

10月27日 (水)

Zoom ブレイクアウトルーム

<ランチタイムセミナー>

- LS-02** 富士通株式会社 1
『富士通が提案する創薬DX』
「デジタルラボトリプラットフォームのご紹介」
「創薬研究におけるコラボレーションツールの活用」
「化合物特性予測/モデル構築のご紹介」

<スポンサーセッション>

- SS-21** ダッソー・システムズ株式会社 3
『BIOVIA の最新科学』
高岡 雄司 (ダッソー・システムズ株)
「物理ベースの結合自由エネルギー計算 ~GAC, FEP, MSLD~」
- SS-22** アマゾン ウェブ サービス ジャパン株式会社 5
『構造生物学研究におけるクラウド活用の現在と展望』
宮本 大輔 (アマゾン ウェブ サービス ジャパン株)
「Amazon Web Services で創 (はじ) めるクラウド HPC」
山田 悠介 (高エネルギー加速器研究機構)
「KEK 構造生物学研究センターにおけるクラウド利用」
守屋 俊夫 (高エネルギー加速器研究機構)
「AWS ParallelCluster をハブとした単粒子クライオ電子顕微鏡構造ベースの化合物スクリーニング現場の IoT 化」
- SS-23** 経済産業省研究開発事業 毒性関連ビッグデータを用いた人工知能による次世代型安全性予測手法開発プロジェクト (AI-SHIPS プロジェクト) 7
モデレーター：植沢 芳広 (明治薬科大学)
講師：
船津 公人 (奈良先端科学技術大学院大学)
「プロジェクトリーダー挨拶およびプロジェクト概要と今後」

庄野 文章 (奈良先端科学技術大学院大学)

「AI-SHIPS 開発の背景と今後の展望」

山崎 浩史 (昭和薬科大学)

「AI-SHIPS における一般化学物質の吸収および体内動態予測手法開発」

植沢 芳広 (明治薬科大学)

「AI-SHIPS における一般化学物質の毒性予測モデル構築」

吉成 浩一 (静岡県立大学)、山本 真司 ((株)システム計画研究所)、

近藤 裕治 (富士通 (株))、北島 正人 (富士通 (株))

「AI-SHIPS プロジェクトにおける統合的毒性予測システムの開発」

<フォーカストセッション>

FS-04 先端的計測技術 9

モデレーター：石田 誠一 (国立医薬品食衛生研究所/崇城大学生物生命
学部)、多田 隈 尚史 (上海科技大学 生命学院)、
藤田 聡史 (産業技術総合研究所 生命工学領域 先端フ
ォトニクス・バイオセンシング)

講師：

杉浦 悠毅 (慶應義塾大学医学部)

「生化学研究ツールとしてのイメージング質量分析」

新宅 博文 (理化学研究所開拓研究本部)

「核と細胞質に存在するトランスクリプトノイズの 1 細胞定量」

岩崎 孝之 (東京工業大学)

「ダイヤモンド量子センサによる生体磁気計測」

福田 淳二 (横浜国立大学)

「化学物質の in vitro 細胞アッセイ法の開発」

曽根 秀子 (横浜薬科大学)

「神経マイクロオルガノイドを用いた医薬品及び環境ストレスの毒
性評価法」

谷水 直樹 (東京大学医科学研究所)

「胆汁排泄型肝臓オルガノイドを用いた肝疾患モデルの構築」

FS-05 第 2 回量子構造生命科学研究所シンポジウム、第 25 回 FMO 研究会
『金属タンパク質解析における構造生物学と量子化学計算の融合』 11

モデレーター：上村 みどり (帝人ファーマ(株)/CBI 研究機構)、

福澤 薫 (星薬科大学)

講師：

栗栖 源嗣（大阪大学蛋白質研究所）

「植物型フェレドキシンを中心とした酸化還元ネットワークの精密構造解析」

鷹野 優（広島市立大学）

「計算科学によるヘム蛋白質活性中心の分子構造-電子状態-機能相関解析」

樋口 芳樹（兵庫県立大学）

「[NiFe]ヒドロゲナーゼの分子機能の構造基盤」

重田 育照（筑波大学計算科学研究センター）

「計算化学と実験の協働による金属タンパク質の構造・機能解析」

高妻 孝光（茨城大学）

「タンパク質における弱い相互作用の系統的理解-銅タンパク質をモデルとして-」

渡邊 千鶴（理化学研究所）

「量子化学計算が導く高分解能X線結晶構造データの討究」

FS-06 オミックスの原理研究会.....13

モデレーター：美宅 成樹（名古屋大学名誉教授）、

広川 貴次（筑波大学）、

荻島 創一（東北メディカル・メガバンク機構）

講師：

美宅 成樹（名古屋大学名誉教授）、澤田 隆介（九州工業大学）

「ゲノム配列におけるコード領域の特徴: 生物多様性を生み出す原理」

木寺 詔紀（横浜市立大学）

「大量構造情報に基づく個別タンパク質のダイナミクス研究」

内古閑 伸之（明治大学）

「マイクロサテライトに着目したゲノム解析」

FS-07 創薬における WET 研究者と計算毒性学とのコラボレーション、および

最新の安全性評価研究と Ames/QSAR 国際チャレンジプログラム.....15

モデレーター：湯田 浩太郎（㈱インシリコデータ）、

植沢 芳広（明治薬科大学）

講師：

堀井 郁夫（ファイザー株式会社）

「創薬・医薬品開発研究における安全性評価の意思決定と

Computational Toxicology」

安部 賀央里（名古屋市立大学大学院薬学研究科）

「化学物質の安全性評価における *in silico* 予測モデル」

古濱 彩子（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター）

杉山 圭一（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター）

本間 正充（国立医薬品食品衛生研究所）

「毒性予測活用への取り組み：第2回 Ames/QSAR 国際チャレンジプロジェクト」

LS-02

日時：10月27日（水）12:00-13:00

富士通が提案する創薬 DX

富士通株式会社

開催趣旨

富士通では、オンライン時代の新しい R&D 環境として、デジタルラボラトリプラットフォーム(Digital Laboratory Platform:以下 DLP)を提供しています。DLP は、研究開発の中核としてあらゆるシーンのデータソース・デジタルデバイスの接続を実現するプラットフォームです。データ駆動型の R&D プロセスと AI による知財活用によって各研究プロセスを繋げて加速させ、市場価値の高い製品を狙い打ちで開発、これまでにない研究アイデアの創出を支援します。

