



創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業

令和2年度BINDS公開シンポジウム

「知って、使って、進むあなたの研究」

「オンライン開催」

2020年 10月30日(金) 13:00~16:00



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development

令和2年度 BINDS 公開シンポジウム

～知って、使って、進む あなたの研究～

第1部 BINDS とのコラボレーション・現在と未来

13:00～14:30

座長:中村 春木 PS

- P.1 【第3回 AMED理事長賞受賞者講演】
人工染色体技術によるデザイナー細胞・動物の作製と創薬研究への応用
香月 康宏 氏(鳥取大学 染色体工学研究センター 准教授)
- P.2 【BINDS重点PJ成果 クライオ電顕勉強会】
創薬におけるcryoEMの活用 ～pre-competitive領域での産官学連携～
米森 和子 氏(武田薬品工業株式会社 リサーチ 薬剤安全性研究所 サイエンティフィックアソシエイトフェロー)
- P.3 スーパーコンピュータ「富岳」によるCOVID-19治療薬探索
奥野 恭史 氏(京都大学 大学院医学研究科 教授 / 理化学研究所)

第2部 Next BINDS への期待

14:30～16:00

座長:近藤 裕郷 PO

- P.4 企業がアカデミア創薬に求めるもの
高橋 亘 氏(第一三共株式会社 執行役員 研究開発本部 研究統括部長)
- P.5 製薬企業から見たBINDSへの期待
坪井 克憲 氏(大日本住友製薬株式会社 化学研究ユニット ユニット長)

座長:上村 みどり PO

- P.6 システム内の分子動態を溶液散乱で探る ～DA-SANSからBC-SANSを目指して～
杉山 正明 氏(京都大学 複合原子力科学研究所 教授)
- P.7 創薬に向けたダイナミクス・イメージング質量分析
瀬藤 光利 氏(国際マスイメージングセンター センター長 / 浜松医科大 細胞分子解剖学講座 教授)

人工染色体技術によるデザイナー細胞・動物の作製と創薬研究への応用

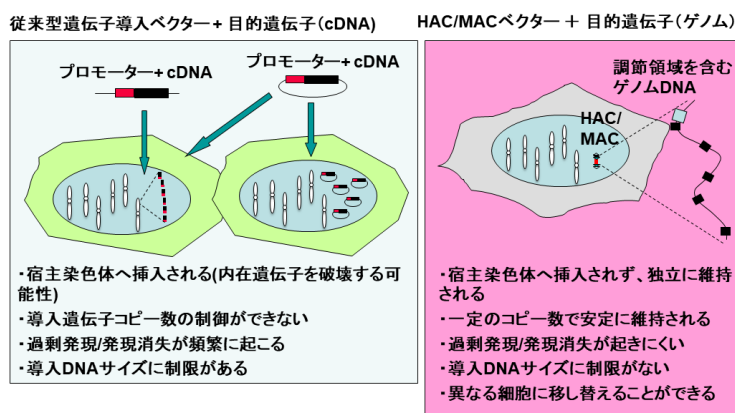
香月 康宏 / 鳥取大学 染色体工学研究センター 准教授

動物細胞・個体に外来遺伝子を発現させるための従来のベクター技術(plasmid, BAC, ウイルスなど)では、宿主へのベクター挿入、導入 DNA サイズの制限、などの課題があった。上述の課題を克服するために、我々は哺乳類細胞において自立複製・分配が可能なヒト人工染色体(human artificial chromosome:HAC)およびマウス人工染色体(mouse artificial chromosome:MAC)を構築し、Mb 単位の巨大なヒト遺伝子クラスターのマウス・ラットへの導入、すなわちトランスクロモソミック(Trans-chromosomal: TC)マウス・ラットの作製に世界で初めて成功した。これまでにヒト 21 番全長(35Mb)、ヒトジストロフィン遺伝子(2.5Mb)、ヒト薬物代謝酵素遺伝子クラスター(1.5Mb)、ヒト抗体遺伝子群(3.5Mb)等を独自の染色体工学技術により上記 HAC/MAC ベクターに搭載した。さらに、HAC/MAC へ巨大遺伝子を搭載した、いわば「Designed Chromosome」をヒト iPS・MSC 細胞あるいはマウス・ラット等に導入することで「Designed Cell」あるいは「Designed Animal」を作製し、ヒト巨大遺伝子の機能解析、疾患モデルマウス・細胞による発症メカニズムの解明と治療研究、ヒト薬物代謝モデル動物による医

