

「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）」  
事後評価結果報告書

令和3年（2021年）6月

「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. 事後評価結果	
II-1 事後評価の対応	・・・ 8
II-2. 各課題の事後評価	・・・ 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	・・・ 12
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	・・・ 14
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	・・・ 15
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	・・・ 16

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	・・・16
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	・・・17
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	・・・18
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	・・・18
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；京都大学 小川治夫	・・・19
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	・・・20
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	・・・20
<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	・・・21
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	・・・22
<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	・・・22
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	・・・23

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	・・・23
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	・・・24
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	・・・25
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	・・・25
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	・・・26
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	・・・26
<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	・・・27
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	・・・28
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 岩濑好治	・・・28
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	・・・29

### バイオリジカルシーズ探索ユニット

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 . . . 30  
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 . . . 30

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 . . . 31

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 . . . 31

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 . . . 32

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 . . . 33

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 . . . 33

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 . . . 34

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 . . . 34

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 . . . 35

### インシリコユニット

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 . . . 36

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	・・・36
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	・・・37
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	・・・37
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	・・・38
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	・・・39
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	・・・39
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	・・・40
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；筑波大学 広川貴次	・・・41

## 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・設備について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・医療技術開発支援および先端ライフサイエンス研究基盤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 5 年目の最終年度に当たることから、研究計画に対する進捗状況 (「支援」及び「高度化」) の確認、これまでに得られた研究成果や支援実績、研究成果の今後の展開等について事後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. 事後評価結果

### Ⅱ-1 事後評価の対応

#### <事後評価の目的>

研究開発課題について、研究開発の実施状況、研究開発成果等を明らかにし、今後の研究開発成果等の展開及び事業の運営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 6月2日(水) 内容 評価結果の確認・総合討論・最終化

#### <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)事後評価報告書

被評価者は、事後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、事後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)総合討論による評価結果の最終化

課題評価委員会は、全課題に対する書面評価結果の妥当性について、総合討論を実施し、評価結果を最終化。

#### <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

- ・計画に対する達成状況はどうか

##### ②研究開発成果

- ・**成果が着実に得られたか**
- ・**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たか



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たか
- ・ **十分な連携体制が構築**されていたか

④今後の見通し

- ・ 今後、研究開発成果のさらなる展開が期待できるか

⑤その他事業で定める事項

- ・ **中間評価の指摘事項について適切に対応**したか
- ・ **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たか
  - 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たか
  - 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）が図られていたか

<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>

委員会の評点は、各委員の総合評価の点の平均値（四捨五入により小数点第 1 位まで）とす

る。

委員会での審議により評点が 6.0 点未満の課題は、計画どおり進捗していない（計画した成果が得られていない）ものとして取り扱う。

#### <評価結果の活用>

機構は、事後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、以後の研究開発の推進方策及び研究開発成果等の展開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>

事後評価結果は、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. 各課題の事後評価

<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 の支援と進捗管理のために構築した「ワンストップ窓口」は、高度化を図りながら、BINDS 支援事業の効果的な運用に大きく貢献した。またデータベースの継承・維持・管理に尽力し、事業推進者たちの利便性を図った。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。プロジェクトとしての意義や存在価値を高める努力がうかがえる。データベースサイエンスについても新しいタイプの DB 拡充や VaProS の進化など DB の維持運用高度化が進捗した。本事業の広報活動に尽力してきた。

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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

非常に多く存在するデータベースを統合するか、あるいは機能的に類別化して、利用者の利便性を図ることを目指して欲しい。本課題は、BINDS 事業の技術的支援と共に情報提供が主目的であるので、迅速性の確保が最も重要である。VaProS-BINDS の本事業関係者以外の研究者への普及が充分とは言い難い。情報科学は今後益々、学術的重要性が増大してくるが、日本では遅延しており、人材養成が不可欠であるが、若手の育成が十分であるとは言えないようである。

攻めのデータベースサイエンスを志向した活動が増えてきたように見える。さらにデータサイエンスがリードする研究が活発化することを望む。国際競争力の観点から本ユニットのデータベースサイエンスの位置づけを自己評価して強みは主張し、欠けているところは今後補強していく努力をして欲しい。データサイエンティスト不足は日本の大きな課題であることから専門人材の育成に引き続き貢献して欲しい。

