

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発
Project Focused on Developing Key Technology for Discovering and
Manufacturing Drugs for Next-Generation Treatment and Diagnosis

研究開発課題名：天然化合物及びITを活用した革新的医薬品創出技術
研究開発項目①「ITを活用した革新的医薬品創出基盤技術開発」
Development of core technologies for innovative drug development based upon IT

研究開発担当者 プロジェクトリーダー&国立学校法人東京大学薬学系研究科 教授 嶋田 一夫
所属 役職 氏名：Professor ICHIO SHIMADA Project Leader & Graduate School of Pharmaceutical
Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

実施期間：平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

II. 成果の概要（総括研究報告）

化合物販売業者の電子カタログからスクリーニング用化合物のデータベースの構築を行うとともに、公的データベースを基に化合物の活性と LogS/LogD を自動推定し、作用・副作用予測のための構造活性相関手法を開発した。化合物設計・合成評価用ソフトウェアおよびタンパク質の動的構造変化を考慮した高速・高精度のタンパク質/リガンド複合体モデリング手法を実用化した。MD 計算によりドッキングスコアを統計力学的に算出するアンサンブルスクリーニング手法を開発する一方、リガンド・タンパク質複合体の自由エネルギー地形からリガンドの結合・解離に対する適切なパスを選択し、そのパスに沿った TI 法によって高精度の結合自由エネルギーを算出する手法を開発・応用した。開発した種々の薬物スクリーニング手法のパイプラインの設計・開発を行い、GUI のプロトタイプの開発を行った。

開発した手法によって、ターゲットとなる転写因子およびキナーゼ・タンパク質に対する候補化合物の探索を行い、活性化化合物を見出した。

昨年度に開発した抑制コヒーレンス遷移 (FCT) 解析法を、創薬ターゲットを多く含むタンパク質キナーゼの1種である Mitogen-activated protein kinases (MAPK) と低親和性リガンドの相互作用に応用した。その結果、FCT 法により、結合状態で運動性と充足度が他の部位よりも低い個所を特定し、当該部位に改変を加えることで、MAPK に対し、より親和性が強い構造最適化リガンドを得ることに成功した。さら

に得られた構造最適化リガンドと MAPK との相互作用様式を等温滴定型熱量計(ITC)で検証した結果、結合における特異的結合の寄与を示すエンタルピー項が増大し、リガンド結合の特異性が向上したことが示唆された。

新 myPresto により GPCR のリガンド候補化合物を設計して、実際に合成した上で、候補化合物の一つが部分アゴニストとして機能することを GDP-GTP 交換アッセイにより明らかにした。さらに、本候補化合物存在下において、GPCR が活性型と不活性型の割合が同程度の構造平衡状態にあることを NMR 解析により示した。したがって、一連の新 myPresto の手法が、実際の新規化合物の設計に有用であることが実証された。

脊椎動物由来のギャップ結合チャネル、コネキシン 26 は、12 量体でギャップ結合 (6 量体でヘミチャネル) を形成し、無脊椎動物由来のギャップ結合チャネル、イネキシン 6 は、16 量体でギャップ結合 (8 量体でヘミチャネル) を形成することを電子線結晶学を用いて解明したが、結晶学的解析では 10 Å 程度の低い分解能での解析しかできなかった。それゆえ、当初の計画にはなかったが、単粒子解析法の急激な発展を受けて、ギャップ結合チャネル、イネキシンの構造を、単粒子解析法を用いて解析することに挑戦した。その結果、単粒子解析法により、イネキシンの構造を 3.3 Å 分解能で解析することにより、このチャネルの詳細な構造解析に成功した (**Nature Commun**, **7**, 13681 (2016))。この高分解能の構造解析で、N 末端側にプラグを形成すると思われる短いヘリックスが観察され、そこから、TM1 のヘリックスにつながるループが、コネキシンの X 線結晶学の構造解析ではぼやけて観えなかった細胞質側のドメインと相互作用していることが解明された。この結果は、ゲーティングの制御に関わる可能性がある細胞質側のドメインの構造解析が出来たこと、および、結晶学では高い分解能の解析が出来なかった複雑な分子の構造が結晶化を経ないで短期間に構造解析されたことなどを示しており、極めて重要な成果である。

電位感受性ナトリウムイオンチャネルを阻害することにより局所麻酔作用を有する化合物の、原核生物由来のナトリウムイオンチャネルとの相互作用要素について、電気生理学的手法を用いた解析によって研究した結果、局所麻酔薬との相互作用に重要なイオンチャネル内のアミノ酸残基が明らかになった (**FEBS J.**, **283**, 2881-2895 (2016))。

