル iPS 細胞由来心筋細胞 (viPSC-CM) がもたらす可能性と、今後の研究の方向性について概説する。

### UT-Heart を用いた薬剤の心毒性評価

岡田 純一 Jun-ichi Okada

東京大学大学院新領域創成科学研究科 The University of Tokyo Graduate School of Frontier Sciences

UT-Heart は心筋細胞の電氣的興奮から心収縮までを統合し心電図も再現できる世界で唯一のマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータであり、薬剤の心毒性評価に関する共同研究をエーザイ・東京医科歯科大と進めている。今回はその研究の現状を報告する事により、*in silico* 心毒性評価の近い将来における実現可能性を示すと共に、その際実験において求めるべきデータが何であるかを議論したい。

日時： 2014 年 10 月 29 日 (水) 16:00-17:30

場所： 402

## フォーカストセッション

### 薬づくりの新しい R&D モデル – その1~新しい動き

#### *New R&D Models for Drug Discovery-1~New Trends*

現在、米国や欧州の製薬企業は、さまざまな理由で、これまでのような自社完結型の薬づくりのモデルを変え、外部とのパートナーシップによる共同研究を重要視するようになってきた。それと呼応するように国は Translational 研究機能の強化を図り、ゲノム科学や ICT を活用して長年 Gold Standard とされてきた安全性（毒性）評価などの Regulatory Science を革新しようとしている。さらに集団的なゲノム研究においては、患者を中心とした Patient-Centered 研究、一般の生活者の参加を促進する Participatory 研究を重視するようになってきた。新しい R&D モデルでは、薬づくりの関係者が、製薬会社からアカデミアや国の研究機関、さらに患者を含むサービスの受け手 Consumers にまで拡大され、それらの間のパートナーシップに基づくコンソシアムのような組織でプロジェクト的に前競争的な研究が展開される。

このセッションの世話人らは、欧州でこのような新しい R&D モデルによるオープンコラボレーションに関わっていた M. Barnes 博士を 2010 年の CBI 学会に招聘したことに関わったことで、このような新しい動きに注目していた。昨年度からは、NPO 法人化される以前の CBI 学会の一部事業を継承した CBI Work Plaza（現、キャドゥアライアンス CADU Alliance）の Visionary Seminar として、本格的に「薬づくりの新しい R&D モデルを探る」をテーマとした研究講演会を開催し、先行している米国や欧州で議論あるいは実践されている薬づくりの新しい R&D モデルをしらべるとともに、我が国における薬づくりのイノベーションと仕組みづくり、すなわちリノベーション Renovation についての考察も進めてきた。現在リノベーションを実現するために必要な行動も、おぼろげながら見えてきた。

このセッションでは、その経験を踏まえ、新しい R&D モデルの可能性と問題点を討議する。この課題は、研究者より研究マネジャーの仕事だと考えられがちだが、必ずしもそうではなく研究者の新しい仕事の仕組みや機会を拓く重要な課題である。

#### 参考文献と情報

・神沼 二眞 訳／多田 幸雄、堀内 正 監修、「薬づくりの未来～危機を打破する R&D モデル」、日経 BP 社、2014 年：Bartfai T and Lees GV (2013) The Future of Drug Discovery: who decides which diseases to treat? Elsevier/Academic Press:

Amsterdam

・キャドゥアライアンスのセミナー資料： <http://join-ica.org/ws/14rdseminar.html>

世話人：神沼 二眞（ICA）、多田 幸雄（東京大学創薬オープンイノベーションセンター）、堀内 正（慶応大学医学部）、坂田 恒昭（塩野義製薬、大阪大学）、田中 博（東京医科歯科大学）、中井 謙太（東京大学医科学研究所）

日時： 2014 年 10 月 30 日 (水) 13:30-15:00

場所： 小ホール

## フォーカストセッション

### 薬づくりの新しい R&D モデル – その2～行動に向けて

#### *New R&D Models for Drug Discovery-2~Call for Action*

このセッションは、3部から構成される。その第1部は、薬づくりの新しい R&D モデルを、とくに ICT の視点から考察し、新しい研究領域の探索、新しい専門家の育成、新しいパートナーシップの実践に関わる、世話人らからの行動計画の提言である。その目標となるのは、

- (1) オープンコラボレーションのためのプラットフォームの構築、
- (2) 新しい専門家の養成を重視したオープンコースの開設、
- (3) 活動を維持するための基盤組織づくり、

である。

第2部は、リノベーションを進めるための新しい専門家のイメージを明確にすることであり、そのために現在活躍されている研究者による下記の講演を予定している。

(1) Clinical Genomics/Omics の人材養成：Nadeem Sarwar (米国エーザイ)、Risk Management of Large Scale Genomic Studies (Tentative Title)。

(2) 薬づくりで必要とされる新しい Bioinformatician のイメージ：講師交渉中。

(3) 糖尿病を例とした3次予防の視点からの個別化医療と薬づくり：講師交渉中。

第3部では、現在の国民健康保険制度の枠外で産生されている個人の健康医療データを含む、多様な健康医療データを活用することによって、個別化、予防先制的、参加型医療、精密な医療の実現をめざす次世代医療（すなわち p-Medicine）を視野に入れた新しい薬づくりの可能性を議論する。

このセッションは、ゲノム科学と ICT の進歩によって急速にデジタル化、精密化が進んでいる生物医学を基盤とした近未来の薬づくりのイメージを提示し、参加者を含めて議論する、意見交換と人的交流を目的としている。気軽に参加されたい。

講演の演題や講師を含め、プログラムはまだ準備中であるが、詳細は下記のサイトから辿れるようにして置く。

ICA (サイバー絆研究所) のトップページ：<http://join-ica.org/ica/>

なお、このサイトで案内されている「薬づくりの新しい R&D モデルを探る連続セミナー」の資料は、このセッション全体の参考資料になっている。

世話人：神沼 二真 (ICA)、多田 幸雄 (東京大学創薬オープンイノベーションセンター)、堀内 正 (慶応大学医学部)、坂田 恒昭 (塩野義製薬、大阪大学)、田中 博 (東京医科歯科大学)、中井 謙太 (東京大学医科学研究所)

日時: 2014 年 10 月 30 日 13:30-15:00

場所: 研修室

## フォーカストセッション

### 計算化学とデータベースの融合

*Collaboration between computational chemistry and database*

#### 開催趣旨:

近年、生命科学に関連する多様なデータベースが作成・公開され、それらを利用することが重要な研究手段の一つとなっている。本セッションでは、既存データベースを利用した応用研究および計算化学に関連したデータベースの作成を行っている 4 名の先生方にご講演いただく。

**モデレーター:** 石川 岳志 Takeshi Ishikawa  
長崎大学 Nagasaki University

#### 量子化学計算による相互作用エネルギーの空間分布と PDB 中リガンド原子の空間分布の解析

渡邊 博文 Hirohumi Watanabe  
理化学研究所 RIKEN

従来ドッキングに用いられてきた古典力場に基づくスコア関数は、分極や電荷移動の効果が取り込まれておらず、その精度に問題があった。本研究では、高精度の量子化学計算を用いてプローブ分子とアミノ酸との相互作用エネルギーの空間分布を計算し、古典力場、および PDB 中のアミノ酸残基の周辺のリガンド原子の実際の分布と比較した。

#### 量子化学文献データベース QCLDB II: その学術的意義と今後に向けて

森 寛敏 Hirotohi Mori  
お茶の水女子大学 Ochanomizu University

量子化学文献データベース(QCLDB)は、1975 年より現在まで、国内の量子化学研究会のメンバーが構築してきた量子化学の文献データベースである。情報計算生物化学分野・創薬の分野で、量子化学の手法は研究開発を後方支援する手法として重用される。本講演では QCLDB の特徴と、今後の発展に向けた課題について紹介・議論したい。

#### 電子状態計算を基盤とする分子探索システムの開発

杉本 学 Manabu Sugimoto  
熊本大学 Kumamoto University

分子の電子状態はその反応性と物性を決定する重要因子である。本講演では、電子状態計算の結果を集積したデータベースを作成するとともに、電子状態的特徴に基づく分子探索手法を開発し、薬理活性解析に用いた結果を紹介する。

#### 理論化学計算による第一原理からの小分子データベースの構築

中田真秀 Maho Nakata  
理化学研究所 RIKEN

第一原理計算を使った小分子のデータベースを作成している(<http://pubchemqc.riken.jp/>)。PubChem から分子の情報を取得し、構造最適化計算および励起状態計算を行ったものを現在 15 万分子程度公開している。

日時:2014年10月30日 13:30-15:00, 15:30-17:00  
場所:401

## フォーカストセッション

**ヒト iPS 細胞誘導分化細胞を用いた安全性評価における課題に関する意見・情報交換会**  
*Opinion- and information-exchanging public meeting for issues in the drug safety evaluation using human iPSC-derived cells*

### 開催趣旨:

近年、ヒト iPS 細胞由来各種細胞を用いた薬剤安全性評価に関心が向けられている。安全性に関してはノウハウを一般化することにもメリットがあり、日本安全性薬理研究会 (JSPS)、ヒト iPS 細胞応用安全性評価コンソーシアム (TF2)、国衛研ヒト iPS 心筋検証試験 (J-iCSA) など団体間で情報が共有され活発に議論が進められている。本フォーカストセッションの目的は、各団体の垣根を取り払い、個別の研究者が抱える問題解決に向け議論をすることにある。

**モデレーター:** 宮本 憲優 Norimasa Miyamoto エーザイ株式会社 Eisai Co., Ltd.  
長田 智治 Tomoharu Osada  
株式会社 LSI メディエンス LSI Medience Corporation  
松尾 純子 Junko Matsuo  
株式会社新日本科学 Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

### 第一部 13:30-15:00: ヒト iPS 細胞由来各種細胞の安全性応用に向けた課題

1. 『ヒト iPS 細胞由来心筋細胞の実用化に向けて』  
国立医薬品食品衛生研究所 薬理部 諫田 泰成 先生
2. 『Using Human Embryonic Stem Cell Derived Cardiomyocytes Assays to Predict Cardiotoxicity』 Eurofins Panlabs Inc. Dr. Jesper Andersen
3. 『ハイパスフィルターの心筋フィールドポテンシャル波形への作用』  
アルファメッドサイエンティフィック株式会社 慈幸 秀保 先生
4. 『ヒト iPS 細胞由来肝細胞への期待と問題点』  
中外製薬株式会社 研究本部 安全性研究部 井上 智彰 先生
5. 『ヒト iPS 細胞由来肝細胞の技術的課題』  
国立医薬品食品衛生研究所 薬理部 石田 誠一 先生
6. 『ヒト iPS 細胞由来神経細胞への期待と問題点』  
エーザイ株式会社 グローバル CV 評価研究部 宮本 憲優 先生
7. 細胞性状解析の研究者の方と交渉中
8. 総合討論

### 第二部 15:30-17:00: ヒト iPS 細胞由来各種細胞創薬応用に向けた技術的課題

9. 心臓の in silico modeling の研究者の方と交渉中
10. 『生細胞を非染色で評価するための Cellular Motion Field Imaging 法の提案』  
ソニー株式会社 メディカル事業ユニット 中川 和博 先生
11. 『ライブセルイメージングのご紹介および今後の課題』  
横河電機株式会社 ライフサイエンスセンター 松原 孝宜 先生
12. 『スクリーニングに用いられる膜電位感受性色素と、その進展』  
浜松ホトニクス株式会社 システム事業部 久田 素 先生
13. 『ビルディングブロックサイエンス 3D 生体組織構築の実用化に向けて』  
大阪大学大学院工学研究科 教授/株式会社 BMT ハイブリッド 取締役 明石 満 先生
14. 『ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた受託サービスに関する現状と課題』  
コスモ・バイオ株式会社 技術サービス部 山口 卓二 先生
15. 総合討論

