

# 10月29日(木)

チャンネル 1 (CH1) .....	1
チャンネル 2 (CH2) .....	20
チャンネル 3 (CH3) .....	34
チャンネル 4 (CH4) .....	48
チャンネル 5 (CH5) .....	51

CBI 学会 2020 年大会

Chem-Bio Informatics Society (CBI) Annual Meeting 2020



# 10月29日（木）

## CH1 チャンネル 1

### <招待講演> 『創薬研究の自動化に向けた未踏領域への挑戦』

座長：石原 司（産業技術総合研究所）

- I-09** 布施 新一郎（名古屋大学） ..... 2  
「マイクロフロー合成と自動合成が導く創薬の革新」
- I-10** 小野 寛太（高エネルギー加速器研究機構） ..... 3  
「量子ビーム計測と解析の最適化と自動化」
- I-11** 海津 一成（理化学研究所） ..... 4  
「細胞モデリングを自動化する」
- I-12** 山田 悠介（高エネルギー加速器研究機構） ..... 5  
「KEK構造生物学研究センターにおける蛋白質X線結晶構造解析実験の自動化」

### <企業セッション>

- ES-11** インフォコム株式会社 ..... 6  
『KNIME機械学習自動化パッケージのご紹介』  
『データ分析プラットフォーム KNIME Analytics Platform | KNIME Server』

### <プレナリー講演> 『デジタルヘルス：情報解析が拓く医薬は社会実装へ』

座長：小長谷 明彦（恵泉女学園大学客員教授）

- K-07** 田中 博（東京医科歯科大学名誉教授／東北大学東北メディカル・メガバンク機構） ..... 8  
「デジタルヘルス：「情報による治療」の波及」
- K-08** 小林 博幸（塩野義製薬株） ..... 9  
「ヘルスケア業界の抱える課題と新たなフェーズへの挑戦」
- K-09** 清水 良（田辺三菱製薬株） ..... 10  
「田辺三菱製薬のデジタルメディシンの取り組み」

## マイクロフロー合成と自動合成が導く創薬の革新

Innovation of drug development based on micro-flow and automated synthesis

布施 新一郎

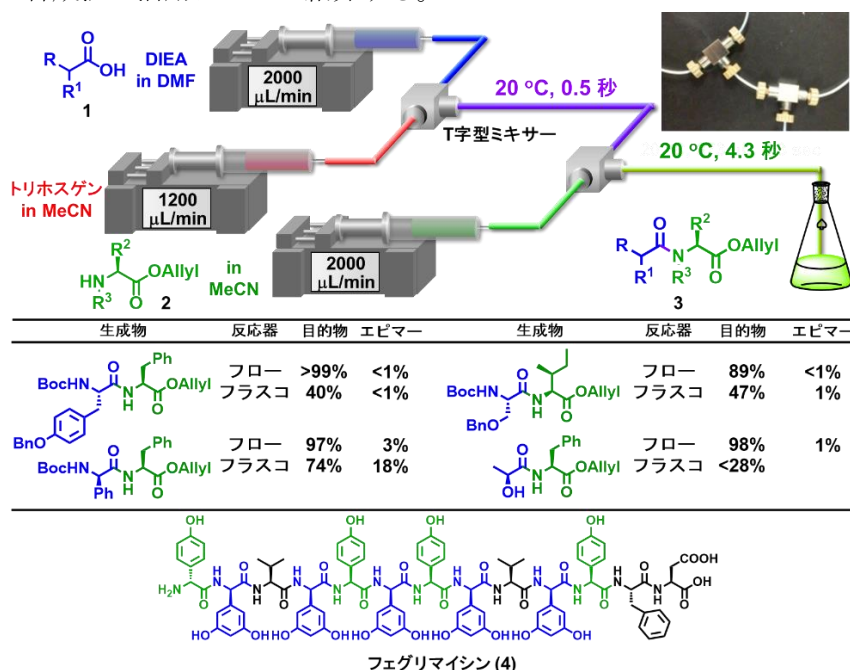
Shinichiro Fuse

名古屋大学大学院創薬科学研究科

Nagoya University

AI、フロー合成技術、分析技術の進歩、労働力人口減少、地経学的リスク増大、新型コロナウイルス問題等により有機合成の自動化・遠隔化の重要性がますます高まっている。発表者は過去に自動合成装置の開発に携わった経験から、「自動化に要するコストと自動化により得られるベネフィットのバランス」が普及の鍵であり、現在の技術では、そのバランスを考慮すると全ての有機合成の自動化を目指す必要は必ずしもないと考えている。一方で限られた操作の自動化に焦点をあて、コストを圧縮して最大限にベネフィットを得る方向性が有効であり、特に日本が優位に立っている技術を自動化と組み合わせることが重要と考えている。

我々は過去 10 年以上に渡って、微小な流路中で溶液を流しながら反応するマイクロフロー合成法の開発に取り組んできた。本法は、日本が優位となっている技術であるのみならず、研究者がフラスコを用いて実施したのでは困難な反応を実現可能である。一例としてマイクロフロー法の得意とする短時間 (<1 秒) の反応時間制御により、アミノ酸 1 および 2 の連結によりペプチド 3 を得る反応において、フラスコを用いた反応では不可能な副反応の抑止に成功した例を示す<sup>1)</sup>。また我々は中分子ペプチドフェグリマイシン(4)の全合成も報告している<sup>2)</sup>。本発表では自動化のベネフィットを高めるための 1 つの方向性としてのマイクロフロー合成法の活用について紹介する。



(1) Fuse, S.; Mifune, Y.; Takahashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 851.

(2) Fuse, S.; Mifune, Y.; Nakamura, H.; Tanaka, H. *Nat. Commun.* 2016, 7, 13491, doi: 10.1038/ncomms13491.

**量子ビーム計測と解析の最適化と自動化**

Optimization and automation of quantum beam experiments

**小野 寛太**

Kanta Ono

**高エネルギー加速器研究機構 物質構造科学研究所**

High Energy Accelerator Research Organization, KEK

将来の創薬・材料の研究開発を俯瞰すると、次の4つの研究分野に関して集中的に研究を進めることが重要であると考えている。1) 研究開発あるいは科学法則発見の自動化、2) 研究開発のための自律的なロボット技術、3) 創薬・材料研究のための AI 技術、4) データの収集・統合・公開のためのインフラ。

講演ではこれらの重点研究テーマについて、主に計測の立場から議論する。X線や中性子をはじめとした量子ビームを用いた計測は解析・評価に不可欠である。ハイスループット計測の進展により、計測自体の高速化や効率化は飛躍的に進んだ。しかしながら、計測の本質は研究開発者にとって有用な情報・知識を抽出したり、研究開発を自動化したりすることであると考えている。単なるハイスループットで計測を行い、大量の計測データを収集しデータベース化するだけでは研究の効率化につながらない。講演では計測において時間・コストあたりに得られる情報を最大化するための方法論を議論する [1-4]。計測のハイスループット化が進む一方で、計測データ解析は熟練した専門家により人手で行われている場面がほとんどであり、研究開発の効率化におけるボトルネックとなっている。研究者を単純作業などの労力から解放し研究活動に専念できるようにするほか、従来は熟練した専門家しか出来なかった計測・解析が誰にでも可能になるコモディティ化が進む、このことにより計測・解析結果の再現性が担保されるため、自然科学の進展に欠かせない技術になりうる。

1. T. Ueno, H. Hino, A. Hashimoto, Y. Takeichi, M. Sawada, and K. Ono, “Adaptive design of an X-ray magnetic circular dichroism spectroscopy experiment with Gaussian process modelling”, npj Computational Materials 4, 4 (2018).
2. K. Saito, M. Yano, H. Hino, T. Shoji, A. Asahara, H. Morita, C. Mitsumata, J. Kohlbrecher and K. Ono, “Accelerating small-angle scattering experiments on anisotropic samples using kernel density estimation”, Sci. Rep. 9, 1526 (2019)
3. Y. Suzuki, H. Hino, M. Kotsugi and K. Ono, “Automated estimation of materials parameter from X-ray absorption and electron energy-loss spectra with similarity measures”, npj Computational Materials 5, 39 (2019).
4. Y. Ozaki, Y. Suzuki, T. Hawaii, K. Saito, M. Onishi and K. Ono, “Automated crystal structure analysis based on blackbox optimisation”, npj Computational Materials 6, 75 (2020).



## 細胞モデリングを自動化する How to automate modeling of cells?

海津 一成  
Kazunari Kaizu

国立研究開発法人 理化学研究所 生命機能科学研究センター  
バイオコンピューティング研究チーム 上級研究員、JST さきがけ(兼任)  
RIKEN

近年、生命科学分野における計測・合成技術は著しく進展してきた。それに加えて、ロボットなどを活用した実験・計測の自動化と大量のデータに裏打ちされた統計的モデリングが様々な現象に応用され、対象をモデル化し、予測・分類する方法論のひとつとして確立されてきた。しかし一方でこうしたデータ駆動型のモデリングに対し、いかにして対象の内的なメカニズムを理解するのか、が問題となりつつある。そこで本講演では細胞シミュレーション研究の立場から、細胞機構に対する既存の知識と実験・計測データを用いて細胞内メカニズムに基づいたモデリングの過程を自動化する方策について二つの研究を例として紹介する。

第一に、大腸菌を対象とした細胞まるごとモデリングの自動化について紹介する。大腸菌は原核細胞のモデル生物として数多くの知見がデータベースにまとめられ、合成生物学分野において研究・実用ともによく利用される対象のひとつである。これまで細胞モデリングは研究者が細胞内の一部分の現象について人手で行ってきた。本研究では、データベース上の情報をもとにゲノム配列を入力として遺伝子発現、複製、代謝といった細胞機構をまるごと自動的にモデリングする技術を開発している。これにより人手では困難な大規模かつ複雑な細胞という対象を日々追加・更新され続ける最新の知見に基づいてモデル化し、ゲノム合成における配列設計など遺伝型から表現型への原理的な予測に活用する。

第二に、シミュレーション技術を活用して顕微鏡画像から細胞内シグナル伝達系のモデリングを自動化した事例について紹介する。近年一分子イメージングは高解像な顕微鏡計測技術により分子ひとつひとつの反応拡散事象を直接観察することを可能にした。一方で観察された分子は他の分子との結合や修飾状態、それがおかれた膜環境など同時に観察することのできない内部状態を有している。本研究では個々の分子の反応拡散を一分子粒度でシミュレーションし、さらに実際の顕微鏡の設定に基づいて顕微鏡画像を再現する顕微鏡シミュレーション技術を開発した。これらを統計的モデリング手法と組み合わせることで、実験計測・解析手法の精度を検証し、顕微鏡画像から分子機構に基づくモデリングの自動化を可能にする。

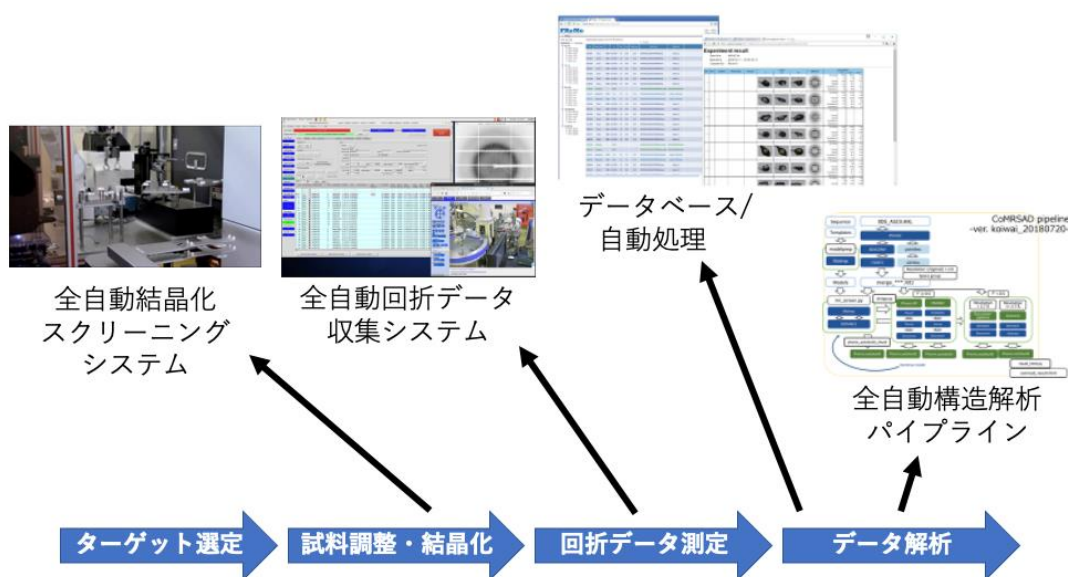
以上、実験の自動化と統計的モデリングによる帰納的なアプローチと、シミュレーション技術と既存知識データベースを活用した対象のメカニズムに基づく自動モデリングによる演繹的なアプローチを組み合わせることで細胞という複雑な対象の理解を目指す。

**KEK SBRC におけるタンパク質結晶構造解析の全自動化**  
Automation of macromolecular crystallography experiments  
in Structural Biology Research Center, KEK

**山田 悠介**  
Yusuke Yamada

**高エネルギー加速器研究機構 物質構造科学研究所 構造生物学研究センター**  
**総合研究大学院大学 高エネルギー加速器研究科 物質構造科学専攻**  
High Energy Accelerator Research Organization, KEK

タンパク質 X 線結晶構造解析はここ 10 数年の間に飛躍的な進歩を遂げ、今では構造生物学研究において欠かせないツールとなっている。タンパク質 X 線結晶構造解析はタンパク質の発現、精製から結晶化、回折データ収集、データ解析といくつもの工程からなるが、それぞれの工程で自動化のための開発が盛んに進められてきた。自動化は単に実験の迅速性や省力化を図るためだけでなく、複雑な実験を可能にしたり、新規利用者を開拓し構造生物学研究を更に発展させたりするためにも重要である。高エネルギー加速器研究機構 (KEK) の物質構造科学研究所 構造生物学研究センター (SBRC) では独自の構造生物学研究を推進するとともに、X 線結晶構造解析や溶液散乱構造解析のための放射光ビームラインや単粒子構造解析のためのクライオ電子顕微鏡などの実験設備を管理・運営し、全国の大学・公的研究機関による学術利用や民間企業による施設利用に供している。このなかでタンパク質 X 結晶構造解析においては、タンパク質の結晶化から構造解析までの全自動化を主眼に開発を進めている。自動結晶化スクリーニングシステムや回折データ収集システム、解析パイプラインといった個々の工程の自動化を行うとともに、それらを有機的につなぎ合わせることで結晶構造解析全体を通した全自動化を目指している。本発表では各工程の自動化、そしてそれらの連携について開発の現状を紹介する。





インフォコム株式会社  
10月29日(木)11:45-13:15  
チャンネル1 企業セッションES-11

## KNIME 機械学習自動化パッケージ

本セッションでは、化合物の物性予測モデルの構築自動化を実現する「KNIME機械学習自動化パッケージ※」についてご紹介いたします。

※KNIME機械学習自動化パッケージとは？

機械学習の知識がない方でも、画面のガイドに従って設定するだけで手軽に予測モデルを構築可能とするパッケージです。これまではデータサイエンティストが時間をかけて行っていた予測モデルの構築作業をKNIMEが自動で行うため、データサイエンティストの作業負荷の低減も実現します。

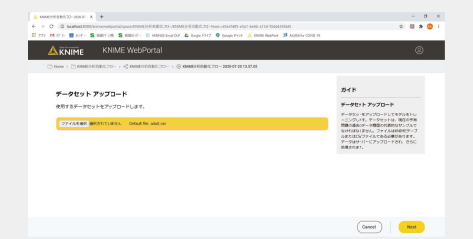
このような方におすすめ！

- 予測モデルを作成し、業務でAIを活用したい。
- 予測モデル構築のスキルや学習のための時間を節約したい。
- 自社向けに予測モデルをカスタマイズして利用したい。

