

「創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業  
創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム（BINDS）」  
中間評価結果報告書

令和元年（2019年）10月3日

「創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業  
創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム（BINDS）」  
課題評価委員会

I. 概要	・・・ 7
II. 中間評価結果	
II-1 中間評価の対応	・・・ 8
II-2. 各課題の中間評価	・・・ 11
<u>プラットフォーム機能最適化ユニット</u>	
創薬等ライフサイエンス研究を促進する研究支援とデータサイエンス (ネットワーク型課題) ネットワーク代表者；早稲田大学 由良敬	・・・ 11
<u>構造解析ユニット (構造解析領域)</u>	
創薬等ライフサイエンス研究のための相関構造解析プラットフォームによる支援と高度化 (ネットワーク型課題) ネットワーク代表者；理化学研究所 山本雅貴	・・・ 11
クライオ電顕による細胞内ネイティブ複合体構造解析 補助事業代表者；東京大学 吉川雅英	・・・ 12
クライオ電子顕微鏡によるタンパク質等構造解析—最高の支援体制の構築 補助事業代表者；沖縄科学技術大学院大学 Bruno Humbel	・・・ 13
クライオ電子顕微鏡法による生体分子構造解析の高分解能化と効率化を目指した研究 補助事業代表者；大阪大学 難波啓一	・・・ 13
クライオ電子顕微鏡を用いた膜タンパク質の高分解能動的構造解析と技術人材育成支援 補助事業代表者；三重大学 谷一寿	・・・ 14
<u>構造解析ユニット (タンパク質生産領域)</u>	
クライオ電子顕微鏡のフィードバックに基づく膜タンパク質複合体の生産と技術支援 補助事業代表者；名古屋大学 大嶋篤典	・・・ 14
Structure-based protein design を駆使した抗体代替物の創成と高難度組換え蛋白質生産の 支援 補助事業代表者；大阪大学 高木淳一	・・・ 15
エピジェネティクス研究と創薬のための再構成クロマチンの生産と性状解析	

補助事業代表者；東京大学 胡桃坂仁志	・・・15
コムギ無細胞系による構造解析に適した複合体タンパク質生産・調製技術と低分子抗体作製技術の創出	
補助事業代表者；愛媛大学 澤崎達也	・・・16
抗体関連高度開発支援と糖鎖細胞工学による高度化	
補助事業代表者；東北大学 加藤幸成	・・・17
次世代構造創薬研究を先導するヒト膜タンパク質・抗体の生産技術支援	
補助事業代表者；京都大学 岩田想	・・・17
哺乳類細胞発現系を用いた創薬関連高難度ヒト膜タンパク質の生産から結晶化へ向けたワ ンストップ支援とその高度化	
補助事業代表者；東京大学 小川治夫	・・・18
統合的構造解析に向けた高難度複合体の生産支援と高度化	
補助事業代表者；理化学研究所 白水美香子	・・・19
全自動大規模結晶化スクリーニングシステムを用いたX線結晶構造解析の支援と高度化	
補助事業代表者；高エネルギー加速器研究機構 加藤龍一	・・・19
<u>ケミカルシーズ・リード探索ユニット</u>	
創薬基盤の融合による戦略的イノベーション創出	
(ネットワーク型課題) ネットワーク代表者；大阪大学 辻川和丈	・・・20
実践創薬ナレッジとイノベーションで拓くリード創出	
(ネットワーク型課題) ネットワーク代表者；東京大学 小島宏建	・・・20
<u>ケミカルシーズ・リード探索ユニット (ライブラリー・スクリーニング領域)</u>	
特殊ペプチド探索技術が加速する生命科学と創薬の支援	
補助事業代表者；東京大学 菅裕明	・・・21
グリーンファルマを基盤にした創薬オープンイノベーションの推進	
補助事業代表者；九州大学 大戸茂弘	・・・21

臨床研究につなぐワンストップ創薬支援 補助事業代表者；京都大学 萩原正敏	・・・22
化合物ライブラリーを基盤とした北のアカデミア発創薬の加速 補助事業代表者；北海道大学 前仲勝実	・・・22
リード創製を指向した物理化学的品質評価技術の開発と支援 補助事業代表者；東京大学 津本浩平	・・・23
オープンイノベーションを基軸としたアカデミア創薬の推進 補助事業代表者；東北大学 山本雅之	・・・23
大村天然化合物ライブラリーの基盤構築と創薬研究ネットワークの確立による創薬リード 創製 補助事業代表者；北里大学 岩月正人	・・・24
ポスト抗体医薬：進化分子工学による分子標的ペプチドの開発 補助事業代表者；大阪府立大学 藤井郁雄	・・・24
<u>ケミカルシーズ・リード探索ユニット（構造展開領域）</u> ヒット化合物の迅速プローブ化技術の高度化による創薬・生命科学研究支援 補助事業代表者；東京医科歯科大学 細谷孝充	・・・25
多彩な天然物合成と反応開発が加速させる創薬研究 補助事業代表者；名古屋大学 横島聡	・・・25
最先端の合成テクノロジーに立脚した自在な構造展開を可能にする創薬拠点 補助事業代表者；東北大学 山口雅彦	・・・26
遺伝子発現制御と塩基配列認識を基盤とするライブラリー創薬支援 補助事業代表者；京都大学 杉山弘	・・・26
<u>バイオリジカルシーズ探索ユニット</u> 生体試料を用いた大規模機能ゲノミクス解析による創薬等支援及び技術基盤の整備（高度化） 補助事業代表者；理化学研究研 カルニンチ ピエロ	・・・27

先進メチローム解析の支援と高度化 補助事業代表者；九州大学 伊藤隆司	・・・27
創薬等支援のための1細胞・微小生体組織のトランスクリプトーム解析 補助事業代表者；早稲田大学 竹山春子	・・・28
ゲノム高次構造と転写ネットワークの統合的理解に向けた技術開発 補助事業代表者；東京大学 白髭克彦	・・・28
ゲノム編集等の技術を用いた疾患モデルマウスの作製とゲノムエンジニアリング技術の開発 補助事業代表者；かずさDNA研究所 中山学	・・・29
次世代型疾患モデル動物作出 補助事業代表者；群馬大学 畑田出穂	・・・30
ヒト化マウスを基盤とした創薬支援プラットフォーム 補助事業代表者；実験動物中央研究所 末水洋志	・・・30
アカデミア創薬支援を目的とした統合的な心血管安全性評価試験系の開発 補助事業代表者；東邦大学 内藤篤彦	・・・31
アカデミア創薬における薬物動態・安全性評価基盤の構築 補助事業代表者；大阪大学 中川晋作	・・・31
人工染色体技術を用いたヒト化マウス/ラットおよび多機能細胞による創薬支援 補助事業代表者；鳥取大学 香月康宏	・・・32
<u>インシリコユニット</u>	
モデリングとシミュレーションによる生体高分子の構造機能解析 補助事業代表者；量子科学技術研究開発機構 河野秀俊	・・・32
タンパク質の複合体構造・分子間相互作用・ダイナミクス・機能の予測と解析 補助事業代表者；東京大学 寺田透	・・・33

バイオマーカーおよび治療法開発を加速するデータ駆動型モデリング 補助事業代表者；大阪大学 Daron Standley	・・・33
分子動力学計算による構造生物学データを活用した構造ダイナミクス研究 補助事業代表者；横浜市立大学 池口満徳	・・・34
タンパク質の高次構造情報を利用した創薬等研究加速に向けたバイオインフォマティクス 研究 補助事業代表者；産業技術総合研究所 富井健太郎	・・・34
生薬データベースの高度化と構造創薬への応用 補助事業代表者；奈良先端科学技術大学院大学 金谷重彦	・・・35
大規模分子シミュレーションによるインシリコスクリーニング支援と構造インフォマティクス 技術の高度化 補助事業代表者；東京工業大学 関嶋政和	・・・35
構造インフォマティクスと FMO 計算を融合したインシリコスクリーニング支援研究 補助事業代表者；理化学研究所 本間光貴	・・・36
分子モデリングおよびシミュレーションを活用したインシリコ創薬支援 補助事業代表者；産業技術総合研究所 広川貴次	・・・37