日時: 2014 年 10 月 30 日 13:30-15:00

場所: 406

## フォーカストセッション

### アカデミア創薬

### *Drug Discovery in Academics*

#### 開催趣旨:

近年、オープンイノベーションという名のもとにアカデミアと製薬業界の協業が声高に言われている。この背景として製薬業界においては新薬創生力の低下、また日本の製薬企業が不得手であった抗体医薬品、核酸医薬品などのバイオ医薬品へのキャッチアップの問題がある。医薬品研究開発の技術も非常に複雑で高度化している。一方アカデミアにおいても各大学での研究をどう社会に還元していくかが大きな課題となっている。最近、独立行政法人医薬基盤研究所においても創薬支援戦略室が設置されてアカデミアの研究シーズを産業界に結び付ける試みがスタートした。東大 TLO は技術移転組織の代表として数多くの連携を促進してきている。本セッションではこれら先進的な取り組みを紹介していただき、さらなるオープンイノベーションの促進を目指すためのディスカッションをしたい。

モデレーター: 坂田 恒昭 Tsuneaki Sakata  
大阪大学大学院基礎工学研究科  
Graduate School of Engineering Science, Osaka University

田中 成典 Shigenori Tanaka  
神戸大学大学院システム情報学研究科計算科学専攻計算生物学講座  
Graduate School of System Informatics, Department of Computational Science, Kobe University

東京大学における産学連携について  
University-Industry Collaboration at the University of Tokyo

東京大学 TLO 代表取締役社長 山本 貴史  
Takafumi Yamamoto, CEO & President of TODAI TLO

今年、国立大学法人化から 10 年目を迎える。諸外国との比較の中では、日本における産学連携活動は、この 10 年間で進んだところも数多くあるが、一方で課題も明確化しつつある。本セッションでは、産学連携活動において、日米の比較を行いながら、東京大学における産学連携活動、取り分け技術移転について東京大学 TLO の活動を紹介する。東京大学の活動事例を紹介する中から、産学連携活動がいかにイノベーションに寄与するか。また、この活動を推進するためのボトルネックが、産業界・大学（旧国立研究所含む）・行政においてどこに存在するか、また、どのような解決の方向性が考えられるかという点に言及し、今後の産学連携活動のあり方について議論を展開したい。

アカデミア発創薬実現のための創薬支援戦略室の取り組み  
Activities of iD3 in the Drug Discovery Support Network for developing innovative drugs based on academic researcher's discoveries

(独) 医薬基盤研究所 創薬支援戦略室 東日本統括部長 高子 徹  
Tohru Takashi, NIBIO, iD3

創薬シーズやアイデアは枯渇感があり、アカデミアの基礎研究成果に期待するところが大きい。創薬支援戦略室はアカデミア創薬の実現を目指し、所謂「死の谷」を超えるために創薬ブースターを中心とした事業を推進している。これまでに 20 を超えるテーマを創薬支援ネットワークの支援テーマとして採択させていただき、創薬支援戦略室のコーディネーターがプロジェクトマネージャーとして先生と一緒にテーマを進めている。創薬支援戦略室の取り組みとこれまでの活動状況を紹介する。

日時: 2014 年 10 月 30 日 (木) 15:30-17:40

場所: 研修室

## フォーカストセッション

### 第 8 回 FMO 研究会「ナノバイオ分子計算とデザイン」

#### *Molecular Simulation and Design for Nano- and Biomolecular system*

#### 開催趣旨:

第 8 回となる今回は、FMO の開発と応用の両方を手掛けている先生方を招待して、両面から FMO の進捗状況、可能性、問題点などを発表いただく。京などの超並列計算機対応のソフト開発、QM/MM 法の導入、他の計算方法と FMO 法の組み合わせなど、ソフト・方法開発と、さらに、ナノバイオシステムへの FMO と関連の計算化学手法について、大いに議論したい。

#### モデレーター: 古明地 勇人 Yuto Komeiji

産業技術総合研究所バイオメディカル研究部門  
Biomedical Research Institute, AIST Tsukuba Central

福澤 薫 Kaori Fukuzawa

日本大学松戸歯学部 School of Dentistry at Matsudo, Nihon University

#### 第一原理計算に基づくタンパク質機能デザイン

重田 育照 Yasuteru Shigeta

筑波大学 University of Tsukuba

酵素反応やタンパク質機能の制御に向けて、第一原理計算、分子動力学シミュレーションの各種手法を駆使した最新の研究例を紹介する。FMO の結果だけでなく、酵素反応解析、MD シミュレーションによるタンパク質折りたたみ、基質結合、誘導適合などについて講演する予定である。

#### ABINIT-MP の京での性能について

望月祐志 Yuji Mochizuki

立教大学 Rikkyo University

ABINIT-MP プログラムの最近の開発状況、特に京コンピュータへの移植と性能評価について紹介する。

#### FMO 計算プログラム ABINIT-MP の開発と溶媒効果

沖山 佳生

理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター RIKEN

これまで ABINIT-MP に実装してきた機能の中で、特に Poisson-Boltzmann 方程式に基づいた溶媒モデルと FMO 法との連携に関して最近の進捗を紹介し、今後の創薬への応用展開について講演する。

#### FMO 法を用いた最近の研究-PAICS の開発と生命科学への応用

石川 岳志 Takeshi Ishikawa

長崎大学医歯薬学総合研究科 Graduate School of Biomedical Science, Nagasaki University

我々はこれまで、FMO 計算プログラムの一つとして PAICS の開発を続けると共に、医学・薬学といった生命科学分野での応用研究を進めてきた。今回、最近の研究のうち、RI 法を用いた計算の高速化、QM/MM 法への拡張、プリオン病の薬剤開発への応用などに関して講演する。

**プレミーティングセッション  
チュートリアル**

## 計算毒性学研究会キックオフミーティング（延期開催）

（CBI 学会 2014 年大会プレミーティングセッション）

日時：2014 年 10 月 27 日(月) 13:25-17:30

会場：タワーホール船堀 研修室（東京都江戸川区船堀 4-1-1）

主催：情報計算化学生物学会（CBI 学会）計算毒性学研究会

### 開催趣旨：

世界の先進国は「化合物恩恵」の時代から、「化合物毒性を認識しての共存」時代へと突入している。欧米各国では、化合物との共存を目指す様々な取り組みが、国や企業の枠を超えて実施されている。化合物毒性問題は、創薬では対応を誤れば製薬会社自体の存続を危ぶませる深刻な薬害問題へと発展する。化学企業は REACH、TSCA、化審法等の国際的に張り巡らされた化合物規制をクリアしなければ、企業活動自体が出来ない。また、対象が生体から生態に変わると環境規制のクリアが必要となる。さらに、人体に代わるものとして利用されてきた動物も、動物愛護の観点から EU では化粧品関連分野では昨年より動物実験が禁止された。WET 実験を主体とした従来の毒性研究だけで、「化合物の恩恵」時代から「化合物との共存時代」へと大きく変化した時代の要求に答えることは極めて困難になりつつある。この問題をクリアする有力な手法としてコンピュータを用いた毒性評価が注目されている。導入当初は、参考レベル程度の位置づけであったものが、最近では毒性評価においてより大きな役割を担うべく期待され、その重要性は急速に増大している。このような変化を受け、欧米ではコンピュータを積極的に取り入れた「計算毒性学 (Computational Toxicology)」なる研究分野が立ちあがった。「化合物との共存時代」にふさわしいコンピュータによる毒性評価関連研究やワークショップ等が立ち上がり、化合物毒性での DRY 研究において多くの成果を生み出しつつある。

一方で日本では、欧米同様の先進国にもかかわらずコンピュータを用いた毒性評価への取り組みは殆どされていない。学会等での発表の場もなく、ワークショップ等の活動も存在せず、西欧のフォローもままならない状態である。このような状況を打破すべく CBI 学会にて「計算毒性学」研究会の創設が認められた。今回はこの研究会のキックオフミーティングとなる。日本では新規の研究分野となるので、研究会ではあっても研究成果を発表しあう講演の場としての役割は想定していない。研究分野や研究内容の異なる研究者が「計算毒性学」という新しい研究に関して忌憚なく討論し、国内や国外の情報を交換しあえる共通のサロンとしての役割を担うことを主たる目的としたい。この意味でも、今回のキックオフミーティングでは計算機による毒性研究への問題提起や、毒性評価への疑問や質問、情報交換を目的とした討論が出来ればと考えている。

プログラム：

1. 13:25-13:30

発起人挨拶 湯田浩太郎

2. 13:30-14:00

「インシリコによる医薬品中不純物の安全性評価と、その向上に向けた国際共同研究」  
本間正充（国立医薬品食品衛生研究所）

3. 14:00-14:30

「産業界における代替法の重要性—特に皮膚感作性について」  
佐藤一博（福井大学医学部）

4. 14:30-15:00

「ベイジアンネットワーク解析による毒性影響の予測」  
曾根秀子（国立環境研究所）

<15:00-15:10>休憩

5. 15:10-15:40

「ヒト iPS 細胞由来肝細胞を用いた薬剤毒性評価技術 — 計算毒性学に期待すること —」  
石田誠一（国立医薬品食品衛生研究所）

6. 15:40-16:00

「TRI (Toxicity Risk Index) による Idiosyncratic Drug Toxicity の予測」  
水間俊（松山大学薬学部）

7. 16:00-16:40

「計算毒性学の基本概念と展開、計算機による発がん性に関する要因解析と予測」  
湯田浩太郎（インシリコデータ）

8. 16:40-17:25

総合討論、今後の運営方針等

9. 17:25-17:30

閉会の辞

小長谷明彦（東京工業大学）

# FMO 計算実習

創薬研究に役立つ機能の紹介と

新開発の FMO 計算支援ソフト"FU"と GAMESS を用いた計算実習

日時： 2014 年 10 月 27 日 (月) 13:30-17:30

場所： タワーホール船堀 401

募集人数： 30 名

講師： 北浦和夫 (神戸大学)、中田浩弥 (東京工業大学)

プログラム (予定) :

1 講義 (13:30~15:10)

FMO 法の説明

創薬で役立つ機能 (部分構造最適化、溶媒モデル等) の説明

GAMESS-FMO の説明

2 実習 (15:20~17:00)

FMO 計算支援ソフトウェア「FU」の機能と使い方

モデル系を用いた様々な FMO 計算の実習

タンパク質-リガンド複合体モデルの計算と結果のグラフ化

3 質疑応答 (17:00~17:30)

概要と事前準備 :

計算実習は、参加者各自が持参するノートパソコン (64bit Windows パソコン、メモリ 2GB 以上) で行います。

・事前に GAMESS のバイナリプログラム (64 ビット版) をダウンロードして正しく動作することを確認しておいて下さい。

GAMESS は下記 Web サイトで申し込むと、e-mail でパスワードが送られてきて、その後にダウンロードできます。

<http://www.msg.ameslab.gov/games/>

・TINKER (力場プログラム) の Windows 用のバイナリプログラム (64 ビット版) を、<http://dasher.wustl.edu/ffe/> からダウンロードし、正しく動作することを確認しておいて下さい。

・FU の公開版を、MateriApps (<http://ma.cms-initiative.jp/ja>) で “fu” を検索し、ダウンロードして下さい。

ダウンロードファイルを展開すると fu-23Dec2013 フォルダができます。ここに、実行形式プログラムや説明書など一式が収められています。説明書類に目を通しておいて下さい。

(注意：全てのプログラムのフォルダは、C:ドライブ直下に置いて下さい)

参加費：無料

連絡先：CBI 学会 2014 年大会事務局

# スポンサードセッション

SS-1 株式会社菱化システム

SS-2 株式会社 iPS ポータル  
iPS ビジネス促進拠点

SS-3 日本バイオベース株式会社  
geneXplain GmbH

SS-4 ナニオン・テクノロジーズ GmbH  
サイトセントリクスバイオサイエンス GmbH  
バイオリン・サイエンティフィック株式会社

## 株式会社菱化システム スポンサーセッション

# ホリスティック・アプローチによる医薬品開発の生産性向上

日時： 10月28日（火） 14:00 ~ 15:30

場所： タワーホール船堀 2階 桃源

座長： 東海大学 特任教授 平山 令明

残念ながら、医薬品開発の成功率は極めて低いのが現状です。ゲノム解明により、その成功率の大幅な向上が期待されましたが、状況は決して好転しているとは言えません。一方、開発の生産性を上げるために必要となる情報は益々多岐に渡り、その量も爆発的に増加しています。