ガイドに従うだけで、ベースとなる予測モデルを簡単に構築！

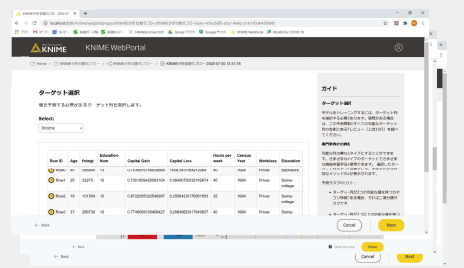
### ①データをアップロード

Excel, csv等のファイルをアップロードします。



### ②ガイドに従い設定

ガイドに従って設定するだけで、KNIMEが自動で複数の予測モデルを構築します。

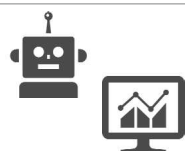


### ③モデルをダウンロード

モデルの評価を確認し、必要なモデルをダウンロードすることができます。評価を受け、設定を見直して再構築することも可能です。



## KNIME 機械学習自動化パッケージの特長



- ・WEBアプリケーションとして予測モデルを自動構築するためのワークフローを提供
- ・ワークフローは自由にカスタマイズが可能
- ・既存システムや、R、Python、H2O、Spark、TensorFlowとも簡単に連携可能
- ・作成した予測モデルは、すぐにWEBサービスとして運用可能

## ヘルスケア領域での主な活例シーン

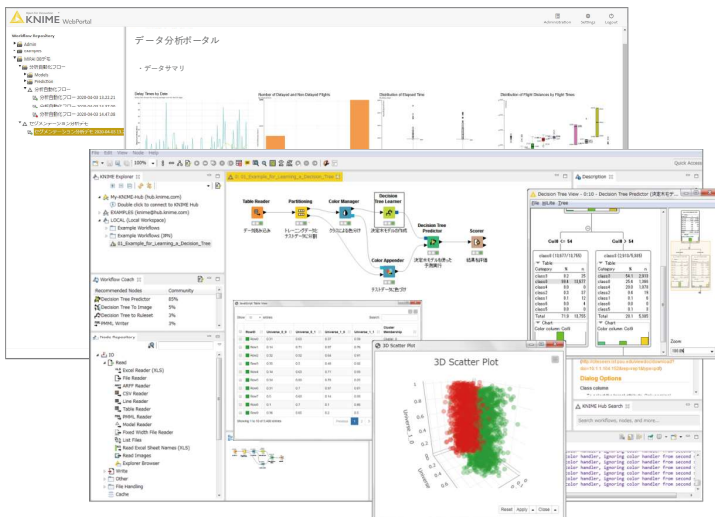
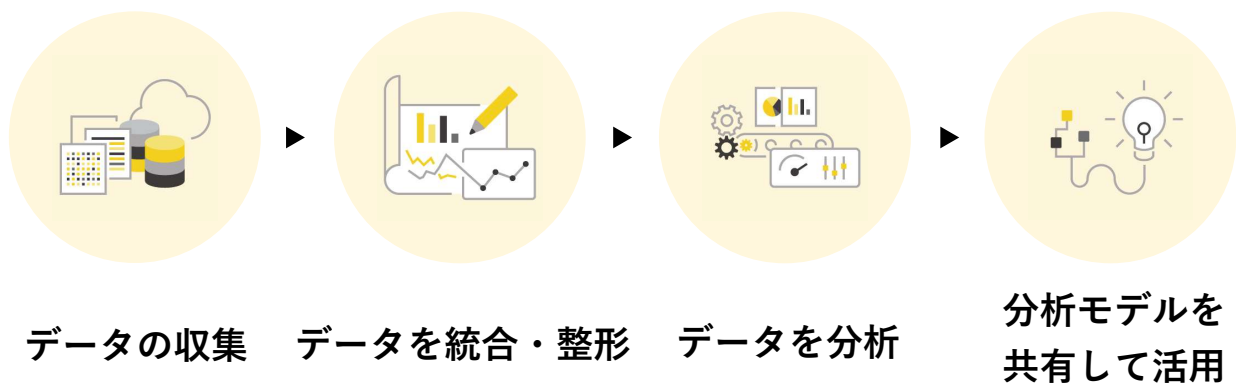


- ・化合物の物性予測モデルを構築したい
- ・化合物の安全性・毒性を予測したい
- ・医学文献を疾患ごとにタグ付けしたい
- ・バイオマーカー探索を効率化したい
- ・病理画像から異常を検知したい



## KNIME Analytics Platform | KNIME Server

- ・1ストップでデータの抽出・加工・分析・可視化までをサポート
- ・ワークフローのWEBアプリケーション化(WebPortal)
- ・他システムとの連携&自動化
- ・予測モデルを作成し、業務でAIを活用



### KNIME の主な機能



#### 1ストップで分析業務をサポート

KNIMEはデータ分析だけでなく、データの抽出や加工といったデータプレパレーションや可視化までを同じプラットフォームで実現します。

#### 誰でも分析ワークフローを作成

プログラムの知識がなくても、予め用意されたサンプルワークフローや2,000を超えるノードを組み合わせるだけで簡単に分析ワークフローを作成できます。RやPythonで作成したモジュールをそのまま組み込むことも可能です。

#### 機械学習やAIを活用

ディープラーニングやロジスティック回帰などの、高度なアルゴリズムを使用して機械学習モデルを構築することができます。分析モデルを自動的に構築するWEBアプリケーションも作成可能です。

本製品に関するお問い合わせ先



インフォコム株式会社  
ヘルスケアサービス部

〒150-0001 東京都渋谷区神宮前2丁目34番17号 住友不動産原宿ビル  
TEL: 03-6866-3860 Email: info-science@infocom.co.jp <https://www.infocom-science.jp/>

■ 記載の商品名等は各社の登録商標、または商品の場合があります。  
■ 本カタログの仕様は予告なく変更する場合があります。  
■ 本カタログの仕様は2020年7月1日現在のものです。

## デジタル・ヘルス:「情報による治療」の波及 Digital Health: Innovation by digital therapeutics

田中 博  
Hiroshi Tanaka

東京医科歯科大学 医療データ科学推進室  
Tokyo Medical and Dental University  
東北大学 東北メディカル・メガバンク機構  
Tohoku Medical Megabank Organization

ビッグデータ・AI 時代の医療は、デジタル・ヘルスという概念で一括して呼ばれることがおおい。その一つの柱は、近年発展が著しい網羅的分子情報を利用した「ゲノム・オミックス医学」であるが、近年それに劣らず発展が著しいのは、モバイル・ヘルスといわれる、24 時間連続装着が可能な **wearable sensor** による生理変量の計測の発展を基礎とし、**smart media** を活用した健康・疾病管理である。1970 年代から始まった **Quantified Self** 運動による「自分の健康は自分で守る」患者参加主義・患者主体主義の流れと相まり、最近の **smart media** の発展に駆動されて、いまや単に健康状態をモニターするだけでなく、積極的な助言や患者との相互作用によって、治療に関与するシステムも登場している。薬事と同じ無作為比較試験 (RCT) を行い、米国 FDA から薬事承認されているシステムも多数存在する。例えば、WellDoc 社の **Blue Star** は、2 型糖尿病の患者に、スマートフォンより血糖値や行動支援・服薬支援・生活支援に関してアドバイスし、RCT において **HbA1c** に有意差がみられ 2011 年 FDA より薬事承認された。そのほかにも **AKILI** は ADHD (注意欠陥多動性障害) の小児にテレビゲームを行わせることによってこれを治療するシステムで、やはり FDA に薬事承認された。これらは、著者らが、以前から唱えていた「情報による治療」であり、世界的には **digital therapeutics (DTx)** とよばれて、主にメンタル・ヘルスや生活習慣病の治療に向けられている。「情報による治療」は非薬理的介入 (**NPI: non-pharmacological intervention**) の代表的分野として今後、製薬企業においても重視される傾向にある。

これらのモバイル・ヘルスで収集された情報は、疾患の発症に至る過程についての貴重な情報を提示するもので、ビッグデータ・AI 時代の未来の医学すなわち「予知制御医学」の実現に寄与するものである。これは疾患のシステムの展開力についての理解を基盤とした「生涯にわたる医療 (life-course-oriented medicine)」を可能にさせる。

**ヘルスケア業界の抱える課題と新たなフェーズへの挑戦**  
Challenges Facing Today's Healthcare Industry and Taking on New Phases

**小林 博幸**

Hiroyuki Kobayashi

**塩野義製薬株式会社**

Shionogi & Co., Ltd.

COVID-19の感染者数は依然増加傾向にあるものの、世界での増加率は低下傾向にある。それでも 2020 年以降の 2~3 年は世界経済、医療などの環境は厳しい状況が継続すると見込まれている。問題解決の一つとしてアプリなどを使った遠隔診断、デジタル治療など新しい取り組みが注目されている。またスマートフォンなど持ち運び可能なデバイスなどによりライフログなど健康にまつわる情報の集約、利活用が進んでいる。日本においてもデジタルや AI など最新技術を駆使することができれば、ヒトの幸せ・健康を中心に据え、エビデンスに基づいたサービスを提供することができるのではなかろうかと考えている。

本日は製薬企業が new modality の一つとして取り組みを始めたデジタル治療技術の最新情報、検討の実例などを紹介し、皆様とオンラインで意見を交換したいと願っています。



## 田辺三菱製薬のデジタルメディスンの取り組み Digital Medicine at Mitsubishi Tanabe Pharma Corp.

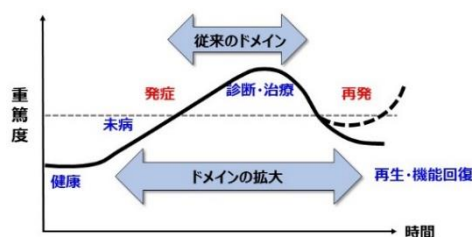
清水 良  
Ryo Shimizu

田辺三菱製薬 デジタルトランスフォーメーション部  
Mitsubishi Tanabe Pharma Corp.

Society5.0 の到来によって、デジタル技術が社会全体に大きな変化を引き起こしつつある。一方で製薬業界を取り巻く環境も、人口動態と社会保障費の圧迫による薬価引き下げ、サイエンスの進歩による個別化医療の出現などに加え、GAFA を代表とする IT 企業のヘルスケア領域への参入など劇的に変化しつつある。

このような変化を踏まえて、田辺三菱製薬では医薬品という「モノ=Medicine」の提供から、治療満足度の向上という「コト=Medicine as a service」の提供へのトランスフォームに、デジタル技術を活用して挑戦している。当社が取り組むデジタルビジネスでは、事業ドメインを従来の医薬品による疾患治療から、予防・予後までのペイシェントジャーニー全体に広げ、未だ治療満足度が低い疾患へ“医薬品 with デジタル”によるソリューションを提供することをめざしている。本講演では当社がデジタルメディスンに取り組む背景と、取り組んでいる事例をご紹介します。

### 「健康寿命の延伸」に向けたデジタルビジネスの取り組み



■ デジタルビジネスは、“**医薬品withデジタル**”ソリューションによる顧客価値の創造

当社のデジタルメディスン第一弾の、生活習慣病を対象とした保健指導サポートアプリ

### TOMOCOとは

TO (糖を) MO (モニタリングして) CO (コントロールする)

キャラクターがコンシェルジュとして糖尿病ケアをサポート！！



「TOMOCO」は、食事・運動・体重などの日常生活の記録を促し、指導者が立てた行動目標に沿ったフォローアップを行うことで、指導対象者の生活習慣の改善と行動変容を促すアプリである。国民健康保険や健康保険組合などの保険者が進める保険事業での利用から、さらに医療現場での活用に広がることを目指して、現在社会実証を進めている。

# 10月29日 (木)

CH1

チャンネル 1

## 口頭発表 1

<口頭発表 1> 『臨床応用（その他）／レギュラトリサイエンス』 ..... 12

座長：石田 誠一（崇城大学）

**01-01** Mashiro Okunaka (Meiji Pharmaceutical University / National Cancer Center Hospital East)

"Evaluation of the expression profile of diarrhea induced by irinotecan using the Japanese Adverse Drug Event Report Database"

**01-02** Kaoru Sato (Lab Neuropharmacol, Div Pharmacol, NIHS)

"Development of in vitro Blood Brain Barrier model reproducing microglia-induced cytokine/chemokine dynamics"

**01-03** Shinichiro Horiuchi (National Institute of Health Sciences)

"Establishment of culture protocol for application of human iPS cell-derived hepatocytes to cholestasis toxicity test"

**01-04** Yukie Kuroda (National Institute of Health Sciences)

"Long term culture using hepatocytes from chimeric mice with humanized livers for toxicity tests"



# Evaluation of the expression profile of diarrhea induced by irinotecan using the Japanese Adverse Drug Event Report Database

**Mashihiro Okunaka**<sup>1, 2</sup>  
mokunaka@east.ncc.go.jp.

**Daisuke Kano**<sup>2</sup>  
dkano@east.ncc.go.jp.

**Reiko Matsui**<sup>2</sup>  
rmatsui@east.ncc.go.jp.

**Yoshihiro Uesawa**<sup>1</sup>  
uesawa@my-pharm.ac.jp

<sup>1</sup> Department of Medical Molecular Informatics, Meiji Pharmaceutical University, 2-522-1 Noshio, Kiyose, Tokyo 204-8588, Japan

<sup>2</sup> Department of Hepatobiliary & Pancreatic Oncology, National Cancer Center Hospital East, 6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa Chiba 277-8577, Japan

**Keywords:** Irinotecan; Diarrhea; Chemotherapy; JADER

**Background** Irinotecan (CPT-11) has been used in chemotherapy for advanced and recurrent colorectal cancer and diarrhea is one of the dose-limited toxicities of CPT-11 [1-4]. Currently, the differences in time of onset of diarrhea expression among CPT-11-containing regimens have not been fully clarified. Therefore, we investigated the tendency for CPT-11-induced diarrhea using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database published by the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency [5].

**Method** The drugs selected for this investigation were CPT-11, CPT-11 plus fluorouracil (5-FU), and CPT-11 plus S-1, which are among the drugs listed in the JADER. We calculated the period starting from the beginning of onset of the adverse events. Moreover, we performed a time-to-onset analysis using the Weibull distribution, and examined the expression profile of adverse events for each drug.

**Results** A total of 15,563 reports on adverse events with CPT-11 as the suspected drug were found. Furthermore, 1,069 cases of diarrhea were reported for all drugs. In the time-to-onset analysis, CPT-11 was the earliest expressed diarrhea, with a median onset of 5 days. On the other hand, diarrhea developed more slowly with CPT-11 plus S-1 than with the other treatment, with a median onset of 14 days ( $p < 0.05$ ).

**Discussion** These results, which show that the time of onset of diarrhea varies greatly depending on the CPT-11-containing regimen, are expected to contribute to the management of toxicity in cancer chemotherapy.

[1] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology colon cancer. Version 4. 2020.

[2] Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer.

[3] Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25(3):1-9.

[4] [http://www.mochida.co.jp/dis/interview/iri\\_n7.pdf](http://www.mochida.co.jp/dis/interview/iri_n7.pdf)

[5] <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/suspected-adr/0003.html>

## Development of in vitro Blood Brain Barrier model reproducing microglia-induced cytokine/chemokine dynamics

**Kaoru Sato<sup>1</sup>**  
kasato@nihs.go.jp

**Kazue Hoshikawa<sup>1</sup>**  
hoshikawa@nihs.go.jp

**Yukari Shigemoto-Mogami<sup>1,2</sup>**  
shigemoto@nihs.go.jp

<sup>1</sup> Laboratory of Neuropharmacology, Division of Pharmacology, National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki city Kanagawa 210-9501, Japan

<sup>2</sup> Department of Neuropharmacology, Interdisciplinary Graduate School of Medicine, University of Yamanashi, 1110 Shimokato, Chuo, Yamanashi 409-3898, Japan

**Keywords:** BBB, Microglia, Cytokine, Chemokine

The blood-brain barrier (BBB) restricts the transfer of substances between blood and brain tissue thereby protecting the brain from harmful substances. In the drug development, the BBB barrier function is important in terms both of the drug delivery and the diagnosis of the pathological changes. We therefore attempted to establish the in vitro BBB model reflecting the pathological permeability changes. We here focused on microglia, the cells playing key roles in neuroinflammation.