## I. 概要

創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS) (以下、本事業という。) は、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (以下、AMED という。) が実施する、平成 29 年度より 5 ヶ年の計画 (平成 29(2017)年度開始～令和 3 年度(2021)年度終了予定) で開始された事業である。

本事業は「タンパク 3000 プロジェクト」(平成 14 年度から平成 18 年度)、「ターゲットタンパク研究プログラム」(平成 19 年度から平成 23 年度)、「ゲノムネットワークプロジェクト」(平成 16 年度から平成 20 年度)および「創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業」(PDIS) (平成 24 年度から平成 28 年度) から生み出された成果の中で創薬等ライフサイエンス研究に資する成果、並びにこれらの事業で整備された施設・設備を創薬等ライフサイエンス研究を行う研究者が広く共同利用する体制を整備することによって、創薬・医療技術開発支援の強化を図ることを目的としている。

本事業は、「プラットフォーム機能最適化ユニット」、「構造解析ユニット (構造解析領域およびタンパク生産領域)」、「ケミカルシーズ・リード探索ユニット (ライブラリー・スクリーニング領域および構造展開領域)」、「バイオリジカルシーズ探索ユニット」および「インシリコ」の 5 つのユニットから構成されている。

本事業では、医療分野研究開発推進計画に基づき、競争的資金の効率的な活用を図り、優れた成果を生み出していくための円滑な実施を図るため、プログラムスーパーバイザー (以下「PS」という。) 及びプログラムオフィサー (以下「PO」という。) 等を配置している。PS 及び PO 等は、本事業全体の進捗状況を把握し、事業の円滑な推進のため、必要な指導・助言等を行う。また、研究機関及び研究者は、PS 及び PO 等に協力する義務を負う。PS 及び PO 等による指導、助言等を踏まえ、各課題に対し必要に応じ計画の見直し、変更、中止、実施体制の変更等を求めることがある。

また、本事業では、PS、PO、外部有識者及び AMED から構成される、運営委員会を設置し、ヘッドクォーター機能を担い、事業全体の運営や方針決定を行う。

研究開発代表者は、ユニット内及びユニット間で連携して「支援」及び「高度化」を実施する。

本年度は、本事業開始後 3 年目に当たることから、研究計画に対する進捗状況の確認、これまでに得られた成果、実施体制、今後の展望等について中間評価を実施することを目的とし、AMED に外部有識者からなる課題評価委員会を設置した。

## Ⅱ. 中間評価結果

### Ⅱ-1 中間評価の対応

#### <中間評価の目的>

研究開発課題について、情勢の変化や研究開発の進捗状況等を把握し、これを基に適切な予算配分や研究開発課題の中断・中止を含めた計画の見直しの要否の確認等を行うことにより、研究開発課題の運営の改善及び機構の支援体制の改善に資することを目的とする。

#### <課題評価委員会>

開催日	第1回	4月18日(木)	内容	評価方法・重視する評価項目、分担の決定
	第2回	7月11日(木)		ヒアリング
	第3回	7月18日(木)		ヒアリング
	第4回	7月25日(木)		ヒアリング、評価結果の確認・総合討論

#### <課題評価委員>

課題評価委員名簿参照

#### <評価方法>

##### (1)評価単位

ネットワーク課題はネットワーク課題毎、個別課題は個別課題毎に評価。

##### (2)中間評価報告書

被評価者は、中間評価報告書を機構に提出。

##### (3)書面評価

研究開発課題ごとに担当の委員を定め、中間評価報告書等に基づき、評価項目の観点から課題の書面評価を実施。

##### (4)ヒアリング

課題評価委員会は、全課題に対してヒアリングを実施。進捗状況、展望等の説明を徴集し、質疑応答。ヒアリング対象者は、原則として補助事業代表者。担当の委員は、書面評価と同様。

#### <評価項目>

書面評価及びヒアリングの評価項目は、次の通り。(太字は、BINDS 重点項目等、特に重視する項目)

##### ①研究開発進捗状況

- ・計画に対する進捗状況はどうか

##### ②研究開発成果



- ・成果が着実に得られているか
- ・成果は医療分野の進展に資するものであるか
- ・成果は新技術の創出に資するものであるか
- ・成果は社会的ニーズに対応するものであるか
- ・必要な知的財産の確保がなされているか

### ③実施体制

- ・研究開発代表者を中心とした実施体制が適切に組織されているか
- ・十分な連携体制が構築されているか

### ④今後の見通し

- ・今後研究を進めていく上で問題点はないか
- ・問題点がある場合は、研究内容等の変更が必要か
- ・その際にはどのように変更又は修正すべきか
- ・今後の計画は具体的で、明確な目標が設定されているか

### ⑤その他事業で定める事項

- ・研究支援を十分に行ったか
- ・特に事業（PS・PO）の方針により重視される、将来支援に繋がる高度化研究に注力したか
- ・ユニット・領域の特性を踏まえ、「創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業における研究開発課題評価細則」に従い評価する。

### ⑥総合評価

- ・①～⑤及び下記の事項を勘案して総合評価する。
  - 生命倫理、安全対策に対する法令等を遵守しているか
  - 若手の博士研究員を雇用している場合、当該研究員の多様なキャリアパスの確保に向けた積極的な支援が図られているか
  - 専門学術雑誌への発表並びに学会での講演及び発表など科学技術コミュニケーション活動（アウトリーチ活動）が図られているか

### <評点>

委員は、①～⑤の各評価項目を以下の 10 段階評価で評点を付け、この評点を勘案の上、

⑥総合評価について 10 点満点の評点を付ける。

10	並外れて優れている	Exceptional
9	極めて優れている	Outstanding
8	大変優れている	Excellent
7	優れている	Very good
6	良い	Good
5	やや良い	Fair

4	良いとも悪いともいえない	Marginal
3	劣っている	Poor
2	非常に劣っている	Very poor
1	極めて劣っている	Extremely poor

<評価結果の取りまとめ>

各評価委員の総合評価の点の平均値（小数点第1位まで）を、当該申請課題についての課題評価委員会の評点とする。評点が5.4点以下のものは、原則として見直し（中止、中断他抜本の見直しを含む）が必要なものとして取り扱う。

<評価結果の活用>

機構は、中間評価の結果について、事業を担当するPS及びPOによる確認を経た上で、予算配分や計画の見直しの決定に活用するとともに、事業の改善に活用する。

<評価結果の公開>

中間評価結果は、機構ホームページに公開する。その際、評点については、以下のカテゴリーで公開する。

>8.5：極めて優れている

7.5－8.4：大変優れている

6.5－7.4：優れている

5.5－6.4：妥当である

## II-2. 各課題の中間評価

＜対象課題及び評価結果一覧＞

### プラットフォーム機能最適化ユニット

ネットワーク型課題

課題名；創薬等ライフサイエンス研究を促進する研究支援とデータサイエンス

ネットワーク代表者；早稲田大学 由良敬

#### 1) 総評

BINDS 事業の運営支援（本事業の運営会議、PSPO・AMED への必要な情報提供及び事務局機能、広報活動等）を担うことが求められるユニット（ネットワーク型課題）である。BINDS 全体の支援状況や研究成果の一括管理するための「ワンストップサービス（窓口）」を構築したのは、秀逸である。有用なデータベースの一括管理も良い。データサイエンティストが担うが故の強みを発揮し、BINDS 事業で得られた成果の収集・蓄積・管理に関する対応など努力している。定期的にプロジェクトの運用点検を行い、改善を試みている点が高く評価される。加えて、広報活動にも尽力し十分に機能した。本事業の核となる取り組みであって、外部からの評価に対して直接の窓口となるネットワークである。重要性に鑑みてより一層の透明性、簡便性の確保に向けて継続的努力を進めていただきたい。次世代の人材育成については引き続き注力されたい。