薬品候補化合物のヒトにおける代謝・毒性予測、完全ヒト抗体産生動物による抗体医薬品シーズの作製等、に取り組んできた。

本シンポジウムでは人工染色体技術の創薬研究への応用を中心に紹介し、最近取り組んでいるゲノム合成技術と人工染色体技術の融合による次世代染色体工学技術についても紹介したい。

人工染色体ベクターの利点 (従来法との比較)



平成 16 年 9 月 鳥取大学大学院医学系研究科生命科学系専攻博士後期課程修了、博士(生命科学)

平成 15 年 4 月～平成 17 年 3 月 日本学術振興会特別研究員(DC2/PD)

平成 17 年 4 月～平成 26 年 12 月 助教(鳥取大学大学院医学系研究科、

平成 22 年 4 月～染色体工学研究センター兼任)

平成 27 年 1 月～現在 准教授(鳥取大学医学部生命科学科、染色体工学研究

センター兼任、平成 27 年 4 月～バイオモデル動物開発部門・部門長、

平成 30 年 4 月～とっとり創薬実証センター センター長、染色体工学

研究センター 創薬研究・支援部門・部門長)



創薬における cryoEM の活用

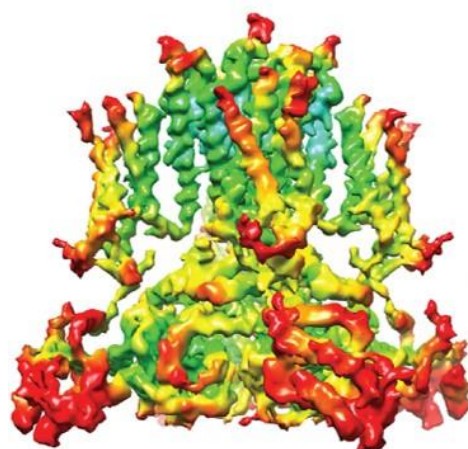
～pre-competitive 領域での産官学連携～

米森 和子 / 武田薬品工業株式会社 リサーチ 薬剤安全性研究所 サイエントフィックアソシエイトフェロー

構造生物学は、タンパク質の構造情報を明らかにすることで創薬に貢献してきた。この 20 年間は X 線を用いた構造解析が中心であり、とくにキナーゼに代表される酵素では、合成化学者が構造情報をもとに活性向上を指向した Structure-Based Drug Discovery (SBDD) を精力的におこなってきた。

近年注目を集めているクライオ電子顕微鏡により、さらに構造生物学の幅がひろがろうとしている。クライオ電子顕微鏡はチャネルやトランスポーター、複合体など、X 線結晶構造解析での構造取得が難しかった分子量が大きく、かつ、複数コンホメーションを取り得る生体分子の構造解析を得意としている。これらのターゲットクラスには hERG や Pgp など毒性や動態に関与するタンパク質が多くあり、構造情報が得られることでオフターゲット回避も SBDD を用いて効率的におこなえるようになると期待できる。

一方で、残念ながら日本ではクライオ電子顕微鏡の数が少なく企業が個別に利用できる環境にはない。毒性や動態で課題となるタンパク質は共通であることから、当社をはじめとする製薬企業では非競合領域での産官学連携組織を立ち上げて、BINDS のご支援のもと毒性・動態関連タンパク質の構造解析に共同で取り組んでいる。本講演では、その枠組みと成果を報告したい。