In this study, we employed in vitro BBB model composed of vascular endothelial cells (EC), pericytes (Peri), and astrocytes (Ast), and then investigated the contribution of microglia to BBB barrier function via cytokine/chemokines (C/C). When non-stimulated microglia (non-MG) or LPS-activated microglia (LPS-MG) was added to the abluminal side of the in vitro BBB model, the BBB barrier function was disrupted only when activated microglia was added. LPS-MG caused decreases in the trans-endothelial electrical resistance (TEER) and in the expression levels of tight junction (TJ) proteins. Under these conditions, 19 C/Cs were markedly increased on the abluminal side. Unexpectedly, although LPS-MG alone released 10 of the 19 C/Cs, their concentrations were much lower than those detected on the abluminal side of the BBB model with LPS-MG. Co-culture of LPS-MG with Ast caused marked increases in 12 of the 19 C/Cs, while co-culture of LPS-MG with EC and Peri resulted in a significant increase in only 1 of the 19 C/Cs (fractalkine). These results suggest that C/C dynamics in this experiment model are not only caused by activated microglia but also are due to the interaction between activated microglia and astrocytes. Taken together, microglia is indispensable to in vitro BBB model reproducing the complex interactions among neurovascular unit (NVU) cells and pathological changes via C/Cs in the progressive process of neuroinflammation.

[1] Shigemoto-mogami Y., *et al.*: *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12: 494, 2018

[2] Shigemoto-mogami Y. and Sato K.: *Folia Pharmacologica Japonica Nippon Yakurigaku Zasshi*, (in press).

## Establishment of culture protocol for application of human iPS cell-derived hepatocytes to cholestasis toxicity test

**Shinichiro Horiuchi**<sup>1</sup>  
hori542@nihs.go.jp

**Yukie Kuroda**<sup>1</sup>

**Su-Ryang Kim**<sup>1</sup>

**Ryuya Fujii**<sup>1</sup>

**Seiichi Ishida**<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Division of Pharmacology, National Institute of Health Sciences,  
3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa, 210-9501, Japan

<sup>2</sup> Sojo University, Faculty of Biotechnology and Life Science  
4-22-1 Ikeda, Nishi-ku, Kumamoto, Kumamoto, 860-0082, Japan

**Keywords:** human iPS cell-derived hepatocytes, drug induced cholestasis toxicity, sandwich culture, bile canaliculi, drug metabolism

[Purpose] Drug-induced liver injury (DILI) is one of the primary reasons for the failure of pharmaceutical agents during drug development. 40% of DILI cases in Japan had either cholestatic or mixed cholestatic hepatic toxicity (1) and fatality rate of the case reached 10 - 50% (2). Accordingly, evaluation for the drugs that cause cholestasis is important in drug development. Primary/cryo-preserved human hepatocytes is used to test the toxicity of candidate compounds in the early stages of drug development. However, primary/cryo-preserved human hepatocytes is not considered suitable for the evaluation of cholestasis toxicity because the extended bile canaliculi formation is difficult. In our previous experiments, the extended bile canaliculi were observed on a part of cell culture surface when hiPSC cell-derived hepatocytes (hiPSC-hep) were cultured for long term. Therefore, we studied better culture conditions for functional extended bile canaliculi formation, aiming the application of hiPSC-hep to evaluation for cholestasis toxicity.

[Method] hiPSC-hep from vendor A was used in this study. hiPSC-hep were sandwich-cultured after long term culture for formation of extended bile canaliculi. Bile canaliculi were observed using fluorogenic substrates of biliary efflux transporters MRP2 or BSEP. In addition, localization of MRP2 and BSEP, effect of biliary efflux transporter inhibitor and expression of major cytochrome P450 (CYPs) were observed.

[Results and Discussion] Extended bile canaliculi were evenly formed on the whole cell culture surface by examining culture condition. The localizations of MRP2 and BSEP in the canalicular membrane were confirmed by immunostaining and the excretion of model substrates to bile canaliculi were inhibited by corresponding inhibitors. These results suggested that functional bile canaliculi were formed. Expressions of major CYPs were same level as or slightly lower than cryopreserved human hepatocyte. From above results, culture protocol that was established in this study is expected to apply to drug induced cholestasis toxicity test.

[1] Takikawa, H., Murata, Y., Horiike, N., Fukui, H., Onji, M., Drug-induced liver injury in Japan: An analysis of 1676 cases between 1997 and 2006, *Hepatol Res.*, 39(5):427-431, 2009.

[2] Navarro, VJ., Senior, JR., Drug-related hepatotoxicity, *N Engl J Med.*, 354(7):731-739, 2006

# Long term culture using hepatocytes from chimeric mice with humanized livers for toxicity tests

**Yukie Kuroda**<sup>1</sup>  
y-kuroda@nihs.go.jp

**Su-Ryang Kim**<sup>1</sup>

**Shinichiro Horiuchi**<sup>1</sup>

**Ryuya Fujii**<sup>1</sup>

**Hiroshi Suemizu**<sup>2</sup>     **Seiichi Ishida**<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Division of Pharmacology, National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki city Kanagawa 210-9501, Japan

<sup>2</sup> Department of Laboratory Animal Research, Central Institute for Experimental Animals, 3-25-12 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki city Kanagawa 210-0821, Japan

<sup>3</sup> SOJO University, Faculty of Biotechnology and Life sciences, 4-22-1 Ikeda, Nishi-ku Kumamoto city Kumamoto 860-0082, Japan

**Keywords:** Chimeric mice, Hepatocyte, Gene expression, Cytochrome P450, Transporter

[Purpose] In the assessment on acute and chronic influence of drug or chemical exposure to human body, *in vitro* test has been required continuous improvement for pharmacokinetic prediction in the body. Chimeric mice with humanized hepatocytes are constructed by transplanting human hepatocytes to severely immunodeficient hepatopathy mice. Hepatocytes isolated from chimeric mice expressed human albumin, human cytochrome P450 and human transporter, and expression levels of P450 subfamily mRNA correlated to those of human hepatocytes [1]. Thus, hepatocytes from chimeric mice with humanized liver are thought to be effective cell resource for metabolic activity evaluation and for toxicity assays.

In this study, we tried to culture hepatocytes from chimeric mice with humanized livers for the longer period to apply them to repetitive toxicity tests in the future.

[Materials and Methods] Hepatocytes from chimeric mice with humanized livers (Hu-Liver cells) prepared at Central Institute for Experimental Animals were cultured with hiPS-HEP LTM Medium (LTMM) (Takara Bio Inc., Shiga, Japan), Hepatocyte maintenance medium (HMM) (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA), or mixed medium of these two on the collagen coated plate or on 3-dimensional cell culture plate Cell-able® (Toyo Gosei Co., Ltd, Tokyo, Japan).

[Results and Discussion] Gene expression level of transporters in Cell-able® or HMM culture conditions were equal to those in the cells right after the preparation from chimeric mice. CYP3A4 activity and drug metabolizing enzyme gene expression level showed higher in LTMM condition than in others. Cell polarity was observed in HMM and LTMM with collagen plate conditions. So, these cell culture conditions using Hu-Liver were able to improve or maintain cell functions. In this presentation, we are planning to report the results of cell culture condition improvement for the toxicity tests.

- [1] S. Uehara, *et al.* Expression and inducibility of cytochrome P450s in human hepatocytes isolated from chimeric mice with humanised livers. *Xenobiotica*, 49.6: 678-687, 2019.

# 10月29日 (木)

CH1 チャンネル 1

## 口頭発表 4

<口頭発表 4> 『構造生命科学』 ..... 17

座長：上村 みどり (帝人ファーマ株式会社)

- 01-05** Sandhya Tiwari (RIKEN Center for Computational Science)  
"Protocol for Assessing the Optimal Pixel Size to Improve the Accuracy of Single-Particle Cryo-Electron Microscopy Maps"
- 01-06** Yohta Fukuda (Graduate School of Pharmaceutical Science, Osaka University)  
"High-resolution neutron crystallography visualizes an OH-bound resting state of a copper-containing nitrite reductase"
- 01-07** Ken Morishima (Institute for Integrated Radiation and Nuclear Science, Kyoto University)  
"Innovative Small-Angle Scattering for Structural Analysis of Biomacromolecule in Solution"

# Protocol for Assessing the Optimal Pixel Size to Improve the Accuracy of Single-Particle Cryo-Electron Microscopy Maps

**Sandhya P Tiwari**<sup>1</sup>  
sandhya.tiwari@riken.jp

**Florence Tama**<sup>1,2,3</sup>  
florence.tama@nagoya-u.jp

**Osamu Miyashita**<sup>1</sup>  
osamu.miyashita@riken.jp

<sup>1</sup> RIKEN Center for Computational Science, 6-7-1, Minatojima-minami-machi, Chuo-ku, Kobe, Hyogo, 650-0047, Japan

<sup>2</sup> Graduate School of Science, Department of Physics, Nagoya University, Nagoya, Aichi 464-8601, Japan

<sup>3</sup> Institute of Transformative Bio- Molecules (WPI-ITbM), Nagoya University, Nagoya, Aichi 464-8601, Japan

**Keywords:** Cryo-EM, Protein structure modeling

With the advances of hardware and software technologies, detailed structural models of biomolecules can now be obtained from cryo-EM experiments. We have been developing algorithms and software to assist such modeling [1]. The three-dimensional volume obtained from the cryo-EM is given as data on a three-dimensional lattice. Here, the parameter that specifies the actual size of each lattice determines the size of the whole molecule and thus affects the structure modeling results. However, it is known that there can be an error of a few % in the estimation of this parameter. Therefore, in order to improve the accuracy of structural modeling, we have developed an algorithm that can estimate an accurate value for this lattice size parameter [2].

In this algorithm, many EM maps with different grid sizes are prepared and a large number of models are created by performing structure refinement against these maps. Then, the correct lattice size is estimated by evaluating the "quality" of each of these structures. Here, evaluation of the "quality" of the obtained structures needs to be performed independent of the fitting procedure. The algorithm was tested using the maps created by simulation for several model systems, and various "quality" evaluation approaches were examined. First, we showed that the general correlation coefficient, which measures the degree of agreement between the structure and the map as corresponding electron densities, is not sufficient to detect correct grid size. It was also found that the Molprobit index, which is commonly used to evaluate X-ray crystal structure models, is insufficient because there is no physicochemical aspect in the evaluation of interatomic interactions. Finally, we found that GOAP, which is an index used for protein structure prediction, is effective in evaluating the local structure and interatomic distance in proteins, which is the "quality" of the structure necessary to identify correct grid size. We applied the developed algorithm to experimental data and demonstrated the usability of the algorithm. The details of computational protocols and tools will be discussed.

[1] Miyashita, O., Kobayashi, C., Mori, T., Sugita, Y., Tama, F., *Flexible fitting to cryo-EM density map using ensemble molecular dynamics simulations*. J Comput Chem. 2017;38:1447-1461

[2] Tiwari, S.P., Chhabra, S., Tama, F., Miyashita, O., *Computational Protocol for Assessing the Optimal Pixel Size to Improve the Accuracy of Single-Particle Cryo-Electron Microscopy Maps*, J Chem Inf Model. 2020;60:2570-2580

# High-resolution neutron crystallography visualizes an OH-bound resting state of a copper-containing nitrite reductase

**Yohta Fukuda<sup>1</sup>**

y\_fukuda@phs.osaka-u.ac.jp

**Yu Hirano<sup>2</sup>**

hirao.yu@qst.go.jp

**Katsuhiro Kusaka<sup>3</sup>**

katsuhiro.kusaka.1129  
@vc.ibaraki.ac.jp

**Tsuyoshi Inoue<sup>1</sup>**

t\_inoue@phs.osaka-u.ac.jp

**Taro Tamada<sup>2</sup>**

tamada.taro@qst.go.jp

<sup>1</sup> Graduate School of Pharmaceutical Science, Osaka University, Suita, Osaka, 565-0871, Japan

<sup>2</sup> Institute for Quantum Life Science, National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology, Tokai, Ibaraki, 319-1106, Japan

<sup>3</sup> Frontier Research Center for Applied Atomic Sciences, Ibaraki University, Tokai, Ibaraki, 319-1106, Japan

**Keywords:** Neutron crystallography, Structural Biology, Quantum chemistry

Copper-containing nitrite reductases (CuNIRs) transform nitrite to gaseous nitric oxide, which is a key process in the global nitrogen cycle. The catalytic mechanism has been intensively studied to ultimately achieve rational control of this important geobiochemical reaction. However, accumulated structural biology data show discrepancies with spectroscopic and computational studies, and hence the reaction mechanism is still controversial. In particular, the details of the proton transfer involved in it are largely unknown. This situation has arisen from that even atomic resolution X-ray crystallography fails to determine positions of hydrogen atoms and protons, which play essential roles at the catalytic site of CuNIRs. We determined the 1.50 Å resolution neutron structure of a CuNIR from *Geobacillus thermodenitrificans* (trimer molecular mass of ~ 106 kDa) in its resting state at low pH [1]. Our neutron structure reveals protonation states of catalytic residues (deprotonated aspartate and protonated histidine), providing insights into the catalytic mechanism. We found that a hydroxide ion, not a water molecule, can exist as a ligand to the catalytic Cu atom in the resting state even at low pH. This OH-bound Cu site is unexpected given previous X-ray structures, but consistent with a reaction intermediate suggested by computational chemistry. Furthermore, the hydrogen-deuterium exchange ratio in our neutron structure suggests that the intramolecular electron transfer pathway has a hydrogen-bond jump, which is proposed by quantum chemistry. Our study can seamlessly link the structural biology to the computational chemistry of CuNIRs, boosting our understanding of the enzymes at the atomic and electronic levels.

[1] Fukuda, Y., Hirano, Y., Kusaka, K., Inoue, T., and Tamada, T., High-resolution neutron crystallography visualizes an OH-bound resting state of a copper-containing nitrite reductase, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 117:4071-4077, 2020.

# Innovative Small-Angle Scattering for Structural Analysis of Biomacromolecule in Solution

**Ken Morishima**<sup>1</sup>  
morishima@rri.kyoto-u.ac.jp

**Tatsuo Nakagawa**<sup>2</sup>  
tatsuo@unisoku.co.jp

**Masahiro Shimizu**<sup>1</sup>  
shimizu.masahiro.3n@kyoto-u.ac.jp

**Nobuhiro Sato**<sup>1</sup>  
sato-n@rri.kyoto-u.ac.jp

**Masaaki Sugiyama**<sup>1</sup>  
sugiyama@rri.kyoto-u.ac.jp

**Rintaro Inoue**<sup>1</sup>  
rintaro@rri.kyoto-u.ac.jp

**Yousuke Miyamoto**<sup>1</sup>  
miyamoto.yousuke.78w@st.kyoto-u.ac.jp

**Aya Okuda**<sup>1</sup>  
okuda.aya.5r@kyoto-u.ac.jp

**Reiko Urade**<sup>1</sup>  
urade.reiko.8w@kyoto-u.ac.jp

<sup>1</sup> Institute for Integrated Radiation and Nuclear Science, Kyoto University, 2-1010 Asashironishi, Kumatori, Sennan, Osaka, 590-0494, Japan.

<sup>2</sup> Unisoku Co. Ltd., 3-4-2 Kasugano, Hirakata, Osaka, 573-0131, Japan.

**Keywords:** Small-Angle X-ray Scattering (SAXS), Laboratory-based Size exclusion chromatography SAXS System (La-SSS), Analytical UltraCentrifugation Small-Angle Scattering (AUC-SAS)

Small-Angle Scattering (SAS) offers overwhelming opportunities for structural analysis on various biomacromolecules in solution close to physiological condition. To reveal structure of a single biomacromolecule in multi-component solution, it is indispensable to selectively acquire scattering profile of the concerned biomacromolecule. In particular, contamination of undesirable aggregates could hinder the scattering profile and then lead to failure of the structural analysis. Therefore, we developed two methods for realizing the selective observation of multi-component systems. In addition, the developed methods are utilized with laboratory-based instruments, meaning that the problem on the limitation of the beam time of the synchrotron-based Small-Angle X-ray Scattering (SAXS) could be also solved.

The first development is Laboratory-based Size exclusion chromatography SAXS System (La-SSS) by utilizing a state-of-the-art laboratory-based SAXS instrument and optimization of various parameters<sup>[1]</sup>. The components with the different sizes in solution are separated with size exclusion chromatography just prior to SAXS measurements and then are directly injected into SAXS instrument. La-SSS makes the selective observation of the concerned component not only in solutions including aggregates but also in general multi-component solutions. The second development is a combination analysis method with Analytical UltraCentrifugation and SAS (AUC-SAS)<sup>[2]</sup>. The scattering profile of the concerned component is extracted from that of multi-component solution by utilizing the weight fraction of each component obtained with AUC.