これらの内容を踏まえ、本ネットワーク課題における支援・高度化の進捗状況は大変優れていると判断する。

#### 2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

### 構造解析ユニット（構造解析領域）

ネットワーク型課題

課題名；創薬等ライフサイエンス研究のための相関構造解析プラットフォームによる支援と高度化

ネットワーク代表者；理化学研究所 山本雅貴

#### 1) 総評

解析領域全体で合計約 300 課題と非常に多くの構造解析課題を支援した。放射光 X 線、X 線小角散乱、XFEL、NMR、クライオ電子顕微鏡などを積極的に活用し、異なる方法論による構造解析各分野の成果や戦略を統合して成果を得ようとする積極的な試みが機能している。加えて、支援を行うための仕組み（ビームタイム支援やクライオ電顕ネットワークな

どの web サービスと、ビームタイム、クライオ電顕、相関構造解析の利用調整委員会の設置と運営) が作られて利用者への効率的な支援が行われ、優れた成果が多数出されている。特に、クライオ電子顕微鏡解析の利便性を図るための「クライオ電顕ネットワーク」を構築したことは、秀逸である。また相関構造解析に向けた取り組みも強化しており、研究進捗は、支援・高度化とも活発な活動と実績が認められる。

構造解析技術の普及に向けたユーザー教育プログラムも多数実施されている。高度化研究として、理研、KEK、阪大、横浜市大の 4 ヶ所においてそれぞれの技術的な高度化が行われており、結晶からの迅速構造解析の高度化も進めるなど、将来への展開も期待される。

これらの内容を踏まえ、本ネットワーク課題における支援・高度化の進捗状況は大変優れていると判断する。

## 2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

### 個別課題

課題名 ; クライオ電顕による細胞内ネイティブ複合体構造解析

補助事業代表者 ; 東京大学 吉川雅英

#### 1) 総評

クライオ電子顕微鏡による多数の支援 (単粒子解析を 85 件、トモグラフィーを 21 件) を実施し、単粒子解析で 1.6 Å 以上の解像度を達成するとともに、IgM5 量体・TOM 輸送複合体の解析などによって新知見が続々と得られ、レベルの高い国際誌の論文発表に結びついており、優れた成果が多数出されている。マイルストーンが明確化され、事業終了時までの目標達成に向けて順調に進捗すると期待される。高度化研究として、鉄を含まない apoferritin を開発し、クライオ電子顕微鏡の解像度テストのための世界標準として解像度向上に寄与している。一方、単粒子解析法用およびトモグラフィー用・データ収集の効率化と、東大情報基盤センター・スパコンでのデータ解析の環境整備が進められ、データ回収時間の短縮(目標の 10 分の 1 時間を達成)を進めるなど 1 つ 1 つの事例を丁寧にまとめている。更に、クライオ電顕ネットワークの立ち上げや我が国の電顕解析力のレベルアップ及び国内の電子顕微鏡製品開発への具体的な技術支援が行われている点も高く評価される。以上のように、支援、高度化、人材育成、国際連携、成果発表など極めて高度な取組を行った。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は極めて優れていると判断する。

## 2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

**課題名 ; クライオ電子顕微鏡によるタンパク質等構造解析—最高の支援体制の構築**

**補助事業代表者 ; 沖縄科学技術大学院大学 Bruno Humbel**

#### 1) 総評

事業開始当初、支援依頼がない状態が続いていたが、「滞在型支援研修プログラム」を開始して、若手人材の育成と研究支援活動を融合した取り組みが 2018 年度後半から進められており、その成果が出始めている。「滞在型支援研究プログラム」は、優れた制度であり、クライオ電子顕微鏡技術に習熟した若手育成のために今後の積極的な活用を期待したい。加えて、継続的な支援研究テーマにもつなげていただきたい。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は妥当であると判断する。

#### 2) 改善が必要な事項

アルゴリズムの開発を担当していた研究員が退職し、今後、新たな技術の専門家が着任しないと開発を再開できない状況を踏まえ、高度化についてはクライオ電顕ネットワークとのバランス等も考慮して、計画の見直しをお願いしたい。

計画変更によって導入した「滞在型支援研修プログラム」が順調に推移しているので、まずはこちらに注力していただきたい。

**課題名 ; クライオ電子顕微鏡法による生体分子構造解析の高分解能化と効率化を目指した研究**

**補助事業代表者 ; 大阪大学 難波啓一**

#### 1) 総評

クライオ電子顕微鏡による支援が多数行われ、良い成果が出されている。単に構造決定をするのではなく、個々の研究目的に応じた対応が行われており、分子メカニズムに関するユニークな成果が期待される。また、高度化に関する研究はその戦略も含めて、非常に優れている。例えば、新規クライオ電子顕微鏡の開発や、粒子数改善のためのグリッドの最適化や画像解析ソフト・画像枚数予測プログラムの開発など、何れも一流の成果と思われる。特に、日本電子と共に開発したクライオ電子顕微鏡 (CryoARM300) によって、Apoferritin の構造をわずか 840 枚の画像から得られた 120,295 粒子を用いて分解能 1.53 Å の解析に成功し、また Gwatch や Omikuji などのソフト開発も実施されているのは、国産のハードとソフト技術の開発という意味でも特筆に値する。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は大変優れていると判断する。

2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

**課題名 ; クライオ電子顕微鏡を用いた膜タンパク質の高分解能動的構造解析と技術人材育成支援**

**補助事業代表者 ; 三重大学 谷一寿**

1) 総評

クライオ電子顕微鏡用試料調製の最適化技術による支援が堅実になされている。また、主に若手研究者に対する実習を含む講習会が着実に実施されている。名古屋大学との研究の協力体制も適切に整備されている。高分解能構造解析のためのクオリティー評価と最適化では、膜タンパク質だけでなく水溶性タンパク質に対しても適用できる技術として高度化がなされた。また、機械学習を用いたクライオ電子顕微鏡の撮影効率化では、機械学習を用いたクライオ電子顕微鏡の撮影効率化のために使用する顕微鏡画像データ収集とデータ収集時の情報提供を担い、順調な成果を挙げている。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は優れていると判断する。

2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

構造解析ユニット (タンパク質生産領域)

個別課題

**課題名 ; クライオ電子顕微鏡のフィードバックに基づく膜タンパク質複合体の生産と技術支援**

**補助事業代表者 ; 名古屋大学 大嶋篤典**

1) 総評

タンパク質の発現系の確立からクライオ電子顕微鏡を用いた構造解析まですべてのステップについてサポートしている。支援数が少ないところが課題であるが、界面活性剤除去法 GraDeR によるクライオ電子顕微鏡観測による支援がなされ、成果が着実に出されている。H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase の X 線結晶構造解析による成果 (H<sup>+</sup>排出モデルの提唱) は素晴らしく、ま

たクライオ電子顕微鏡解析技術のレベルは高い。高度化研究としては、新たに立ち上げた哺乳動物細胞発現系を用いた P-type ATPase の X 線結晶構造解析の成功と発表、nanodisc を用いたクライオ電子顕微鏡構造解析および amphipol の新規膜タンパク質への適用などが達成できている。試料調整の工夫・解析ツールの開発など、具体的に進捗しており、将来性も期待できる。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は優れていると判断する。

## 2) 改善が必要な事項

支援獲得のため広報活動に注力していただきたい。

### 課題名 ; Structure-based protein design を駆使した抗体代替物の創成と高難度組換え蛋白質生産の支援

補助事業代表者 ; 大阪大学 高木淳一

#### 1) 総評

独自のアフィニティタグシステムを用いた高難度タンパク質発現の支援がなされ、X 線結晶解析にも成功して国際的にも極めて優れた成果が出されている。支援は積極的であり、難易度の高い支援を含めて支援完了が多く、高い実績を上げている。新規な「Rapidbody」・「Fv-clasp」・「親和性タグシステム」などを開発して積極的に支援活動に供した。次世代の Rapidbody である「Mirabopdy」や「Addbody」の開発も完了しており、支援研究への導入も期待できる。高度化研究としては、特に抗体に代わる Rapibody の確立と産学連携高度化課題であるウイルスキャプシドへの標的移行性ペプチド提示法の開発が新規技術として成果を挙げており、今後の具体的な遺伝子導入技術への応用が期待される。