本セミナーでは、富士通の提唱する DLP コンセプトのご紹介と、最新のソリューションにより蓄積された研究データを研究者が共有・議論できるコラボレーションツールについてご紹介します。また、R&D 基盤となる電子実験ノートの最新の状況、AI を活用したソリューションについてもご紹介します。

デジタルラボラトリプラットフォームのご紹介

化学・材料・医薬分野の R&D ソリューションに向けたデータ駆動型デジタルラボ（DLP）コンセプトをご紹介します。R&D プロセスを「D(Design)」「B(Build)」「T(Test)」「L(Learn)」のサイクルと考え、DBTL の加速化を支援するソリューションをご紹介します。

創薬研究におけるコラボレーションツールの活用

創薬研究におけるアイデア創出、意思決定に利用可能なコラボレーションツールをご紹介します。コラボレーションツールの利用により、多様なデータを研究者が共有し、議論していくことで DBTL サイクルを加速化し、研究期間の短縮が実現可能となります。

化合物特性予測/モデル構築のご紹介

DBTL サイクルの加速化には、研究早期における化合物の特性予測（薬物動態、毒性）が重要となります。AI 創薬基盤「SCIQUICK」は、機械学習および富士通独自の Deep Learning 技術である DeepTensor[®]を利用した薬物動態、心毒性、肝毒性の予測が可能であり、自社データを利用した独自モデル作成による精度向上も期待できます。

お問い合わせ先

富士通株式会社 ソーシャルデザイン事業本部 デジタルラボ事業部

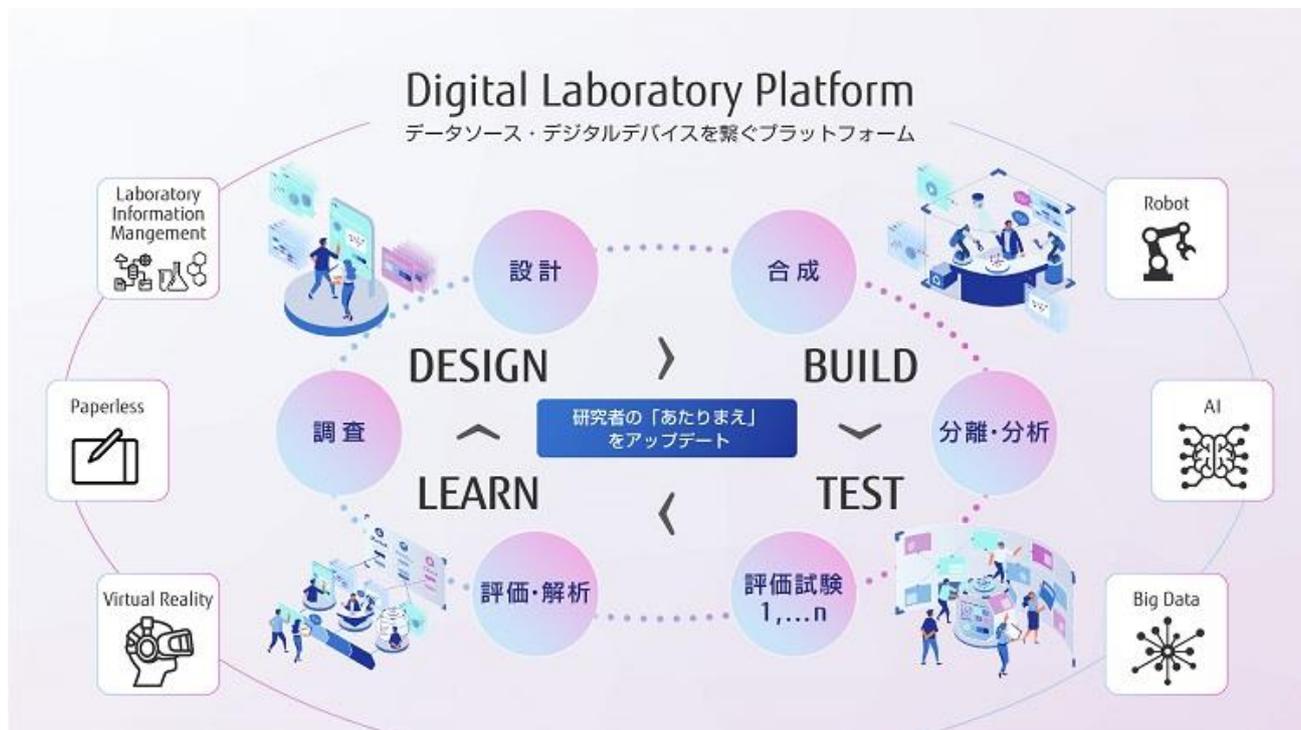
Address : 〒212-0014 神奈川県川崎市幸区大宮町 1 番地 5 JR 川崎タワー24 階

Phone : 0120-933-200(富士通コンタクトライン総合窓口)

E-mail : contact-dlp@cs.jp.fujitsu.com

URL : <https://www.fujitsu.com/jp/dlp/>

富士通が提唱する DLP コンセプト



富士通が提供するソリューション

Design	Build	Test	Learn
Virtual Reality	Robotics Digital Paper	Big Data analysis	AI(ML,DL) Digital Annealer
提供中	提供中	提供中	技術開発中
ハイスループット実験支援 ACD/Katalyst D2D [ACD]			
電子実験ノート E-Notebook [PerkinElmer]			
総合化学構造ツール ChemOffice/ChemDraw [PerkinElmer]			
コラボレーションプラットフォーム Design Hub [ChemAxon]			
クラウド型電子実験ノート Arxspan [Bruker]			
計算化学統合プラットフォーム SCIGRESS[FJ]	化合物情報管理システム Instant JChem [ChemAxon]		
計算化学統合システム MOE[MOLSIS/CCG]	産業用人協働ロボット COBOTTA [DENSO Wave]		
化学特許解析ツール ChemCurator [ChemAxon]	法規制物質チェックシステム CRAIS Checker [Patcore]	分析データ解析・管理支援 ACD/Spectrus [ACD]	
文書中の化学情報抽出 Document to Structure[ChemAxon]	試薬管理システム CRAIS Reagent [Patcore]	不純物統合解析・管理支援 ACD/Luminata [ACD]	
創薬研究Virtual Reality Nanome[Nanome]		物性・ADME・毒性 高精度予測 ACD/Percepta [ACD]	
AI化学文書検索基盤 [FJ]		セルフサービス型BIツール TIBCO Spotfire[PerkinElmer]	
		薬物相互作用予測 DDI Simulator[FJ]	
		薬物動態・毒性予測/モデル構築 SCIQUICK[FJ]	
		DeepTensorによる 化合物特性予測/モデル構築 [FJ]	
		材料成分最適化 F-COMBO [FJ]	
		材料成分最適化 混合物設計ナビ [FJ]	