血圧の制御などに関わる G タンパク質共役型受容体であるエンドセリン受容体の構造解析を目指して、300 アミノ酸残基におよぶこの受容体のアミノ酸のアラニンへの変異をシステムチックに導入して、熱安定化の効果が得られる 11 カ所の変異を同定した。それらの内の 5 つのアミノ酸残基の変異は、相加的に熱安定化することを見出した。さらに、この変異体が、G タンパク質をワイルドタイプの受容体とほとんど同じ様に活性化することを確認した (**JMB**, **428**, 2265-2274 (2016))。この 5 カ所の熱安定化変異を行った受容体と、そのアゴニストである ET-1 との複合体の構造を解析した。さらに、リガンドが結合していないこの受容体の構造を解析し、受容体の細胞外側の構造変化を明らかにし、36 残基もの受容体のアミノ酸がアゴニストとの結合に関わってアゴニストが受容体から乖離しない強い相互作用を形成している相互作用を明らかにした。また、この解析から、アゴニストである、ET-1 の受容体への結合構造は、アゴニスト単独で解析された構造とは全く異なることが明らかになり、アゴニストの設計には、複合体を形成している状態のアゴニストの構造が必要であることを明らかにした (**Nature**, **537**, 363-368 (2016))。

本プロジェクトで実施してきた創薬基盤技術開発に基づいて、製薬企業の要請に応じた創薬標的分子の構造解析サービスを提供するベンチャー企業、株式会社 CeSPIA が創設された。

The database of chemical compounds has been developed for docking screening procedures based on the electronic catalogues of the industries, and new methods have been developed to estimate the values of activities and LogS/LogD of chemical compounds from public databases. Several software programs have been created for designing and synthesizing new chemical compounds and for modeling the complex structures of pairs of ligand-protein by considering their dynamic natures. We have developed a new ensemble docking procedure and a new algorithm to compute an accurate binding free energy by the thermodynamic integration along an appropriate binding/unbinding path that is found from the free-energy landscape. Based on the above methods and software, a pipeline program has been designed and developed with a GUI system.

By using the above new software and system, putative hit compounds have been found for several target proteins: a transcription factor and a kinase.

In the fiscal year of 2016, we applied the forbidden coherence transfer (FCT) method that we developed in the previous year to an interaction between a weak-affinity ligand and a mitogen-activated protein kinases (MAPK), as kinases represent major drug targets. Utilizing the information obtained from the FCT method, we identified and modified the ligand site that showed higher mobility and lower surface complementarity in the MAPK bound state. The optimized ligand showed improved affinity. In addition, the isothermal titration calorimetry (ITC) experiment indicates that the optimized ligand bind to MAPK in more enthalpic manner suggesting an improvement in binding specificity.

We designed candidate ligands for a GPCR using the new myPresto method, and synthesized the candidate ligands. Our GDP-GTP exchange assay revealed that one of the ligands is a weak partial agonist of the GPCR, and our NMR analyses revealed that, in the state bound to this ligand, the population of the active conformation of the GPCR is in good agreement with the efficacy of the ligand. These data demonstrate that the new myPresto method, including the NMR analyses of the functional dynamics of GPCRs, are useful for the development of novel GPCR ligands.

We could not improve resolution of a gap junction channel structure better than 10Å by electron crystallography of two-dimensional crystals, although, based on crystallographic method, we revealed that innexin molecules of invertebrate form a gap junction channel by 16 subunits (hemi-channel by 8 subunits) which is different from connexin channel formation by 12 subunits (hemi-channel by 6 ones). By single particle method, structure of the gap junction channel of innexin was, however, analyzed at 3.3 Å resolution (**Nature Commun**, **7**, 13681 (2016)). Single particle analysis enabled us to observe detailed structure of innexin channel including short helix (possibly forming plug helix) at N-terminal side as well as cytoplasmic domain, which was not observed by crystallographic analyses and might be importantly related with gating mechanisms of the gap junction channel in general.

By electrophysiological experiments, we confirmed that two important residues in the prokaryotic voltage-gated Na⁺ channels for binding of Local Anesthetics including quaternary ammoniums (**FEBS J.**, **283**, 2881-2895 (2016)).