創薬に応用性の高い取組、特許の創出、丁寧な人材育成が行われており、支援と技術の高度化のバランスが良い。産業利用や医療応用への展開につながる成果も上がっていると評価できる。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は極めて優れていると判断する。

## 2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

### 課題名 ; エピジェネティクス研究と創薬のための再構成クロマチンの生産と性状解析

補助事業代表者 ; 東京大学 胡桃坂仁志

## 1) 総評

翻訳後修飾を受けたヒストンなど様々なヌクレオソームをエピジェネティクス研究者に提供する多数の支援がなされ、特に RNA ポリメラーゼとの複合体の構造解析においては、国際的にも極めて優れた成果が出されていることなど、独自の精製ヒストンライブラリーの拡充による数多くの支援は秀逸である。エピジェネティクス研究を推進する支援事業を順調に進め、BINDS 成果としての支援完了件数や研究業績もインパクトの高い論文が非常に多い。独自のライブラリーの構築についても、ヌクレオソームが 2 個連なったジヌクレオソームとの複合体調製にも成功しているなどの優位性がある。高度化研究としては、オリゴヌクレオソームおよびヌクレオソームにクロマチン結合因子が結合した複合体などの試験管内再構成系の確立に成功し、クライオ電子顕微鏡解析や X 線結晶構造解析、Native-ESI MS 解析によってそれらの性状と立体構造を解明して優れた成果として発表するなど分子生物学の核心に迫る優れた成果があげられており最大級に評価できる。また、研究人材の育成についても成果が上がっており、若手研究者が海外で活躍するに至ったことは、実に喜ばしい。意欲的な支援と成果発表、素晴らしい「国民との科学・技術対話」の活動は、是非続けて頂きたい。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は極めて優れていると判断する。

## 2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

**課題名 ; コムギ無細胞系による構造解析に適した複合体タンパク質生産・調製技術と低分子抗体作製技術の創出**

**補助事業代表者 ; 愛媛大学 澤崎達也**

## 1) 総評

無細胞タンパク質合成技術による膜タンパク質や転写因子などの生産困難なタンパク質生産および ISAAC 法によるヒト・マウス・ウサギモノクローナル抗体作製支援がなされ、レベルの高い国際誌の論文発表に結びついており、優れた成果が多数出されている。これら独自の無細胞タンパク質合成系を活用した種々のアレイによる数多くの支援は秀逸である。またフカボディ抗体システムの開発は、地域性に密着したユニークな取り組みであり、特異性の高い抗体の作出が期待できるとともに高度化研究にも波及効果が期待される。指定難病の病態解明に資すると期待される抗体作製支援でも複数の成果が出ており、特許出願にも結びついている。高度化研究としては、サリドマイドの薬害の 1 つである催奇性に関与す



るタンパク質を新たに見出し、今後の催奇性を回避した新しいサリドマイド誘導体の開発が期待される。一方、産学連携により、イオンチャネルの膜電位を迅速・簡便に測定できる手法も開発している。豊かな成果発表、特許創出、「国民との科学・技術対話」への意欲的な取組、丁寧な人材育成への取組、地域における研究ハブとしての役割などもすばらしい。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は大変優れていると判断する。

## 2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

**課題名；抗体関連高度開発支援と糖鎖細胞工学による高度化**

**補助事業代表者；東北大学 加藤幸成**

### 1) 総評

適切なコンサルティングを実施し、ニーズに即した支援を目指した運用体制である。モノクローナル抗体作製など合計 45 件の支援を実施し、44 件終了など、支援は破格に進展している。現地訪問してのコンサルティングにより技術指導している手法は秀逸である。支援の成果はレベルの高い国際誌の論文発表や特許出願に結びついており、優れた成果が多数出されて、抗体作製、大量調製の中核として、無二の成果を上げていると高く評価される。高度化研究も CBIS 法を確立して海外企業への導出を行って市販される状況にあることをはじめ、糖鎖不全株の樹立、PA タグシステムの普及など優れた成果を挙げている。一方、BAP タグなどの新規タグシステムの開発が行われ、抗体バンクの維持・運営も実施された。極めて意欲的な支援、高度化、成果発表に加え、積極的な広報活動を展開している。成果発表では若手研究者の共著論文数も多く育成も進んでいる印象がある。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は大変優れていると判断する。

## 2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

**課題名；次世代構造創薬研究を先導するヒト膜タンパク質・抗体の生産技術支援**

**補助事業代表者；京都大学 岩田想**

### 1) 総評

独自に開発した膜タンパク質に対する立体構造認識抗体の作製による X 線結晶構造解析は、公募時の提案通りの実績を挙げている。また、この抗体がクライオ電子顕微鏡による単粒子解析に有効であることも突き止めた。膜タンパク質に対する立体構造認識抗体に関わる支援において、外部研究者から依頼された 27 件の立体構造認識抗体を作製し Fab 精製品を提供する一方、これら Fab を用いた結晶化促進法により大腸菌・多剤排出トランスポーター MdfA 等の X 線結晶構造解析に成功するなどし、レベルの高い国際誌の論文発表に結びつけている。今後、供給した抗体を用いた膜タンパク質構造解析においても高い実績が期待される。また、高度化研究として実施されている細胞外ドメイン認識抗体を高効率で取得するためのバキュロウイルス標的 ELISA 法 (BV-ELISA 法) の確立は、抗体医薬候補の獲得戦略として極めて有望である。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は大変優れていると判断する。

## 2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

**課題名 ; 哺乳類細胞発現系を用いた創薬関連高難度ヒト膜タンパク質の生産から結晶化へ向けたワンストップ支援とその高度化**  
**補助事業代表者 ; 東京大学 小川治夫**

### 1) 総評

医薬基盤研究に有益ではあるが、有効な方法が乏しかった哺乳類細胞の構造解析に資する発現系構築支援で実績を上げている。哺乳動物細胞における VSVG 組み換えバキュロウイルスによるヒト膜タンパク質の発現系は独自の優れた技術である。また一部培養細胞での浮遊化株の樹立は有用である。アデノウイルス/VSVG 組換えバキュロウイルスによるヒト膜タンパク質発現の支援がこれまでに 13 件なされ、着実に成果が出されている。高度化研究としては、微量透析ボタンの開発などが順調に推移している。また、申請時にはなかったクライオ電子顕微鏡/単粒子解析へ向けたパイプラインの構築が進展し、2 型リアノジン受容体については、構造解析ユニット・東京大学・吉川雅英グループとの共同研究により closed 状態と open 状態の構造解析が 3.5 Å を切る分解能で達成されている。一方、培養コストの改良による海外勢との競争力確保に期待が持てる成果も得られており、豊かな成果発表、創薬に繋がる支援が多く、今後が期待できる。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は大変優れていると判断する。

## 2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

**課題名；統合的構造解析に向けた高難度複合体の生産支援と高度化**

**補助事業代表者；理化学研究所 白水美香子**

### 1) 総評

支援については比較順調に推移して精製サンプル等が提供されつつあるので、成果が期待される。特にクライオ電子顕微鏡観測による支援が、レベルの高い国際誌の論文発表に結びついており、優れた成果が多数出されている。各課題に対して丁寧に対応している。また、特に複合体タンパク質の解析においての工夫が特徴的であり、大腸菌無細胞系や複数バキュロウイルスの共感染、非天然アミノ酸を使用したクロスリンクによる複合体安定化などの展開が期待される。高度化研究では、多様なタンパク質発現系を組み合わせた複合体調製技術によって高難度な超分子複合体の調製に成功し、巨大分子の動的構造に関する知見が得られている。加えて、高分解能構造解析に向けたクライオ電子顕微鏡グリッドスクリーニングおよび測定条件の最適化については波及効果が期待される。意欲的で実質的な人材育成も評価できる。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は大変優れていると判断する。