従って、これらの複雑化する情報を正確かつ効率的に活用し、投資効率が高く時宜を得た最適な意思決定を行う必要性・緊急性が高まっています。医薬品開発の上流から下流に関わる全ての関係者が、これらの情報や知識の解析が包括的かつ柔軟にできる高度な医薬品開発支援システムを共有することができれば、適切な意思決定が行えます。PROUS INSTITUTE SYMMETRY は、このようなホリスティック・アプローチにより、医薬品開発の生産性向上を図る理想的な医薬品開発支援システムです。

本セッションでは、PROUS INSTITUTE SYMMETRY の中で包括的に扱うことができ、かつ医薬品開発の生産性と密接に関わる重要なトピックスである「ドラッグ・リポジショニング」と「不純物による毒性の予測」を取り上げます。研究者にはもとより、医薬品開発の企画からマーケティングに至るまで、あらゆる開発の局面に携わる多くの方々にも大いに参考になる内容です。多くの方々のご出席をお待ちしています。

### プログラム

- |               |  |
|---------------|--|
| 14:00 – 14:10 | <b>包括的な医薬品開発システムの必要性</b><br><br>東海大学<br>特任教授 平山 令明   |
| 14:10 – 14:45 | <b>Next Generation Drug Repositioning Strategies</b><br>Prous Institute for Biomedical Research<br>Vice President of R&D Josep Prous, Jr., Ph.D.           |
| 14:45 – 15:20 | <b>US FDA/CDER Practices for ICH M7 (Q)SAR<br/>Computational Toxicology Analysis</b><br><br>Founder, OmnyCorp<br>元 FDA/ CDER 上級職員<br>R. Daniel Benz, Ph.D. |
| 15:20 – 15:30 | <b>総合討論</b>  |

# Next Generation Drug Repositioning Strategies

Josep Prous, Jr.  
jprous@prousresearch.com

Prous Institute for Biomedical Research, Rambla Catalunya 135, 08008, Barcelona, Spain

**Keywords:** Safety and efficacy profiling, drug repositioning, *in silico* drug discovery, chemoinformatics

Over the past decade, and despite major advances in new technologies, the pharmaceutical sector has witnessed how the number of new drugs introduced in the market every year has stayed level or decreased while the cost of drug discovery and development has significantly increased.

In this context, drug repositioning – aimed at identifying new clinical opportunities for existing drugs - has emerged as a useful strategy to overcome the productivity challenge in drug R&D thanks to its associated diminished risk and cost.

In order to maximize and accelerate drug repositioning strategies, Prous Institute for Biomedical Research has developed SYMMETRY, an innovative *in silico* solution which enables the generation of new research hypotheses and predicts with a high degree of accuracy the pharmacological and toxicological profile of small molecules, supporting decisions in the design and optimization of drug candidates.

SYMMETRY is applied based on a combination of Prous Institute proprietary data (from expert analysis of patents, journals and congresses), public databases and experimental information and provides a wide variety of potential approaches to drug repositioning including:

- Molecular mechanism of action and indication discovery of new and known drugs
- Phenotypic and therapeutic activity reprofiling
- Indication discovery based on gene expression signatures
- Indication discovery from similarity of adverse effects
- Structural repositioning of known drugs

This unique Prous Institute integrated approach to drug repositioning is based on a series of proprietary algorithms and models including a Global Mechanism of Action (MoA) Model which predicts the potential mechanisms of action of small molecules. It is trained with over 1 million compounds covering 600 mechanisms of action, including both targets of therapeutic interest as well as those related to toxicities or adverse effects.

The development and validation of SYMMETRY's along with case studies of the platform's applications in drug repositioning will be presented during the seminar.

# US FDA/CDER Practices for ICH M7 (Q)SAR

## Computational Toxicology Analysis

R. Daniel Benz

Dan.Benz@comcast.net

OmnyCorp, Rockville, Maryland 20853 USA

**Keywords:** (Q)SAR Computational Toxicology, ICH M7, US FDA/CDER

The US Food and Drug Administration's Center for Drug Evaluation and Research (FDA/CDER) (Quantitative) Structure-Activity Relationship [(Q)SAR] Computational Toxicology Group (QCTG) was first established in the mid-1990's. QCTG has been an applied regulatory research group that: 1) compiles very large databases of the results of toxicological and clinical testing; 2) develops consistent rules for converting *in vitro*, animal and human experimental results into numerical values for computer analysis; 3) evaluates (Q)SAR software such as Symmetry; 4) helps develop toxicological and clinical effect prediction program systems through collaborations with software companies such as the Prous Institute for Biomedical Research; and 5) provides FDA/CDER safety reviewers with computational toxicology evaluations for drugs, metabolites, contaminants, excipients, degradants, etc. QCTG predicts quickly and accurately with *in silico* software *in vitro* and animal toxicological effects, as well as adverse human clinical effects of interest to FDA/CDER. Making use of (Q)SAR tools can speed the development of safer drugs by rapid identification and elimination of safety concerns for APIs, metabolites, and impurities.

In June, 2014, The International Conference on Harmonisation (ICH), Guideline M7: Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk was released at "step 4" as recommended for final adoption. This is the first international guideline allowing the option of using *in silico* analyses instead of performing certain laboratory tests for demonstrating the safety of drug impurities. ICH M7 offers the option of performing (Q)SAR analyses for bacterial mutagenicity for the qualification of pharmaceutical impurities if actual laboratory testing has not already been done. The FDA/CDER QCTG follows procedures that are consistent with ICH M7 for its computational toxicology evaluations.

This talk will present many details of the current practices that have been used by the QCTG. For the ICH M7-related consultations performed for FDA/CDER safety evaluators, QCTG provides predictions of the likelihood that drug impurities may cause mutations in the strains of *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* specified by ICH S2(R1). (Q)SAR predictions are made for two separate endpoints, one focused on laboratory testing results of *Salmonella* strains sensitive to DNA G:C base-pair mutations, and another based on testing results of *Salmonella* and *E. coli* strains sensitive to A:T mutations.

ICH M7 calls for the use of two different computational methodologies and also the use of expert analysis in creating bacterial mutagenicity (Q)SAR predictions. For internal FDA/CDER evaluations, the QCTG has used the results from three different software systems and both methodologies, expert rule-based and statistical-based, to increase the sensitivity and negative predictivity of predictions and to increase the number of test chemicals for which valid overall calls can be made. Data demonstrating the value of using more than one software methodology and system, and tables showing how the results from multiple methodologies and systems are interpreted to arrive at an overall prediction by FDA/CDER will be presented. In addition, the QCTG practices used to combine the results from the individual G:C and A:T models to make a summary prediction of potential bacterial mutagenicity will be explained.



PROUS INSTITUTE  
for Biomedical Research

PROUS INSTITUTE

# SYMMETRY

## 創薬研究・医薬品開発のための包括的支援システム

Prous Institute SYMMETRYは、医薬品開発過程において遭遇する多様な局面で求められる迅速かつ正確な意思決定を支援する包括的なシステムです。新薬開発研究や安全性評価だけでなく、新規の研究開発の企画・立案等のマネージメントや、市販品のライフサイクル延長等のポスト・マーケティングにおける意思決定を強力かつタイムリーに支援します。

### 活用例

- ・ターゲットの評価とスクリーニング
- ・化合物の選択と順位付け
- ・ドラッグ・リポジショニング
- ・毒性と安全性の評価
- ・ケモゲノミクス
- ・パスウェイ解析



## 新しい治療法・治療薬の開発

### 多様かつ高精度な予測モデル

生物医薬分野の専門家が、文献、特許、学会議などから収集した数千万もの化合物から成るライブラリーを基に、最新のアルゴリズムを用いて構築した高精度な予測モデルを提供します。安全性評価の予測モデルには、米国食品医薬品局(FDA)との協同開発によるものも含まれます。

- ・疾患モデル
- ・作用機序モデル
- ・毒性モデル
- ・副作用モデル
- ・薬物動態モデル
- ・遺伝子オントロジーモデル

お問い合わせはこちらまで

Ryoka  
Systems  
Inc.

PROUS INSTITUTE for Biomedical Research社 日本代理店

株式会社 菱化システム

科学技術システム事業部

〒131-0045 東京都墨田区押上一丁目1番2号  
東京スカイツリーイーストタワー

TEL: 03-6830-9724  
FAX: 03-5610-1161

URL: <http://www.rsi.co.jp/> e-mail: [support@rsi.co.jp](mailto:support@rsi.co.jp)

※記載の商品名等は各社の登録商標、または商標です。 ※本広告の仕様は予告無く変更する場合があります。

# 株式会社 iPS ポータル / iPS ビジネス促進拠点 CBI 学会 2014 年大会 スポンサーセッション



日時：10月29日（水） 14:00-15:30

場所：2階 桃源

演題：Accelerating Disease Research & Drug Discovery: Case Studies Using Human iPSC-based Models

演者：Dr. Eugenia Jones, Cellular Dynamics International, Inc. (CDI 社)

## Abstract

### Accelerating Disease Research & Drug Discovery: Case Studies Using Human iPSC-based Models

*Eugenia Jones, Blake Anson, Susan DeLaura, Dave Mann, Vanessa Ott, Pat Brooks*



Access to clinically relevant human cell models has been a significant limitation in the elucidation of disease mechanisms and the development of novel therapies. Induced pluripotent stem cell (iPSC) technology offers the potential to develop such model systems. Since their first description in 2007, iPSCs and iPSC-derived tissue cells (e.g., cardiomyocytes, neurons, hepatocytes) have been created from donors representing a wide range of genotypes and/or disease phenotypes. In many cases, iPSC-derived tissue cells have been shown to recapitulate the donor's biology in vitro. These findings combined with the recent availability of industrial quantities of highly pure and functionally relevant human iPSC-derived tissue cells is rapidly changing drug discovery, development and safety paradigms.