平成 16 年 京都大学大学院理学研究科 修了

平成 16 年 武田薬品工業株式会社入社 化学研究所配属

平成 22 年 計算化学グループに異動

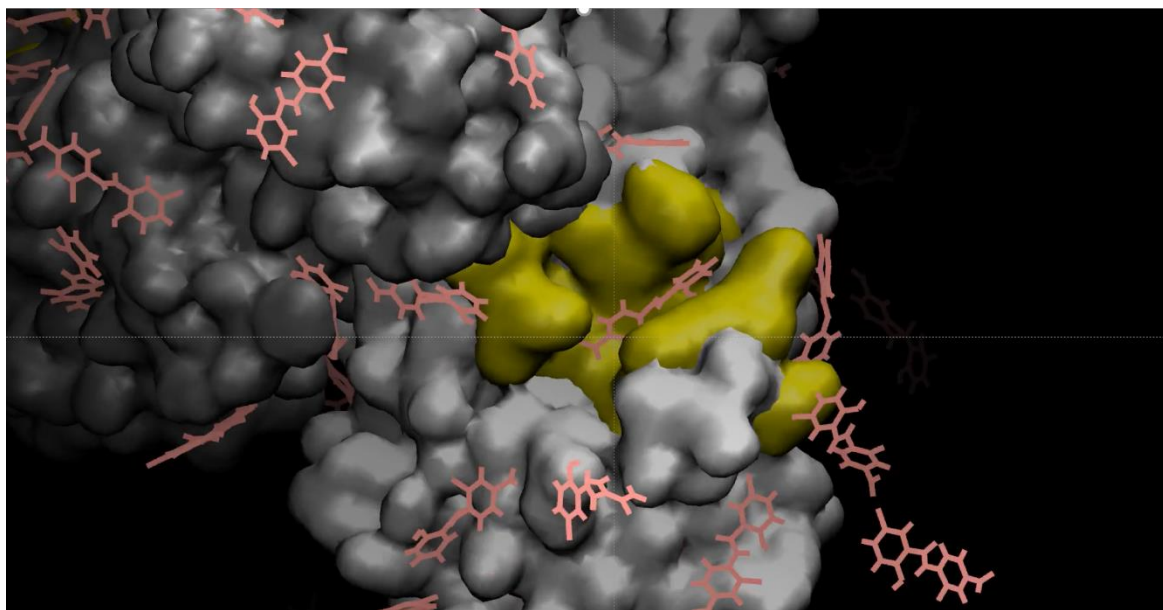
平成 29 年～現在 武田薬品工業株式会社 薬剤安全性研究所

創薬化学と計算化学の側面から初期安全性評価に従事

スーパーコンピュータ「富岳」による COVID-19 治療薬探索

奥野 恭史 / 京都大学 大学院医学研究科 教授 / 理化学研究所

世界における新型コロナウイルス感染拡大は未だ終息せず、我が国においても未だ予断を許さない状況にある。このような中、現在も、国内外において、ワクチンや医薬品など新型コロナウイルスの治療法の開発が日夜進められている。我々もその一端を担うべく、今年 4 月よりスーパーコンピュータ「富岳」を武器に、新型コロナウイルスの治療薬の探索を行ってきた。具体的には、「富岳」を用いて分子動力学計算を行うことで、既存の医薬品約 2000 種の中から、新型コロナウイルスの増殖に関係する標的タンパク質(メインプロテアーゼ)に高い親和性を示す治療薬候補を探索・同定を行った。分子動力学計算による数千規模の薬剤スクリーニングは世界で初めての試みであり、世界ランキング1位の「富岳」だからこそチャレンジできた事例であると言える。本講演では、新型コロナウイルスの治療薬探索を通じて、スーパーコンピュータ「富岳」から垣間見られる創薬計算の未来について語りたい。



「富岳」による新型コロナウイルスの増殖関連タンパク質メインプロテアーゼと薬剤ニコロサミドの結合の様子

平成 5 年 京都大学薬学部卒業、同大学大学院薬学研究科進学
平成 12 年 京都大学博士(薬学)学位取得
平成 20 年 京都大学大学院薬学研究科 寄附講座 特定教授
平成 25 年 理化学研究所 計算科学研究センター 客員主管研究員(兼任)
平成 28 年 京都大学大学院医学研究科 人間健康科学系専攻 教授(現職)
平成 29 年 理化学研究所 科技ハブ産連本部
医科学イノベーションハブ推進プログラム 副プログラムディレクター(兼任)