BIOVIA の最新科学

本セッションでは、BIOVIA Discovery Studio に近年搭載された MSLD を始めとするいくつかの物理ベースの結合自由エネルギー計算手法について、開発担当者から計算事例を含めてご紹介させていただきます。

【企業セッション 概要】

タイトル: 物理ベースの結合自由エネルギー計算 ~GAC, FEP, MSLD~

講演者: ダッソー・システムズ株式会社 高岡雄司 (Yuji Takaoka)

会期: 10月27日(水) 13:00 - 14:30

会場: SS-21

ブース: ES-02 (F-2)

【アジェンダ】

- Discovery Studioについて
- Generate Analog Conformation (GAC) のご紹介
- GAC, FEP, MSLDのご紹介を弊社開発のPrabhu RAMANから
- MSLD計算手順のご紹介

BIOVIA Pipeline Pilot をベースにして構築された **Discovery Studio** は、ライフサイエンスの創薬研究分野に最適な、さまざまな機能を網羅したコラボレーティブなモデリング・シミュレーション・アプリケーションです。**Discovery Studio 2021** は 2021 年にリリースされた一連の **BIOVIA** 製品のひとつで、今回も引き続きバイオセラピューティクスやシミュレーション、低分子研究などの分野における重要な科学的進展が実装されています。

【Discovery Studio 2021 に実装された新しい機能】

MSLD の作業がより快適に

- ・ 1 つのプロトコル (MSLD Bias Optimization and Production) に既存の 3 つのプロトコルを統合し、GPU 対応プラットフォームでシンプルかつ高度な CHARMM シミュレーションを実現
- ・ 1 回のシミュレーションでコンビナトリアル・ライブラリ全体の相対結合自由エネルギーを計算し、競合的結合アッセイを模倣
- ・ 大規模バリデーションにより、初期のリード最適化段階で大規模な同族化合物ライブラリを探索する本研究手法の精度を確認
- ・ 自由エネルギー摂動法 (FEP) よりも効率性が最大 20 倍向上

CHARMM-DOMDEC による FEP 計算に対応

- ・ 新しいプロトコル、CHARMM Relative FEP Calculations により、GPU 対応プラットフォーム (Linux) 上で両システム (リガンド系および複合体) の同時 FEP 計算が可能
- ・ 自由エネルギーを前進 (Forward) と後退 (Reverse) で予測
- ・ 終状態近傍でラムダの幅を狭めるカスタム・スケジュールを作成し、精度を向上させることが可能

原子タイプや力場のパラメータが追加

- ・ CGenFF を利用して低分子の原子タイプを階層的に指定する、精度と一貫性に優れたスキームを利用可能
- ・ 力場の結合パラメータや角度パラメータを拡張・改善し、CGenFF 力場を利用できるケミカルスペースを大幅に拡大

GPU 対応プロトコルにより、計算を高速化

- ・ Dock Proteins (ZDOCK) プロトコル: CPU よりも最大 13 倍高速
- ・ Dynamics (NAMD) and Solvate with Explicit Membrane プロトコル: 1 つの GPU で 8 コア CPU よりも 7 倍から 10 倍高速
- ・ MSLD Bias Optimization and Production プロトコル: グリッド・サーバーと非グリッド・サーバーの両方で動作
- ・ CHARMM Relative FEP Calculations (GPU): 新たに DOMDECGPU による FEP 計算をサポート

【Discovery Studio 2021 で強化された機能】

生物製剤の粘度や凝集の予測に関する機能が強化

- ・ Calculate Protein Formulation Properties プロトコルで Charge Map 表面や Aggregation Scores 表面を自動生成

タンパク質モデリング機能を多方面から強化

- ・ RCSB Structure Search: 従来の検索 API が 2020 年 11 月に廃止されたのを受けて、新しい JSON クエリをサポートするように
- ・ BLAST Search (NCBI Server): パフォーマンスと信頼性が向上
- ・ Analyze Protein-Ligand Complexes: 入力に複数のタンパク質を指定可能に
- ・ Predict Humanizing Mutations: パフォーマンスが向上し、生殖細胞系列ファイルの読み込みが容易に
- ・ Retrieve Antibody Templates from Database: 指定した抗体テンプレートをデータベースから取り込む際に利用できるサンプル・プロトコルが追加

ファーマコフォア・モデリング機能を多方面から強化

- ・ リガンドベースのファーマコフォア・プロトコル、および Edit and Cluster Features ツールパネルで、非結合相互作用ファーマコフォア・フィーチャーがサポート
- ・ PharmaDB scPDB 受容体 - リガンド標的を更新し、非結合相互作用ファーマコフォア・フィーチャーが付加

構造生物学研究におけるクラウド活用の現在と展望

構造生物学領域では、X 線結晶構造解析やクライオ電子顕微鏡単粒子解析などの生体高分子立体構造決定手法ではデータ解析のために、一時的に大量の計算リソースを使用します。クラウドでは必要な時に必要な量の計算リソースを確保できるため、需要に応じた大規模計算環境の構築が可能です。本セッションでは、Amazon Web Services における High Performance Computing 環境の概要に加え、高エネルギー加速器研究機構 山田悠介先生、守屋俊夫先生より、クラウドの、研究への活用状況や今後の発展性についてご紹介いただきます。