For structural studies of a GPCR; the endothelin type B receptor (ET_BR) which is involved in several important physiological functions, such as, maintenance of vascular tone, humoral

homeostasis, neural crest cell development and neurotransmission, we identified thermostabilizing mutations on 11 residues of ET_BR. The combination of the five residues among these 11 mutations gave 17°C higher T_m value than that of wild type. This mutant was confirmed to exhibit an affinity for the endogenous agonist endothelin-1 and activate G_q similar to the wild type (**JMB**, **428**, 2265-2274 (2016)). Utilizing this thermostable mutant, we analyzed structures of ET_BR in complex with ET-1 as well as in the ligand-free form. We observed the agonist-induced conformational changes and identified 36 residues in the receptor which bind ET-1 in a virtually irreversible manner. The ET-1 structure binding in the receptor was completely different from any structures of ET-1 alone without binding in the receptor (**Nature**, **537**, 363-368 (2016)). The results strongly suggest importance of structure analysis of a ligand binding in the receptor.

Based on advanced techniques of structure analysis developed in this project, a business venture, CeSPIA inc., was founded for structure determination service of drug target proteins and accommodates requests from pharmaceutical companies.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内 0 件、国際誌 27 件)

①分担研究開発課題名：革新的 *in silico* シミュレーション/スクリーニングソフトウェアの開発

1. Kota Kasahara, Neetha Mohan, Ikuo Fukuda, Haruki Nakamura, mDCC_tools: Characterizing Multi-modal Atomic Motions in Molecular Dynamics Trajectories. *Bioinformatics* 32, 2531-2533 (2016).
2. Narutoshi Kamiya, Tadaaki Mashimo, Yu Takano, Takahide Kon, Genji Kurisu, Haruki Nakamura, Elastic properties of dynein motor domain obtained from all-atom molecular dynamics simulations. *Protein Engineering, Design and Selection* 29, 317-325 (2016).
3. Kota Kasahara, Benson Ma, Kota Goto, Bhaskar Dasgupta, Junichi Higo, Ikuo Fukuda, Tadaaki Mashimo, Yutaka Akiyama, Haruki Nakamura. myPresto/omegagene: a GPU-accelerated molecular dynamics simulator tailored for enhanced conformational sampling methods with a non-Ewald electrostatic scheme. *Biophysics and Physicobiology*, 13, 209-216 (2016).
4. Shinji Iida, Tadaaki Mashimo, Takashi Kurosawa, Hironobu Hojo, Hiroya Muta, Yuji Goto, Yoshifumi Fukunishi, Haruki Nakamura, Junichi Higo. Variation of free - energy landscape of the p53 C - terminal domain induced by acetylation: Enhanced conformational sampling. *Journal of Computational Chemistry*, 37, 2687-2700 (2016).
5. Bhaskar Dasgupta, Higo Junichi, Haruki Nakamura. Faster Binding Free-Energy Landscape Calculation by Virtual-State Coupled Adaptive Umbrella Sampling. *Biophysical Journal*, 110, 55a (2016).
6. Bhaskar Dasgupta. Virtual system Coupled Adaptive Umbrella Sampling: An efficient method to compute potential of mean force along a reaction-coordinate (特集 HPCI を利用した研究成果). *Cybermedia HPC journal*, 6, 7-11 (2016).

7. Bhaskar Dasgupta, Haruki Nakamura, Junichi Higo. Flexible binding simulation by a novel and improved version of virtual-system coupled adaptive umbrella sampling. *Chemical Physics Letters*, 662, 327–332 (2016).
8. Masahiko Okuda, Junichi Higo, Tadashi Komatsu, Tsuyoshi Konuma, Kenji Sugase, Yoshifumi Nishimura. Dynamics of the Extended String-Like Interaction of TFIIE with the p62 Subunit of TFIIF. *Biophysical J.*, 111, 950–962 (2016).
9. Yoshifumi Fukunishi, Tadaaki Mashimo, Kiyotaka Misoo, Yoshinori Wakabayashi, Toshiaki Miyaki, Seiji Ohta, Mayu Nakamura, Kazuyoshi Ikeda. Miscellaneous topics in computer-aided drug design: Synthetic accessibility and GPU computing, and other topics. *Current pharmaceutical design*, 22, 3555–3568 (2016).
10. Ikuo Fukuda, Coupled Nosé-Hoover Lattice: A set of the Nosé-Hoover equations with different temperatures. *Physics Letters A* 380, 2465–2474 (2016).
11. Yoshifumi Fukunishi, Satoshi Yamasaki, Isao Yasumatsu, Koh Takeuchi, Takashi Kurosawa, Haruki Nakamura. Quantitative Structure - activity Relationship (QSAR) Models for Docking Score Correction. *Molecular Informatics*, 36, 1600013 (2017).
12. Junichi Higo, Kota Kasahara, Bhaskar Dasgupta, Haruki Nakamura. Enhancement of canonical sampling by virtual-state transitions. *The Journal of Chemical Physics*, 146, 044104 (2017).
13. Kota Kasahara, Masaaki Shiina, Ikuo Fukuda, Kazuhiro Ogata, Haruki Nakamura, Molecular mechanisms of cooperative binding of transcription factors Runx1-CBF β -Ets1 on the TCR α gene enhancer. *PloS One* 12, e0172654 (2017).
14. Ikuo Fukuda, Kei Moritsugu, Coupled Nosé-Hoover Equations of Motions without Time Scaling. *Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical*, 50, 015002 (2017).