## 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 550 課題と非常に多くの構造解析課題を支援した。本課題は、我が国のタンパク質の構造と動態解析の中核であり、目標とした相関構造解析の技術革新は、幅広い生命科学研究の発展に大きく貢献してきた。実際、我が国の大型解析設備の拡充と利用推進は、BINDS 事業の活動なしには、維持できなかった。特にクライオ電子顕微鏡の拡充に伴って「クライオ電顕ネットワーク」組織を立ち上げて効果的に運用したのは、秀逸であった。本ネットワーク課題全体としては質・量共に十分な成果があり、X 線結晶構造解析、クライオ電子顕微鏡、NMR などを組み合わせた相関構造解析の支援では施設間・機器間での連携が上手く反映された。高度化についても波及効果が期待できる成果を上げたと評価したい。総じて本課題は、生命科学研究の分野において、突出した業績を挙げたと総括できる。

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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

X 線結晶構造解析と NMR のタンパク質構造解析設備は世界有数である。近年、特に重要性が指摘されているクライオ電子顕微鏡の装置が絶対的に不足していたが、本 BINDS 事業において充実を図っており、今後に期待したい。成果が玉石混交であることは止むを得ないが、クライオ電顕解析ではまだまだ欧米中の後塵を拝しており、その克服を目標に、今後の顕著な成果創出に期待したい。

産業界、特に幾つかの製薬企業との連携事例は評価したいが、創薬を加速したというインパクトを感じる内容には若干乏しいとの印象である。但し、この点は成果公開・非公開という影響を受けたかもしれない。

### 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

Cryo-EMの単粒子解析でNatureやScienceなどTop Journalに多くの論文を発表した。またCryo-電子線トモグラフィーによる解析も牽引しており、我が国のCryo-EM研究の発展に計り知れない貢献を果たした。当初の計画項目について、研究支援と高度化が順調に行われており、世界的にトップクラスの成果があげられている。さらに、立ち上げたクライオ電顕ネットワークが機能し、我が国の電顕解析力のレベルアップや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た点も高く評価される。また、企業利用・成果占有利用数が合計6件と産学連携にも積極的に取り組んでおり、製薬企業のクライオ電顕活用にも貢献した。中間評価以降では、優れた成果が論文化され、研究会・講演会において積極的に発表が実施されたことを評価したい。

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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

クライオ電顕の有効使用時間が少ないという現況を加味しても、現時点で支援中・未達の件数が多いのが気になる。Cryo-EM及び電子線トモグラフィー解析で世界に対抗でき、今後の構造生物学を担う若手研究者の育成、特に女性研究者の育成にも貢献することを期待する。また、今のところ創薬への応用の具体化は顕著でないが、人材も製薬会社に就職するなどしており、今後の進展に期待される。

**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

「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いて、支援数、支援完了数が伸びてくるなど効果が出てきている。この「滞在型支援研究プログラム」は、人材育成の観点から優れた制度であり、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。そのような状況の中で、COVID-19感染拡大の影響を受けたことは大変残念であった。

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妥当であると判断する。

## 2) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

「クライオ電顕ネットワーク」の構成メンバーとして、期待される役割を果たしているとは言い難く、今後の改善を期待したい。

今後は、アジアの玄関口としての地の利を考慮し、構造生物学、特にクライオ電子顕微鏡研究の国際連携の窓口として役割を果たしてほしい。

**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。Cryo-EM 解析（単粒子解析）で最高分解能を達成するなど、電顕解析の技術的な高度化に大きく貢献した。これまでの経験を活かした支援活動によって、通常支援中 30 件・支援完了 19 件という実績を高く評価したい。支援では、単に構造決定をするだけでなく、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得られている。高度化はクライオ電顕の高分解能化・高速化等を見据えた内容であり、独創的で利用価値の高い基盤技術の開発が達成されており、高い波及効果が期待できる。

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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

Cryo-EM 解析における造詣の深さ及び技術の洗練度は他の追随を許さない。今後も一流紙への発表を継続し、費用対効果を高めていくとともに、医薬品探索研究に貢献できるような高度で独創的な研究に邁進していただきたい。また、構造生物学の将来を担うような若手研究者の輩出にも期待したい。

**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解析の専門家として支援や高度化を着実に推進した。また、主に若手研究者に対する実習を含む講習会・実習等が着実に実施されており、クライオ電子顕微鏡の普及・発展に貢献した。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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

交付金額が多くないことを勘案するとしても、通常支援数・完了数および研究業績（論文発表）が少なく、また注目に値する論文が殆どないことは、懸念材料である。

高度化技術の特徴が現状の他の既存装置より優れているかどうか、優れているならどういった部分が優れているのか記述がほしかった。また、開発技術が他の取り組みと比較して優れているか不明である。企業利用・成果占有利用が見受けられなかったため、今後はそういった産学連携推進にも取り組んでいただきたい。