## 2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

**課題名；全自動大規模結晶化スクリーニングシステムを用いたX線結晶構造解析の支援と高度化**

**補助事業代表者；高エネルギー加速器研究機構 加藤龍一**

### 1) 総評

結晶化スクリーニングシステムによって、多数の支援実績があり、今後の支援貢献が期待される。各支援課題とも、真摯な対応が見受けられ、印象的であり、強みとして感じられる。結晶作製については、多様な方法を提示し検討されている。結晶が得られなかった課題もあるが、結晶化から構造解析まで進められ、論文発表の後に支援終了されたものもあり、優れた成果が出されている。医療応用へ期待される分子構造解明にも貢献が認められる。高度化研究としては、成果の論文化はまだだが、全自動大規模結晶化システムをバイセル法および

LCP 法に対応させ、膜タンパク質の結晶化スクリーニングおよび観察の自動化が進展され、直ちに支援へ応用している。

これらの内容を踏まえ、本ネットワーク課題における支援・高度化の進捗状況は大変優れていると判断する。

## 2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

### ケミカルシーズ・リード探索ユニット

ネットワーク型課題

課題名；創薬基盤の融合による戦略的イノベーション創出

ネットワーク代表者；大阪大学 辻川和丈

## 1) 総評

大阪大学にしっかりした設備、施設が整い、企業からも積極的に専門家を派遣してきており、日本のアカデミア創薬のケミカルシーズ、リード探索ユニットとして東大と並んで、精力的に創薬展開を進めている。化合物ライブラリーの整備を進め、このライブラリーの中から有望なヒット化合物が見出されている点はライブラリーの質の高さを示している。共同研究も進んでおり、いくつかのテーマでヒット化合物の創製に成功している。非常に困難な状況でスタックした中で、有用な方向性を出してきていることは、アカデミア創薬のレベルアップが徐々に出来ているところを示すものである。多くの化合物スクリーニングが当グループの適切な助言、支援なしには不可能であったと考えられる。研究実施ネットワークが適切に組織され、連携体制が構築されて一定の成果を挙げている。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は大変優れていると判断する。

## 2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

課題名；実践創薬ナレッジとイノベーションで拓くリード創出

ネットワーク代表者；東京大学 小島宏建

## 1) 総評

創薬支援体制が十分整っており支援実績も非常に高い。支援したテーマの中にはステー

ジアップが期待できるテーマも出てきている。社会的ニーズに応えられる着実な成果も散見され、東大創薬機構内での濃密な連携もできており、今後も国内の有力な創薬拠点の一つとして期待できる。ライブラリーないしスクリーニング系の高度化に関しては、引き続き注力していただきたい。

これらの内容を踏まえ、本ネットワーク課題における支援・高度化の進捗状況は大変優れていると判断する。

## 2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

### ケミカルシーズ・リード探索ユニット（ライブラリー・スクリーニング領域）

#### 個別課題

**課題名；特殊ペプチド探索技術が加速する生命科学と創薬の支援**

**補助事業代表者；東京大学 菅裕明**

#### 1) 総評

特殊ペプチド探索技術 RaPID システムを駆使し、被支援者が望む標的タンパク質に対して高親和性をもつ特殊ペプチドリガンドを1兆種類からなるライブラリーから探索、発見し、化学合成した特殊ペプチド化合物を被支援者に提供することができる。この技術により、これまで開発が難しかった PPI 阻害剤や受容体膜タンパク質に作用する薬剤開発に期待が持たれる。また、自動化に取り組む等、積極的に高度化が推進されている点を評価したい。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は優れていると判断する。

#### 2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

**課題名；グリーンファルマを基盤にした創薬オープンイノベーションの推進**

**補助事業代表者；九州大学 大戸茂弘**

#### 1) 総評

積極的に支援を行い、創薬支援を中心に着実な成果が得られている。時間創薬といった新しい概念でのスクリーニングに取り組んでいる点が特に評価される。また既存薬のリポジショニングについても精力的に取り組んでいる。化学選択性の触媒制御法の高度化に着目した研究も注目に値する。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は大変優れていると判断する。

## 2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

### 課題名；臨床研究につなぐワンストップ創薬支援

補助事業代表者；京都大学 萩原正敏

#### 1) 総評

京都大学内にしっかりした研究環境（設備、施設）が整って来ている。創薬探索～臨床試験までの体制が十分とは言えないがアカデミアサイトとしては充実している。精力的に支援をおこなっており、成果が上がって来て、ここ 2 年間の進捗状況も明確に確認できる状況にある。支援内容も他機関に比べ充実しており、契約企業との連携も進められている。標的探索の対象選択も適切である。また、各要素技術の高度化についても積極的に取り組んでいる。加えて、知財の発信も注目される。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は大変優れていると判断する。

## 2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

### 課題名；化合物ライブラリーを基盤とした北のアカデミア発創薬の加速

補助事業代表者；北海道大学 前仲勝実

#### 1) 総評

北海道大学内の他部局との連携を図り、標的の検討、アッセイ系の構築・実施からリード化合物の同定、誘導体合成による最適化までシームレスで強固な創薬研究体制がこの本拠点単独で整ってきている。人材育成を含めたソフト面とクライオ電子顕微鏡など創薬研究に必須となってきたハード面での充実が顕著に進んでいる。企業利用支援がある点も注目できる。北大の化合物スクリーニングの系に特徴があり、興味深い活性を持った化合物のスクリーニングにも成功している。また、企業及び国内外の機関との創薬連携が進み、成果もたくさん出てきている。環境整備および研究成果に研究代表者の手腕の大きさを感じる。加えて、積極的に創薬相談会等のアウトリーチ活動に努めている点も評価できる。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は大変優れていると判断する。

2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

**課題名；リード創製を指向した物理化学的品質評価技術の開発と支援**

**補助事業代表者；東京大学 津本浩平**

1) 総評

創薬において重要な低分子とタンパクとの相互作用を解明する、物理化学的物性に根差した独自性の高い支援を実施している。支援件数は多くはないものの、目標数を超えており、それぞれのスクリーニングにおいて必要不可欠な部分を担当している。実際に活性がある化合物を見つける効率は良好である。ユニット間、特に構造解析、インシリコとの連携も進めており、連携体制が強化され、支援、高度化ともに着実な成果が得られている。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は優れていると判断する。

2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

**課題名；オープンイノベーションを基軸としたアカデミア創薬の推進**

**補助事業代表者；東北大学 山本雅之**

1) 総評

独自の化合物を積極的に活用したスクリーニングを実施している。化合物合成技術の高度化も積極的に取り入れている点が特に評価される。各学会での講演や啓発目的の HP の立ち上げ等、積極的にアウトリーチ活動を実施し、人材の育成や教育トレーニングも非常に活発に行われている。高度化研究の化学、生物、創薬機器の観点でいずれも進捗は見られ計画に沿って進展している。また、ユニット間、特に構造展開、構造解析、インシリコとの連携を精力的に進めている。支援件数は多いとはいえないが、高度化とともに着実な成果が得られている。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は優れていると判断する。

2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

**課題名；大村天然化合物ライブラリーの基盤構築と創薬研究ネットワークの確立による創薬リード創製**

**補助事業代表者；北里大学 岩月正人**

1) 総評

独自性の高い大村天然物ライブラリーを用いたアプローチが強みであり、期待通りのヒット率が出ているなど、改めて本化合物ライブラリーの高いポテンシャルが確認されている。いくつかの支援から成果も得られつつある。更に、発酵による天然化合物ライブラリーの拡充を含め、非常に難度の高い化合物ライブラリーの追加整備も計画以上に進んでいる。北海道大学、長崎大学との連携、特に長崎大学の微生物抽出物ライブラリーについては大量培養、同定なども行っており、天然物ライブラリーの整備やそこからの成果に大いに貢献することが期待する。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は優れていると判断する。