②分担研究開発課題名：核磁気共鳴法（NMR）によるタンパク質の生理的条件下における動的立体構造取得技術の開発

15. Conductance of P2X4 receptor is determined by conformational equilibrium in the transmembrane region
Yuichi Minato, Shiho Suzuki, Tomoaki Hara, Yutaka Kofuku, Go Kasuya, Yuichiro Fujiwara, Shunsuke Igarashi, Ei-ichiro Suzuki, Osamu Nureki, Motoyuki Hattori, Takumi Ueda, and Ichio Shimada
Proc. Natl. Acad. Sci. USA., (2016) 113, 4741–6.
16. Utilization of paramagnetic relaxation enhancements for structural analysis of actin-binding proteins in complex with actin.
Shuxian Huang, Ryo Umemoto, Yuki Tamura, Yutaka Kofuku, Taro Q.P. Uyeda, Noritaka Nishida, and Ichio Shimada
Sci Rep. (2016) 6, 33690, doi: 10.1038/srep33690.
17. Improvement of ligand affinity and thermodynamic properties by NMR based evaluation of local dynamics and surface complementarity in the receptor bound state,
Yumiko Mizukoshi, Koh Takeuchi, Misa Arutaki, Yuji Tokunaga, Takeshi Takizawa, Hiroyuki Hanzawa, and Ichio Shimada

Angew. Chem. Int. Ed. (2016) doi: 10.1002/anie.201607474.

18. Disulfide mapping the voltage-sensing mechanism of a voltage-dependent potassium channel
Tomohiro Nozaki, Shin-ichiro Ozawa, Hitomi Harada, Tomomi Kimura, Masanori Osawa, and Ichio Shimada
Sci Rep. (2016) 6:37303. doi: 10.1038/srep37303.
19. Dynamic regulation of GDP binding to G proteins revealed by magnetic field-dependent NMR relaxation analyses
Yuki Toyama, Hanaho Kano¹, Yoko Mase, Mariko Yokogawa¹, Masanori Osawa¹, and Ichio Shimada
Nat. Commun. (2017) doi: 10.1038/ncomms14523
20. Dynamic transcriptional regulation by a multidrug transcriptional repressor LmrR
Koh Takeuchi, Misaki Imai, and Ichio Shimada
Sci Rep. (2017) 7(1):267. doi: 10.1038/s41598-017-00257.

③分担研究開発課題名：X線及び電子線によるタンパク質及びその化合物複合体の精緻立体構造取得技術の開発

21. Hexadecameric structure of an invertebrate gap junction channel.
A. Oshima, T. Matsuzawa, K. Murata, K. Tani, Y. Fujiyoshi
J. Mol. Biol., 428, 1227-1236 (2016).
22. Thermostabilization of the human endothelin type-B receptor.
A. Okuta, K. Tani, S. Nishimura, Y. Fujiyoshi and T. Doi
J. Mol. Biol., 428, 2265-2274 (2016)
23. Molecular determinants of prokaryotic voltage-gated sodium channels for recognition of local anesthetics.
T. Shimomura, K. Irie and Y. Fujiyoshi
FEBS J., 283, 2881-2895 (2016).
24. Activation mechanism of endothelin ETB receptor by endothelin-1.
W. Shihoya, T. Nishizawa, A. Okuta, K. Tani, N. Dohmae, Y. Fujiyoshi, O. Nureki and T. Doi
Nature, 537, 363-368 (2016).
25. Atomic structure of the innexin-6 gap junction channel determined by cryo-EM.
A. Oshima, K. Tani and Y. Fujiyoshi
Nature Commun, 7, 13681 (2016).
26. Cryo-electron microscopy for structure analysis of membrane proteins in the lipid bilayer.
K. Abe and Y. Fujiyoshi
Curr. Opin. Struct. Biol. 39, 71-78 (2016).
27. Crystal structures of claudins: insights into their intermolecular interactions.
H. Suzuki, K. Tani and Y. Fujiyoshi
Annals of the New York Academy of Sciences. in press (16-Feb) (2017).