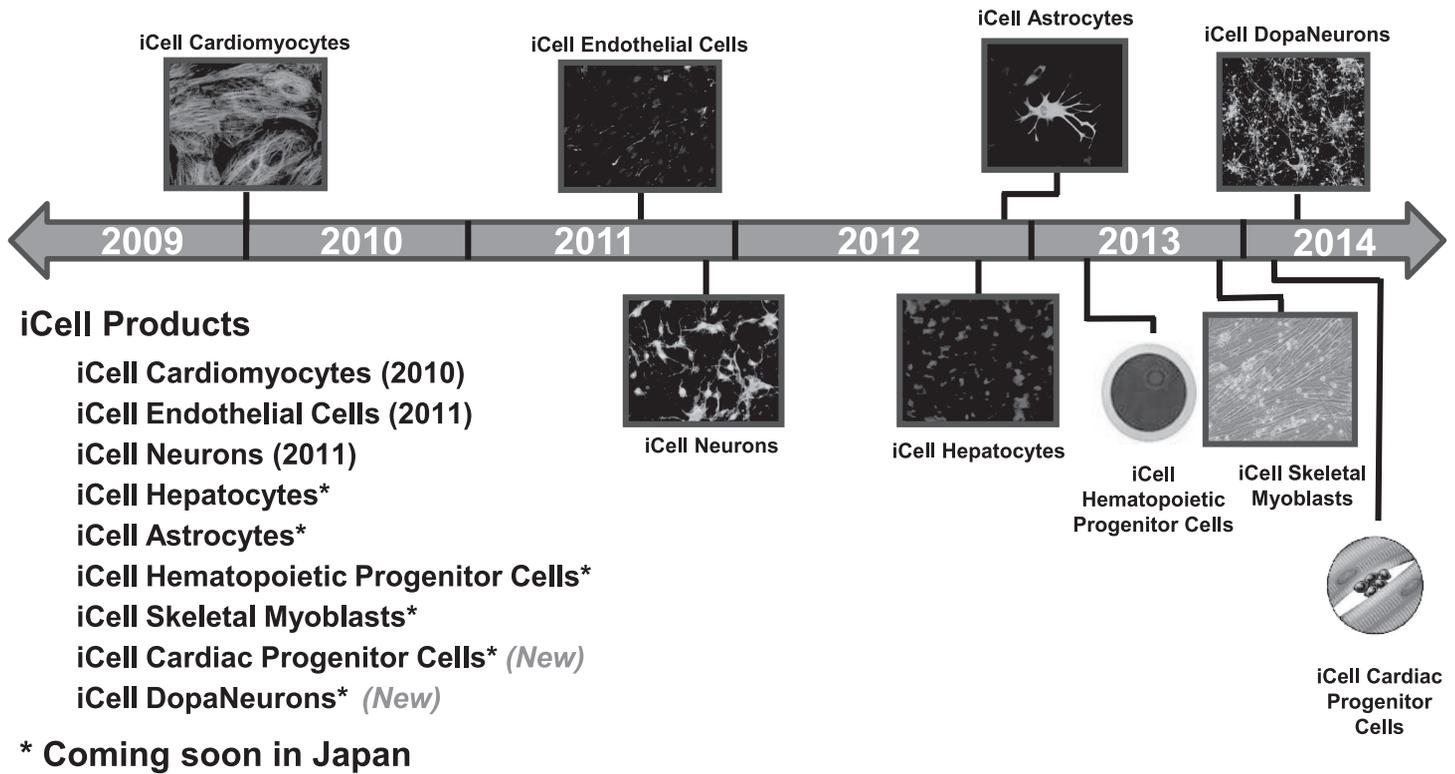
We have developed a cell manufacturing pipeline to produce industrial quantities of highly pure and functionally relevant human iPSC-derived tissue cells across large donor cohorts. Specifically, we have developed human iPSC-derived cardiomyocytes, cortical neurons, astrocytes, midbrain dopaminergic neurons, skeletal myoblasts, hepatocytes, endothelial cells, and others from both apparently healthy donors and donors with disease phenotypes of known and unknown etiology. The iPSC-derived tissue cells exhibit relevant biological characteristics and functions, can be manipulated through genetic engineering and/or transient expression of gene modulating agents, and are rapidly being employed in various approaches for disease modeling and drug screening. Here, we present data demonstrating the use of human iPSC-derived tissue cells for a variety of applications, including (1) cardiac hypertrophy screening, (2) Alzheimer's disease modeling and screening, (3) viral infectivity studies, and (4) glucose regulation and diabetes drug discovery.



- Cellular Dynamics International (CDI) is the world's largest producer of human iPSC cells and iPSC cell-derived cell types.
- Partnership with iPS PORTAL, Inc. enables access and support for CDI's products in Japan.

# Product Portfolio

2010 - 2014

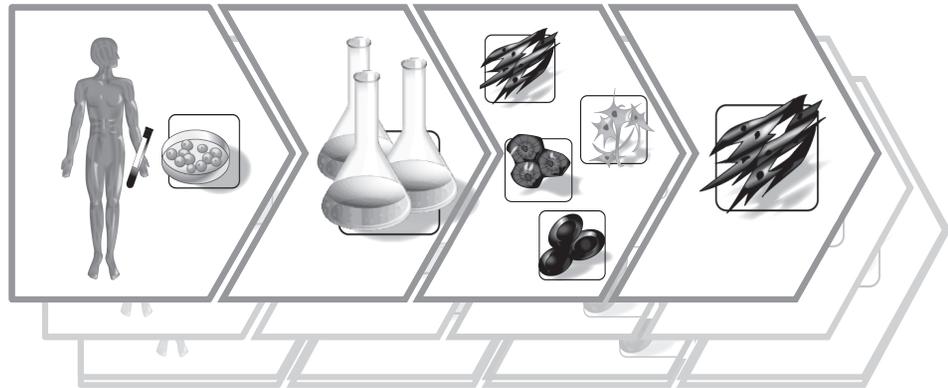


## How do we do it?

### Manufacturing Benchmarks

#### Scale-Up Manufacturing

- Quality
- Quantity
- Purity



#### CDI Manufacturing Benchmarks (cells per day, >95% purity)

- Constant iPSC culture
- 1 billion cardiomyocytes
- 1 billion neurons
- 0.5 billion endothelial cells
- 0.4 billion hepatocytes

#### 製品の取扱い・お問合わせ先

株式会社 i P S ポータル プロダクト開発事業部  
 TEL:075-256-8584 (直通) FAX:075-253-0305 (直通)  
 URL <http://ipsportal.com>

〒602-0841 京都市上京区河原町通今出川下る梶井町448-5  
 クリエイション・コア京都御車212

\*平成26年9月1日付けで、iPSアカデミアジャパン(株)よりiPS細胞関連製品  
 販売および研究開発事業を(株)iPSポータルに事業譲渡致しました。

**Omics データ解析の最前線：  
トランスクリプトームデータの新しい解析法 Upstream Analysis**

トランスクリプトーム解析は、疾患発症の機序・薬理作用・細胞分化等の理解のために汎用される解析方法ながら、一般的なデータ解析ソフトでの結果に不満な研究者も多い。本セッションでは、BIOBASE データベースと geneXplain アルゴリズムを用いた新規データ解析法等、多様な発現プロファイルの解析方法を説明する。生命現象に関わる重要制御因子の予測を行う解析方法 Upstream Analysis については、詳細に解説する。

**Upstream Analysis of gene signatures by geneXplain platform and BIOBASE databases**

~ How to identify master regulators of the biological process of interest ~

**Edgar Wingender**

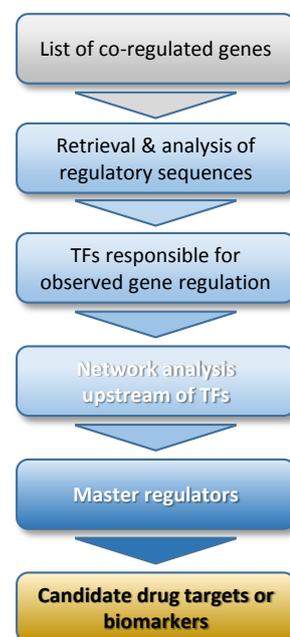
CEO, geneXplain GmbH, Wolfenbüttel, Germany

Professor of Bioinformatics and Director of the Department of Bioinformatics, University of Göttingen, Medical School (since 2002)

Generating high-throughput data sets became a standard approach to characterize the status of a biological system. For instance, monitoring the transcriptomic signature of a tissue is the typical means to characterize a certain disease state. But still today, the most of evaluation application of the data provide merely descriptive pictures. To overcome this, we have developed our proprietary “upstream analysis”, which is a knowledge-based bioinformatic analysis of gene expression data and aims at identifying master regulators of the biological process under study.

The “upstream analysis” has been implemented in the geneXplain platform, an online workbench to run the daily computer applications in life sciences. It comprises state-of-the-art statistical methods, bioinformatic and systems biological methods, integrating public domain, own proprietary as well as commercial third-party products. The geneXplain platform also contains a user-friendly workflow management systems, which allows the user to compose recurrent tasks including their parameterization and store them for later re-use.

The “upstream analysis” applies a systematic and sophisticated analysis of the promoter sequences of co-regulated genes. For this, the BIOBASE TRANSFAC® Professional database, the gold standard for the identification of transcription factor (TF) binding sites, is used. Together with geneXplain algorithms, promoter models are generated that are usually very specific for the gene set under study. From these models, the TFs involved are automatically inferred. In a next step, the pathways controlling these TFs are generated with TRANSPATH®. Usually, these pathways converge at few molecules, so-called master regulators, which are promising targets for further drug development, or which by themselves (or their effectors) may serve as biomarkers for the process under study.

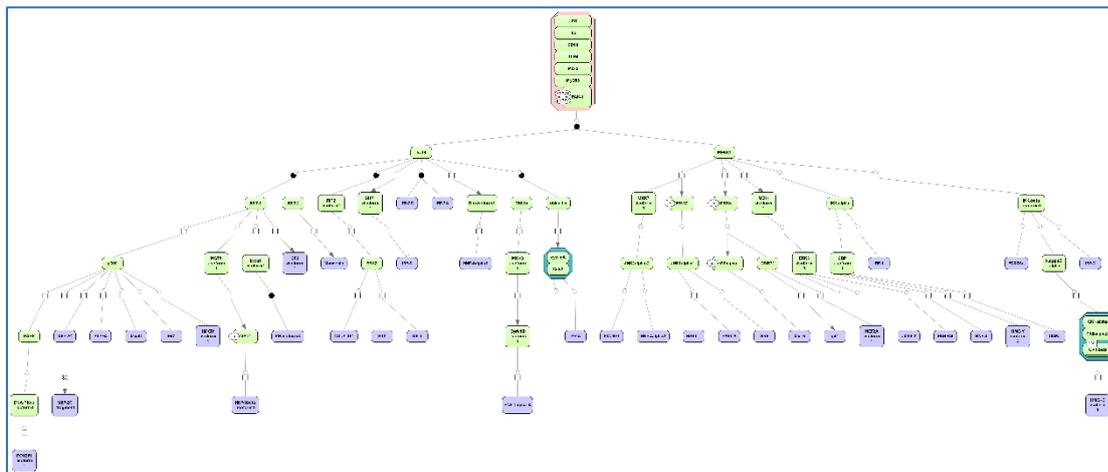


To validate our upstream analysis concept, we took a publicly available data set of IFN type III induced genes in human hepatocytes as a model of HCV infection (GEO dataset GSE31193). Among the TFs regulating these genes, we identified known regulators such as STAT and IRF factors, but also

several novel factors, interesting research targets. Starting from these TFs and applying a graph-analyzing algorithm to the signaling network represented in TRANSPATH®, we found several master regulators, such as, TLR3, TLR4, MYD88, RANK, TICAM1 and PIK3CA. Interestingly, the genes of these potential master regulators were also the IFN type III induced genes. This suggests positive feed-back loops operating during HCV infection and the subsequent host response, which is known to involve pathways where the identified master regulators play important roles in.

As an example, we show a network for one of the master regulators, TLR4, which is part of a complex with several other proteins (top). The blue symbols represent TFs, upstream of which the network has been analyzed, and the green color is for the intermediate molecules suggested by the graph-analyzing algorithm to trace back the paths from TFs to the master regulators.

Master regulatory molecules can be considered as potential biomarkers or drug targets.



A specific module, *DrugExpress*, in the geneXplain platform can be used to check whether the molecules in focus are regulated by any known drug.

**DrugExpress** is a collection of genome-wide transcriptional signatures of drug response. It contains sets of genes that significantly change their expression in response to treatment by different drugs. It originates from the Connectivity Map (also known as cmap) project developed at Broad Institute, USA (<http://www.broadinstitute.org/cmap/>).

At present, DrugExpress provides 642 sets of up- or down-regulated genes for 321 compounds grouped according to the classification of the respective drugs (for example, “anti-inflammatory drugs”).

Any molecule or list of molecules can be mapped to the DrugExpress ontology to be compared with the gene signatures of drug responses. The found matches may result in intriguing suggestions which of the 321 drugs can affect the expression of the molecules in focus. For example, mapping of disease-specific gene signatures to the gene signatures of drug responses may lead to suggestions which drugs can be potentially used for disease treatment, which may help to generate hypotheses for drug re-positioning.

In the use case described here, we have mapped the list of obtained master molecules onto the DrugExpress collection and found that many of them are regulated by one or even several drugs.

Presented by

geneXplain

**BIODASE**  
BIOLOGICAL DATABASES  
A QIAGEN® Company

## スポンサーセッション

### Automated Patch-Clamp – 高い信頼性のある data 取得を目指して



ナニオン・テクノロジーズ GmbH (Nanion Technologies GmbH)



サイトセントリクスバイオサイエンス GmbH (Cytocentrics Bioscience GmbH)



バイオリン・サイエンティフィック株式会社 (Biolin Scientific K.K.)