2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

**課題名；ポスト抗体医薬：進化分子工学による分子標的ペプチドの開発**

**補助事業代表者；大阪府立大学 藤井郁雄**

1) 総評

低分子量と高機能を両立した抗体様ペプチド分子の独自作製技術を有している。非常にユニークで安定なヘリックス-ループ-ヘリックス構造を持つ分子標的ペプチドライブラリーを有しており、ニューモダリティ分子として新たな薬剤開発に期待が持たれる。すでに臨床応用されている ADC に置き換わる分子設計に成功しており今後の生物活性データに期待できる。支援、高度化ともに一定の成果が得られているものの、支援数が少ないことから、今後の汎用性確保に課題を抱えている可能性に注意が必要である。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は妥当であると判断する。

2) 改善が必要な事項

支援数が少ないことから、支援獲得に向けて実施体制の強化や積極的なアウトリーチ活動が望まれる。



ケミカルシーズ・リード探索ユニット（構造展開領域）

個別課題

**課題名；ヒット化合物の迅速プローブ化技術の高度化による創薬・生命科学研究支援**

**補助事業代表者；東京医科歯科大学 細谷孝充**

1) 総評

代表者の独自性がある強み技術であるプローブ化技術を生かした支援とその高度化を着実に進展させている。プローブによる創薬標的分子同定や、イメージング技術は競争力のある創薬技術たりうる。また、高い合成技術を生かしたヒット化合物の構造展開最適化にも成果を発揮しつつある。有用な化合物供給体制が円滑に運用され、波及効果が期待される高度も順調に進捗している。代表者らの技術力を評価する上で今後は標的的同定用のプローブを用いた標的的同定の実績が必要である。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は優れていると判断する。

2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

**課題名；多彩な天然物合成と反応開発が加速させる創薬研究**

**補助事業代表者；名古屋大学 横島聡**

1) 総評

天然物という複雑な化合物を供給して本事業に貢献し、本事業推進の要の一つである多様性のある特徴的な化合物ライブラリーの創製が期待通り進捗している。支援も多機関に亘っており BINDS の事業ミッションに準拠した研究支援と波及効果が期待される高度化研究が進んでいる。ユニット間など事業内連携も活発に進めていて研究の推進に役立てているように認められ、支援・高度化ともに初期の目標を達成していると言える。これまでの方向性には問題ないと思われるので更なるスピードアップのための体制強化を進めて頂きたい。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は優れていると判断する。

2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

課題名；最先端の合成テクノロジーに立脚した自在な構造展開を可能にする創薬拠点

補助事業代表者；東北大学 山口雅彦

#### 1) 総評

天然物合成に関する高い合成技術を有していること、ターゲット分子も多種多様である点が強みである。女性を中心とした若手研究員を積極的に支援するなど人材育成をよく意識した運営を行い、順調に支援体制を整え、支援が進捗しつつある。特許3件出願を果たすなど知的財産化を含めて着実に成果を上げた。また、構造展開に必要な反応のブラッシュアップを戦略的に進めていると理解できる高度化を進めて新しい知見が得られており、専門学術雑誌への発表が図られている。ライブラリー・スクリーニング領域との連携も順調に進んでいると思われる。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は優れていると判断する。

#### 2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

課題名；遺伝子発現制御と塩基配列認識を基盤とするライブラリー創薬支援

補助事業代表者；京都大学 杉山弘

#### 1) 総評

非常にユニークなピロールイミダゾールポリアミドライブラリー（PIP 複合体ライブラリー）を有しており、その開発と応用を着実に進めている。今後の支援課題での成果創出が期待される。様々な疾患関連遺伝子群を制御するリード化合物をスクリーニングによって探索・選定し、リード化合物の薬効メカニズムや動態等を詳細に解析、評価することで、PIP 複合体ライブラリーの実用的な価値を高めることに特徴がある。疾病の診断や治療、薬剤開発、また生命現象の解明といった視点では波及効果があり今後の期待される。特に、難治性がんに対して、**cancer stem cell** の制御が可能な PIP ヒット化合物が見つかった点は興味がある。今後の *vitro/vivo* 評価を早急に進め、本コンセプトが難治性がん等に活用可能かどうかのエビデンスが早く出てくることを期待している。PIP コンジュゲートの手法が実用的な創薬プラットフォームになるかどうかは不明であるが、現在ボトルネックになっている評価のステップを加速し、認知される必要がある。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は優れていると判断する。

#### 2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

#### バイオリジカルシーズ探索ユニット

##### 個別課題

**課題名**；生体試料を用いた大規模機能ゲノミクス解析による創薬等支援及び技術基盤の整備（高度化）

**補助事業代表者**；理化学研究研 カルニンチ ピエロ

##### 1) 総評

次世代シーケンサー技術を中核とした事業全体の根幹的役割を担うグループである。トランスクリプトーム解析やエピゲノムを中心としたゲノム解析の支援に対して強みを有している。支援依頼から返却までのタイムコントロールがほぼ 100%達成されている。400 サンプルのシーケンス解析を目標としたパフォーマンスの高い支援機関である。多数サンプルのトランスクリプトーム解析支援をこなし、支援課題を通じて、生命現象の統合的理解や創薬標的及びバイオマーカー等の探索などでの成果を目指す姿勢が伺われる。高度化でも新たな解析技術開発などで支援のレベルを上げようとしている。微量化、完全長 cDNA を高収率で調整する最適化の高度化研究も進んでいる。今後は、予算規模に見合った成果発表、「国民との科学・技術対話」、人材育成等が期待される。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は優れていると判断する。

##### 2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

**課題名**；先進メチローム解析の支援と高度化

**補助事業代表者**；九州大学 伊藤隆司

##### 1) 総評

微量試料からの一塩基解像度メチローム解析が可能な世界標準の解析技術を開発した点が大きな強みであり、独自の技術に基づいた重要な支援活動である。世界最先端の解析手法で支援も進み 31 支援の内、8 課題が完了している。また、精緻なメチローム解析技術の開発高度化を行っており、生命科学の解析技術の一つとして重要である。ChIP-seq、RNA-seq などの技術と事業内連携することでより強力な解析手段化している。新規解析手法に対応した情報解析開発も推進している点が評価される。

エピジェネティックな遺伝子発現に関わる 5-メチルシトシンのゲノムワイドな解析を進

めている。バイサルファイト変換後の1本鎖DNAに対して、tdtを用いたアダプターの付加や、バイサルファイト変換DNAの異常構造除去の工夫などで、PBAT法の改良を重ねている。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は大変優れていると判断する。

## 2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

**課題名；創薬等支援のための1細胞・微小生体組織のトランスクリプトーム解析**

**補助事業代表者；早稲田大学 竹山春子**

### 1) 総評

競争力ある1細胞・微小組織領域の遺伝子発現解析技術を開発・高度化している。ヒト組織の遺伝子発現解析で高い技術を有している。更に遺伝子発現に加えて、例えばヒト肺がん組織を用いてゲノム変異検出技術を有している点は競合優位性が高い。今後の診断バイオマーカー探索にも力を発揮するものと期待できる。この機関のもう一つの特徴は解析技術そのものと前後のプロセスのきめ細かいブラッシュアップを実施し、解析経費の低減化に注力し被支援者に依頼しやすい体制を構築している点で、現在は当初の1/5(1サンプル)になっていることである。臨床検体を使った解析についてもより一層基礎検討を進めて、支援の拡大に努められたい。また、1細胞や微小組織の扱いは、経験や技術が必須であり、支援による成果は途中段階にあるため、今後を期待する。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は優れていると判断する。