Amazon Web Services で創(はじ)めるクラウド HPC

宮本大輔

アマゾン ウェブ サービス ジャパン株式会社 技術統括本部

AWS では、クラウドのスケラビリティを活用することで、必要な時に必要な種類の必要な量の計算リソースを確保することが可能となり、大規模な処理をコスト効率よく実現することが可能です。また、このようなスケラブルな計算環境を構築するため、Slurm などのジョブスケジューラと連動してサーバの起動・停止を行う AWS ParallelCluster といったサービスも提供しています。本発表では、この AWS ParallelCluster を中心に、クラウド上で創薬研究を行うための基礎についてご紹介します。

KEK 構造生物学研究センターにおけるクラウド利用

山田悠介

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

大学共同利用機関法人高エネルギー加速器研究機構にある構造生物学研究センターでは放射光施設フォトンファクトリーにある放射光ビームラインを用いたタンパク質 X 線結晶構造解析や溶液散乱構造解析、そしてクライオ電子顕微鏡を用いた単粒子構造解析に関連する測定と解析技術の開発をするとともに、それらの技術をユーザー利用に供している。

近年の手法の高度化、特に測定の自動化で短時間に大量のデータ取得が可能となったことに伴い、解析により多くの計算リソースが必要となり、その確保が喫緊の課題である。当センターではクラウドの豊富な計算リソースや利便性に着目し、測定データの解析への活用を進めている。本発表では、タンパク質 X 線結晶構造解析における活用例を中心にクラウド利用の取り組みについて紹介する。

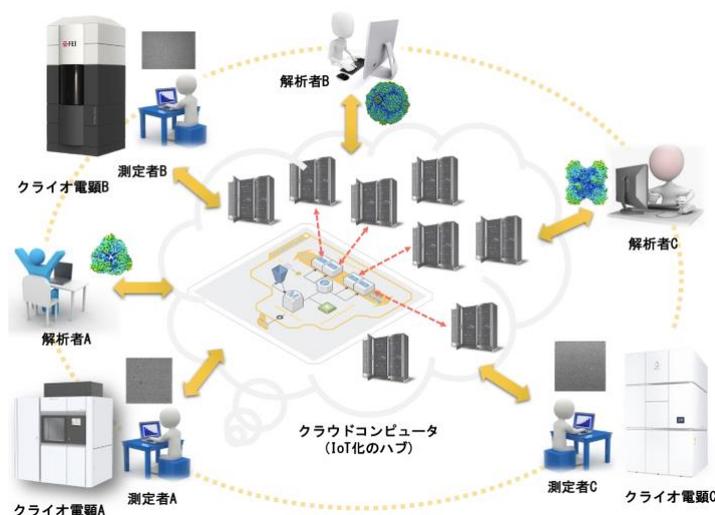
AWS ParallelCluster をハブとした 単粒子クライオ電子顕微鏡構造ベースの化合物スクリーニング現場の IoT 化

守屋俊夫

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

現在、創薬の標的ではあるが結晶化の難しい膜タンパク質や超分子複合体等、X線結晶構造解析法の適用が困難な対象の立体構造を原子分解能で可視化する技術として最も広く利用されているのは単粒子クライオ電子顕微鏡法(以下、クライオ電顕法)である。新型コロナウイルス感染症対策の反省から、構造ベースのドラッグデザインの要となる化合物スクリーニングにクライオ電顕法も実用できるようになることが望まれている。しかし、成熟したX線結晶構造解析法と比較すると、本手法は化合物スクリーニングに必要なスループットが十分でない。よって、その特徴を最大限に活かすためには、化合物とタンパク質が結合した構造を極短時間で決定するためのインフラを早急に確立する必要がある。そこで我々は、クライオ電顕法によるタンパク質構造解析に関わる「もの」、つまり、電子顕微鏡、解析計算ハードウェアとソフトウェア、そして人(測定者、解析者)を繋ぐ解析現場のIoT化に取り組んでいる(図1)。この取り組みでは、無尽蔵の計算資源を提供するクラウドの代表であるAWS ParallelClusterをハブとして利用することで、関連する全ての作業を一元的にモニターすることを目指している。これによって、一つ一つの作業の詳細をデータベース化し、測定者と解析者のノウハウを蓄積し、これらの構造解析経験データを利用する深層学習で構造ベースの化合物スクリーニング工程の完全な自動化を行う計画である。これが実現すれば、測定から高分解能構造の決定をシームレスに繋ぐことが可能になる。これによって、COVID-19等の新興感染症に関連する社会問題を生物学の力で解決するための技術基盤を確立し、生物学と関連産業分野の発展を狙う。本発表では、我々のこれまでの取り組みと今後の展望について紹介したい。

図 1



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/local/health/>

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



経済産業省研究開発事業
毒性関連ビッグデータを用いた人工知能による次世代型安全性予測手法
開発プロジェクト(AI-SHIPS プロジェクト)

“AI-Based Substance Hazard Integrated Prediction System (AI-SHIPS) Project”
(The Ministry of Economy, Trade and Industry, Research and Development)

開催趣旨：

2017年6月からスタートした経済産業省研究開発事業である本プロジェクト（毒性関連ビッグデータを用いた人工知能による次世代型安全性予測手法開発プロジェクト：AI-SHIPS プロジェクト）は、本年度で最終年度を迎える。本セッションでは、上記プロジェクトを構成するモデルおよびユーザーシステムについて、研究開発結果を概説するとともに、システムの今後の展開についても紹介する。

モデレーター： 植沢芳広 Yoshihiro Uesawa
明治薬科大学 Meiji Pharmaceutical University

1. プロジェクトリーダー挨拶およびプロジェクト概要と今後

Overview of AI-SHIPS project and its perspective

船津 公人 Kimito Funatsu

奈良先端科学技術大学院大学 Nara Institute of Science and Technology

これまで一般化学品の毒性予測のための取り組みは国内外で多く実施されてきた。しかしながら、毒性発現メカニズムに注目した毒性予測のためのモデル開発はほとんどといってよいほど行われてこなかった。本 AI-SHIPS プロジェクトはまさに毒性発現メカニズムに基づく一般化学用品毒性予測を目指した世界で初めての大規模なプロジェクトである。したがって、本質的に材料開発および毒性研究に大きく寄与する可能性を秘めている。本公演ではそれを支える基本コンセプト、それを実現する *in vitro* 試験、およびデータモデル化などの研究開発の全体像に言及するとともに、プロジェクト最終年度における現在までの進捗の概要を紹介することで今後の本システムの在り方などを考えたい。