#### AUTOMATED PATCH CLAMPING FOR MASSIVELY PARALLEL ION CHANNEL SCREENING

Nanion Technologies, Gabrielenstr. 9, 80636 Munich, Germany  
Andrea Brüggemann

Further development of existing automated patch clamp devices and introduction of new systems widen the range of possible experiments and increase throughput. This meets the need to have gold standard electrophysiology compatible with primary ion channel drug screening requirements.

Here, we present chip-based approaches, which allows for parallel patch clamp recordings without compromising neither data quality nor sophistication regarding technical features. Using microstructured glass bottom microtitre plates, recordings from 768 cells can be performed in an automated fashion with one of the platforms, the SyncroPatch 384/768PE. With the development of a miniaturized, modular system, the SyncroPatch 384/768PE, and its integration in fully automated robotic platforms, all the advantages of the chip-based patch clamp technique are now completely realized and implemented. This indeed enables highly efficient, parallel ion channel screening with the chip-based approach in the industry standard of the microtitre plate format. Success rates achieved are routinely over 85 %. A full run of 768 cells for dose response analysis takes about 20 minutes, delivering several thousand data points per hour.

While cell usage is of little concern when using standard cell lines such as HEK cells, it becomes a crucial constraint with cells of limited availability, such as primary or otherwise rare and expensive cells, like induced pluripotent stem (iPSC) cell-derived cardiomyocytes or neurons. Data will be shown recorded on both the SyncroPatch 384/768 PE and the Patchliner platform, with which up to 8 cells can be recorded in parallel even in the current clamp mode.

Stacking the solutions inside a pipette and rapid application to the cell allows a fast and accurate solution exchange (<10ms) and exposure times (<200ms) utilizing the Patchliner platform. With that procedure, we could reliably activate even fast desensitizing receptors such as nAChRs, as well as the more slowly acting GABA<sub>A</sub>Rs, repetitively. To test, whether different temperatures affect PAMs of nAChRs, we used a heated pipette to increase the temperature of the added solution and then rapidly applied to the cell. Currents significantly decreased with increasing temperature, supporting the idea of the strong temperature dependence of allosteric modulation by PNU-102596 on nAChRs.

Taken together, the devices are extremely versatile allowing for fast external perfusion, internal perfusion and temperature control, supporting high quality recordings from a multitude of different voltage- and ligand gated ion channels, cell lines, primary cells and even organelles. Reduced cell usage, increased throughput and integration into robotic environments improve cost efficiency, preciseness and are speeding up the whole HTS process of drug development.

#### Automated Cytocentering™ Patch Clamp Recordings of Primary and iPSC-derived Cells Open New Paths in Basic and Applied Ion Channel Research

Thomas Knott<sup>1</sup>, Olaf Scheel<sup>1\*</sup>, Stefanie Frech<sup>1</sup>, Dirck Lassen<sup>1,2</sup>, Peter van Stiphout<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Cytocentrics Bioscience GmbH, Joachim-Jungius-Str. 9, 18059 Rostock, Germany

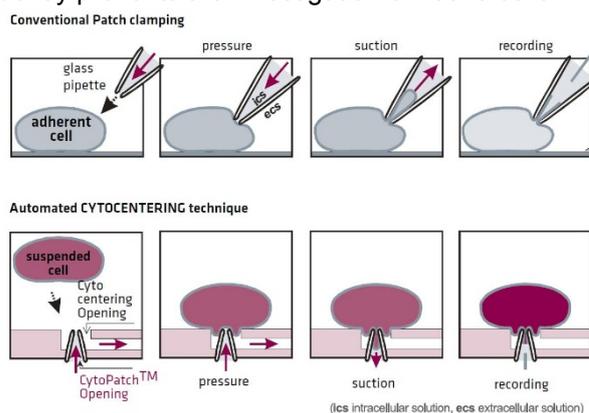
<sup>2</sup> Cytocentrics BV, High Tech Campus 9, 5656 AE Eindhoven, The Netherlands

\* Corresponding author. E-mail address: [o.scheel@cytocentrics.com](mailto:o.scheel@cytocentrics.com)

In recent years, automated patch clamp became a standard tool for drug discovery and safety pharmacology. Several high and medium throughput platforms offer seal and recording quality sufficient for generating routine results when using recombinant cell lines. However, when primary cells or induced pluripotent stem cell (iPSC)-derived cells are used, most available systems are stretched to their limits: low seal quality does not provide for a proper voltage clamp necessary to identify all relevant ion channels with a sufficient signal to noise ratio. Special non-physiological buffer compositions are often required to allow seal formation and stable whole-cell recordings. These may interfere with the channels'

regulation leading to non-physiological channel characteristics such as altered activation and inactivation kinetics or non-physiological shape and duration of action potentials. Moreover, most automated systems require a high cell amount, a fact that frequently prevents the investigation of native cells.

Contrary to previously deployed automated patch clamp platforms the Cytocentering™ method features a real patch pipette, which is surrounded by a second concentric Cytocentering™ channel and both are embedded in a microfluidic quartz covered chip. This unique design enables the emulation of the manual patch clamp process by sealing a cell at the tip of a pipette (resulting in stable gigaohm seals without fluoride containing intracellular buffer). Only 150 nl cell suspension is consumed during a single experiment. With its additional features such as the continuous bi-directional and fast perfusion system, intracellular perfusion, temperature control as well as the flexible and interactive AssayDesigner software, Cytocentering™ patch clamp offers flexibility and data quality, en par with manual patch clamp for research of primary cells or iPSC-derived cells.



We present current- and voltage-clamp recordings of freshly dissociated rat dorsal root ganglion neurons (DRG) and of human iPSC-derived cardiomyocytes (Cor.4U® by AxioGenesis and iCell® cells by CDI). Moreover, the Cytocentering™ channel can be used to apply mechanical force onto the patched cell to activate mechano-sensitive channels, as demonstrated by whole-cell voltage-clamp recordings of Piezo channels in Neuro2A cells.

The integration of a traditional glass pipette into a microfluidic chip has overcome the limitation of other automated patch clamp techniques and the benefits of an automated device were successfully combined with the quality and flexibility of conventional manual patch clamp.

#### 創薬研究におけるオートパッチクランプシステムの有用性およびデータ活用の将来像

エーザイ株式会社 グローバル CV 評価研究部, 茨城県つくば市光東台 5-1-3

吉永貴志

致死性の重篤な不整脈 (Torsades de points, TdP) を誘発したために市場から撤退した薬剤は数多く存在する。この事態を受け、2000年代にICH E14/S7Bガイドラインが制定された。QT延長リスク評価のための非臨床試験に関するS7BガイドラインでhERGチャネルに対する評価が求められていることもあり、今や創薬の現場ではhERGチャネルに対する評価は通常のスクリーニングとしてスタンダード化されている。

ところが、2013年の7月、米国で開催されたCSRC/HESI/FDAのジョイント会議で、心毒性評価に対して非常に大きなインパクトを与える提案がなされた。それはICHガイドラインのE14の廃止およびS7Bの改定を目指したパラダイムシフトの提案である。この背景には、臨床でTdPが減少しているという事実よりE14/S7Bガイドラインは成功を収めていることを前提として、臨床で排除すべき真のリスクはTdP等の不整脈でありQT延長そのものが本質的な問題ではないこと、hERG阻害活性だけで判断すると有望な化合物をふるい落とししてしまう可能性があることなどが理由である。このパラダイムシフト達成のために設定された活動項目としては、心筋細胞に存在する複数のイオンチャネル (マルチチャネル) に対する *in vitro* データを用いた *in silico* モデルの活用及びヒト幹細胞由来心筋細胞を用いた評価系の活用である。

心筋細胞には多くのイオンチャネルやトランスポーターが存在しており、低分子化合物のターゲットになり得る主なイオンチャネルとしては、Naチャネル、Caチャネル、Kチャネル等が考えられる。*in silico* モデルを用いた催不整脈予測のためには、マルチチャネルに対する阻害活性情報が重要であり、その情報は信頼のおける質の高いデータに裏付けられていることが必須であることはいうまでもない。

我々は、臨床においてTdPが報告されている薬剤を含む10薬剤をピックアップし、6種類のイオンチャネル (Nav1.5, Cav1.2, hERG, KCNQ1/KCNE1, Kv4.3/KChIP2, Kir2.1) に対する作用を評価した。検討初期にはスクリーニングで使用している測定機器でデータを取得したが、吸着性の高い薬剤の阻害活性に対しては阻害曲線が大きく右シフトするなど妥当な結果が得られなかった。そこで、吸着性化合物の評価にも配慮したシステム構造、同一細胞に累積的に異なる濃度の化合物を添加可能、電流測定中でも電位固定が連続的に可能という特徴を有する自動パッチクランプシステム Sophion QPatch-HTX (Biolin Scientific) を用いて評価したところ、安定した質の高いデータを取得することができた。またそのデータを東京大学が開発した“心臓シミュレーター、UT-heart”にインプットすると、臨床でTdPを誘発した薬剤が *in silico* モデルでもTdPを誘発するという世界初の結果を得ることもできた。これは得られた *in vitro* データを最新の *in silico* 研究に応用し成功した例ではあるが、解決すべき課題も残されており、生理的条件を考慮した *in vitro* データとして、イオンチャネルの kinetics に対する評価や実験温度をコントロールするなど、自動パッチクランプシステムのさらなる進化が求められる。



# ランチョンセミナー

LS-1 (10月28日)

エルゼビア・ジャパン株式会社

LS-2 (10月29日)

株式会社ワールドフュージョン

LS-3 (10月30日)

サターラ合同会社

ランチチケットは、受付で各日9:15より配布します。〈先着100名〉

## Elsevier 社ライフサイエンスソリューションのご紹介

エルゼビア・ジャパン株式会社  
ライフサイエンスチーム  
根岸 公祐

Cell、Lancet を初めとして出版社としてのイメージが強いエルゼビアですが、近年は創薬研究をサポートするライフサイエンス製品およびサービスを提供しており、数多くの企業および大学官公庁でご利用いただいております。

本ランチョンセミナーでは、エルゼビアが提供しているライフサイエンス製品の概要紹介ほか、論文検索ツールと自然言語処理テキストマイニングを組み合わせた文献検索ソリューション事例を田辺三菱製薬株式会社 研究企画部：千葉 博昭様にご講演いただく予定です（ご講演タイトル：『KO マウス文献からのターゲット情報提供』 -MedScan を用いた Embase 文献情報のテキストマイニング事例紹介-）。



### ■Pathway Studio（パスウェイスタジオ）

自然言語処理アルゴリズム（MedScan）を使用し、PubMed アブストラクトおよびライフサイエンス分野 1,300 タイトルの full-text から、分子間相互作用情報を抽出したデータベースを有するパスウェイツールです。対応データは、Mammal、Plant の他に、薬剤情報、疾患情報もオプション追加も可能です。

### ■Reaxys（リアクシス）

化学反応情報と実測物性値を収録した世界最大級の反応・化合物データベースです。有機化学から無機化学、有機金属、錯体化学まで幅広くカバーし、化学者のワークフローに合わせた効率的な検索性を提供します。約 16,000 誌の定期刊行物および特許から情報を収録しています（収録反応数約 3,600 万件、収録化合物数約 2,500 万件、実測物性値 5 億件以上）。

## ■Reaxys Medicinal Chemistry (リアクシス・メディシナルケミストリー)

約 32 万点の出版物・特許を情報源とした、創薬化学向けデータベースです。化合物とそれに関連したアッセイや生物活性データを中心に約 510 万件の化合物、2,500 万件の生物活性データ、9,000 件以上のターゲットの情報を収録しています。ヒートマップ機能により、異なるソースや分析情報から得られた生物活性データの比較結果を可視化し、新薬候補とターゲット分子の関係性を効率的かつ網羅的に閲覧することも可能です。

## ■PharmaPendium (ファーマペンディウム)

米国 FDA および欧州 EMA の医薬品承認文書を全文検索可能な形で収録したデータベースです (FDA:1992 年～、EMA : 1995 年～)。マニュアルインデキシングにより、毒性・副作用の事例がまとめられているため、特定の毒性・副作用の先例を薬剤横断的に閲覧可能です。また、オプションとして FDA 文書は最初の承認薬まで遡って情報検索が可能な Classic Collection、薬物動態データを素早く入手可能な Pharmacokinetics Module、薬剤と代謝酵素・トランスポーターとの相互作用データのための Metabolizing Enzymes and Transporters Module もご提供可能です。