## 2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

**課題名；ゲノム高次構造と転写ネットワークの統合的理解に向けた技術開発**

**補助事業代表者；東京大学 白髭克彦**

### 1) 総評

高難度の1細胞RNA-seqおよびHi-Cの測定技術を有している点が強みである。層別化するための新しい研究データやコンセプトを支持する結果が出ている。病理の根本に分子レベルで迫っている。生命科学の重要な解析技術で今後ニーズは拡大することが期待され

る。また、ユニット内連携でより競争力ある解析プラットフォームとしつつある。多岐にわたる多層オミクス解析についてきめの細かい支援を行っている点が評価される。1細胞レベルでの解析も可能な高感度系への展開も進めている。タンパク質・修飾、高次構造のプロファイリングについても一層高度化を進められたい。ヒトの血液癌にも取り組んで欲しい。加えて、意欲的な若手研究者向けの積極的な人材育成活動にも期待が持てる。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は大変優れていると判断する。

## 2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

**課題名；ゲノム編集等の技術を用いた疾患モデルマウスの作製とゲノムエンジニアリング技術の開発**

**補助事業代表者；かずさ DNA 研究所 中山学**

## 1) 総評

ノックアウト/ノックインマウスの作製で高い技術を持っており、遺伝子改変マウス作成に多数の実績がある。支援目的に合わせて遺伝子改変の様々な技術を駆使し、ニーズに丁寧に対応、支援計画数以上の支援課題に取り組んでいる。配分額また該当領域にかかる労力を考えると、非常な努力をされているものと推察される。新規イメージング技術の開発も興味深い。複雑な系も含む遺伝子改変マウスの作製に加え、高度化では、エクソンを挟む様に2つの loxP サイトを導入することや、新規の組換えサイトの導入などを進めている。加えて、研究実施体制、連携体制も構築されつつある。一方、支援技術の性質上、実施に長期を要し、目的の遺伝子改変マウス作成の成否を含む成果の創出はこれからであることは理解できるが、成果発表がないため、当該活動に対して Peer Review の担保がない。また、約2年で28件の支援が進んでいるが完成したものがないために、支援依頼に対する実績の把握が困難である。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は妥当であると判断する。

## 2) 改善が必要な事項

マウスを提供したら支援終了とするなど、判断基準を明確にしていきたい。

**課題名；次世代型疾患モデル動物作出**

**補助事業代表者；群馬大学 畑田出穂**

## 1) 総評

支援者が独自に開発したスピードコンディショナル KO 作製法は、KO/KI マウスの作製に有用で 42 件の支援に対して 24 件が完了している。2 ステップ法によるコンディショナルノックアウトマウスの作製による支援の過程で作業効率の工夫もなされ、支援に対するパフォーマンスが非常に高い。短時間に多くの支援課題で目的のモデル動物作成に成功しており、ニーズに丁寧に対応していることから、この領域の支援ではリソースがあれば最も期待できる研究機関の一つである。脱メチル化による遺伝子発現増加法など、独創的な解析も進めていて、得られた成果もそれぞれに興味深いものである。支援に関して成果が着実に得られていることに加え、高度化に関してもエピゲノム疾患マウスの作製をはじめ、着実な進展がみられる。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は大変優れていると判断する。

## 2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

**課題名；ヒト化マウスを基盤とした創薬支援プラットフォーム**

**補助事業代表者；実験動物中央研究所 末水洋志**

## 1) 総評

実験動物中央研究所で作製の NOG マウスや、ヒト肝キメラマウスなど、独創的な解析を進めている。また、マーモセットを用いたニホンザルかマカクサルに変わる解析も独創的である。これらの高度な実験動物解析を用いて支援に貢献し、動物実験施設の強みを生かしたヒト化マウスやマーモセットを用いた創薬支援での成果が期待される。しかしながら、現在までのところ、支援 3 件に対して完了がゼロとなっており支援機関としての実績が見えていない。論文発表や人材育成も含めて、今後の積極的な活動に期待する。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は妥当であると判断する。

## 2) 改善が必要な事項

支援件数の拡充に努められたい。高度化に向けてのヒト化動物の開発は良いが、ヒト病態モデルとしての将来的な有用性や需要の見通しが不透明であると思われるため、検討をお願いしたい。

課題名；アカデミア創薬支援を目的とした統合的な心血管安全性評価試験系の開発

補助事業代表者；東邦大学 内藤篤彦

#### 1) 総評

心血管における安全性試験の支援を行うことを目的とした独自性の高いグループであり、心血管系評価試験系の研究開発に高い専門性と実績がある。高度なヒト iPS 心筋細胞や大動物を用いた安全性薬理試験は創薬支援に大きく資することが期待される。*in vitro* のヒト iPS 心筋細胞を用いた安全性評価や hERG 阻害や、冠動脈の走行がよりヒトに近いミニピッグを用いた *in vivo* 解析・支援などで、事業への大きな貢献も期待できる。成果発表の数も比較的多い。しかしながら、2年間を通して支援1件で完了”ゼロ”という実績から支援機関の実績が見えない。支援ニーズ開拓に向けたアウトリーチ活動として学会口頭発表もされているが現在のところ支援にはつながっていない。高度化課題も意義あるものと理解できるが、支援課題の獲得に繋がるかは微妙と考える。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は妥当であると判断する。

#### 2) 改善が必要な事項

支援件数の拡充に努められたい。本技術は創薬後期ステージのみではなく、本格的な合成展開を開始する前のリスク確認など比較的創薬の初期に使うことに意味がある技術でもあることから、アウトリーチ活動を充実させるなど、必要性を外部発信する方向で計画の見直しをお願いしたい。

課題名；アカデミア創薬における薬物動態・安全性評価基盤の構築

補助事業代表者；大阪大学 中川晋作

#### 1) 総評

薬物動態および安全性試験に有用な設備体制がアカデミア機関の中では整っている。他機関との連携もとれている。2018年度にPR活動で薬物動態支援数を拡大したことは評価できる。マウスを用いた血液および組織検査を含む薬物動態解析支援を進め、多様なプロジェクトの支援を実現した。高度化ではM1,M2マクロフェージを指標に安全性に関する高度化研究が進められているが、未だ研究段階で安全性指標となるかどうかは不明である。明確になれば安全性評価の新たなマーカー候補になる。エピトランスクリプトーム計測の技術開発は興味深い。RNA塩基の修飾解析で新規性が高く、そのパネル化も将来的な利用が期待される。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は優れていると判断する。

## 2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

**課題名；人工染色体技術を用いたヒト化マウス/ラットおよび多機能細胞による創薬支援  
補助事業代表者；鳥取大学 香月康宏**

### 1) 総評

代表者らが開発した人工染色体技術を用いて各種のヒト化動物モデル及び細胞モデルの作製に成功している。ヒトでの有効性/安全性/体内動態を正確に予測する技術基盤が強みである。支援事業を通して有用な成果も出てきている。限られた研究費のなかで、多くの支援を実施した。実験動物モデルの拡充も精力的に進めている。該当動物の利用拡大に向けての高度化では、ヒトとマウスやラット分子機能の違いなどの解析を進め、着実な成果を上げている。繁殖や実験のための実験動物がある程度確保され、薬物動態試験などを着実に進めており、創薬支援への今後の貢献が期待される。支援完了は現時点では”ゼロ”となっているが今後早々に完了課題が増えていくことが期待できる。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は優れていると判断する。

## 2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

## インシリコユニット

### 個別課題

**課題名；モデリングとシミュレーションによる生体高分子の構造機能解析  
補助事業代表者；量子科学技術研究開発機構 河野秀俊**

### 1) 総評

天然変性領域複合体構造アンサンブル解析は、他の手段単独では解析が困難であり、実現できれば非常に有用と思われる。立体構造モデリングと MD シミュレーションによって相当数の支援を行っており、優れた研究成果に寄与することもできている。ヌクレオソームなどの巨大で複雑な蛋白質核酸複合体への支援がなされており、独自性の高い手法に基づく良い成果が出されている。また、癌の原因究明に資する可能性のある研究成果にも貢献している。高度化研究としての GPGPU 化が成功して 10~15 倍の速度向上が得られている。