(2) 学会・シンポジウムにおける口頭・ポスター発表

①分担研究開発課題名：革新的 *in silico* シミュレーション/スクリーニングソフトウェアの開発

1. 福西快文、"一歩先のインシリコ・スクリーニングと分子設計" 第371回CBI学会講演会、2016年04月22日、CBI学会、大阪、口頭発表(招待講演)

2. 福西快文、"計算生命科学と実験化学の協同創薬研究による革新的医薬品の創出をめざして"、日本学術会議 新しい展開を目指す化学・物理系薬学領域の研究、2016年05月20日、日本学術会議講堂、東京、口頭発表（招待講演）
3. Haruki Nakamura, "New Methods for Structure Guided Drug Development" (invited lecture), JCUP VII, 2016年5月20日、大手町サンスカイルーム、朝日生命大手町ビル、東京、口頭発表（招待講演）
4. Haruki Nakamura, "Computational Approaches to Coupled Folding and Binding in Protein-Protein Interactions" (Plenary Lecture), 21st Biophysics Conference, 2016年5月21日、National Tsing Hua University (NTHU), Hsinchu, Taiwan, 口頭発表（招待講演）
5. Haruki Nakamura, "Computational analysis on electrostatic properties of protein and Protein-Protein Interactions", Asia Pacific Protein Association (APPA), IPR International Seminar, 2016年6月6日、大阪大学蛋白質研究所、口頭発表（招待講演）
6. 桜庭俊, 笠原浩太, 福田育夫, 池部仁善, 原田隆平, "零多重極子和法による Trp-cage 蛋白質のエネルギー地形解析" 第16回日本蛋白質科学会年会, 2016年6月9日、福岡国際会議場、ポスター.
7. Haruki Nakamura, "Computational Approaches to Coupled Folding and Binding in Protein-Protein Interactions" (Keynote Lecture), The 11th International Symposium of the Protein Society of Thailand, 2016年8月3日、Convention Center, Chulabhorn Research Institute, Bangkok, Thailand、口頭発表（招待講演）
8. Haruki Nakamura, "Computational Approaches to Protein Interactions" (Plenary Lecture), Japan-Slovenia JSPS Bilateral scientific exchange, 2016年8月17日、Univ. Primorska, Koper, Slovenia, 口頭発表（招待講演）
9. 福田育夫, セベリン ケルア「分子動力学法の基本アルゴリズムの性能向上及び関連する未解決問題の解決」大阪大学蛋白研コロキウム, 2016年8月25日、蛋白研本館講堂、口頭発表.
10. 福西快文、"創薬分子設計とヘルスケア情報を分子立体構造でつなぐ"、第四回ケモインフォマティクス若手の会、2016年09月28日、静岡大学、静岡、口頭発表（招待講演）
11. 福井 一彦、堀本 勝久、福西快文、雨宮 崇之、"経済産業省関連ライフサイエンス・ポータルサイト MEDALS "トーゴーの日シンポジウム 2016、2016年10月05日、東京大学弥生講堂(東京大学本郷キャンパス内)一条ホール、東京、ポスター
12. 福西快文、"Lab-less desktop 創薬システム構築"、第59回構造生物応用研究会、2016年11月02日、東京大学伊藤国際学術研究センター、口頭発表（招待講演）
13. 福西快文、"分子設計ソフトウェア myPresto による広範囲なツール提供:一精密分子設計の前段階"、第44回構造活性相関シンポジウム・第31回農薬デザイン研究会、2016年11月16日、京都大学、京都、口頭発表（招待講演）
14. 福田育夫, Wang Han, 神谷成敏, 笠原浩太, 寺田透, 桜庭俊, 中村春木, 分子シミュレーションにおける静電相互作用計算法: 零多重極子法の理論と実際, 第54回日本生物物理学会大会, 2016年11月26日、つくば国際会議場、ポスター.
15. 笠原浩太, 桜庭俊, 福田育夫, 池部仁善, 原田隆平, 非エバルト静電ポテンシャル計算法" 零多重極子和法" の開発と検証, 第54回日本生物物理学会大会, 2016年11月27日、つくば国際会議場、ポスター.
16. 福西快文、"Computer-aided drug design assisted by docking, affinity prediction and synthetic