In the aggregation-removal, La-SSS works even with the sample including large amount of aggregates, while AUC-SAS is applicable only to that with relatively small amount of aggregates (ca. < 15 % of weight fraction). On the other hand, AUC-SAS requires the smaller amount of sample (~ 0.2 mg of biomacromolecule for AUC-SAS, and > 2 mg for La-SSS in a typical case) and enables to observe a weakly-bound complex which dissociates in a SEC-column. Consequently, complementary use of La-SSS and AUC-SAS makes it possible to analyze various multi-component biomacromolecular solutions. In the presentation, we will demonstrate some applications of La-SSS and AUC-SAS to aggregation-prone systems and general multi-component systems such as solutions under the association-dissociation equilibrium.

[1] R. Inoue, T. Nakagawa, K. Morishima, N. Sato, A. Okuda, R. Urade, R. Yogo, S. Yanaka, M. Yagi-Utsumi, K. Kato, K. Omoto, K. Ito, M. Sugiyama, *Scientific Reports*, 9:12610, 2019.

[2] K. Morishima, A. Okuda, R. Inoue, N. Sato, Y. Miyamoto, R. Urade, M. Yagi-Utsumi, K. Kato, R. Hirano, T. Kujirai, H. Kurumizaka, M. Sugiyama, *Communications Biology*, 3:294, 2020.



# 10月29日 (木)

## CH2 チャンネル2

### <シンポジウム>

- SP-06** 理化学研究所..... 21  
『分子動力学計算ソフトウェア GENESIS の創薬に役立つ機能の紹介』

### <企業セッション>

- ES-12** キシダ化学株式会社 ..... 23  
『MCE-18- a novel molecular descriptor to reveal current medicinal chemistry trends in Big Pharma』

## 分子動力学計算ソフトウェア GENESIS の創薬に役立つ機能の紹介 Introduction of GENESIS functions relevant for drug discovery

### 開催趣旨:

新薬の開発コスト高騰と承認率の低下が問題視される中、計算機を使った分子シミュレーションは、医薬品開発を効率化し新規創薬ターゲットの創出を加速する技術として期待される。スーパーコンピュータの利用を念頭に開発された国産分子動力学計算ソフトウェア「GENESIS」(J. Jung et al. Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci., 5, 310-323(2015)、C. Kobayashi et al. J. Comput. Chem., 38, 2193-2206(2017)) は、「京」コンピュータを用いて 1 億原子以上の細胞スケールシミュレーションを実現するとともに、GPU 対応をはじめ、一般的な生体分子シミュレーション及び創薬計算に必要な様々な機能を拡充した汎用性の高いオープンソースプログラムである (<https://www.r-ccs.riken.jp/labs/cbrt/>)。本講演では、創薬計算に関係する機能として、「GENESIS」の自由エネルギー計算法とクライオ電顕フィッティング法を紹介する。

モデレーター: 李 秀榮 Suyong Re

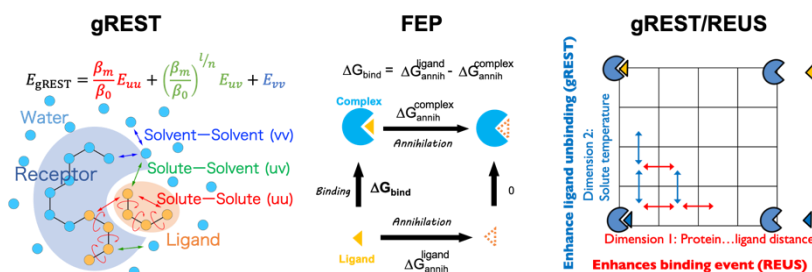
医薬基盤・健康・栄養研究所 NIBIOHN

### 1. タンパク質—リガンド結合の自由エネルギー計算法の開発と応用

尾嶋 拓 Hiraku Oshima

理化学研究所生命機能科学研究センター RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research

タンパク質とリガンドの結合ポーズ・親和性の予測は創薬において中心的な課題であり、近年ではダイナミクスや結合経路の理解も重視されるようになってきた。これらを高精度に予測するにはタンパク質やリガンドの構造柔軟性を考慮する必要があるため、溶媒も含めた全原子の運動を取り込んだ分子動力学(MD)計算が必要とされている。特に MD による自由エネルギー計算は実験値を高精度に再現するだけでなく、結合メカニズムに関する情報も与えてくれる。しかし、自由エネルギー計算には多数の結合および解離イベント等を観測する必要があり、通常の MD 計算では計算時間・統計量が全然足りない。自由エネルギーを正確に求めるのに十分な統計量を得ることが課題となっている。サンプリング効率を向上させるため、我々は拡張アンサンブル法を用いた自由エネルギー計算法を開発してきた。Generalized Replica Exchange with Solute Tempering (gREST) 法では、システムの一部の温度を上げることで、結合・解離頻度を向上させることができ、共結晶構造がない場合でも正確に結合ポーズを予測できる[1, 2]。Free-energy perturbation (FEP) 法では、熱力学サイクルを用いることで、予測したポーズの結合親和性を正確に予測できる[3]。gREST と replica-exchange umbrella sampling (REUS) を組み合わせた gREST/REUS 法では、結合ポーズだけでなく、結合経路に関する情報も得ることができる[4]。本講演では GENESIS に実装された自由エネルギー計算法とその応用について紹介する。また、CHARMM-GUI と GENESIS を用いた結合親和性予測の実演を行う。



[1] M. Kamiya and Y. Sugita, J. Chem. Phys. 149, 072304 (2018)

[2] A. Niitsu, S. Re, H. Oshima, M. Kamiya, Y. Sugita, J. Chem. Inf. Model., 59, 3879-3888 (2019)

[3] H. Oshima, S. Re, Y. Sugita, J. Chem. Inf. Model, in press (2020)

[4] S. Re, H. Oshima, K. Kasahara, M. Kamiya, Y. Sugita, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 116, 18404-18409 (2019)

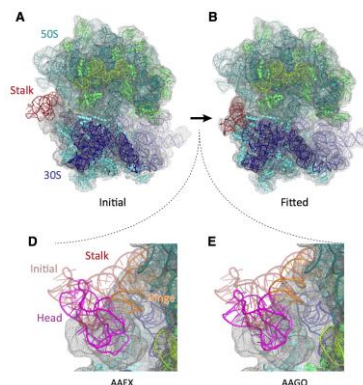
## 2. 高速クライオ電顕フィッティング法の開発と応用

森 貴治 Takaharu Mori

理化学研究所開拓研究本部 RIKEN Center for Pioneering Research

近年、単粒子解析によるタンパク質の立体構造解析が盛んに行われている。単粒子解析では、クライオ電子顕微鏡を用いて溶液中でのタンパク質粒子の2次元像を撮影し、得られた2次元像を分類、重ね合わせをすることにより、近原子解像度の3次元密度マップを得ることができる。対象とする系がタンパク質複合体の場合、3次元マップから原子構造をモデリングするためには、複合体を形成する個々のタンパク質のX線結晶構造やNMR構造を密度マップに合理的にフィッティングさせる必要がある。このとき、フレキシブル・フィッティング法 [1] がよく用いられ、電顕マップにタンパク質の構造がフィットするように原子にバイアスを加えながら分子動力学(MD)計算を行う。

昨年度、我々は GENESIS に新たにクライオ電顕フレキシブル・フィッティングを導入した [2]。独自の高速並列計算アルゴリズムを用いて実装し、リボソームなどの巨大な生体分子系に対する効率の良いモデリングを実現している。全原子モデルだけでなく粗視化モデルやGBSAモデルなどの陰的溶媒モデルを利用したフレキシブル・フィッティングが可能で、特に水分子を露に含めた全原子モデルでは、GPUを用いて計算を加速できる。本セッションでは、GENESISを用いたフレキシブル・フィッティング計算を実演する。



[1] F. Tama, O. Miyashita, and C. L. Brooks, III, *J. Mol. Biol.* 337, 985-999 (2004).

[2] T. Mori, M. Kulik, O. Miyashita, J. Jung, F. Tama, and Y. Sugita, *Structure*, 27, 161-174 (2019).

## キシダ化学株式会社 企業セミナー要旨

**Title:** MCE-18 - a novel molecular descriptor to reveal current medicinal chemistry trends in Big Pharma.

**Author:**

Dr. Bogdan Zagribelny, Senior Medicinal Chemistry at ChemDiv.Inc.

Dr. Yan Ivanenkov, Head of CADD at ChemDiv.Inc.

**Summary:**

The paradigm of “drug-like-ness” dramatically altered the behavior of the medicinal chemistry community for a long time. In recent years, scientists have empirically found a significant increase in key properties of drugs that have moved structures closer to the periphery or the outside of the rule-of-five “cage”. Herein, we show that for the past decade, the number of molecules claimed in patent records by major pharmaceutical companies has dramatically decreased, which may lead to a “chemical singularity”. New compounds containing fragments with increased 3D complexity are generally larger, slightly more lipophilic, and more polar. A core difference between this study and recently published papers is that we consider the nature and quality of sp<sup>3</sup>-rich frameworks rather than sp<sup>3</sup> count. We introduce the original descriptor MCE-18, which stands for medicinal chemistry evolution, 2018, and this measure can effectively score molecules by novelty in terms of their cumulative sp<sup>3</sup> complexity.

ご存知ですか…？

## キシダ化学の創薬支援事業

- ・ キシダオリジナル  
ビルディングブロック(K-BB)
- ・ キシダオリジナルライブラリー(K-LB)
- ・ 合成化学(ライブラリー合成事業)
- ・ 非天然アミノ酸(合成研究・製造販売)

### 創薬支援商品

- ・ 海外サプライヤー代理店事業  
⇒ライブラリー化合物  
⇒ライフサイエンス商材  
⇒海外CROへの委受託業務の仲介

### 商社事業

- ・ 化合物BANKシステム  
(ケミカルバンク、ライブラリーバンク)
- ・ 化合物管理サポート(各種小分け、プレート作成)
- ・ ラボ・サポート  
(お客様研究所内で創薬支援)
- ・ 輸入代行、法規制チェック



### 創薬支援サービス

## ChemDiv 新規トピック・トレンド2020



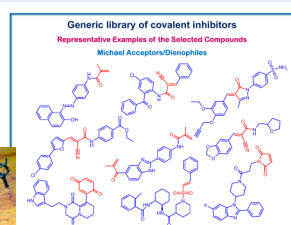
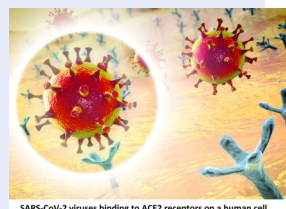
### ・ Focused & Targeted Libraryに新デザイン追加！

#### 2020年度 新デザイン追加！

- \*General Antiviral library \*MCL1 library
- \*Covalent inhibitors library \*Ion Channels library \*HDAC library
- \*PTPN library \*Lipid metabolism library \*F atom library

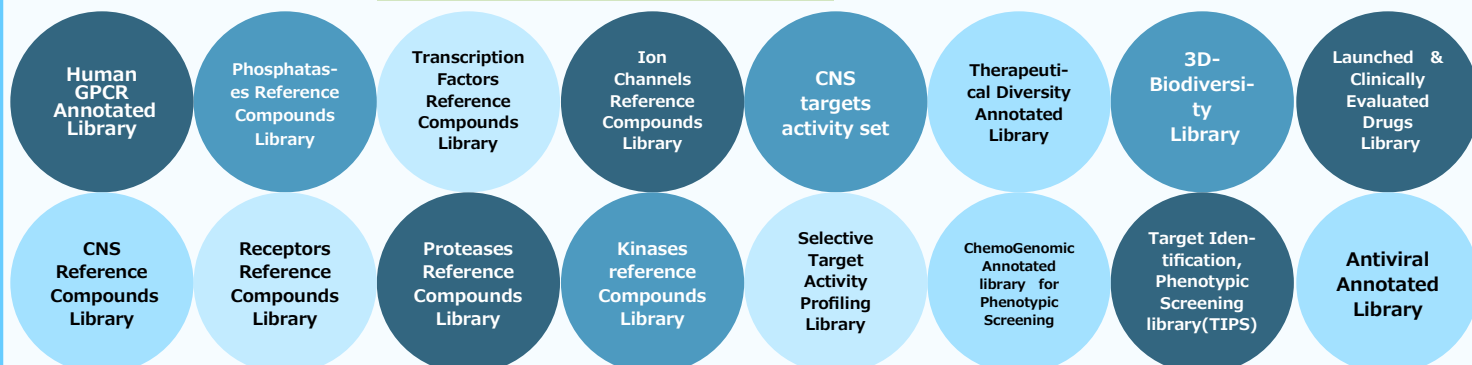
#### ☆コロナウイルス研究関連ライブラリー

- \*PLpro library \*3CLpro library \*ACE2 library
- \*Sting agonist library \*Coronavirus library



### ・ Annotated Libraryが16品目に増加！

生物活性やターゲットに対する**実際の活性値付きライブラリー**です。



**KISHIDA**  
キシダ化学株式会社

(資料請求・お問い合わせ先)

キシダ化学株式会社 ライフサイエンス推進部 探索支援グループ

Tel: 03-5625-5595 Tax: 03-5625-5596、ホームページ: <http://www.kishida.co.jp/>

# 10月29日 (木)

CH2 チャンネル2

## 口頭発表2

<口頭発表2> 『創薬応用（その他）』 ..... 26

座長：本間 光貴（理化学研究所）

- 02-01** Hiroshi Kawai (Socium Inc.)  
"Phenotypic Network Screening: A New High Throughput Screening Platform"
- 02-02** Daiki Erikawa (Tokyo Institute of Technology, School of Computing)  
"Development of Monte Carlo Tree Search Based small organic compound generation system"
- 02-03** Akihiro Masuda (Department of Biological Sciences, Graduate School of Science and Engineering, Chuo University)  
"Development of SSDB software for reproducing the ChEMBL database and its current status"
- 02-04** Tamio Mizukami (Nagahama Institute of Bio-Science and Technology)  
"Development of new AI-based cell visualization technology that can solve problems in drug discovery and regenerative medicine"

## *Phenotypic Network Screening:* A New High Throughput Screening Platform

**Hiroshi Kawai<sup>1</sup>**

hiroshi.kawai@socium.co.jp

**Masashi Kitazawa<sup>1</sup>**

masashi.kitazawa@socium.co.jp

**Takayuki Kiboku<sup>1</sup>**

takafumi.kiboku@socium.co.jp

**Katsuhisa Horimoto<sup>1,2,3</sup>**

katsuhisa.horimoto@socium.co.jp

<sup>1</sup> Socium Inc, AIST Waterfront build. 5F, 2-3-26, Aomi, Koto-ku, Tokyo, 135-0064, Japan

<sup>2</sup> International Medical Center, Saitama Medical University, 1397-1, Yamane, Hidaka-City, Saitama-Pref, 350-1298, Japan

<sup>3</sup> Artificial Intelligence Research Center, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, AIST Waterfront build. 10F, 2-3-26, Aomi, Koto-ku, Tokyo, 135-0064, Japan

**Keywords:** high throughput screening, network analysis

The relation between gene expression and drug efficacy was uncovered by Broad Institute in the connectivity map [1] and the following LINCS [2]. It was embodied that the relation of gene expression between normal and disease was reverse to that before and after drug treatment even for a few kinds of commercial cell lines, by Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) [3] that estimates the distribution bias of a set of genes against whole gene distribution. Due to GSEA methodology, the Broad system needs ca. 1000 genes to estimate its reverse relation. Therefore, it seems difficult to apply the relation to the high throughput screening (HTS) in terms of time and cost.

The basic approaches for recent HTS are divided into two trends: *in silico* screening and phenotype screening. The former can obtain computational solutions for optimized structure fitting between chemical compounds and a target protein, but should define the target protein before screening. The latter can obtain experimental results for drug efficacy, but demands frequently further different experiments to clarify the mechanism of drug efficacy.