## ■Embase (エンベース)

薬学・医学を分野向け論文検索ツールです。EMBASE (1974 年以降) と MEDLINE (1951 年以降) を同時に検索し、網羅的かつ信頼性の高い検索結果を提供いたします (重複されたデータは事前削除済)。全てのレコードに付与されたインデックスシステムにより、信頼性の高いハイパフォーマンスな検索を可能にし、学会抄録レコード、被引用情報へのリンク、Triple Linking 等の情報も収録しています。

## ■Text Mining For Life Science (テキストマイニング フォー ライフサイエンス)

Text Mining For Life Science (旧 TargetInsights) は、フルテキストを対象にして taxonomy、用語共起、自然言語処理 (Natural Language Processing: NLP) を使い論文情報を検索する製品です。これらの機能を利用することでこれまで非常に困難であった標的分子のシーズとなる情報の検索や新規薬効 (Drug repositioning) および毒性情報の調査の時間を大幅に短縮します。

=====  
お問い合わせ先 :

〒106-0044 東京都港区東麻布 1-9-15 東麻布一丁目ビル 4 階

エルゼビア・ジャパン株式会社

E-mail: [jp.corporate@elsevier.com](mailto:jp.corporate@elsevier.com)

日本語ホームページ: <http://www.elsevier.com/jp>

本社ホームページ: <http://www.elsevier.com>  
=====



日時:10月29日(水) 11:30-13:00

会場:タワーホール船堀 平安(2階)

## LSKB による情報のランキング

株式会社ワールドフュージョン

川原 弘三

緑川 淳

「探索」をキーワードにした時、メディカルリサーチと創薬探索ではテーマは異なってくるが、標的タンパク質のランキングを行いたいという目的は同じである。

遺伝子発現実験で求めた遺伝子グループを機能や創薬標的かどうかなどといった調査を行い、更なるステップに移行していく。

そこで必要となるのがさまざまな情報を最適化して利用する事である。遺伝子からの標的探索と化合物からの標的探索という異なるチャンネルから見た時に、どのように情報を利用すればよいかを紹介する。

バイオロジーの研究テーマから見た時、実験データとして出てくる情報はマイクロアレイや NGS による発現データや変異情報である。今回の紹介ではその発現データから活性値を利用した化合物候補の探索や、機能による標的タンパク質のランキング。更にこれら実験から出てくるデータには探索を重ねるたびに多くのナリッジが追加される。このような内部で作られたナリッジをどのように管理していくかを LSKB の機能を使って紹介する。

創薬研究において、日々積み重なる化合物の評価データや結晶構造を登録管理することで、検索時に その標的に対する種々の公共データを比較参照できる。

化合物構造と標的タンパク質の情報が整理されることで、構造はその特徴を標的タンパク質の相互作用に結びつけることが可能になり、また、標的タンパク質はタンパク質分類での同じクラス同じ機能の一部として、タンパク質 と化合物の相互作用を解析し、新たな知見が得ることにつながる。その一例として LSKB は新たに標的予測機能を搭載し、構造から取得できる情報が広がった。

今回 この統合データを利用した解析例や Pipeline Pilot や Muse Invent などのソフトウェアとの連携事例を紹介する。

# LSKB Life Science Knowledge Bank

## Chemicalgenomics

### Integration of Public Resources and In-house Data

The LSKB (Life Science Knowledge Bank) is an information powerhouse that accelerates new drug discovery and functional genomics research. The core technologies are annotation management, data analysis, integration of public data, and management of in house knowledge. LSKB also continually grows and improves every four months with software updates.

**For chemists**, LSKB provides a chemical index containing 60 million non-redundant chemical structures, and links information such as pharmacological actions, target proteins, protein binding ligands, bioassays, activities, etc., within our unique search system.

**For biologists**, it offers quick access to data on genes, diseases, tissues, and genomes. It also offers microarray support tools, annotation, and built-in statistical analysis processing for NGS and microarray data or data mining for locating target proteins. There are also a variety of data management tools for experiments, phenotypes, and annotations—important features for genome based studies.



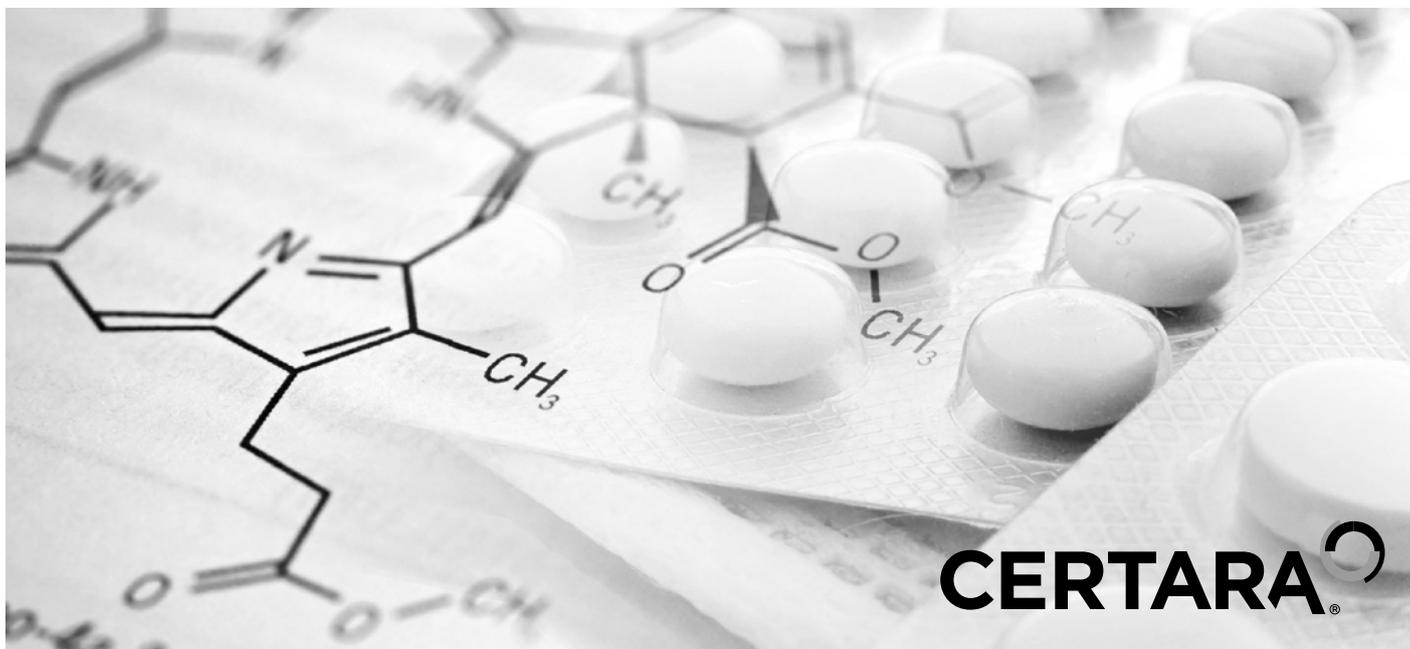
*LSKB is one of few databases in the world that can perform searches by protein function and by chemical structure*

### *Simplified, Accessible Information from Multiple Sources at Your Fingertips*

LSKB provides annotation information about genes, proteins, compounds and their structures, assay activities, and direct links to scientific publications and literature. Within just a few clicks, you have access to comprehensive data on 60 million chemical compounds and information painstakingly gathered, organized and reviewed from 60 public databases, related to genomes, compounds, diseases, and organs. The data are separated by human, mouse, rat, and zebrafish.

The user is empowered with a variety of search and analysis functions to perform a multitude of tasks, including predicting the functions of proteins and compounds, searching existing literature & publications, and predicting the functionality from a single, or from multiple, chemical structures.

LSKB consists of two main parts. One is called "BIO Knowledge", which includes the database, functions, and tools for gene and genome research. The other part is the "Chem Knowledge", focusing on drug discovery and chemical research. LSKB always provides you with the information between chemicals and genes, proteins, and diseases. This system creates a bridge connecting information between the world of the chemist and the biologist.



合成化学を考慮した最先端 CADD ソフトウェアソリューション

## Muse<sup>®</sup> Invent<sup>®</sup> のご紹介

情報計算化学生物学会 2014 年大会 ランチョンセミナー

日時： 2014 年 10 月 30 日 12:00 - 13:30

会場： タワーホール船堀 2 階 平安

講演者：

**Dr. Brian Masek**

Product Manager and Lead Scientist,  
Certara



ブライアン マセク (Brian Masek) 博士は、サターラ社のプロダクトマネジャー兼主任研究員です。マセク博士は、カリフォルニア工科大学 (Caltech) において物理有機化学の博士号を取得後、サターラ社に入社するまでの 15 年間、Optive Research や AstraZeneca といった製薬企業において、Computer-Aided Drug Design (CADD) の最先端技術の開発に貢献してきました。現在は、サターラ社において、分子デザインや多基準薬物設計に焦点を当てたソフトウェアソリューションの開発に取り組んでいます。

Muse<sup>®</sup> Invent<sup>®</sup> は、トライポス社 (Tripos) が開発した Muse<sup>®</sup> に合成化学の概念を統合させることで新しい価値を付加した、サターラ社 (Certara<sup>®</sup>) の提供する、最先端の分子設計ソフトウェアソリューションです。

本製品は、Computer-Aided Drug Design (CADD) に合成化学のコンセプトを組み合わせることで、合成可能なリード化合物の同定・最適化を支援するだけでなく、さらにその合成経路を予測するという特徴を持っています。

Muse Invent は、合成化学と計算科学分野を画期的なアプローチで橋渡しすることにより、それぞれの分野の研究者に新しい価値を提供します。

Muse Invent は、既存のデータベースに依存しない新規化合物のデザインを支援し、仮想の合成経路候補を高い精度で予測します。さらに、多基準設計や複数の化合物特性の評価を組み合わせることにより、候補化合物の最適化を強力に支援します。

本ランチョンセミナーでは、Muse Invent を始めとする創薬ソフトウェアの考案・開発を担当する、サターラ社のブライアン マセク博士を演者として、Muse Invent の概要やお客様にとっての利点を、製品のデモンストレーションを交えながら紹介致します。

※ 講演は英語によるプレゼンテーションになります。質疑応答や補足などは、必要に応じて通訳させていただきます。

## サターラ社 (Certara®) について

サターラ社は、最先端の科学技術による医薬品開発および医薬品安全性のコンサルタント会社として医薬品業界を牽引し、世界中の数千社におよぶ医薬品企業から信頼を集めています。2007年以降、サターラ社は、創薬研究向けソフトウェアを開発するトライポス社 (Tripos) の買収を皮切りに、戦略的な企業統合を繰り返すことで成長してきました。現在では、創薬研究の早期段階から臨床開発まで、医薬品の製品化過程全体に及ぶ広範な科学コンサルティングサービスおよびソフトウェアソリューションを一社で提供する、業界で最も包括的なソリューションプロバイダです。

サターラ社の詳細については、[www.certara.com](http://www.certara.com) / [www.certara.co.jp](http://www.certara.co.jp) をご参照ください。

## Muse® Invent® の詳細

Muse Invent は、トライポス社 (現サターラ社) が開発した Muse をベースに合成化学の概念を統合させた、全く新しい最先端の CADD ソフトウェアソリューションです。Muse Invent は、以下の特徴的な機能を持ちます。

- 合成可能な医薬品化合物候補の同定に加えて、必要となる合成経路を予測します。
- 複数の設計基準を満たす新規化合物のデザインを、支援します。
- リード化合物構造の形状やフォーマコフォアの特徴を踏まえて、新規化合物を設計します。
- 並列計算や、リモートおよびグリッド環境における計算機能によって、複数の設計基準のスコアリングを短時間で完了させます。