企業がアカデミア創薬に求めるもの

高橋 亘 / 第一三共株式会社 執行役員 研究開発本部 研究統括部長

スペイン風邪以来、人類は新興感染症のパンデミック化に脅え、有事に備えていたはずであったが、ついに本年、恐れていた事が起こった。このコロナ禍で世界的な経済活動の低迷と一向に収束が見えない中、迅速な治療薬や予防薬の開発が、私達、生命科学に関与する者たちに求められている。国内でも AMED による十件余りの COVID-19 関連研究助成プログラムが進行中で、更に四件が審査・公募中である。企業中心のプログラムは、主に既存薬を用いた COVID-19 に対する有効性確認と用法変更を指向した、所謂、ドラッグリポジショニングプログラムであるのに対し、アカデミア中心のプログラムは、COVID-19 とその関連疾患そのものに対する全く新しい化合物を指向した研究である。前者の場合、既に安全性や規制上のハードルをクリアしているため、臨床試験に係るリスクが少なく、有効性が示されれば、比較的早く臨床現場に届けることができる。一方、新規化合物に関しては、実験室で有効性が確認されているとは言え、安全性や有効性、用量、規制上の問題など越えなければならないハードルがまだまだ多く存在し、迅速な対応を求められているパンデミックに対応するためには、従来の承認申請システムの変革も必要となる。今回の AMED による COVID-19 公募研究は、アカデミア創薬が直面する“魔の川”克服に向けた大きな試金石と言え、このような機動的かつ一極集中的な研究資金配分は、AMED があったからこそ成し得たシステムである。さて、“魔の川”を越えた先には、事業化に向けた“死の谷”が待っている。“死の谷”を越えるためには、堅牢性をもった候補化合物への“丁寧な磨き上げ”が必要であり、この点においてこそ、産業界との協業が重要となってくる。

平成 2 年 北海道大学大学院農業生物専攻博士課程修了
平成 2 年 三共株式会社 活性物質研究所 入社
平成 5 年 三共株式会社 バイオメディカル研究所
平成 11 年 University of Illinois at Chicago, Chicago
平成 13 年 Cleveland Clinic Lerner Research Institute
平成 13 年 三共株式会社 バイオメディカル研究所 主任研究員
平成 17 年 三共株式会社 創薬基盤研究所 主席研究員
平成 19 年 第一三共株式会社 創薬基盤研究所 グループ長
平成 21 年 第一三共株式会社 抗体医薬研究所 グループ長
平成 25 年 第一三共株式会社 バイオ基盤研究所 研究所長
平成 28 年 第一三共株式会社 モダリティ研究所 研究所長
令和 2 年 第一三共株式会社 執行役員 研究統括部長



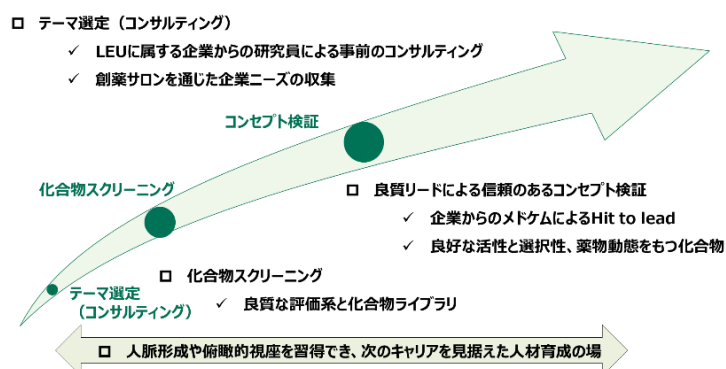
製薬企業から見た BINDS への期待

坪井 克憲 / 大日本住友製薬株式会社 化学研究ユニット ユニット長

国内創薬研究力の向上、発展を目指した産官学連携の創薬研究への関わりとして、2016年4月の構造展開ユニット(LEU)の発足時から、弊社研究員の派遣と自社化合物ライブラリの一部の提供を行ってきた。本講演において、5年間に渡る取り組みの中で、製薬企業から見た BINDS、特に LEU を通じて感じる優れた点、課題と思われる点、今後に期待するところを述べたい。