Here, we have developed a new HTS platform, titled “*Phenotypic Network Screening*”, to compensate for the pitfalls of the two screening approaches based on the reverse relation between disease and drug. The point is that we can uncover its relation by expression data of only 20 genes, instead of hundreds of genes: we estimate the drug candidates negatively correlated with disease by network analysis [4], followed by exploration of the marker of 20 genes from the gene signature between normal and patient with a target disease by our original method [5]. We have assessed the potential of our screening platform by means of diabetes, and the platform has successfully enabled us to select 4 of 5 drugs for diabetes among 3781 drugs using their expression data in commercial cell lines. This result indicates that our platform is feasible for HTS, concomitantly with the estimation of its mechanisms and of its stratification marker.

[1] Lamb, J., *et al.*, The Connectivity Map: using gene-expression signatures to connect small molecules, genes, and disease. *Science*, 313:1929–1935, 2006.

[2] <http://lincsproject.org/LINCS/>

[3] Subramanian, A., *et al.*, Gene set enrichment analysis: A knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *PNAS*, 102:15545-15550, 2005.

[4] Horimoto, K. Fukui, K. Device, method and program for discovering new drugs. Patent Number 6550571, Registered Jul. 12, 2019 in Japan.

[5] Horimoto, K. Fukui, K. Device, method and program for exploring biomarkers. Patent Number 6270221, Registered Jan. 30, 2018 in Japan and Aug. 9, 2018 in US

# Development of Monte Carlo Tree Search based small organic compound generation system

**Daiki Erikawa**<sup>1</sup>

`erikawa.d.aa@m.titech.ac.jp`

**Nobuaki Yasuo**<sup>2</sup>

`yasuo.n.aa@m.titech.ac.jp`

**Masakazu Sekijima**<sup>1,2</sup>

`sekijima@c.titech.ac.jp`

<sup>1</sup> Tokyo Institute of Technology, School of Computing

<sup>2</sup> Tokyo Tech Academy for Convergence of Materials and Informatics

**Keywords:** Molecular Design, Machine Learning

Development of a new drug takes 13.5 years and costs an average of 2.6 billion dollars. Information technology has been used by many scientists to tackle the problem of the enormous amount of time and money involved in developing new drugs. In the process of new drug development, optimization tasks are important, starting with specific molecules and searching for molecules with desirable properties. In recent years, machine learning-based approaches have received much attention in the field of molecular design, and various methods such as VAE and GAN have been applied to molecular design. In this work, we have developed a method for generating derivatives of arbitrary molecules using MCTS (Monte Carlo tree search) and RNN (recurrent neural networks). A new molecule is generated by replacing a portion of the original SMILES with a partial SMILES generated by MCTS. In order to evaluate the performance of our method, optimizations of the octanol-water partition coefficient (LogP) and drug-likeness (QED) were carried out on molecules obtained from the ZINC database. As a result, well optimized molecules were generated for both QED and LogP as derivatives of specific molecules. Our approach can use any metric that can be calculated from SMILES and can be applied to a variety of fields, not just drug discovery.



## Development of SSDB software for reproducing the ChEMBL database and its current status

**Akihiro Masuda**<sup>1</sup>  
a15.783r@g.chuo-u.ac.jp

**Hideaki Umeyama**<sup>2</sup>  
umeyama@bio.chuo-u.ac.jp

**Mitsuo Iwadate**<sup>1,2</sup>  
iwadate@bio.chuo-u.ac.jp

<sup>1</sup> Department of Biological Sciences, Graduate School of Science and Engineering, Chuo University, 1-13-27, Kasuga, Bunkyo-ku, Tokyo, 112-8551, Japan

<sup>2</sup> Department of Biological Sciences, Faculty of Science and Engineering, Chuo University, 1-13-27, Kasuga, Bunkyo-ku, Tokyo, 112-8551, Japan

**Keywords:** SSDB, Hydrophobic Interaction, Empirical Potential

The software for SSDB was developed considering both database search and physical interaction. The software was developed by combining Python and RDKit library to easily add new features to my previous ChooseLD program. The function of hydrophobic interaction was added. This is a time-consuming process, but an attempt to save time is introduced. Many of the software's internal variables are in the process of being optimized in the ChEMBL database to make it suitable for the purpose of fast, comprehensive drug screening. A vast amount of data optimization is in progress, and we describe the current state of the art.

[1] Landrum G. RDKit <http://www.rdkit.org>

[2] Takaya, D., Takeda-Shitaka, M., Terashi, G., Kanou, K., Iwadate, M., and Umeyama, H., Bioinformatics based Ligand-Docking and in-silico screening, *Chem Pharm Bull(Tokyo)*, 56:742-744, 2008.

[3] Gaulton, A., Hersey, A., Nowotka, M., Bento, AP., Chambers, J., Mendez, D., Mutowo, P., Atkinson, F., Bellis, LJ., Cibrián-Uhalte, E., Davies, M., Dedman, N., Karlsson, A., Magariños, MP., Overington, JP., Papadatos, G., Smit, I., and Leach, AR. The ChEMBL database in 2017. *Nucleic Acids Res.*, 45:D945-D954, 2017.

# Development of new AI-based cell visualization technology that can solve problems in drug discovery and regenerative medicine

**Tamio Mizukami<sup>1, 2</sup>**  
mizukami@nagahama-i-bio.ac.jp

- <sup>1</sup> Nagahama Institute of Bio-Science and Technology, 1266 Tamura, Nagahama, Shiga, 526-0829, Japan
- <sup>2</sup> Frontier Pharma Inc., 1281-8 Tamura, Nagahama, Shiga, 526-0829, Japan

**Keywords:** AI drug discovery, Cell assay, Cell Imaging

Cell assays are widely used for drug discovery screening and activity evaluation, and are core and essential research tools for the drug discovery process. Recently, image analysis of cells using a high-content imaging system based on a fluorescence microscope has become widespread, and by using it, it is possible to observe cell characteristics such as life and death, undifferentiated and differentiated state with high precision and quantitatively. It was therefore, the cell assay using this system has been widely used.

However, in the cell observation method based on the fluorescence microscope, there is an unavoidable problem that the cells are invaded by the fluorescent labeling and the irradiation of the excitation light, and continuous observation of living cells is basically difficult. Further, a complicated experimental process of fluorescent labeling is required, which is a factor of lowering reliability and reproducibility.

Further, in regenerative medicine, at present, analysis such as cell counting is performed by sampling a part of cells in the cell manufacturing process, but sampling of cells at an intermediate stage is complicated and often difficult. Therefore, development of a technique that enables noninvasive and continuous analysis of living cells is expected.

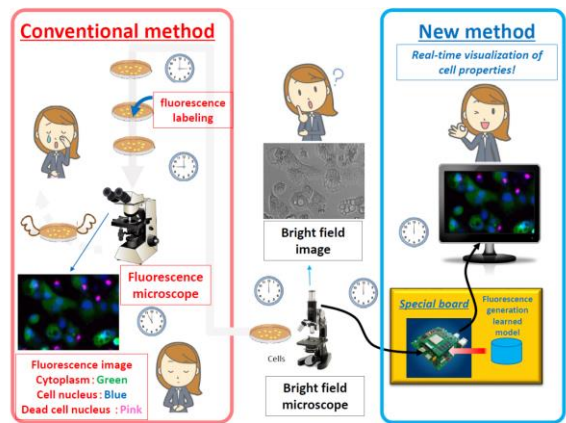
We have developed a new cell visualization technology that can solve the above-mentioned problems in drug discovery and regenerative medicine.

This new technology has the following advantages.

- A high-precision fluorescent image showing the cell properties can be instantaneously generated non-invasively from an image of transmitted light without any experimental work such as fluorescent labeling.
- No cell fixing/staining work is required and therefore no damage to cells.
- Non-invasive, real-time, continuous observation of living cells becomes possible.

In this presentation, I will introduce the outline of this technology and an example of verification of its usefulness.

## "Cell visualization" v.s. conventional method



## Application to live/dead cell discrimination

	HeLa			HepG2		
	DSMO	MG132	10μM	DSMO	MG132	10μM
Input						
	Calcein	Calcein	Calcein	Calcein	Calcein	Calcein
Output						
	Hoechst/PI	Hoechst/PI	Hoechst/PI	Hoechst/PI	Hoechst/PI	Hoechst/PI

# 10月29日 (木)

CH2 チャンネル2

## 口頭発表5

<口頭発表5> 『創薬応用（その他）』 ..... 31

座長：関嶋 政和（東京工業大学）

- 02-05** Taro Kakuzaki (Chugai Pharmaceuticals, Co., Ltd.)  
"Deep generative model for designing antibody from antibody library data"
- 02-06** Eri Wakai (Department of Integrative Pharmacology, Mie University Graduate School of Medicine)  
"Search for preventive drugs against Cisplatin-induced nephrotoxicity using public database and electronic medical records."
- 02-07** Takahiro Niimura (Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences)  
"Search for preventive drugs for drug-induced neuropathy using medical information database"

# Deep generative model for designing antibody from antibody library data

**Taro Kakuzaki<sup>1</sup>**

[kakuzaki.taro99@chugai-pharm.co.jp](mailto:kakuzaki.taro99@chugai-pharm.co.jp)

**Koichiro Saka<sup>1</sup>**

[saka.koichiro55@chugai-pharm.co.jp](mailto:saka.koichiro55@chugai-pharm.co.jp)

**Shoichi Metsugi<sup>1</sup>**

[metsugisui@chugai-pharm.co.jp](mailto:metsugisui@chugai-pharm.co.jp)

**Hiroyuki Tsunoda<sup>1</sup>**

[tsunodahry@chugai-pharm.co.jp](mailto:tsunodahry@chugai-pharm.co.jp)

**Reiji Teramoto<sup>1</sup>**

[teramoto.reiji11@chugai-pharm.co.jp](mailto:teramoto.reiji11@chugai-pharm.co.jp)

<sup>1</sup> Chugai Pharmaceuticals, Co., Ltd.200, Kajiwara, Kamakura, Kanagawa, 247-8530, Japan

**Keywords:** Antibody, Display library, Machine Learning, AI Drug Discovery

Antibodies are currently indispensable tools for therapeutic and biological research. Recently, NGS is frequently used to screen a lot of clones to acquire antibody with strong affinity from an antibody library panning using phage display technique. However, the frequently read antibody sequences do not necessarily have the desirable property due to restriction of sequence diversities of antibody libraries. Therefore, it is difficult to find the antibody sequences with strong affinity only based on sequenced data.

To address this problem, we employ long short term memory network (LSTM) which is one of the popular deep generative model to design sequences with the desirable property. We employ a trained LSTM model to generative virtual sequences and then prioritize generated sequences according to likelihood based on it. We applied our method to in-house antibody library data and confirmed that our generated sequences have higher affinity than frequently read sequences. Moreover, we showed that likelihood of trained LSTM model correlates well with binding affinity. From our results, our LSTM based sequence generation and prioritization procedure is quite useful for acquiring strong binder and expanding library space from antibody library data.

- [1] Mason, D. M. *et al*, Deep learning enables therapeutic antibody optimization in mammalian cells by deciphering high-dimensional protein sequence space. doi:<https://doi.org/10.1101/617860>, 2019.
- [2] Yang, K. K., Wu, Z., Bedbrook, C. N. & Arnold, F. H. Learned protein embeddings for machine learning. *Bioinformatics* **34**, 4138, doi:10.1093/bioinformatics/bty455, 2018.
- [3] Liu, G. *et al*. Antibody Complementarity Determining Region Design Using High-Capacity Machine Learning. *Bioinformatics*, doi:10.1093/bioinformatics/btz895, 2019.
- [4] Gers, F. A., Schmidhuber, J. & Cummins, F. Learning to forget: continual prediction with LSTM. *Neural computation* **12**, 2451-2471, doi:10.1162/089976600300015015, 2000.

## Search for preventive drugs against Cisplatin-induced nephrotoxicity using public database and electronic medical records.

**Eri Wakai<sup>1</sup>, Yuya Suzumura<sup>1</sup>, Yuhei Nishimura<sup>1</sup>**  
318d026@m.mie-u.ac.jp      yuhei@doc.med.mie-u.ac.jp

<sup>1</sup> Department of Integrative Pharmacology, Mie University Graduate School of Medicine, Mie, 2-174, Edobashi, Tsu, Mie, 514-8507, Japan

**Keywords:** Cisplatin, Nephrotoxicity, Palonosetron, Public database, Real world data

Cisplatin (CDDP) is used widely for the treatment of several types of cancer. CDDP-induced nephrotoxicity is serious adverse events, previous treatment such as hydration therapy is insufficient to prevent nephrotoxicity [1]. In the present study, we investigated novel preventive drugs against CDDP-induced nephrotoxicity using public databases and electronic medical records. Using public databases related to gene expression profiling (Gene Expression Omnibus [2] and Connectivity map [3]), we identified palonosetron, a 5HT<sub>3</sub>-receptor antagonist, as the candidacy of effective preventive drugs for CDDP-induced nephrotoxicity. Using the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database, we revealed that the reporting odds ratio of palonosetron for CDDP-induced nephrotoxicity was 0.56 (95% CI: 0.199 – 0.929) whereas no significant signals were not found with other 5HT<sub>3</sub>-receptor antagonists. Moreover, we retrospectively investigated the effects of palonosetron and other 5HT<sub>3</sub>-receptor antagonist palonosetron in 135 patients who received CDDP and fluorouracil therapy at Mie University Hospital. The rate of nephrotoxicity in the palonosetron group (17%, n = 77) was significantly lower than that in the ramosetron group (33%, n = 58). Severe nephrotoxicity greater than Grade 2 (by the Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0) was more observed in the ramosetron groups than the palonosetron groups. These findings suggest that palonosetron can reduce CDDP-induced nephrotoxicity. This study was approved by the Ethics Committee of Mie University Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine.

[1] de Jongh FE., *et al.*, Weekly high-dose cisplatin is feasible treatment option: analysis on prognostic factors for toxicity in 400 patients. *Br J Cancer*, 88:1199-1206, 2003.

[2] Barrett T., *et al.*, NCBI GEO: archive for functional genomics data sets—update. *Nucleic Acids Res.* 41:991-995, 2013.

[3] Montero-melendez T., *et al.*, Connections in pharmacology: innovation serving translational medicine. *Drug Discov Today*, 19:820-823, 2014.

## Search for preventive drugs for drug-induced neuropathy using medical information database

**Takahiro Niimura<sup>1</sup>**

c201756030@tokushima-u.ac.jp

**Yoshito Zamami<sup>1, 2</sup>**

zamami@tokushima-u.ac.jp

**Yutaro Naitoh<sup>1</sup>**

c401831018@tokushima-u.ac.jp

**Takehiro Kawashiri<sup>3</sup>**

tkawa@med.kyushu-u.ac.jp

**Mitsuhiro Goda<sup>2</sup>**

mgoda@tokushima-u.ac.jp

**Kenta Yagi<sup>4</sup>**

yagi.kenta@tokushima-u.ac.jp

**Masayuki Chuma<sup>4</sup>**

chuma.masayuki@tokushima-u.ac.jp

**Yuki Izawa-Ishizawa<sup>5</sup>**

ishizawa.yuki@tokushima-u.ac.jp

**Keisuke Ishizawa<sup>1, 2</sup>**

ishizawa@tokushima-u.ac.jp

<sup>1</sup> Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, 2-50-1 Kuramoto-cho, Tokushima 770-8503, Japan.

<sup>2</sup> Department of Pharmacy, Tokushima University Hospital, 2-50-1 Kuramoto, Tokushima, 770-8503, Japan.

<sup>3</sup> Department of Clinical Pharmacy and Pharmaceutical Care, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan.

<sup>4</sup> Clinical Research Center for Developmental Therapeutics, Tokushima University Hospital, 2-50-1 Kuramoto-cho, Tokushima, 770-8503, Japan.

<sup>5</sup> AWA Support Center, Tokushima University, 3-18-15 Kuramoto-cho, Tokushima, 770-8503, Japan.

**Keywords:** drug repositioning, medical information database, adverse event

Drug repositioning enables identification of novel uses of approved drugs. It is cost effective and has a shorter development period than conventional drug discovery. In recent years, various databases including a medical information database have been utilized for drug development. In this study, we aimed to identify prophylactic drugs for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy (OIPN) to facilitate drug repositioning, utilizing medical information databases.