### 革新的なアイデアの創出

既存のデータベースに依存しない新規化合物のデザインを可能にするだけでなく、「仮想」の合成化学によって、実験室における合成経路を予測します。

### 既存の技術の活用と投資利益率の向上

オープンアーキテクチャ構造の活用により、既に導入されている CADD ソフトウェアを Muse Invent と組み合わせることができます。その結果、これまでに蓄積されてきた知見と新たな技術とを統合し、投資利益率を最大化することができます。

### 研究開発への貢献と競争優位性の実現

多基準医薬品設計に合成化学のコンセプトを組み合わせることにより、最適化が求められる全てのパラメーターに関する知見を提供します。

### ソフトウェアの操作性の高さ

操作が直感的かつ平易であるため、創薬化学部門全体を利益がもたらします。その結果、革新的なアイデアの創出を促進し、プロジェクトの問題点の克服に貢献します。

Synthetic chemistry + CADD  
= Muse Invent  
Drug design ideas you can synthesize!  
Muse Invent は、合成可能な化合物デザインを実現します。

サターラ合同会社

〒105-0001 東京都港区虎ノ門 4-2-12 虎ノ門 4 丁目 MT ビル 2 号館 9F

Tel: 050-3786-9898 / Fax: 050-3156-2152

Email: [japan.sales@certara.com](mailto:japan.sales@certara.com)





# 企業広告

化学情報協会（表紙うら）

みずほ情報総研株式会社（裏表紙）

株式会社ナベ インターナショナル

株式会社クロスアビリティ

株式会社菱化システム

株式会社カモソフトウェアジャパン

アルファメッドサイエンティフィック株式会社



# ゲノム超ビッグデータ時代、到来。

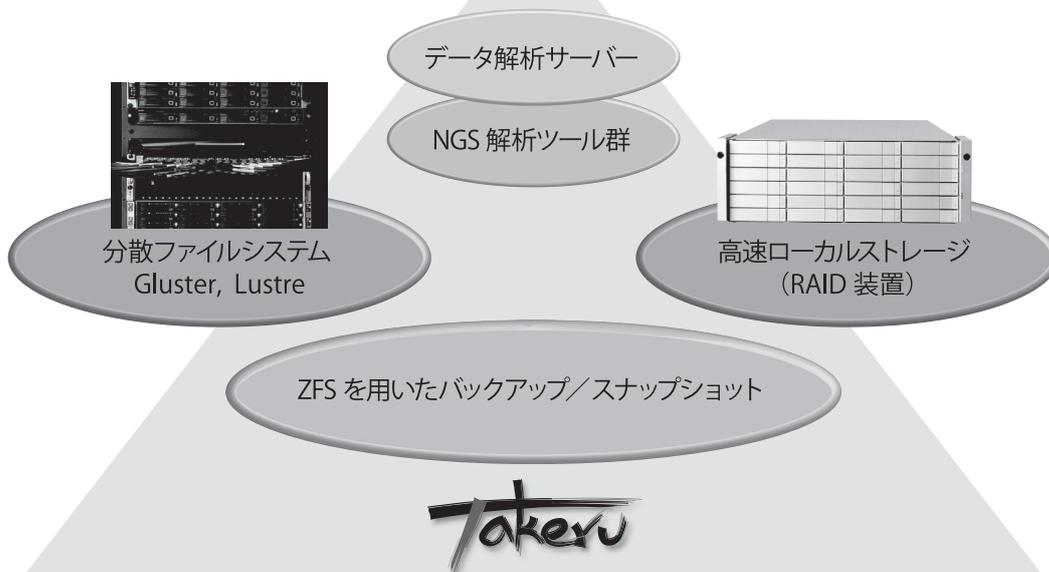
**Takeru**  
Beowulf Cluster Reference System

手元でもデータセンターを構築する。  
次世代シーケンサー向けデータ解析システム  
Takeru for Sequencerシリーズ



Takeru RAID Server

## Takeru for Sequencerシリーズが支えるゲノムビッグデータ処理





# Winmostar

## XA-CHEM-SUITE

2014年8月25日

自動車・素材・医薬等のシミュレーションを実現する分子モデリングソフトです。

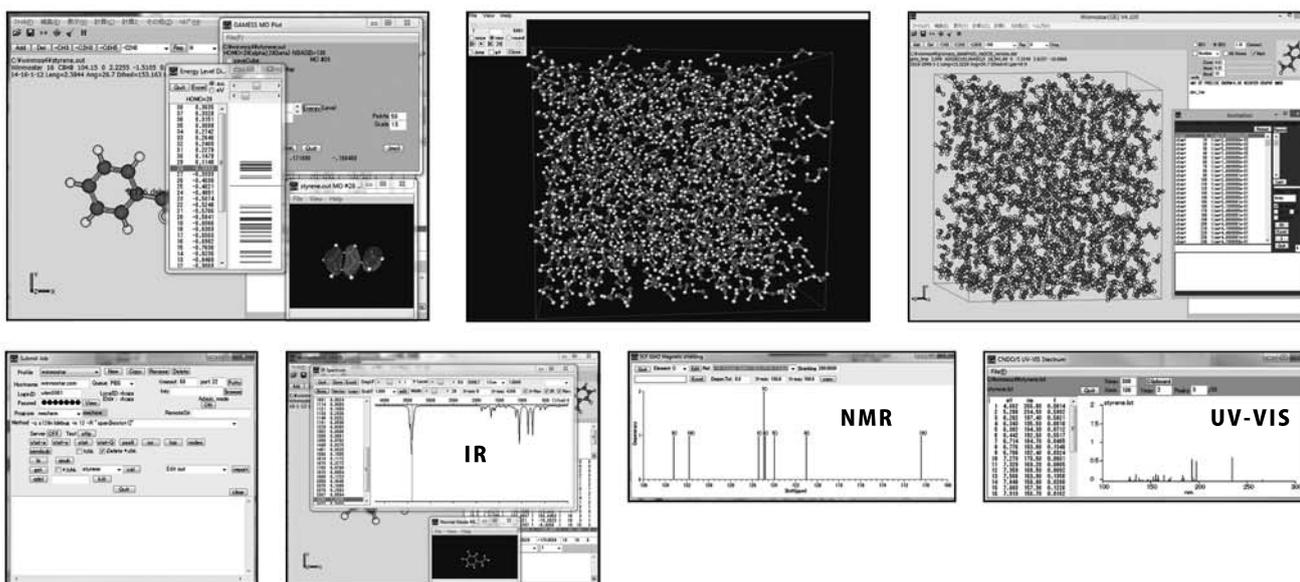
Winmostar™は、分子モデリングから量子化学計算・分子動力学計算、および計算結果の表示までをWindows上で軽快かつ直感的に実現するプリポスト対応のパッケージソフトウェアです。

新リリースのVersion5では、無償、ベーシック、MDオプションがあります。

**無償版：**原子数制限のMOPAC6を内蔵、およびモデリング機能 ※p2n, pdb, cif, mol, mol2, sdf + 基本フォーマットに対応

**ベーシック：**MOPAC6とCNDO/S(紫外・可視吸収スペクトル計算用)を内蔵、モデリング機能、GAMESS/Firefly, Gaussian, NWChemの量子化学計算のインターフェイス機能

**MDオプション(ベーシック必須)：**Gromacs/LAMMPSの分子動力学計算のインターフェイス機能を搭載



### ■動作OS

Windows XP/Vista/7/8 (VMware fusion on Mac OSXも動作確認済)

### ■分子構築機能

操作方法は単純で、直感的に操作でき、初心者も短時間で習熟できます。原子単位の追加・変更・移動・削除に加えて、置換基の追加や、部分的に回転・移動・削除を行う機能に、クリーン(分子力学による簡易構造最適化)機能を用いることで、初心者でも簡単に分子構築を楽しむことができます。また、Z-Matrix編集機能も備えており、MOPACやGaussianのZ-Matrix座標の設定も容易です。

### ■計算機能

- ・内蔵：MOPAC6とCNDO/S(紫外・可視吸収スペクトル計算用)
- ・入力データ作成と起動：MOPAC, Gaussian, GAMESS/Firefly, NWChem, Gromacs, LAMMPS
- ・分子表面積、体積、Ovality(卵形度)、アスペクト比算出、PIO解析

### ■出力可視化機能

最適化構造、原子電荷、双極子モーメント、エネルギー準位、ステレオ表示、水素結合、構造最適化・反応座標解析アニメーション、紫外・可視吸収スペクトル、NMRスペクトル、ラマン分光/赤外吸収スペクトル、基準振動アニメーション・ベクトル・分子軌道表示

### ■Version5ベーシック・価格(税別) ※3ヶ月間のフル機能トライアル版あり

シングルライセンス(永久使用权+1年保守) 民間企業・官公庁 ¥90,000 教育機関 ¥45,000

民間企業・官公庁サイトライセンス(年間使用权+保守) ¥400,000

教育機関ライセンス(年間使用权+保守) キャンパス ¥200,000 学科・専攻 ¥150,000 研究室 ¥90,000

#Gromacs/LAMMPSが利用可能なMDオプション(ベーシック必須)は上記と同額となります。

#シングルライセンスの次年度目以降の保守更新はシングルライセンスの半額となります。



株式会社クロスアビリティ

〒113-0033 東京都文京区本郷4-1-5 石渡ビル301

http://winmostar.com/ E-Mail: question@winmostar.com



統合計算化学システム

# MOE

Molecular Operating Environment

創薬・生命科学研究に最適な分子設計環境

分子モデリング・シミュレーション  
Molecular Modeling and Simulations

ケムインフォマティクス  
Cheminformatics and High Throughput Discovery

タンパク質モデリング  
Protein Modelling and Bioinformatics

立体構造に基づく分子設計  
Structure-Based Drug Design

ファーマコフォア解析  
Pharmacophore Modelling

開発環境  
Development Environment

## PSILO

タンパク質立体構造データベースシステム

3D相互作用検索  
類似ポケット構造検索  
リガンド結合部位の3D/2D表示  
タンパク質の重ね合わせ

お問い合わせはこちらまで

Ryoka  
Systems  
Inc.

Chemical Computing Group社 日本総代理店  
**株式会社 菱化システム**  
科学技術システム事業部  
〒131-0045 東京都墨田区押上一丁目1番2号  
東京スカイツリーイーストタワー 29階

**TEL: 03-6830-9724**  
**FAX: 03-5610-1161**  
URL: <http://www.rsi.co.jp/> e-mail: [support@rsi.co.jp](mailto:support@rsi.co.jp)

※記載の商品名等は各社の登録商標、または商標です。 ※本広告の仕様は予告無く変更する場合があります。

# オールインワン ケモメトリックスパッケージ

UV/VIS, NIR, IR, Raman, TeraHz, NMR, LC, GC, CE, MSなど  
各種スペクトルの前処理、定量・定性分析、分類、予測、分離、  
解析モデルの装置組込、リアルタイムモニタリングまで

スペクトルデータを用いたメタボローム解析に！

## The Unscrambler® X

New version 10.3

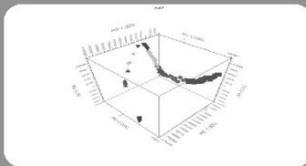
日本語、英語  
両言語対応



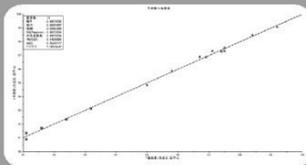
**CAMO**



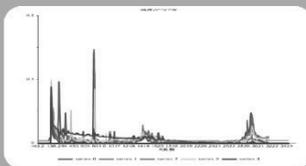
The Unscrambler®は  
47カ国の  
3,000以上の企業  
300以上の大学・研究機関  
25,000人以上の方々に  
ご使用頂いております。



多次元スペクトルの低次元化  
主成分分析: PCA  
個々のスペクトル傾向の見える化



スペクトルの相関、定量解析  
部分最小二乗回帰: PLSR  
主成分回帰: PCR など  
応答因子に対しての検量線を作成



混合スペクトルのピーク分離  
多変量スペクトル分解: MCR  
ソフトウェアクロマトグラフィー  
個別サンプルの分離に

試用版ソフトウェア請求、デモ依頼は弊社まで  
**株式会社カモソフトウェアジャパン**  
セールス&サポート部  
〒150-0002  
東京都渋谷区渋谷3-5-16  
渋谷3丁目スクエアビル2F  
TEL: 03-6868-7669 / FAX: 03-6730-9539  
E-mail: ask@camo.co.jp