accessibility prediction”、第15回駿河台シンポジウム、2016年11月29日、東京医科歯科大学、東京、口頭発表（招待講演）

②分担研究開発課題名：核磁気共鳴法（NMR）によるタンパク質の生理的条件下における動的立体構造取得技術の開発

17. Aug. 29, 2016

The 5th International Symposium on Drug Discovery and Design by NMR, Yokohama
NMR studies on drug target proteins
Ichio Shimada

18. Oct. 7, 2016

The 42nd Naito Conference, Sapporo
Functional Equilibrium of Membrane Proteins
Ichio Shimada

19. Nov. 7, 2016

The International Network of Protein Engineering Centres (INPEC), KAIST, Daejeon, South Korea.
Functional Equilibrium of Membrane Proteins
Ichio Shimada

20. Nov. 16, 2016

The 55th annual meeting of the nuclear magnetic resonance society of Japan, Hiroshima
Identification of a Conformational Equilibrium That Determines the Efficacy and Functional Selectivity of the μ -Opioid Receptor
Ichio Shimada

21. Mar. 14, 2017

Keystone symposia: Frontier of NMR in Life Sciences, Keystone, Colorado, USA
Studying Proteins inside Eukaryotic Cells in NMR
Ichio Shimada

③分担研究開発課題名：X線及び電子線によるタンパク質及びその化合物複合体の精緻立体構造取得技術の開発

22. 講演題目：Issues to be considered for image based structure analysis

会議名・場所：Gordon Research Conferences-Three Dimensional Electron Microscopy- ・The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China
開催時期：2016年6月19日～24日（5日）

23. 講演題目：The XXVIIth International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems ・ Dramatic changes on cryo-electron microscopy

会議名・場所：国立京都国際会館
開催時期：2016年8月21日～26日（6日）

24. 講演題目：Structural physiology of channels

会議名・場所：内藤コンファレンス -In the Vanguard of Structural Biology: Revolutionizing Life Sciences- ・シャトレーゼガトーキングダム札幌

開催時期：2016年10月4日～7日（4日）

25. 講演題目：Development of the structural biology field

会議名・場所：The 13th NIKKO International Symposium 2016・自治医科大学

開催時期：2016年10月9日～10日（2日）

26. 講演題目：構造に指南された創薬戦略の現状と展望

会議名・場所：第34回メディシナルケミストリーシンポジウム・つくば国際会議場

開催時期：2016年11月30日～12月2日（3日）

27. 講演題目：構造生物学の激変

会議名・場所：生理学研究所 平成28年度末シンポジウム・生理学研究所

開催時期：2017年3月13日（1日）

（3）「国民との科学・技術対話」に対する取り組み

①分担研究開発課題名：革新的 *in silico* シミュレーション/スクリーニングソフトウェアの開発

1. 福井 一彦、雨宮 崇之、福西快文、堀本 勝久、“経済産業省関連ライフサイエンス・ポータルサイト MEDALS の利用 “、日本分子生物学会年会、2016年11月30-12月2日パシフィコ横浜、横浜、イベント
2. 福西快文、“誰もが、実験室・実験経験なしに、その日に創薬研究を開始できる世界” ヘルスケア IT 2016、2016年04月20日、有明ビッグサイト、東京、口頭発表

②分担研究開発課題名：核磁気共鳴法（NMR）によるタンパク質の生理的条件下における動的立体構造取得技術の開発

3. 嶋田一夫、核磁気共鳴法を用いた膜タンパク質の機能解明、私立大学戦略的基盤形成支援事業、星薬科大学、東京、2016年9月24日
4. 嶋田一夫、超高磁場 NMR を用いたタンパク質の機能解明、NMR 共用プラットフォーム 平成28年度 活動報告会、理研、横浜、2017年3月17日

③分担研究開発課題名：X線及び電子線によるタンパク質及びその化合物複合体の精緻立体構造取得技術の開発

5. 講演題目：構造生物学の激変
平成28年度末シンポジウム・生理学研究所
2017年3月13日、生理学研究所 愛知県岡崎市、口頭発表

（4）特許出願一覧表（発明の名称）

無し