2. AI-SHIPS 開発の背景と今後の展望

Background and future prospects of AI-SHIPS project development

庄野 文章 Fumiaki Shono

奈良先端科学技術大学院大学 Nara Institute of Science and Technology

AI-SHIPS は経済産業省受託事業「省エネ型電子デバイス材料の評価技術の開発事業（機能性材料の社会実装を支える高速・高効率な安全性評価技術の開発－毒性関連ビッグデータを用いた人工知能による次世代型安全性予測手法の開発－）」（以下本プロジェクト）として平成 29 年 6 月に研究開発を開始し本年度が最終年度となる。近年、世界的な計算科学的手法による解析、予測手法技術のめざましい発展と、分子生物学的毒性発現機構の解明と進展およびビッグデータの公開と共有が進められている。一方で、国際的な動物愛護の精神（3R）普及に伴う動物実験の禁止が本格化し、代替化の推進が求められる状況下、本講演では本プロジェクトの開発に至った経緯と戦略を概説するとともに、化学産業の研究開発支援を含めた今後の展望についても触れたい。

3. AI-SHIPS における一般化学物質の吸収および体内動態予測手法開発 Determination and Prediction of Intestinal Permeability and Plasma/hepatic Concentrations of Industrial Chemicals for Estimation of Oral Absorption as a Putative Marker of Hepatotoxicity

山崎 浩史 Hiroshi Yamazaki
昭和薬科大学 Showa Pharmaceutical University

ケミカルスペース上の多様性の観点から一般化学物質を被験物質として選択し、これらの培養腸管細胞の膜透過係数を実測し、各物質の物性値や構造記述子から消化管吸収過程の予測手法を確立した。一方で動物の生体内動態に関する文献情報あるいは実測値を収集し、経口投与後のラット血中濃度推移再現を目的とする消化管（吸収速度）、全身（分布容積）および肝（代謝消失速度）を個別に決定し、重要薬物動態パラメータを検討対象物質の構造データから予測するシステムを確立した。ここでは臓器毒性の指標の一つとなりうる化学物質の経口吸収後の血液あるいは肝中物質濃度推移予測が可能な生理学的薬物動態モデル活用手法を報告する。

4. AI-SHIPS における一般化学物質の毒性予測モデル構築 Construction of Toxicity Prediction Models for Industrial Chemicals Based on Adverse Outcome Pathways

植沢 芳広 Yoshihiro Uesawa
明治薬科大学 Meiji Pharmaceutical University

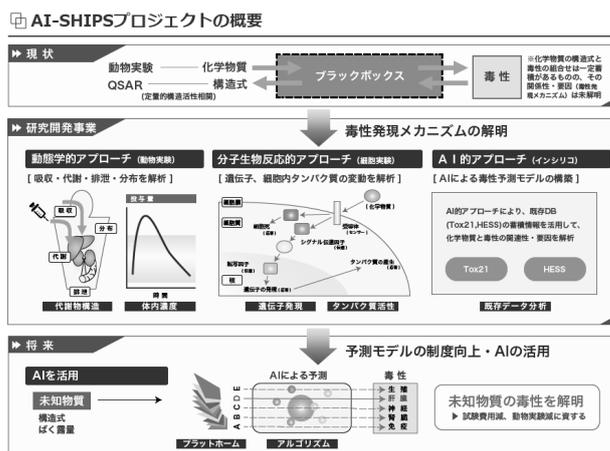
AI-SHIPS プロジェクトでは、一般化学物質の反復投与毒性を対象とした予測に人工知能技術を適用することによって、精度の高い予測モデルの構築を目指してきた。この際、毒性発現メカニズムを明示できる予測モデル構築法を採用した。すなわち、核内受容体、ストレス応答パスウェイ、薬物代謝などの様々な生化学的イベントを介した機械学習モデルを構築し精査することによって、毒性発現においてキーとなる要因の評価を達成した。本講演では、各種肝毒性、腎毒性、および血液毒性に対する予測モデル構築の現状を紹介する。さらに、三次元分子構造画像をディープラーニングに渡す Deep Snap 技術を用いた化学構造の特徴領域の可視化について紹介する。

5. AI-SHIPS プロジェクトにおける統合的毒性予測システムの開発 Development of the integrated toxicity prediction system in the AI-SHIPS project

○吉成浩一¹、山本真司²、近藤裕治³、北島正人³
¹静岡県立大学薬学部、²株式会社システム計画研究所、³富士通株式会社

¹School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, ²Research Institute of Systems Planning, Inc., ³Fujitsu Limited

AI-SHIPS プロジェクトでは、有害性評価支援システム統合プラットフォーム（HESS）や REACH 登録データのラット反復投与毒性試験情報を活用し、ラットの肝、腎、血液毒性予測モデルを構築している。この予測モデルの構築においては、毒性発現機序関連インビトロ試験を実施し、分子記述子に加えてインビトロ試験結果を説明変数とすることで、機序を踏まえた予測結果を提示することを目指している。本プロジェクトではさらに、これらの毒性予測をブラウザベースのアプリケーションで実施可能な「AI-SHIPS 統合的毒性予測システム」の開発を行っている。本システムは、毒性試験結果やモデル情報を搭載する「モデル・データ管理システム」と、毒性予測や類似性検索を実行するための「ユーザーシステム」から構成される。本講演では、「AI-SHIPS 統合的毒性予測システム」開発の現状を紹介する。



先端的計測技術 Advanced Measurement and Analysis

開催趣旨:

近年、抗体医薬品、核酸医薬品などのバイオ医薬品の開発が盛んである。生体高分子をベースにしたこれらの医薬品はより複雑な分子作用機序や分子動態を示すので、開発においては、その計測や評価モデル系構築が鍵となる。本フォーカストセッションでは、気鋭の研究者に御発表いただく。前半は高感度・高精度な生体計測に関して、後半は細胞の操作に関して、広く御討論いただきたい。

前半 3 題は、高感度・高精度な検出について、ご発表いただく。まずは進展著しい質量分析技術に関して、杉浦悠毅先生(慶応大学)から、イメージング質量分析による生理活性因子の組織内局在の可視化技術についてご発表いただく。続いて、新宅博文先生(理研)より、マイクロ流体技術を基にした 1 細胞トランスクリプトームに関してご紹介いただく。そして、岩崎孝之先生(東工大)より、ダイヤモンドを用いた量子計測に関してご発表いただく。