加えて、X 線溶液散乱のデータ解析のモデル化で新たな成果が挙げられている。自由エネルギー計算法 (free energy perturbation/replica exchange with solute tempering) に基づ



くタンパク質の構造安定化の向上アルゴリズムを保有するところも強みである。一方、マイルストーンを達成しているとはいえ、支援件数の増加を望みたい。業績として、MD 解析が主体となった論文に乏しい。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は優れていると判断する。

## 2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

**課題名 ; タンパク質の複合体構造・分子間相互作用・ダイナミクス・機能の予測と解析**

**補助事業代表者 ; 東京大学 寺田透**

### 1) 総評

支援が国際誌の論文発表に結びついており、優れた成果が多数出されている。補足的であるが、特に MD シミュレーションなどの支援は十分に行っている。更に、支援で問題のあった課題を生かしてシミュレーション手法の改良高度化に生かし、手法の信頼性向上を目指している。リガンド結合シミュレーション解析法の高度化において、kinetics 解析や結合部位の探索などで成果が挙げられている。一方、機械学習を用いたクライオ電子顕微鏡の撮影効率化は、短期間の間に三重大学谷教授および日本電子との協力の元に成果を上げることができ、今後の発展が期待される。また、アウトリーチ活動でコンサルテーションと支援課題獲得に努力しているところや対外発表を積極的に行っている点は評価できる。X 線結晶構造と MD シミュレーションを用いた、薬剤排出膜トランスポーターの多剤認識、輸送メカニズムの解明については良好である。一方、支援に関する論文以外に、高度化に基づいた独自の論文発表が必要である。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は優れていると判断する。

## 2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

**課題名 ; バイオマーカーおよび治療法開発を加速するデータ駆動型モデリング**

**補助事業代表者 ; 大阪大学 Daron Standley**

### 1) 総評

MHC 結合ペプチド、TCR、BCR に特化したペプチド結合部位の予測は、独自性が高く、免疫応答解析に新たな側面から貢献しようとしている点などが優れている。支援数は多く、充実している。多くの成果・論文が出ている。また、バイオマーカーや治療法開発を目指す

研究内容から医療に資する支援成果が多い。開発手法の Web 化も一部達成されている。研究代表者を中心に組織的な取り組みができていると思われる。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は大変優れていると判断する。

## 2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

**課題名 ; 分子動力学計算による構造生物学データを活用した構造ダイナミクス研究**

**補助事業代表者 ; 横浜市立大学 池口満徳**

### 1) 総評

代表者らの MD シミュレーション技術が十分発揮できる多様な支援課題に取り組み、それぞれのテーマで一部の支援という以上の本質的進捗に関わって貢献している。構造解析に成功したタンパク質の分子動力学シミュレーションによる解析に大きく貢献している。SAXS 実験からのモデル構築および MD シミュレーションの支援が国際誌の論文発表に結びついており、良い成果が多数出されている。また LINC の活動を通じた産業界への貢献も大きい。一方、高度化研究として従来の MD を超えた MSES 法の開発、QM/MM RWFE 法などの成果が挙げられており、今後の応用が期待される。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は大変優れていると判断する。

## 2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

**課題名 ; タンパク質の高次構造情報を利用した創薬等研究加速に向けたバイオインフォマティクス研究**

**補助事業代表者 ; 産業技術総合研究所 富井健太郎**

### 1) 総評

支援および BINDS に依拠した論文が多く、支援が国際誌の論文発表に結びついており、優れた成果が多数出されている。高度化研究としての蛋白質の立体/複合体構造予測では、CASP12 のアセンブリ部門で最高位の成績をおさめるなど特筆すべき成果を出している。

また深層学習を利用した新たな蛋白質と化合物の相互作用予測法を開発するなど支援・高度化とも充実している。加えて、実験結果を予測分子構造モデルやリガンド結合シミュレーションなどに基づいて実験結果を説明することに寄与しており、特徴的な研究成果に結びついていると評価できる。データベース整備を行った点も評価できる。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は優れていると判断する。

## 2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

**課題名；生薬データベースの高度化と構造創薬への応用**

**補助事業代表者；奈良先端科学技術大学院大学 金谷重彦**

### 1) 総評

リガンド結合部位予測、アミノ酸配列予測、リガンド結合シミュレーションなど多くの支援実績があり、支援が国際誌の論文発表に結びついており、優れた成果が多数出されている。天然変性タンパク質に関する解析・考察や大村 DB（北里大学）との連携など優れた成果を挙げている。高度化研究としての生薬と承認薬との違いが構造的に精査されており、生薬からの新たな創薬への可能性が期待できる。特に、生薬データベースの高度化と応用として、メタボロミクスを中心にオーム科学として構築されている KNApSAcK Family DB に生薬と天然物の情報が追加強化され、アノテーションと構造類似性による検索機能が強化された。承認薬(DrugBank)とヒト代謝(KEGG)の情報をもとに、KNApSAcK 収録化合物(天然物分子、3,055 分子)、承認薬(DrugBank、1,985 分子)、ヒト代謝物(KEGG、1,396 分子)の立体構造を構築しデータベース化した。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は大変優れていると判断する。

### 2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

**課題名；大規模分子シミュレーションによるインシリコスクリーニング支援と構造インフォマティクス技術の高度化**

**補助事業代表者；東京工業大学 関嶋政和**

### 1) 総評

TSUBAME 利活用と独自ツールによる計算支援について順調に体制を整え、共用ファシリティとしての東工大 TSUBAME スパコンの利活用支援が順調に行われている。機械学習による低分子ドッキングによるインシリコスクリーニングの高度化でも成果を上げており、国際誌の表紙になった。新聞記事にも取り上げられている。

これまでの研究基盤を生かし、リガンド蛋白質相互作用、天然変性領域予測、AI 化、分子構造の可視化など重要な問題に対して特徴的な支援と高度化研究が実施されている。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は大変優れていると判断する。

## 2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

### 課題名；構造インフォマティクスと FMO 計算を融合したインシリコスクリーニング支援研究

補助事業代表者；理化学研究所 本間光貴

#### 1) 総評

インシリコスクリーニングの実績は大変大きい。創薬プロセスの一部として既に実践的に戦力化しているように見える。また、論文化がゴールでなく創薬につなげることに執着していると受け取れる姿勢は高く評価できる。FMO 計算を特徴とする阻害剤などのインシリコスクリーニング支援、結晶構造の相互作用解析支援において、優れた結果が得られており、医薬への応用に有望な化合物の選抜に結びつく成果が上がっている。支援が国際誌の論文発表に結びついており、良い成果が多数出されていると評価できる。加えて、高度化では、FMO 結果のデータベースの構築と一般公開、FMO 計算高速化プログラム開発で成果があげられている。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は大変優れていると判断する。

#### 2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。

### 課題名；分子モデリングおよびシミュレーションを活用したインシリコ創薬支援

補助事業代表者；産業技術総合研究所 広川貴次

## 1) 総評

ホモロジーモデリング・ドッキング解析・MD 計算等、いずれも優れており、多くの支援を推進し、実用的なインシリコ技術で着実に成果創出している。支援が国際誌の論文発表に結びついており、優れた成果が多数出されていると評価できる。学術的新規性や医薬への応用につながる研究に対する機動的なインシリコ解析が行われており、それぞれの課題に大きく寄与している。また、高度化研究としてのストリング法や MetaD など MD 計算をさらに発展させた手法の応用が成果に繋がっている。

研究内容をソフトウェアとしてシステム化し公開できるようにしていることも評価できる。加えて、BINDS に依拠した研究業績も充実している。

これらの内容を踏まえ、本課題における支援・高度化の進捗状況は大変優れていると判断する。

## 2) 改善が必要な事項

特段の指摘事項は、無し。