### 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。中間評価時には、支援数が少ないところが課題とされていたが、その後の努力により改善が見られ、通常支援で支援中 8 件、完了 10 件となった。既存技術の支援により、いくつかの膜タンパク質について難易度の高い X 線結晶解析と電顕構造解析用の試料改良が行われ、以前とは異なる状態での cryo-EM 構造解析が達成されている。研究成果向上と成果の論文化等は十分に評価したい。一方、高度化支援は充実した内容であり、波及効果も高く研究成果の論文化に期待する。また、BINDS 内の領域間、ユニット間連携にも積極的に取組んだと評価したい。

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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

最新型クライオ電子顕微鏡の移転、人事異動等によって目標に到達できない事項があることは残念である。また論文作成について、もう少し費用対効果を上げる努力をすることに期待したい。高度化技術の内容、特に発現系や nanodisc 技術が、どんな独自性や新規性を持つのか定かではないので、今後はそういった部分の外部発信に期待したいところである。

**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

動物細胞発現系、糖鎖エンジニアリング、親和性タグの開発など何も結晶化に資する迅速生産系の確立は、優れた成果として高く評価できる。特に、Rapidbody (LassoGraft) 法による構造認識バインダーの取得は、秀逸である。支援と技術の高度化のバランスが良い。支援が着実に成果に結びついている点は高く評価できる。高難度創薬ターゲット蛋白質等を含めた通常支援 17 件完了を評価したい。さらに、高度化研究では独自技術を基盤とした特徴的で産業利用や医療応用への展開につながる成果もあり、これら波及効果が高い成果を上げて、学会誌・雑誌等における論文数、学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表数、知的財産化に関わる特許数等がバランス良く結実している。さらに、COVID-19 への対応など機動力を発揮できている。企業利用・成果占有利用数が合計 2 件あった。先天性無歯症は、重要な取組として評価する。また、若手博士研究員等の発表奨励を含めた人材育成を評価したい。

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極めて優れていると判断する。

2) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

一流誌への論文発信が期待されるが、未だ発表に至っていないのは不思議であり、やや残念である。また、計画には含まれていないが、抗体技術の可能性を広げるため、細胞内へ透過させて利用するアイデアについても試みられることに期待する。複合体としての構造解析では、タンパク質の機能状態が反映されているか、という点の検討が必要である。

**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

ヒストンを中心としたユニークなエピジェネティクスに関する構造研究の取り組みであり、多くの画期的な有用な成果を挙げた。学術的には、該当分野の研究を世界に対抗できるレベルに向上させた。エピジェネティクス研究を支援するヒストンタンパク質等の基盤研究を活かした通常支援数は支援中 17 件、支援完了 12 件という内容を評価したい。さらに、ヒストンライブラリーの拡充を含めた波及効果の高い高度化研究によってエピジェネティ



クス研究の発展に貢献した。高度化では、分子生物学の核心に迫る新たな展開に資する実験系の開発ができており高く評価される。それにより優れた成果が生まれている。一方、支援では、ヌクレオソーム関連研究の発展に資する多くの顕著な成果があげられている。さらに、関連領域の研究人材の育成についても成果が上がっている。さらに若手研究員や学生のキャリアアップ・キャリアパスに繋がる人材育成と国際的な人材交流を積極的に実施した。

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極めて優れていると判断する。

## 2) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

BINDS の課題としては、支援の範囲が限定的である。研究実績は非常に優れているが、これは支援というより自己に関わる高度化研究の展開であるように見える。また、波及効果の高い優れた研究成果は学会誌・雑誌等で論文となっているが、知的財産化という視点での特許化について実績がないことは残念である。成果の医薬や産業への応用についても先導的な関与が行われることに期待する。

**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を駆使したタンパク質生産として、企業利用・成果占有利用数4件を含む支援は件数が十分に多く、成果論文を含めて外部発表は多いことを評価したい。特に診断や治療法開発につながる成果として膜タンパク質が含まれることは波及効果が高い。抗体作製支援、特にフカボディ抗体生産支援等は独自性がある。また、低分子抗体作製技術等の高度化は一定の波及効果が期待できる。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複数の成果が出ており、特許出願にも結びついている。特に、フカボディの実用化が特徴的だと言える。支援により、結晶化が達成され X 線結晶解析により立体構造が得られている点は、高く評価できる。

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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

フカボディ抗体生産支援の実績ががもう一つであったので、更なる高度化と実践応用の促進を期待したい。多くの成果が十分に高い雑誌に掲載されていないことは、やや懸念される。また、現在主流となっている Cryo-EM による単粒子解析の支援についても可能な技術