First, we analyzed the Library of Integrated Network-based Cellular Signatures (LINCS) of the National Institutes of Health (NIH) and extracted 23 therapeutic drug candidates counteracting OIPN-related gene expression changes. We searched for approved drugs that reduce OIPN using the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Analysis using a medical information database revealed that simvastatin, used to treat dyslipidemia, significantly reduced reports of OIPN. Its neuroprotective effect was evaluated by the von Frey test using OIPN model rats. Simvastatin significantly reduced oxaliplatin-induced hyperalgesia. In model rat nerve tissue, the mRNA expression of the antioxidant enzyme Gstm1 increased with statin administration.

We, therefore, conclude that drug repositioning, utilizing a clinical database, would allow drug discovery for various diseases.

# 10月29日（木）

CH3

## チャンネル 3

<スポンサードセッション>

**SS-05** オープンアイ・ジャパン株式会社 ..... 35  
『MD in ORION: A Parallel Universe』

<企業セッション>

**ES-13** アマゾン ウェブ サービス ジャパン株式会社 ..... 37  
『創薬研究におけるクラウド活用の実例 -myPresto × AWS』

## **MD in Orion: A Parallel Universe**

**Christopher Bayly**

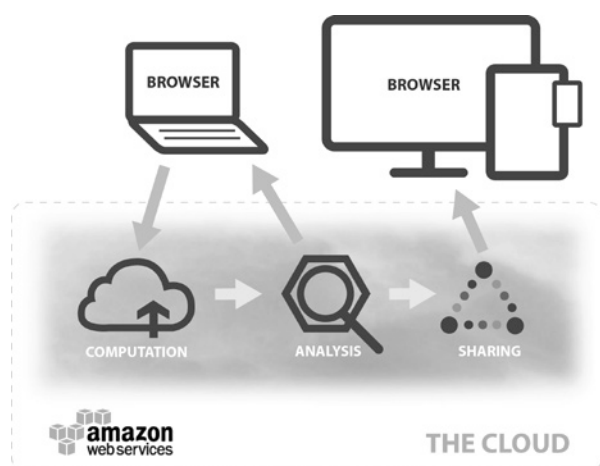
Head of MD solutions, OpenEye Scientific Software Inc.

The new technology of OpenEye's Orion makes it easier for non-experts to leverage the capabilities of the Cloud to do highly parallel computing. This encourages us to re-think our science to come up with more highly parallelized methods and workflows. This presentation will focus on how we do this in two areas relevant for Molecular Dynamics (MD) in ligand design: Relative Binding Free Energy (RBFE) calculations, and a faster cheaper MMPBSA-based method designed to offer a higher throughput approximate score earlier in the pipeline.



## A Cloud Native Platform for Computer-Aided Drug Design

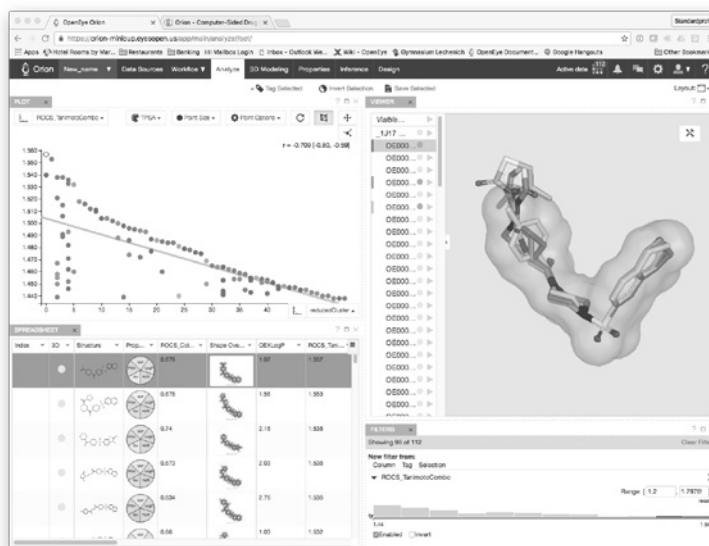
Orion is our reimaging of computational drug discovery and design powered by the cloud. It includes all of OpenEye's software, extensive tools for data visualization and communication, useful data sources and task-oriented workflows, all in a robust, scalable, cloud environment. Orion is a 'cloud native' platform in that all elements of Orion reside on, Amazon Web Services (AWS):



- Easy, scalable, maintenance-free
- Access to hundreds, thousands, or even tens of thousands of CPUs
- Unlimited storage and archiving via reliable networks
- World-class data-security. Access directly through the customer's relationship with AWS, or indirectly through OpenEye

## Features

- Scalable environment via Amazon Web Services (AWS)
- Access to ALL OpenEye computational software and toolkits
- Results sharing via chat and text-like environment with access privileges
- Easily handles large-scale computation including data analysis and file handling
- Seamless access to third party code



[www.eyesopen.com](http://www.eyesopen.com)

## 創薬研究におけるクラウド活用の実際 - myPresto × AWS -

クラウドのスケラビリティを活用することで、必要な時に必要な量の計算リソースを従量課金で利用することが可能となり、創薬研究の様々な場面で活用されています。本セッションでは、クラウド活用の一般論だけではなくより具体的な例として、国産の創薬向けソフトウェア群である myPresto (※1) に着目し、どのようにクラウドを活用できるのかゲストの方の講演も交えて多様な角度から実例を交えてご紹介いたします。myPresto に興味のある方だけでなく「実際のところ」の例として、クラウド活用をご検討されている方はぜひご参加ください。

### Amazon Web Services で始めるクラウド HPC

アマゾン ウェブ サービス ジャパン株式会社

ソリューションアーキテクト 宮本 大輔

クラウドを活用することで、常に大規模な HPC クラスタを保持しなくとも、必要な時だけクラスタ環境を構築できるため、コストパフォーマンス良く大規模なバーチャルスクリーニングやゲノム解析を実施することが可能となります。本講演では AWS とはどういったものなのか、企業や大学・研究機関でどのように使い始められるのか、といった基礎的な部分から、AWS の HPC 関連サービスや国内製薬企業様でのクラウド HPC 活用事例についてご紹介いたします。

### 創薬支援ソフトウェア myPresto での膜系対応などの機能の紹介と開発の背景と今後について

産業技術総合研究所

生命工学領域 細胞分子工学研究部門

動的創薬モダリティ研究グループ

主任研究員 福西 快文

myPresto は薬物インシリコスクリーニング～分子シミュレーション等を行えるフリーソフト（商用・改変・ソフト製品開発含む※2）である。近年は、膜系の自動作成、物性予測等の機能追加、Python ライブラリー化など他の市販ソフト製品との円滑な組み合わせ利用や Platypus-QM や化合物データベース LigandBox の検索システムなど本ソフト以外の保守も行い、バイオ IT の基盤整備に努めている。

### MolDesk および DataCheck サービス：myPresto システムの一例として

株式会社情報数理バイオ・次世代天然物化学技術研究組合

計算科学グループ

グループマネージャ 真下 忠彰

myPresto を計算エンジンとしたシステムには、GUI ソフトウェアである MolDesk（有償）、web サービスとして利用可能な DataCheck サービス（無償）などが例として挙げられる。本講演では、最近 MolDesk に導入された化合物物性予測機能・膜系自動生成機能、DataCheck サービスの既存薬ライブラリに対するスクリーニング計算機能などについて、実例を交えて紹介する。

## AWS と myPresto を用いたインシリコスクリーニング計算の実際

株式会社バイオモデリングリサーチ

代表取締役 中村 寛則

myPresto のプログラムの多くは、ソースコードが公開されており、コンパイルして使用するため、クラウドでも実行可能である。クラウドでは、必要な時に必要なだけ計算機リソースを調達できるため、計算時間や計算コストの面でメリットがある場合は多い。本講演では、myPresto でのスクリーニング計算を、EC2 や S3 等の AWS のサービスを利用して実行する際の手順、時間、計算機コスト等について紹介する。

### myPresto x AWS 開発事例のご紹介

バイヘックス有限責任事業組合

代表組合員 若林 良徳

myPresto は論文も多数発表されているオープンな創薬向けソフトウェア群の総称であり、AWS は多機能、高可用性を実現可能な様々な手段を提供している、世界で最も包括的で広く採用されているクラウドプラットフォームである。クラウド利用において、ライセンスの問題に頭を悩ませることなく計算環境を展開可能であることは、誰しもが望むところであり、本講演では、myPresto x AWS について、技術的な観点から説明を行う。

※1 : myPresto (<https://www.mypresto5.jp/>) は、次世代天然物化学技術研究組合が AMED「次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業 革新的中分子創薬技術の開発 中分子シミュレーション技術の開発」にて開発しています。

※2 : 商用利用の際は次世代天然物化学技術研究組合(<http://www.natprodchem.jp/>)までご一報ください。



AWS ヘルスケア・ライフサイエンスのご紹介ページ：

<https://aws.amazon.com/jp/health/>

お問い合わせ先：<https://aws.amazon.com/jp/contact-us/>



# 10月29日 (木)

CH3 チャンネル 3

## 口頭発表 3

<口頭発表 3> 『分子ロボティクス』 ..... 40

座長：佐藤 佑介 (東北大学)

- 03-01** Nathanael Aubert-Kato (Ochanomizu University)  
"Automated exploration of CRN generating DNA structures"
- 03-02** Shuntaro Sato (School of Life Science and Technology, Tokyo  
Institute of Technology)  
"Optimization of the multi-step DNA computing reaction using  
oxDNA MD simulation"
- 03-03** Ibuki Kawamata (Tohoku University, Ochanomizu University)  
"Analysis of wireframe DNA nanostructure based on coarse-grained  
molecular dynamics simulated on a web server with simple  
interface"
- 03-04** Taisei Mori (Tohoku University)  
"Simulation of Self-replication System with Virtual Spring Model"

# Automated exploration of CRN generating DNA structures

**Nathanael Aubert-Kato**<sup>1</sup>  
 naubertkato@is.ocha.ac.jp

**Alexandre Baccouche**<sup>2</sup>  
 alexandre.baccouche@unitn.it

**Leo Cazenille**<sup>1</sup>  
 cazenille.leo@ocha.ac.jp

<sup>1</sup> Department of Information Sciences, Ochanomizu University, Tokyo, Japan

<sup>2</sup> CIBIO, University of Trento, Trento, Italy

**Keywords:** DNA nanostructures, chemical reaction networks, reaction enumeration, quality diversity

In recent years, a multitude of tools and models have been proposed for the rational design of specific DNA structures [1]. In particular, families of structures ranging from a tetrahedron to large structures (“buckyball”) can be created by chemical reaction networks (CRNs) using only a few different strands [2].

However, predicting what particular set of strands leads to a CRN generating DNA structures exhibiting specific properties (size distribution, stability, and so) is challenging as it is an ill-defined and highly dimensional problem, making exhaustive or random search inadequate. Here, we tackle this problem through an automatic exploration of the range of possible DNA structures across a number of user-defined features of interests.

We use the MAP-Elites algorithm [3] to explore sets of initial strands: for each tested set of strands, we generate a CRN comprised of DNA structures and reaction paths among them with PepperCorn, an enumerator for DNA strand displacement reactions developed by Badelt et al. [4]. Promising results are complemented with NUPACK [5] analyses to identify which structures would be more prevalent for each tested CRN. Our framework can thus automatically provide suggestions for experimental validation.

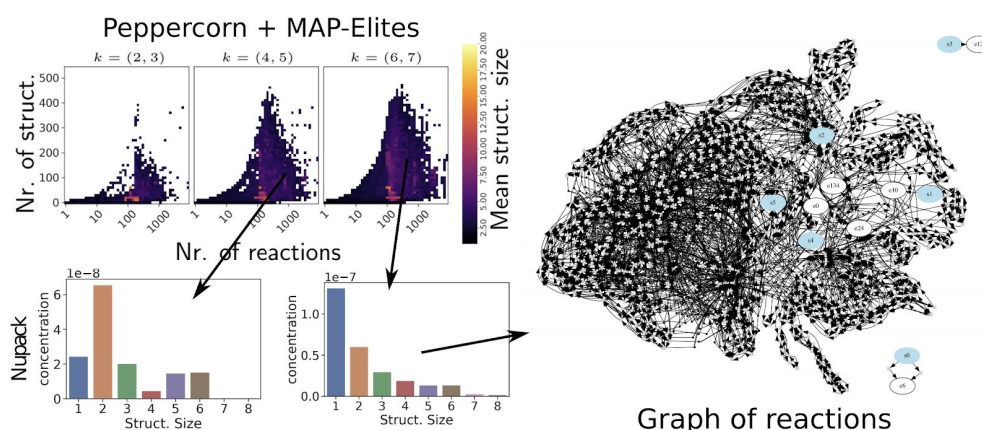


Figure: Workflow for automated discovery. The CRNs generated by sets of initial strands are evaluated automatically. Promising results are then forwarded to Nupack, which is used to annotate those CRNs.

- [1] Seeman, N., Sleiman, H. "DNA nanotechnology." *Nat Rev Mater* 3, 17068 (2018)
- [2] He, Y. et al. "Hierarchical self-assembly of DNA into symmetric supramolecular polyhedra." *Nature* 452 (2008)
- [3] Mouret, JB, et al. "Illuminating search spaces by mapping elites." *arXiv:1504.04909* (2015).
- [4] Badelt, S, et al. "A domain-level DNA strand displacement reaction enumerator allowing arbitrary non-pseudoknotted secondary structures." *Royal Society Interface* 17.167 (2020)
- [5] Zadeh, JN, et al. "NUPACK: Analysis and design of nucleic acid systems." *JCC* 32.1 (2011)

# Optimization of the multi-step DNA computing reaction using oxDNA MD simulation

**Shuntaro Sato**<sup>1</sup>

sato.s.bg@m.titech.ac.jp

**Masayuki Yamamura**<sup>2</sup>

my@c.titech.ac.jp

**Ken Komiya**<sup>2</sup>

komiya@c.titech.ac.jp

<sup>1</sup> School of Life Science and Technology, Tokyo Institute of Technology, J2-51, 4259, Nagatsuta-cho, Midori-ku, Yokohama, 226-8503, Japan

<sup>2</sup> School of Computing, Tokyo Institute of Technology, J2-51, 4259, Nagatsuta-cho, Midori-ku, Yokohama, 226-8503, Japan

**Keywords:** DNA computing, State machine, Molecular Dynamics

Displacement Whiplash PCR (DWPCR) is a unique DNA computing reaction that implements a state machine [1]. In the DWPCR, each single-molecule DNA acts as a state transition machine by repeating hairpin structure formation, DNA polymerase extension, and hairpin structure deformation driven by primer extension under an isothermal condition. Each state transition is triggered upon addition of a 15-base DNA, called an operation signal. When the operation signal DNA binds to the loop region of the hairpin DNA, DNA polymerase extends the operation signal DNA as a primer and tears off the double-stranded stem region. The DWPCR, that can execute multi-step computation, is expected to be applied for medical diagnosis implemented within an aqueous solution. However, only up to two-step state transitions have been reported so far [2].

In this study, we investigated the efficiency of DWPCR for achieving state transition of three-step and more by using oxDNA simulation [3, 4]. oxDNA is a software tool for molecular dynamics (MD) simulation based on a coarse-grained model. At first, we performed MD simulation of an elementary process of the DWPCR and confirmed the DNA hairpin formation. Next, under the same condition, we performed MD simulation of the process in which an operation signal DNA was added to the hairpin DNA. As a result, the operation signal DNA did not bind to the loop region of the hairpin DNA. This result agrees with that in our biochemical experiment. In the presentation, we discuss the solution to the above problem and report the results of optimization of the reaction.

- [1] Rose, J. A., Komiya, K., Yaegashi, S., Hagiya, M., Displacement Whiplash PCR: Optimized Architecture and Experimental Validation, *Lecture Notes in Computer Science*, 4287:393-403, 2006.
- [2] Komiya, K., Yamamura, M., Rose, J. A., Experimental validation and optimization of signal dependent operation in whiplash PCR, *Natural Computing*, 9: 207–218, 2010.
- [3] Ouldrige, T. E., Louis, A. A., Doye, J. P. K., Structural, mechanical, and thermodynamic properties of a coarse-grained DNA model, *J. Chem. Phys.*, 134: 085101, 2011.
- [4] Snodin, B. E. K., Randisi, F., Mosayebi, M., Šulc, P., Schreck, J. S., Romano, F., Ouldrige, T. E., Tsukanov, R., Nir, E., Louis, A. A., Doye, J. P. K., Introducing improved structural properties and salt dependence into a coarse-grained model of DNA, *J. Chem. Phys.*, 142: 234901, 2015.