後半の 3 題は、新規の薬物動態・安全性の評価系として生体計測と連携が期待される細胞操作技術について、ご発表いただく。はじめに福田淳二先生(横国大)より、AI を用いた発がん物質に暴露された細胞画像の判定、また、ヒト iPS 細胞のシグナルかく乱を指標に催奇形性物質を検出する技術に関してご発表をいただく。続いて、曾根秀子先生(横浜薬科大)より、神経マイクロオルガノイドを用いた毒性評価法に関して御紹介いただく。そして、谷水直樹先生(東京大学)より、胆汁排泄型肝臓オルガノイドを用いた肝疾患モデルの構築に関して御紹介いただく。

前半でご紹介いただく高感度・高精度な生体計測技術と、後半の細胞操作による臓器チップ構築との連携と、新規の薬物評価系への展開に関して広く御討論いただきたい。

モデレーター: 石田 誠一 Seiichi Ishida

国立医薬品食衛生研究所 National Institute of Health Sciences

/ 崇城大学生物生命学部 Department of Applied Life Science, Sojo University

多田 隈 尚史 Hisashi Tadakuma

上海科技大学 生命学院 SLST, ShanghaiTech University

藤田 聡史 Satoshi Fujita

産業技術総合研究所 生命工学領域 先端フォトニクス・バイオセンシング OIL

Photo BIO-OIL, AIST

1. 生化学研究ツールとしてのイメージング質量分析

Imaging Mass Spectrometry as a Practical Biochemical Research Tool

杉浦 悠毅 Yuki Sugiura

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

40 年以上前、質量分析を用いた生化学実験により、重要な生理活性分子、ステロイドホルモン、モノアミン、プロスタグランジンなどが検出/同定された。今日では、イメージング質量分析によって、これらの生理活性因子の組織内局在を可視化する事ができる。本発表では、最近の高感度化により観察可能になったステロイドホルモン、モノアミンについて、それぞれ腎/副腎と脳における局在可視化例について紹介したい。

2. 核と細胞質に存在するトランスクリプトノイズの 1 細胞定量

Quantification of transcriptional noise around cytoplasmic-nuclear compartments of single cells

新宅 博文 Hirofumi Shintaku

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

真核生物は核でゲノム DNA の遺伝情報を mRNA に転写し、細胞質においてタンパク質に翻訳する。細胞の恒常性維持あるいは運命決定に関して核におけるトランスクリプトの分画がどのような役割を果たすか、またその制御様式はどのようなものか。本講演では、これらの問いに対して 1 細胞解像度かつ遺伝子網羅的な計測情報を与えるマイクロ流体技術を紹介し、これまでに得られた知見を報告する。

3. ダイヤモンド量子センサによる生体磁気計測

Biomagnetic measurements using diamond quantum sensors

岩崎 孝之 Takayuki Iwasaki

東京工業大学 Tokyo Institute of Technology

ダイヤモンド中の窒素-空孔 (NV) センターはダイヤモンド格子中の複合欠陥であり、そのスピン状態を光により読み出すことで高感度な量子センサとして機能する。NV センターは室温・大気中で動作することから生体磁気計測応用に適しており、本講演では我々が構築している高感度計測系および生体磁気計測について紹介する。

4. 化学物質の in vitro 細胞アッセイ法の開発

In vitro cell assay for screening chemical toxicity

福田 淳二 Junji Fukuda

横浜国立大学 Yokohama National University

近年、CAS に新規登録される化学物質数は指数関数的に増加している。一方、それら新規化学物質の発がん性や催奇形性などを十分に調べる方法がなく、新たなスクリーニング法が求められている。本講演では、我々が取り組んでいる発がん物質に暴露された細胞画像を AI 判定する技術やヒト iPS 細胞のシグナルかく乱を指標に催奇形性物質を検出する技術について紹介する。

5. 神経マイクロオルガノイドを用いた医薬品及び環境ストレスラーの毒性評価法

Toxicity evaluation method for pharmaceuticals and environmental stressors using neuronal micro-organoids

曾根 秀子 Hideko Sone

横浜薬科大学 Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Yokohama University of Pharmacy

生体内のアーキテクチャを模倣した 3D 組織モデルを用いて、医薬品や環境有害因子の毒性評価を行うことは依然として大きな課題である。我々は、以前より、多能性幹細胞から神経細胞への分化の過程を模倣した神経マイクロオルガノイドアッセイ法を開発してきた。今回、1) 薬物送達剤ポリアミドアミンデンドリマー、2) 低線量放射線、3) 内分泌かく乱化学物質、についての事例を紹介し、創薬や環境化学物質の毒性評価について議論したい。

6. 胆汁排泄型肝臓オルガノイドを用いた肝疾患モデルの構築

Modeling liver diseases using a hepatobiliary organoid

谷水 直樹 Naoki Tanimizu

東京大学医科学研究所 Institute of Medical Science, the University of Tokyo

生体内の肝臓では、肝細胞の代謝産物を含む胆汁が毛細胆管から胆管を経て十二指腸へと輸送される。我々はマウス成体肝臓から分離した肝前駆細胞と胆管上皮細胞の共培養を行うことで、毛細胆管と胆管を接続することに成功した。この培養系では、肝細胞が取り込んだ胆汁酸やビリルビンが胆管へ輸送される。本発表では、胆汁排泄路を備えた肝臓オルガノイドを用いた肝臓組織形成の基礎的研究や病態モデル構築の可能性を議論したい。

第2回量子構造生命科学研究所シンポジウム、第25回FMO研究会
『金属タンパク質解析における構造生物学と量子化学計算の融合』
Integration of Structural Biology and Quantum Chemistry in Metalloproteins

開催趣旨:

金属タンパク質は薬物のラショナルデザインにおいて、もっとも難しいターゲットのひとつである。その原因は、生体内において金属を含むタンパク質がどのように機能しているかのアミノ酸の電荷状態など詳細な情報を含めた情報が極めて限定されているという点にある。これらの課題解決を進めていくために本セッションではどう方向性を定めていくべきかを、構造生物学の新しい潮流をどのように情報科学と組み合わせ機能を解明し、創薬に役立つ情報を最大限に引き出すことができるのかについて、本ターゲットを対象に最前線でご研究をされている構造生物学と計算化学の専門家が集いディスカッションの場としたい。