プロセス分析に • 品質管理に • 製品開発に

## 最高品質の電気生理データが簡単・確実に！



**MED64-Basic**  
拡張可能な  
基本システム

### MED64-Quad I

従来型の  
4サンプル  
同時測定システム



### MED64-Quad II

ローコストな  
4サンプル  
同時測定システム

### NEW MED64-Allegro

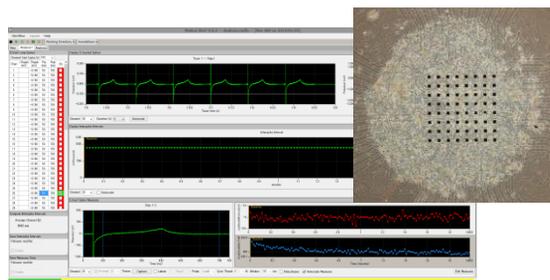
8サンプル同時測定の  
ミディアムスループット  
システム



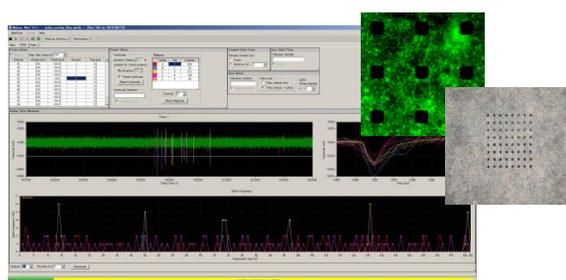
MED64システムは、ガラス基板の上にパターンニングされた64個の平面微小電極（MEDプローブ）上に組織切片を載せる（または細胞を直接培養する）だけで、細胞外電位を64点から同時測定できます。また、任意の電極から電気刺激を与えて、細胞の誘発応答も測定できます。

- ◆ 簡単測定：電気生理未経験者でも簡単・確実に高品質なデータを取得可能。
- ◆ 多点測定：神経ネットワークの解析や、心筋の興奮伝播を可視化。
- ◆ 長期測定：培養細胞を使った長期間の評価に。

## 市場最小インピーダンスを誇る電極アレイで大電流刺激も可能 特にLTP試験等の急性脳組織切片での応用実績は随一です！！



iPS細胞由来心筋細胞



iPS細胞由来神経細胞

## iPS細胞由来分化細胞の電気生理学的評価や薬剤スクリーニングにも！

## CBI 学会 2015 年大会

「創薬のオープンイノベーションー新領域と *in silico* の接点ー」

### 開催のご案内

日時： 2015 年 10 月 27 日(火)ー29 日(木)

会場： タワーホール船堀（東京都江戸川区船堀 4-1-1）

開催趣旨：

近年、様々な産業でクローズドイノベーションのビジネスモデルは限界を迎えており、オープンイノベーションで活路を見出そうとする動きが盛んになっています。なかでも創薬研究は多様な研究領域を取り込んだ総合科学の研究であり、非常に多くの最新技術を常に取り入れることが必要となっていることから、旧来のクローズドイノベーションは機能しなくなってきました。このような状況下、創薬においてオープンイノベーションに対する期待は極めて高く、既に多くのトライアルが実践されています。そのための産官学の緊密な連携がこれまでになく求められていることは言うまでもありません。

2015 年は新独立行政法人の「日本医療研究開発機構」が設立される年であり、オープンイノベーションの必要性が益々高まって来ている基礎研究から、迅速な橋渡し研究(TR)を介して、臨床研究ー治験を十分に行えるような基礎・臨床研究の一体化するシステムが構築される年でもあります。

この様な状況の中で、2015 年の CBI 大会では創薬のオープンイノベーションに焦点をあて開催することにいたしました。創薬におけるオープンイノベーションの対象は非常に幅広い研究領域にまたがっていますが、CBI 学会の基盤である *in silico* 研究は創薬のオープンイノベーションを幅広く推進するにあたり、重要な役割を果たすことは明らかだと思います。そのために多様な研究領域と具体的にどう関わっていくべきか、活発な議論ができればと考えております。今回は特に注目度の高い 1)iPS 創薬、2)アカデミア創薬、3)ビッグデータの 3 つのトピックに絞り、議論を深めることといたしました。

様々な立場のかたが、様々な研究領域に関して議論を深め、お互いどのように連携していくべきか、本会が具体的なヒントを提示するとともに研究者間での交流の場を提供できれば幸いです。

創薬のオープンイノベーションに関わっている方々、あるいは興味をお持ちの方々の積極的なご参加をお願いいたします。

CBI 学会 2015 年大会 大会長 堀内 正（慶應義塾大学）

CBI 学会 2015 年大会 実行委員長 片倉晋一（第一三共 RD ノバーレ株式会社）

Chem-Bio Informatics Society (CBI)  
Annual Meeting 2014  
October 28, 2014  
Editor in chief : Kohei Sawada, Takatoshi Kawai  
Production Director : Akihiko Konagaya  
Production Staff : Yoko Ozawa, Masumi Yukawa,  
Naomi Komiya, Yuko Tsukada,  
Noriko Machida, Mari Shiozuka  
Maki Takahashi, Megumi Takahashi  
Published by : Chem-Bio Informatics Society (CBI)  
Annual Meeting 2014

CBI 学会 2014 年大会  
2014 年 10 月 28 日発行  
編集責任 : 澤田光平 河合隆利  
制作責任 : 小長谷明彦  
制作 : 小澤陽子 湯川真澄 小宮山直美 塚田優子  
町田規子 塩塚真理 高橋まき 高橋めぐみ  
発行 : CBI 学会 2014 年大会事務局  
〒226-8502  
神奈川県横浜市緑区長津田町 4 2 5 9  
東京工業大学大学院総合理工学研究科  
小長谷研究室内  
TEL/FAX: 045-924-5654

E-mail : [cbi2014@cbi-society.org](mailto:cbi2014@cbi-society.org)  
URL: <http://cbi-society.org/taikai/taikai14/>  
Copyright© 2013 CBI Society All rights reserved.  
ISBN : 978-4-9903708-7-9

**NABE<sup>3</sup> International**  
株式会社 ナベ インターナショナル

**Wf**  
WORLD FUSION

**Ryoka Systems Inc.**

株式会社  
菱化システム

**geneXplain**

**BIOBASE**  
BIOLOGICAL DATABASES

**MoLecular Robotics**



©Font: Frebuchet MS

**CERTARA<sup>TM</sup>**  
Implementing Translational Science



**IPS**  
PORTAL

**cytocentrics**

**nanjion**

中小機構  
中国支部

**Sophion**  
[ Together with Bio in Scientific ]

**SPI**  
Summit Pharmaceuticals International  
<http://www.summitpharma.co.jp/>

**CONFLEX**  
HIGH PERFORMANCE  
Conformation Analysis

**HPC SYSTEMS**

**FUJITSU**

**MIZUHO**

みずほ情報総研

**CONFOCAL & SCIENCE**

**CAMO**

**YOKOGAWA**

**accelrys<sup>®</sup>**  
becomes  
**BIOVIA**

**JAICI**  
化学情報協会

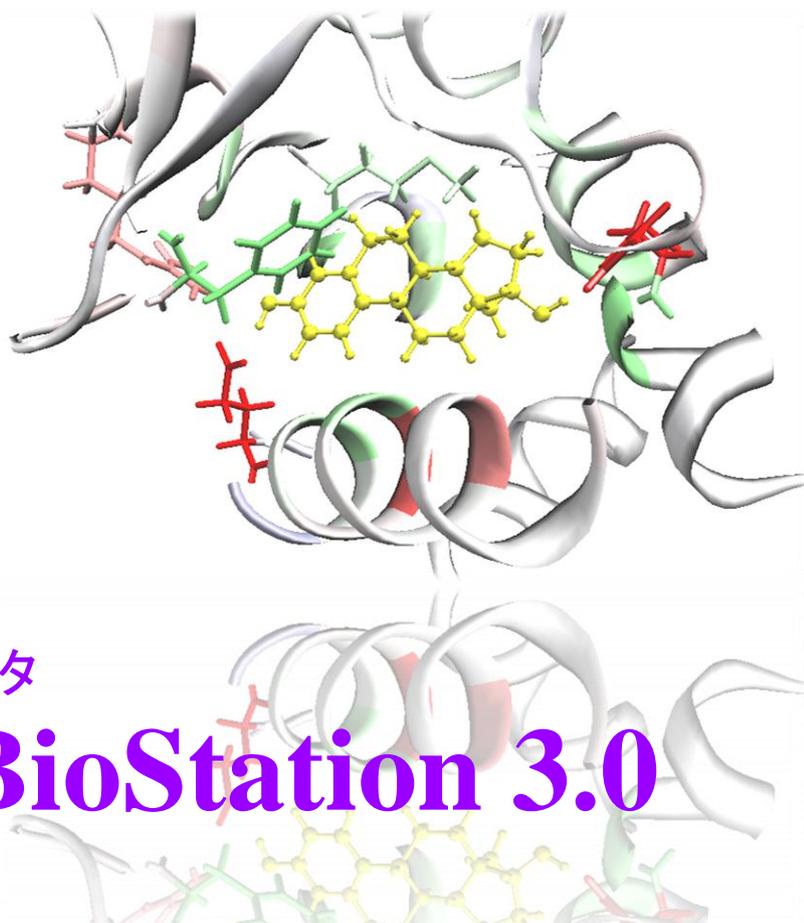
**X-Ability**  
クロスアビリティ

**ReproCELL**

**ALPHA MED SCIENTIFIC**

MIZUHO/BioStationは、従来計算することが困難であったタンパク質などの大規模分子の電子状態計算や相互作用解析を可能にした量子化学計算プログラムパッケージです。

MIZUHO/BioStationは、計算エンジンMIZUHO/ABINIT-MPと専用可視化プログラムMIZUHO/BioStation Viewerから構成されており、フラグメント分子軌道(FMO)法に基づいて計算された電子状態計算結果から、リガンド化合物とタンパク質との相互作用を官能基単位で定量的に評価することができます。



本大会期間中、1F展示ホール15番ブースにてMIZUHO/BioStationのデモンストレーションを実施しておりますので、ご来場の際は是非お立ち寄り下さい。

## バイオ分子相互作用シミュレータ

# MIZUHO/BioStation 3.0

### 機能一覧

機能	概要
FMO法	FMO2法, FMO3法, FMO4法
エネルギー計算	HF法, MP2法, LMP2法, MP3法
エネルギー勾配	HF法, MP2法
基底関数	STO-3G, および6-31G基底系、モデルコアポテンシャル (MCP)
構造最適化	BFGS法, CG法, PRCG法, 部分構造最適化
population解析	Mulliken電荷, NBO電荷, ESP電荷
BSSSE補正	Counterpoise法
溶媒モデル	Poisson-Boltzmann方程式に基づいた連続溶媒モデル
解析機能	
IFIE解析	フラグメント間の相互作用エネルギーを定量的に解析
PIEDA解析	IFIEを4つのエネルギー成分(静電項、交換反発項、電荷移動項、分散項)に分解した解析
IFIE map	IFIEの2次元マップによる二体相互作用の網羅的解析
VISCANA	相互作用パターンの階層的クラスター解析によるリガンド類似性の抽出
CAFI	軌道レベルの電荷移動・分極相互作用解析
FILM	軌道レベルの分散相互作用解析(CH/ $\pi$ , $\pi$ / $\pi$ 相互作用等)
CHPI	CH/ $\pi$ 相互作用を解析・可視化
グリッドデータ解析	電子密度、静電ポテンシャル、分子軌道、電場ベクトル

※「BioStation」、「ABINIT-MP」は、国立大学法人 東京大学の登録商標であり、生産技術研究所革新的シミュレーション研究センター(CISS)にて開発されています。  
 ※その他記載の製品、サービス名は各社の商標または登録商標です。