# Analysis of wireframe DNA nanostructure based on coarse-grained molecular dynamics simulated on a web server with simple interface

**Ibuki Kawamata<sup>1,2</sup>**

kawamata@molbot.mech.tohoku.ac.jp

**Yudai Yamashita<sup>1</sup>**

yamashita@molbot.mech.tohoku.ac.jp

**Kotaro Watanabe<sup>1</sup>**

watanabek@molbot.mech.tohoku.ac.jp

**Sho Aradachi<sup>1</sup>**

aradachi@molbot.mech.tohoku.ac.jp

**Satoshi Murata<sup>1</sup>**

murata@molbot.mech.tohoku.ac.jp

<sup>1</sup> Department of Robotics, School of Engineering, Tohoku University, 6-6-01, AramakiAzaAoba, Aoba, Sendai, Miyagi, 980-0845, Japan

<sup>2</sup> Natural Science Division, Faculty of Core Research, Ochanomizu University, 2-1-1 Ohtsuka, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8610, Japan

**Keywords:** Molecular Robotics, DNA origami, coarse-grained molecular dynamics, web server

DNA origami is one of the most successful methodologies using self-assembly to fabricate an object with a dimension about 100 nm and a resolution with a few nanometer [1,2]. Among various types of DNA nanostructures, wireframe structure is of interest thanks to its shape versatility, rigidity, simplicity, and the space-efficiency [3,4]. To utilize such DNA nanostructure for application, it is important to analyze the stability under thermal fluctuation, the cavity size of wireframe, and the effect of other molecules such as cationic ions [5]. To theoretically analyze those characteristics, varieties of simulation tools have been developed [6], some of which were not user-friendly due to its difficulty to setup.

Here, we developed a web server with a simple interface that can run a simulation and summarize the results of oxDNA [7], which is a software based on coarse-grained molecular dynamics. Fig.1 is a screenshot of typical examples on the web server that offers an easy-to-use experience. We further designed a simple wireframe DNA nanostructure and analyzed the behavior of it using the web server. In the presentation, we will show our new results of the simulation and discuss the potential benefit of our development.

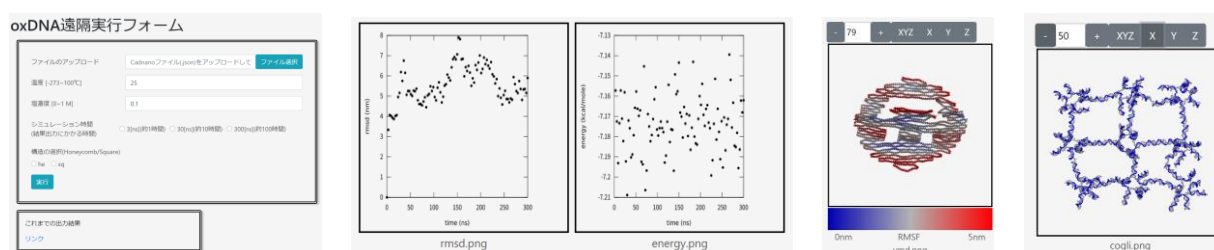


Figure 1. (From left to right) Interface of web server to launch an oxDNA simulation. Graphs of the simulation results. Snapshot of the simulation of smiley face. Snapshot of the simulation of wireframe structure.

[1] Yuki Suzuki, Ibuki Kawamata, Kohei Mizuno, Satoshi Murata, Large Deformation of a DNA - Origami Nanoarm Induced by the Cumulative Actuation of Tension-Adjustable Modules, *Angewandte Chemie International Edition*, **59**, 6230-6234, 2020

[2] Matthew R. Jones, Nadrian C. Seeman, Chad A. Mirkin, Programmable materials and the nature of the DNA bond, *Science*, **20**, 1260901, 2015

[3] Taiki Watanabe, Yusuke Sato, Hayato Otaka, Ibuki Kawamata, Satoshi Murata, Shin Ichiro M. Nomura, DNA origami "quick" refolding inside of a micron-sized compartment, *Molecules*, **25**, 2020

[4] Stephanie S. Simmel, Philipp C. Nickels, Tim Liedl, Wireframe and Tensegrity DNA Nanostructures, *Accounts of Chemical Research*, **6**, 1691-1699, 2014

[5] Anuttara Udomprasert, Thaned Kangsamaksin, DNA origami applications in cancer therapy, *Cancer Science*, **108**, 1535-1543, 2017

[6] Hosna Jabbari, Maral Aminpour, Carlo Montemagno, Computational Approaches to Nucleic Acid Origami, *ACS Combinatorial Science*, **17**, 535-547, 2015

[7] Benedict E. K. Snodin, Flavio Romano, Lorenzo Rovigatti, Thomas E. Ouldrige, Ard A. Louis, Jonathan P. K. Doye, Direct Simulation of the Self-Assembly of a Small DNA Origami, *ACS Nano*, **10**, 1724-1737, 2016

# Simulation of Self-replication System with Virtual Spring Model

**Taisei Mori**<sup>1</sup>

mori@molbot.mech.tohoku.ac.jp

**Ibuki Kawamata**<sup>1,2</sup>

kawamata@molbot.mech.tohoku.ac.jp

**Satoshi Murata**<sup>1</sup>

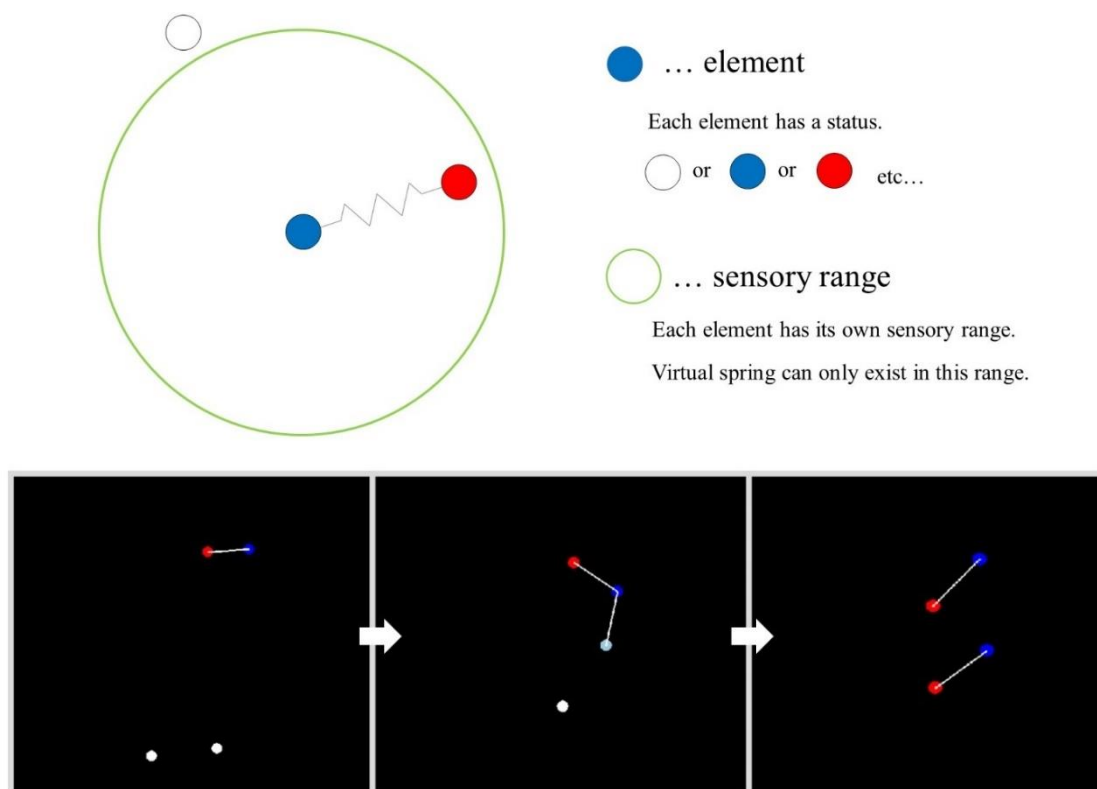
murata@molbot.mech.tohoku.ac.jp

<sup>1</sup> Department of Robotics, School of Engineering, Tohoku University, 6-6-01, AramakiAzaAoba, Aoba, Sendai, Miyagi, 980-0845, Japan

<sup>2</sup> Natural Science Division, Faculty of Core Research, Ochanomizu University, 2-1-1 Ohtsuka, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8610, Japan

Chemical reactions play an important role in self-replication of biological organisms. Its process is complicated to some extent, so a simulation model gives a powerful tool to understand it. As a simple description of a chemical reaction system with various molecules, we consider a spring-mass-damper system<sup>[1]</sup> in which many elements interact with each other. In the past paper<sup>[1]</sup>, an algorithm was proposed where the elements self-assemble into different shapes depending on parameters such as spring constant/natural length and state transition rule set based on the number of neighbors connected to the elements.

Here, we introduce the “state” as a new attribute of the simulation to improve the model’s expressiveness, in order to simulate the process of self-replication. As the simplest example of self-replication, we deal with a string of few interconnected elements, each of which has a different “state”. We examine how physical constants like a spring constant or a state transition rule influence the rate of self-replication.



- [1] Kenichi Fujibayashi, Satoshi Murata, Ken Sugawara, Masayuki Yamamura, Self-Organizing Formation Algorithm for Active Elements, *IEEE* 2002, 416-421
- [2] Kohji Tomita, Haruhisa Kurokawa, Satoshi Murata, Graph automata: natural expression of self-reproduction, *Physica D* 171 (2002), 197–210
- [3] Rebecca Zhuo, Feng Zhou, Xiaojin He, Ruojie Sha, Nadrian C. Seeman, Paul M. Chaikin, Litters of self-replicating origami cross-tiles, *PNAS* 116(2019), 1952-1957



# 10月29日 (木)

CH3 チャンネル 3

## 口頭発表 6

<口頭発表 6> 『分子ロボティクス/計算化学 (分子認識)』 ..... 45

座長：川又 生吹 (東北大学)、福澤 薫 (星薬科大学)、

広川 貴次 (産業技術総合研究所)

**03-05** Nicolas Lobato-Dauzier (Institute of Industrial Science, The University of Tokyo)

"Temperature-based inputs for molecular reservoir computers"

**03-06** Leo Cazenille (Department of Information Sciences, Ochanomizu University, Tokyo, Japan)

"Exploring Self-Assembling Behaviors in a Swarm of Bio-micro-robots using Surrogate-Assisted MAP-Elites"

**03-07** Yuma Handa (School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences)

"Prediction of Binding of Existing Drugs to SARS-CoV-2 Main Protease Using Molecular Dynamics and Fragment Molecular Orbital Calculations"

# Temperature-based inputs for molecular reservoir computers

**Nicolas Lobato-Dauzier**<sup>1,2</sup>  
lobato@iis.u-tokyo.ac.jp

**Leo Cazenille**<sup>3</sup>  
leo.cazenille@gmail.com

**Teruo Fujii**<sup>1,2</sup>  
tfujii@iis.u-tokyo.ac.jp

**Anthony Genot**<sup>1,2</sup>  
genot@iis.u-tokyo.ac.jp

**Nathanael Aubert-Kato**<sup>3</sup>  
naubertkato@is.ocha.ac.jp

<sup>1</sup> Institute of Industrial Science, The University of Tokyo, 4-6-1 Komaba, Meguro-ku, Tokyo, 153-8505, Japan

<sup>2</sup> LIMMS, CNRS-IIS, The University of Tokyo, 4-6-1 Komaba, Meguro-ku, Tokyo, 153-8505 Japan

<sup>3</sup> Department of Information Sciences, Ochanomizu University, 2-1-1 Otsuka, Bunkyo-ku, Tokyo, 112-8610, Japan

**Keywords:** DNA nanotechnology, Reservoir computing, Predator-prey oscillator, in-vitro DNA computing

We design and implement a temperature-based input mechanism for molecular reservoir computing. Reservoir computing uses a complex but fixed network which is treated as black box combined to a final read-out layer which is trained to perform the desired task. This approach of exploiting the complex dynamics of the system rather than overcoming them through rational design allows us to design smaller systems, increasing the practicality of in-vitro experiments. Previously proposed molecular approaches rely on a chemically open system, which prevents several potential applications like implementing a controller for molecular robots [1]. Using temperature allows us to interact with the system while keeping it chemically closed.

The input layer of the network corresponds to the impact temperature has on the dynamics of the system. As reservoir, we use the predator-prey system from [2], a simple, but robust molecular oscillator. We tune experimentally that system to switch between oscillatory and non-oscillatory behavior based on the temperature. The state of the system is monitored in real-time by fluorescence. The read-out layer is implemented by a neural network [3]. The full system is summarized in Fig. 1.

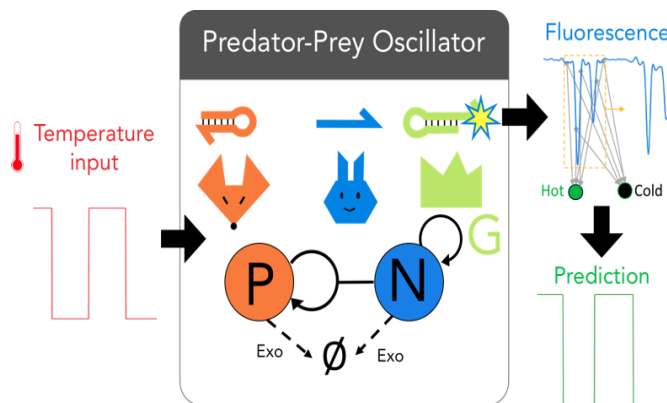


Figure 1:  
*Reservoir computing scheme: temperature is set externally, impacting the behavior of the reservoir made of a predator-prey oscillator. A sliding window of fluorescence, capturing the state of the system, is fed into the output layer of the reservoir.*

We first characterize the behavior of the system, provide a range of working conditions suitable for its role as reservoir and finally show that it can reliably transmit information by training the system to recover its input signal, a standard benchmark for Reservoir Computing. We reach an average of 87% accuracy for a single layer and 91% for two layers, showing the potential of such reservoir [4].

[1] Sato, Y., Hiratsuka, Y., Kawamata, I., Murata, S., & Nomura, S. I. M., Micrometer-sized molecular -robot changes its shape in response to signal molecules. *Sci. Robot*, 2(4), 2017

[2] Fujii, T. and Rondelez, Y. Predator-prey molecular ecosystems. *ACS nano*, 7(1):27–34, 2013

[3] Chollet, F., Keras. <https://keras.io>, 2015

[4] Lobato-Dauzier, N., Cazenille, L., Fujii, T., Genot, A., & Aubert-Kato, N., Temperature-based inputs for molecular reservoir computers. *In Artificial Life Conference Proceedings*, MIT Press, 420-422, 2020

# Exploring Self-Assembling Behaviors in a Swarm of Bio-micro-robots using Surrogate-Assisted MAP-Elites

**Leo Cazenille**<sup>1</sup>      **Nicolas Bredeche**<sup>1</sup>      **Nathanael Aubert-Kato**<sup>2</sup>  
 leo.cazenille@gmail    nicolas.bredeche@sorbonne-universite.fr    aubert.kato.nathanael@ocha.ac.jp

<sup>1</sup> Department of Information Sciences, Ochanomizu University, Tokyo, Japan

<sup>2</sup> ISIR, Sorbonne Université, CNRS, Paris, France

**Keywords:** Bio-micro-robots, swarm robotics, molecular programming, evolutionary robotics, surrogate models, quality-diversity algorithms, MAP-Elites

Swarms of molecular robots are a promising approach to create specific shapes at the microscopic scale through self-assembly [1]. However, controlling their behavior is a challenging problem as it involves complex non-linear dynamics and high experimental variability. Hand-crafting a molecular controller will often be time-consuming and give sub-optimal results. Optimization methods, like the Bioneat [1] algorithm, were previously used to partially overcome these difficulties, but they still had to cope with deceptive search spaces and computationally expensive simulations.