創薬研究での大きなポイントの一つが、最初に設定したコンセプトを非臨床レベルで確認するところである。LEU は、BINDS の中で、そのようなアカデミア創薬の最初のハードル越えを強力にサポートする役割を担っている。複数の企業から派遣された研究員中心にテーマ選定が行われ、アカデミア由来のユニークな化合物群と企業から提出された化合物を含む良質なライブラリと評価系でスクリーニングが行われる。ヒット品については経験値の高いメディシナルケミストによってコンセプト検証用化合物へと構造展開される。アカデミア創薬において良質の化合物でコンセプト検証が出来ることが可能になったと言える。

一方で、創薬初期のコンセプト検証などの難しい役割を担当していることから、成果創出に時間がかかるなどの課題は見受けられる。具体的なところは本講演の中で触れたいと思うが、このような取り組みは、日本のアカデミア創薬の底上げにつながるものであり、時間は多少かかると思われるが継続的に取り組むことが極めて重要である。また、得られた成果をアカデミアで共有し、シーズ発掘を知識化、見える化するすることで、アカデミア発創薬の更なる発展を期待する。



平成 10 年 名古屋大学農学研究科後期課程修了(磯部稔教授)
平成 10 年 住友製薬(現大日本住友製薬)入社
平成 21~平成 23 年 Scripps Research Institute Visiting Scientist
(Prof. Cravatt)
平成 29 年 10 月から現職



システム内の分子動態を溶液散乱で探る

～DA-SANS から BC-SANS を目指して～

杉山 正明 / 京都大学 複合原子力科学研究所 教授

開放系においてマクロスケールで見れば安定である(何事も起こっていないように見える)系もミクロスケールで見れば系の安定を維持するために様々な反応が進行していると考えられる。生命系はその代表例であり、ミクロ=分子レベルでの反応系の調和に狂いが生じれば、正常な機能は保たれなくなる。我々は、このような例として水晶体に注目し、高い蛋白質濃度(高屈折率)と低い凝集性(高透明度)という一見相反する機能維持に関与している蛋白質(α クリスタリン)の水晶体内での動態解析を目指し、そのための手法開発とそれを用いた研究を行ってきた。

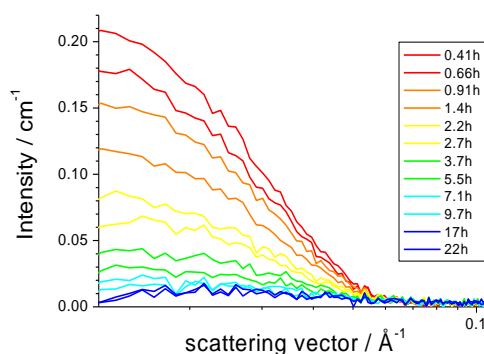
α クリスタリンは20-30のサブユニットが集合した大規模会合体であるが、様々な実験結果より、会合体間でサブユニットを交換していることが指摘されていた。しかし、観測手法の欠如から交換速度などの交換様態はもとより交換現象の直接的な存在証明もなされていなかった。そこで、我々は「重水素化*」という擾乱を与えることの少ない手法で蛋白質にラベルを付与し、中性子小角散乱法を組み合わせ、サブユニット交換現象の観測を可能とする手法(Deuteration Assisted Small-Angle Neutron Scattering: DA-SANS)を開発し、 α クリスタリンのサブユニット交換現象の実態を明らかにした。

サブユニット交換の実測実験は希薄溶液中(1mg/mL)で行われたが、水晶体中でのクリスタリン濃度は100mg/mLに達する。そこで、DA-SANS法を生体系に近い高濃度溶液中でも個別の蛋白質の観測が可能となるBiological Circumstance SANS(BC-SANS)法へと改良し、100mg/mLでの α クリスタリンの動態解明に成功した。この新たな手法の要点は、重水素化を用いて中性子散乱では観測されない「不可視化蛋白質」の作成である。現在、BC-SANS法はヒト血清アルブミンを不可視化し、実際の血清と同等の環境下での共存蛋白質(例えば、IgG)の構造解析法への展開を進めている。