モデレーター: 上村 みどり Midori Takimoto-Kamimura
帝人ファーマ(株)/CBI 研究機構 Teijin Institute for Biomedical Research/CBI
Research Institute

福澤 薫 Kaori Fukuzawa
星薬科大学/FMO 研究 Hoshi University/FMO Research Group

13:00-14:30 セッション1(座長:上村 みどり)
はじめに 上村みどり

1. 13:00-13:30

栗栖 源嗣(大阪大学蛋白質研究所) Genji Kurisu (Osaka University)
「植物型フェレドキシンを中心とした酸化還元ネットワークの精密構造解析」

植物型フェレドキシン (Fd) は光合成電子伝達鎖ではたらく電子伝達蛋白質である。弱いが厳密な相互作用で電子伝達複合体を形成し、複数の Fd 依存性酵素へ還元力を供給している。ヘムオキシゲナーゼ (HO) はヘムを分解し光合成色素であるフィコビリンの前駆体を合成する酵素である。HO は多くの生物種に保存されている重要な酵素であるが、高等植物型 HO だけが特徴的なアミノ酸配列を持ち、アミノ酸配列の保存性が著しく低いことが指摘されていた。我々は、Fd と HO の複合体形成に着目し、Fd と HO の精密 X 線構造解析を行うとともに、複合体形成とレドックス代謝のメカニズム解明を目指して他の生物物理学的測定を相補的に活用した構造研究を行なった。

2. 13:30-14:00

鷹野 優(広島市立大学) Yu Takano (Hiroshima City University)
「計算科学によるヘム蛋白質活性中心の分子構造-電子状態-機能相関解析」

ヘム蛋白質はヘムという同じ活性部位をもちながら蛋白質の違いで、物質運搬・生化学反応触媒などの異なる機能をもつ。本発表ではこのヘムの多機能性の起源解明を目指し、ヘムの分子構造-電子状態-機能相関についてこれまで進めてきた研究成果について紹介する。

3. 14:00-14:30

樋口 芳樹(兵庫県立大学) Yoshiki Higuchi (Hyogo Prefecture University)
「[NiFe]ヒドロゲナーゼの分子機能の構造基盤」

ヒドロゲナーゼは、分子状水素の可逆的な酸化還元を触媒する生物酵素である。分子には、2核金属錯体に特異な配位子が結合した Ni-Fe 活性部位、水素の出入りのための疎水性水素チャンネル、電子伝達を担う FeS クラスター、および、水分子を含む水素結合ネットワークによるプロトン経路が精緻に構成されて卓越した触媒能を示す。我々は、超精密高分解能の X 線・中性子結晶解析による構造基盤に理論計算を加え、その触媒反応機構、高効率プロトン/電子伝達、酸素耐性、酵素再活性化の分子機構の解明を目指している。

14:30-15:00 休憩

15:00-16:30 セッション 2(座長:福澤 薫)

4. 15:00-15:30

重田 育照(筑波大学計算科学研究センター) Yasuteru Shigeta (Tsukuba University)

「計算化学と実験の協働による金属タンパク質の構造・機能解析」

生体内において微量金属はタンパク質や核酸と共にさまざまな役割を果たしている。特に電子伝達や酵素反応においては、有機化合物であるタンパク質だけでは無し得ない反応性を有する。本研究では、古典分子動力学計算、および第一原理理論計算を用いて金属タンパク質の機能解析に関する研究例を紹介する。

5. 15:30-16:00

高妻 孝光(茨城大学) Takamitsu Kohzuma (Ibaraki University)

「タンパク質における弱い相互作用の系統的理解ー銅タンパク質をモデルとしてー」

銅タンパク質の弱い相互作用の構造と機能への影響について、各種分光実験、結晶構造解析、反応実験、モデル錯体実験、及び計算機化学的に系統的な検討を行なってきた。ここでは、タンパク質における弱い相互作用についての系統的理解を紹介し、そこから浮かび上がってきたバイオドラッグ開発等へ応用していくための課題等についても紹介する。

6. 16:00-16:30

渡邊 千鶴(理化学研究所) Chizuru Watanabe (RIKEN)

「量子化学計算が導く高分解能X線結晶構造データの討究」

フラグメント分子軌道 (FMO) 法を用いた量子化学計算データを集約し、創薬研究や構造生物学等に広く活用可能な環境構築を目的とした FMO データベース

(<https://drugdesign.riken.jp/FMODB/>) の開発を行っている。現在、高分解能 X 線結晶構造を用いた FMO 計算データの収集を行っており、その取り組みと解析事例を紹介する。

おわりに 福澤 薫

「オミックスの原理」研究会 (2021 年会)
“Omics Principles” Committee (annual meeting 2021)

開催趣旨:

ゲノム解析技術の発展により種毎あるいは個人毎の全ゲノムは確実に得られるようになりました。そのことのインパクトは大きく、個々の遺伝子や変異などについて重要な情報が得られるようになりました。しかし、生物全体がどのように設計されているか? という原理は、依然分からない状態です。さらに広く考えると、生物の分子レベルから個体レベル、さらに生態系まで原理的な問題はまだ十分明らかになっていないと思います。最も基本的なビッグデータである全ゲノムが手に入る現在、私たちは「原理的な問題」が最も喫緊の課題と考えています。今回の FS も、いくつかの課題について議論しますので、色々な分野の方々に参加していただきたいと思います。