Here, we describe a novel approach to automatically design the chemical reaction network controllers of a large swarm ( $>1000$ ) of micro-robots, by using MAP-Elites [2], an optimization algorithm that searches for both high-performing and diverse solutions, and CMA-ES [3], a state-of-the-art optimization algorithm. We apply them to a molecular robotic framework we recently introduced [1,5] that allows sensing, signaling and self-assembly at the micro-scale and show that MAP-Elites outperforms previous approaches. We propose a surrogate model of micro-robots physics and chemical reaction dynamics to reduce the computational costs of simulations. We show that this methodology is capable of optimizing controllers with similar accuracy as when using a full-fledged realistic model, with half the computational budget.

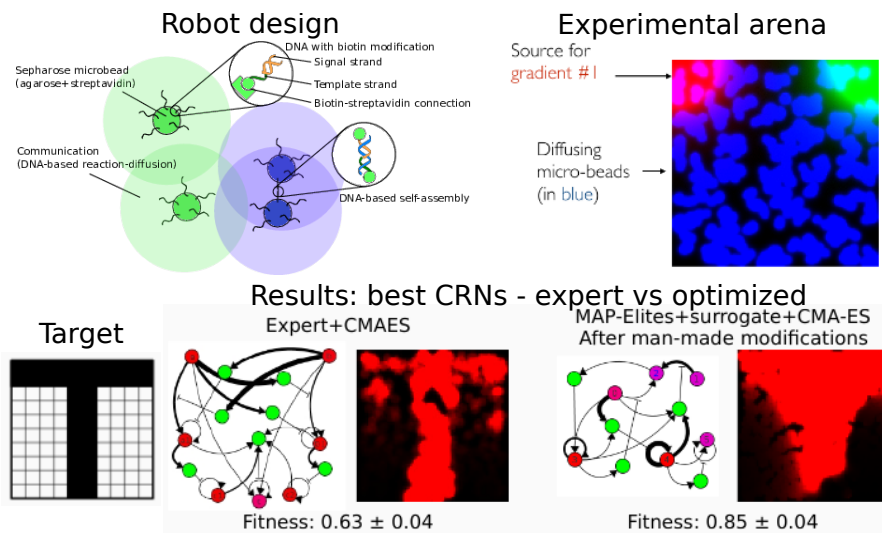


Figure 1: The micro-robots are microscopic agarose beads functionalized with CRNs that serve as robotic controllers [4]. They move through Brownian motion, can interact with their environment and aggregate into self-assembled structures. CRNs are optimized by MAP-Elites so that the swarm self-aggregates into a T-shaped pattern.

- [1] Aubert-Kato, N, et al. "Evolutionary optimization of self-assembly in a swarm of bio-micro-robots." GECCO 2017.
- [2] Mouret, JB, and Clune, J. "Illuminating search spaces by mapping elites." arXiv:1504.04909 (2015).
- [3] Hansen, N. "The CMA evolution strategy: a comparing review." Springer, 2006.
- [4] Gines, G, et al. "Microscopic agents programmed by DNA circuits." Nat. nanotech. (2017).
- [5] Zadorin, AS, et al. "Synth. and materialization of a R-D French flag pattern." Nat. Chem. (2017).

# Prediction of Binding of Existing Drugs to SARS-CoV-2 Main Protease Using Molecular Dynamics and Fragment Molecular Orbital Calculations

**Yuma Handa<sup>1</sup> Yusuke Kawashima<sup>1</sup> Ryo Hatada<sup>2</sup> Koji Okuwaki<sup>2</sup> Kazuki Akisawa<sup>2</sup>  
Yuji Mochizuki<sup>2</sup> Yuto Komeiji<sup>3</sup> Shigenori Tanaka<sup>4</sup> Takayuki Furuishi<sup>1</sup>  
Kaori Fukuzawa<sup>1</sup> Etsuo Yonemochi<sup>1</sup>**

d2002@hoshi.ac.jp y-kawashima@hoshi.ac.jp hatada@rikkyo.ac.jp okuwaki@rikkyo.ac.jp  
17cc044m@rikkyo.ac.jp fullmoon@rikkyo.ac.jp y-komeiji@aist.go.jp tanaka2@kobe-u.ac.jp  
t-furuishi@hoshi.ac.jp k-fukuzawa@hoshi.ac.jp e-yonemochi@hoshi.ac.jp

- <sup>1</sup> School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Hoshi University, 2-4-41 Ebara, Shinagawa-Ku, Tokyo 142-8501, Japan
- <sup>2</sup> Department of Chemistry & Research Center for Smart Molecules, Faculty of Science, Rikkyo University, 3-34-1 Nishi-ikebukuro, Toshima-ku, Tokyo 171-8501, Japan
- <sup>3</sup> Health and Medical Research Institute, AIST, Tsukuba Central 6, Tsukuba, Ibaraki 305-8566, Japan
- <sup>4</sup> Graduate School of System Informatics, Department of Computational Science, Kobe University, 1-1 Rokkodai, Nada-ku, Kobe 657-8501, Japan

**Keywords:** SARS-CoV-2 Main protease, Fragment molecular orbital method, Molecular dynamics

COVID-19 has become a global concern and the development of drugs to treat this disease is being urgently pursued. HIV-1 protease inhibitors such as Nelfinavir and Lopinavir have been proposed as potential inhibitors of the main protease (Mpro), which is a protein produced by the SARS-CoV-2 virus. However, the crystal structures of these inhibitors in complex with Mpro have not yet been determined. In this study, we have combined docking, molecular dynamics (MD) and fragment molecular orbital (FMO) calculations to predict the binding structures and their properties of Mpro to several inhibitors.

First, 30 docking poses were predicted by MOE using AMBER10:EHT force field. Then, FMO-MP2(PR)/6-31G\* calculations using ABINIT-MP [1,2] were performed to narrow down the candidate structures to 4-6. These docking poses were used as the initial structures for 100 ns MD simulations, and 100 structures were extracted for each of the obtained trajectories. For all the extracted structures, FMO calculations were performed and statistical interaction analysis of the results was performed.

The results showed that the rankings using FMO interaction energies for the initial docking structures and those for the post-MD simulated structures were different in order. Therefore, predictions based on MD trajectories rather than docking alone were considered to be important. Furthermore, in the interaction between Mpro and the inhibitor, not only the electrostatic interaction with charged residues, but also dispersion interactions such as CH/ $\pi$  interaction between hydrophobic functional groups were found to be strongly involved in the binding. In addition, Nelfinavir was found to bind more strongly to Mpro than Lopinavir. This was consistent with the results of the EC<sub>50</sub> [3].

[Acknowledgment] The present work was supported by MEXT as a social and scientific priority issue #6 to be tackled by using post-K computer (FS2020), AMED-BINDS (JP20am0101113). MD simulations were performed using TSUBAME 3.0 at the Tokyo Institute of Technology. For FMO calculations, computational resources of RIKEN R-CCS Fugaku (priority trial use against coronavirus) and Oakforest-PACS (hp200146 quota) at JCAHPC were used.

- [1] Tanaka, S., *et al.*, Electron-Correlated Fragment-Molecular-Orbital Calculations for Biomolecular and Nano Systems. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 16 (22): 10310–10344, 2014.
- [2] Hatada, R., *et al.*, Fragment Molecular Orbital Based Interaction Analyses on COVID-19 Main Protease – Inhibitor N3 Complex (PDB ID: 6LU7). *J. Chem. Inf. Model.*, 60 (7): 3593–3602, 2020.
- [3] bioRxiv (2020), <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.026476>

# 10月29日（木）

CH4

チャンネル4

<企業セッション>

**ES-14** 株式会社ジー・サーチ ..... 49

『医薬分野におけるA I /自然言語解析による論文調査の効率化』

## 医療分野における A I /自然言語解析による論文調査の効率化

株式会社 ジー・サーチ

2020 年 10 月 29 日 (木) 11:45 - 13:15 (チャンネル 4)

弊社株式会社ジー・サーチは、ゲノム医療や医薬品の費用対効果（HTA）分野における文献調査を AI 技術の導入により大幅に効率化する「JDream SR（ジェイドリーム エスアール）」の β 版サービス提供を開始いたしました。本セッションでは、「JDream SR」サービスの概要及び技術基盤について紹介させていただきます。

### JDream SR によるゲノム医療向けの文献検索の活用イメージ

北島 正人 （株式会社富士通九州システムズ）

ゲノム医療において、診断、予後予測、治療や研究を行う（例えば、ある遺伝子異常に対する医薬品の効果など）上で、過去の事例やエビデンス情報などについて、論文を調査するケースがある。これらの論文調査を行うにおいて、JDream SR を活用することで、目的の論文を効率よく検索し、エビデンスなどの詳細情報や関連情報などを簡便に確認することができる。本発表では、ユースケースを想定して、JDream SR の活用イメージについて紹介する。

### ゲノム医療の文献・データベース調査を効率化する人工知能技術

森田 一 （株式会社富士通研究所）

個別化医療における治療方針の決定には論文やデータベースから情報の収集・解釈が必要となる。手作業で文献やデータベースを調査する負担は大きく、短い時間で効率的に情報の収集・解釈を行うため、人工知能技術をどう活用するかが課題となっている。ここでは、二つの人工知能技術について紹介する。一つ目は、文献を自動的に解析することで意味的な検索機能を提供し、文献調査を補助する自然言語処理の技術。二つ目は、データベース等に記載がない VUS の解釈を補助するため、臨床的意義を推定し、その根拠を提示する技術である。

### 膨大な医学論文データから AI がエビデンスを抽出—新サービス JDreamSR のご紹介

井上 和仁 （株式会社ジー・サーチ）

国内外の膨大な医学論文を自然言語処理 AI によって解析することで、薬剤、疾患、遺伝子変異、アウトカム指標等の情報を抽出し、ゲノム医療や医薬品の費用対効果（HTA）における論文調査をサポートする新サービス「JDreamSR」をご紹介します。

サービスの詳細につきましては下記サイトをご覧ください。

[https://jdream3.com/lp/jdream\\_sr/](https://jdream3.com/lp/jdream_sr/)

サービスお問い合わせ先

株式会社 ジー・サーチ データベースビジネス部 TEL : 03-3452-1244

〒108-0022 東京都港区海岸 3-9-15 LOOP-X ビル 9F

E-mail : [gsh-jd-help@cs.jp.fujitsu.com](mailto:gsh-jd-help@cs.jp.fujitsu.com)

 **FUJITSU** ジー・サーチ

## オンラインリリースセミナー 医学分野における AI/自然言語解析に対する期待と展望

**講演：ゲノム医療実装を加速するためのビッグデータ・AI 技術の活用**

京都大学大学院 医学研究科

准教授 鎌田 真由美 様

**講演：医療技術評価への AI 適用による業務効率化を目指して**

エーザイ株式会社 メディカル本部 クリニカル企画推進部

アソシエートディレクター 東 美恵 様

**JDream SR サービス紹介 株式会社ジー・サーチ データベースビジネス部**

開催日時 2020 年 11 月 6 日（金） 13:00 - 14:30

11 月 10 日（火） 10:30 - 12:00

参加費無料（オンライン開催）

申し込みURL：<https://jdream3.com/session/online-sr.html>



**1つのシステムで検索から集計/抽出までを可能に。従来の方法に比べ、作業時間を大幅に短縮**

### 従来の方法

数千万～数億件



検索する

検索クエリによる検索

候補論文リスト  
(1000件～10000件)

絞り込む

分類基準による  
アブストラクトスクリーニング

候補論文リスト  
(～500件)

選定する

分類基準による  
本文スクリーニング

分析対象論文  
(～50件)

論文から  
分析したい情報  
を抽出する

### JDream SR

①関係性検索  
調査対象件数削減

②優先表示とハイライト  
スクリーニング時間の削減

③集計表示  
全体傾向の把握

④エビデンス抽出  
結論検討時間の短縮

**【JDream SRを活用した文献調査のイメージ】**

# 10月29日（木）

CH5

チャンネル5

<チュートリアル>

**TS-01** 第22回FMO研究会..... 52  
「FMOデータベースの紹介と解析チュートリアル」



**第22回 FMO 研究会**  
**FMO データベースの紹介と解析チュートリアル**  
**22th FMO seminar**  
**Introduction of FMO database and analysis tutorial**

**開催趣旨:**

FMO 計算結果を収載した FMO データベース(FMODB)は、2019 年 2 月の一般公開以来データ数を増やし、8 月 3 日時点で 2,662 構造を公開している。最近では新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 特集ページを開設するなどの取り組みが広がっている。本セッションでは、FMODB の概要を紹介するとともに、実際に FMODB に登録されているデータを用いて、創薬研究に用いるための解析方法について紹介する。FMODB の詳細を知りたい方、実際に FMO 計算結果を解析してみたい方のご参加をお待ちします。

**モデレーター:** 福澤 薫 Kaori Fukuzawa  
星薬科大学 Hoshi University

渡邊 千鶴 Chiduru Watanabe  
理化学研究所 RIKEN

本間 光貴 Teruki Honma  
理化学研究所 RIKEN

~~~~~

**1. はじめに 10:00-10:05**

福澤 薫 Kaori Fukuzawa  
星薬科大学 Hoshi University

**2. FMODB の開発および相互作用データ解析 10:05-10:35**

高谷 大輔 Daisuke Takaya, 神坂 紀久子 Kikuko Kamisaka  
理化学研究所 RIKEN

量子化学計算の一つである FMO 法により得られる相互作用エネルギー(IFIE/PIEDA)はタンパク質-リガンド間相互作用解析及び創薬研究への応用が期待されている。我々のグループでは FMO 計算データの蓄積を目的とした FMODB を開発し、計算済みの FMO データを簡便なインターフェイスをホームページから提供している (<https://drugdesign.riken.jp/FMODB/>)。FMO 計算実施には入力構造に対する水素原子付加、原子間衝突の修正等の前処理が不可欠であるが、我々のグループで開発した自動化プロトコルによりほとんどのデータは前処理され、ユーザーは計算結果の検索や分析に集中できる。本講演では FMODB の開発や、そのインターフェイスの使い方について紹介し、蓄積されたデータを基にした解析結果等について報告したい。

**3. COVID-19 特集の紹介 10:35-10:40**

本間 光貴 Teruki Honma  
理化学研究所 RIKEN

新型コロナウイルスの治療薬研究への貢献を目指して、星薬科大学、理化学研究所等の研究機関は、PDBj の特集ページに登録されている COVID-19 関連タンパク質の構造の FMO 計算を実施している。計算結果は 4/17 以降、順次 FMODB に登録して公開しており、8/20 現在で 10 種類のタンパク質 206 個の FMO 計算結果が閲覧可能となっている。

#### 4. <チュートリアル>FMODB データを用いた COVID-19 関連タンパク質の相互作用解析 10:40-11:00

川嶋 裕介 Yusuke Kawashima

星薬科大学 Hoshi University

FMODB に収載されている COVID-19 関連タンパク質の登録データを用いた解析を行う。  
Main protease の FMO 計算結果を中心に、共有結合／非共有結合リガンドに対する  
IFIE/PIEDA 解析の流れを解説し、リガンド結合性の評価や重要な相互作用の抽出などにつ  
いての解析を行う。尚、データ解析には Jupyter Notebook, 可視化解析には FMO 専用 GUI  
BioStation Viewer を使用する。

#### 5. <チュートリアル>FMODB データ対象とした相互作用クラスタリング解析 11:00-11:20

関 祐哉 Yuya Seki

株式会社テクノプロ テクノプロ R&D 社 TechnoPro, Inc. TechnoPro R&D, Company

FMODB に公開されているエストロゲン受容体(ER)  $\beta$  複合体の計算結果を例に、FMODB の  
web インターフェイスおよび BioStation Viewer を使用した相互作用解析を行う。VISCANA  
(Visualized Cluster Analysis of Protein-Ligand-Interaction) 機能を用いて受容体アミノ酸  
残基との相互作用エネルギーに基づいたリガンドのクラスター解析を行い、リガンドの受容  
体結合における類似性を検討する。得られた相互作用の特徴に基づいて、分子設計のアイデ  
アを提案する。

#### 6. 質疑応答 11:20-11:30

~~~~~  
※ 事前の準備について

チュートリアルでの説明と並行して実際に操作を体験されたい方は、FMODB、BioStation  
Viewer、Jupyter Notebook の操作をしながらの参加が可能です。操作希望者は FMO 創薬  
コンソーシアムのホームページから公開されている、BioStation Viewer の事前インストー  
ルと Jupyter Notebook を用いるための Google アカウントの準備をお願いします。

BioStation Viewer のダウンロード: <https://fmodd.jp/biostationviewer-dl/>