今回の講演では、DA, BC-SANS法の原理とクリスタリン系の解析結果と高濃度系(血清系を含む)への応用例、更に時間があれば非平衡系への応用例を紹介したい。

*タンパク質の重水素化は、コストダウンも含めた各種手法を下記研究グループHPで紹介しております。

<http://www.rri.kyoto-u.ac.jp/NSBNG/activity.html>



サブユニット交換による中性子小角散乱の経時変化

** 現: 京都大学複合原子力科学研究所

平成 5 年 京都大学大学院物理学第 2 専攻博士後期課程単位取得退学

平成 5 年 九州大学理学部物理学科 助手

平成 7 年 京都大学博士(理学)

平成 16 年 京都大学原子炉実験所** 助教授

平成 23 年 京都大学原子炉実験所** 教授 (現職)



創薬に向けたダイナミクス・イメージング質量分析

瀬藤 光利 / 国際マスイメージングセンター センター長 / 浜松医科大学 細胞分子解剖学講座 教授

イメージング質量分析法(IMS)は、組織や細胞中において分子標識を行うことなく薬物や代謝産物などの生体分子の分布を可視化できる、質量分析技術と顕微鏡技術を組み合わせた新しい観察手法である。同一切片上においてわずかな分子の構造的違いを区別して複数の分子の同時観察を行うことができるため、多種多様な組み合わせをもつ生体分子の分布観察に適している。最新の方法では生きたままの表面でも計測できる分子群があることがわかってきた。私がセンター長を務める国際マスイメージングセンターでは、MALDI-IMS、DESI-IMS を設置しており、これらの装置を用いることで薬物動態の解析やイメージングリポミクスによる疾患関連脂質の研究が顕著に進展している。

本講演では、フーリエ変換イオンサイクロトロン共鳴質量分析装置(FT-ICR MS)を用いたマトリクス支援レーザー脱離イオン化法(MALDI)による黄色靭帯肥厚における疾患関連脂質の探索・同定、脱離エレクトロスプレーイオン化法(DESI)等によるモデルマウスを用いた薬物動態、薬物代謝物質の動態の解析(下図)、二次イオン質量分析法(SIMS)による光依存的な脂質操作による細胞内脂質局在の分布変化観察といった様々な手法の IMS を用いた脂質解析への応用例を紹介する。

なお、本研究開発は、AMED-CREST「光による脂質の同定制御観察技術すなわちオプトリポミクスの創生」の支援を受けており、脂質同定・制御・観察の一連のシステムをリポーム編集技術の基盤とし、脂質を標的にする創薬構想につなげるために、現在取り組んでいる内容、リアルタイム化、ダイナミクス解析の取り組みについても紹介したい。

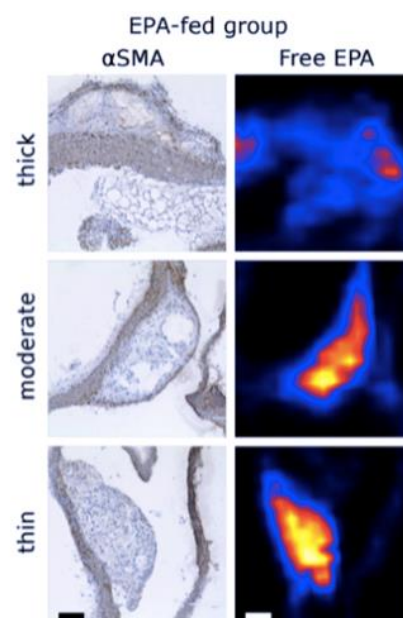


図 オメガ3脂肪酸(EPA)を動脈硬化モデルマウスに投与し、取り込まれたオメガ3脂肪酸を質量顕微鏡で可視化

- 平成 6年 東京大学医学部医学科、米国ハーバード大学医学部交換留学終了
- 平成 8年 東京大学病院研修終了 医学系大学院入学
- 平成 10年 東京大学大学院中退、助手採用
- 平成 13年 医学博士取得(東京大学)
- 平成 14年 ドイツ EMLB 派遣留学
- 平成 15年 自然科学研究機構生理学研究所 助教授
- 平成 18年 英国ケンブリッジ大学 MRC 派遣留学
- 平成 19年 自然科学研究機構生理学研究所 准教授
- 平成 20年 国立大学法人浜松医科大学医学部 教授
- 平成 28年 同上 国際マスイメージングセンター センター長