モデレーター: 美宅 成樹 Shigeki Mitaku

名古屋大学名誉教授 Nagoya University, emeritus professor

広川 貴次 Takatsugu Hirokawa

筑波大学 University of Tsukuba

荻島 創一 Soichi Ogishima

東北大学東北メディカル・メガバンク機構

Tohoku Medical Megabank Organization, Tohoku University

1. ゲノム配列におけるコード領域の特徴: 生物多様性を生み出す原理

美宅 成樹 Shigeki Mitaku¹、澤田 隆介 Ryusuke Sawada²

¹名古屋大学名誉教授 Nagoya University, emeritus professor

²九州工業大学、大学院情報工学研究院 Kyushu Institute of Technology

前回の研究会では、「生命」という状態を特徴付けるゲノム配列の性質として、コドン毎のヌクレオチド組成に注目して議論しました。その結果、コドンの 1 文字目と 2 文字目の組成の非常に狭い領域 (組成空間におけるハビタブルゾーン) でのみ生物が存在できることを示しました。その事実から、生物の多様性はハビタブルゾーンの微細構造として存在していることが導かれます。今回は、ハビタブルゾーンの微細構造をどう解析すればよいかを議論したいと思います。ここでは生物の分岐が組成空間でのランダムウォークに対応することや、生物の分類における種・属が異なるランダムウォークをしていることなどを議論する。

2. 大量構造情報に基づく個別タンパク質のダイナミクス研究

木寺 詔紀 Akinori Kidera

横浜市立大学 特任教授 Yokohama City University, Project Professor

この研究会の趣旨からはある意味はずれることとなりますが、個別タンパク質についての話をさせていただきます。創薬ターゲットとしてのタンパク質は、様々な薬剤候補との複合体として多数の結晶構造が解かれています。そのような特定のタンパク質の大量の結晶構造を集めた ensemble に観察される構造分布から、そのタンパク質が化合物などの外部からの影響によってどのように動くかという情報が得られます。創薬ターゲットとしての EGFR kinase と SARS-CoV-2 3CL protease の解析から得られた二つのまったく異なったダイナミクスについて説明いたします。

3. マイクロサテライトに着目したゲノム解析

内古閑 伸之 Nobuyuki Uchikoga

明治大学 総合数理学部 特任准教授 Meiji University, School of Interdisciplinary Mathematical Sciences, Specially Appointed Associate Professor

生物ゲノム配列内に存在しているマイクロサテライトに着目することで、生物グループ間の違いを観察することができました。本解析では2塩基長のマイクロサテライトに着目し、Animals、Plants、Protists、Fungi、Bacteria、Archaea、Virusに属する681種の生物について解析しました。マイクロサテライトが連続する繰り返し数の分布を見ると、Bacteria、Archaea、Virusでは繰り返し数はそれほど多くなく指数関数的に減少した一方で、Fungi、Protists、Plantsの順で繰り返し数の多い配列の頻度が高くなり、Animalsでは最も繰り返し数の多い分布が見られました。また、マイクロサテライトを構成する塩基数のゲノム内の割合は、Animals、Plants、Protistsの3グループとBacteria、Archaea、Virusは分布が異なりFungiはそれらの中間であることが見られました。研究会では以上のことからマイクロサテライトと生物ゲノムの進化との関連性に考えていきます。

**創薬における WET 研究者と計算毒性学とのコラボレーション、
および最新の安全性評価研究と Ames/QSAR 国際チャレンジプロジェクト**
Collaboration between WET researchers and computational toxicology in drug discovery, and
the latest safety assessment research and Ames/QSAR international challenge program

開催趣旨:

計算毒性学は WET 研究と連携して効果を発揮できる。現時点では WET 研究者と DRY 研究者の間に存在するギャップに関する考察はあまり行われてこなかった。今回は、WET の研究を最前線で実施し、同時に DRY 関連研究も俯瞰しつつ WET と DRY の役割の方向性に関する討論をいただく。また、計算毒性学の最前線での研究に関する発表もいただける。さらには、ICH M7 での計算毒性学の役割には重要なものがあるが、Ames/QSAR 国際チャレンジプロジェクトに関する報告を聞ける。なお、計算毒性学研究会は本発表に関して日本環境変異原ゲノム学会第 50 回記念大会との協賛のもとで実施している。

モデレーター: 湯田 浩太郎 Kohtaro Yuta
株式会社インシリコデータ In Silico Data, Ltd.
植沢 芳広 Yoshihiro Uesawa
明治薬科大学 Meiji Pharmaceutical University

1. 創薬・医薬品開発研究における安全性評価の意思決定と Computational Toxicology

堀井郁夫 Ikuo Horii
ファイザー株式会社 Pfizer Japan Inc.

創薬・医薬品安全性評価者は、研究開発過程で常に Go, No-Go の意思決定の場に対峙している。多様性のある試験・データを基に安全性評価およびリスク評価・管理をするには、総合的な観点から毒作用特定・曝露状態・作用発現機序の解明が大前提となる。この総合的評価に有用な Computational Toxicology System の導入が望まれるが未だ実践に耐えうる充足されたものはない。将来的展望として Artificial intelligence と Human intelligence の接点からのシステム構築のアプローチが望まれる。

2. 化学物質の安全性評価における *in silico* 予測モデル

安部 賀央里 Kaori Annbe
名古屋市立大学大学院薬学研究科
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

化学物質の安全性評価において、動物福祉や試験の効率化の観点から動物を使用しない代替法の開発は重要な課題である。我々は、計算毒性学に基づいて、毒性関連データと機械学習を活用した *in silico* による安全性予測に取り組んできた。本講演では、化粧品等の皮膚感作性強度を予測する動物実験代替法の開発を中心に紹介する。また併せて、医薬品副作用データベースを利用した重症薬疹の予測モデルについても紹介したい。

3. 毒性予測活用への取り組み: 第 2 回 Ames/QSAR 国際チャレンジプロジェクト

○古濱彩子¹ Ayako Furuhashi、杉山圭一¹ Kei-ichi Sugiyama、
本間正充² Masamitsu Honma

¹ 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 変異遺伝部
Division of Genetics and Mutagenesis, National Institute of Health Sciences

² 国立医薬品食品衛生研究所
National Institute of Health Sciences

協賛: 計算毒性学研究会 “Computational Toxicology” Committee

インシリコ毒性予測手法は化学物質の有害性およびリスク評価の効率化に有用な手段である。定量的構造活性相関 (QSAR) を用いた変異原性 Ames 予測は、医薬品不純物の遺伝毒性評価等で利用されつつある。一方で、更なる利用拡大には QSAR モデルの高度化と高品質な学習データの整備が必要となる。我々はこれらの課題を解決すべく第 2 回 Ames/QSAR 国際チャレンジプロジェクトを実施している。本発表では、プロジェクト概要と今後の課題について述べる。