への応用が期待される。中間評価でも指摘されていたが、講習会等を愛媛以外でも実施していただきなかった。

**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

抗体関連の総合的コンサルティングを現地技術指導し、その成果として通常支援完了数が多く、企業利用・成果占有利用数が7件あり、支援実績は本事業の中でも突出しており、多数の国際誌掲載、特許による知的財産化等も含めて十分な実績と評価したい。また、タンパク質精製を要しない高度抗体作製技術開発等については波及効果が高い成果と評価したい。特定部位にリン酸化されたテロメラーゼ (pTERT) のみに特異的に反応する抗体は、大変興味深い。「国民との科学・技術対話」に対する取り組みが、大変盛んであったことも特筆に値する。

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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

一義的には、支援実施者の問題とは言い切れないが、成果（論文発表）は非常に多いが、IFの低い専門誌が多く、一般誌が少ないのは、やや残念である。今後は、抗体技術を新規発想の利用法などへ展開するなど独創的な応用技術で世界をリードすることを期待する。糖鎖細胞工学との関連性が明瞭でないところに懸念がある。

**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

先端性のある独自の技術を駆使して波及効果の高い膜タンパク質構造解析に関わる抗体作製・供給を通常支援として多数実施したことを評価したい。細胞外ドメイン認識抗体作製技術は素晴らしい。創薬標的膜タンパク質については、アカデミアや製薬企業の現場研究者と意見交換をしながら展開されることを期待する。高度化研究では各種医薬品の構造ベースの開発に向けて有益な情報を与える内容である。国際誌では注目される掲載内容を含めて件数も多く、高い評価に値する。

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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

課題の難度もあるが、支援件数は多いにもかかわらず、完了課題が少ないのは、残念である。費用対効果がやや悪いように思われる。新規の抗ウイルス抗体医薬として特許出願をする予定と記載されているが、特許化等の知的財産化については実績に乏しいのは残念である。また、抗体との複合体の解析では、タンパク質の機能が保たれた構造であるか、検討が必要であるように思われる。

**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；京都大学 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向けた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 組換バキュロウイルスを利用したヒト膜タンパク質の供給に関わる独自性の高い支援はニーズが高く、波及効果も高い。中間評価以後、指摘事項にきちんと対応して、支援件数とその結果としての論文発表の増加については、評価したい。蓋然性の高い技術に裏打ちされた高度な支援を遂行してきた。高度化研究としては、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が得られており、Cryo-EM 解析へ向けたパイプライン構築にも成果が見えてきている。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（平均分解能 3.3 Å）と open 状態（3.4 Å）の構造解析が達成されている。

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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

支援によって構造解析が可能となった分子は、すでに類似構造が既知であり、実験手法の有用性を検証するには有益だが、今後は、構造未知の分子構造解明へ支援を広げることを期待する。企業利用・成果占有利用がなかったことと、質の高い論文発表が少ないことには、若干、懸念を感じる。

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

クライオ電顕・X線結晶構造解析に関する支援、膜タンパク質の構造解析を目指した支援等を含めて、通常支援数 31 件、支援完了 12 件という内容は評価したい。超分子複合体の調製技術、高分解能構造解析に向けたクライオ電顕グリッド条件の最適化等の高度化研究は波及効果が高い。転写中の RNA ポリメラーゼ II と 3 種類の転写伸長因子 (Elf1, Spt4/5, TFIIIS) が結合した巨大な転写伸長複合体を再構成し、その構造決定を行い、論文発表に至ったことは秀逸である。タンパク質の調製から Cryo-EM を用いた構造解析に至る支援と高度化が十分に機能し、Cryo-EM を活かした構造解析で優れた成果を多く上げている。今後とも難易度の高い試料の構造解析を推進することを期待する。

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大変優れていると判断する。

#### 2) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

取り組んでいる高度化技術は重要だが、国内外の類似技術と比較してどのような特徴や利点があるのかが記述されていない。さらに、得られた成果の医療や産業へ応用することについても取り組みが期待される。また、中間評価でも指摘されているが、支援完了数および高度化研究等を考慮すると成果としての論文数が幾分少ないことは残念である。企業利用・成果占有利用が無かったことも同様である。

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。膜タンパク質を含めた大規模結晶化スクリーニング等を行い、通常支援数 48 件、支援完了数 25 件と、幅広い支援を遂行し、結晶構造解析まで達成された案件も多く見られるなど、実績が挙げられている。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など、実績は十分である。高エネ研、千葉大、北大との連携が上手く稼働している。また、膜タンパク質の結晶化スクリーニングの高度化については波及効果が高く有意義と評価したい。特に、筋ジストロフィーの原因となる糖転移酵素群の研究は、重要な取組として評価する。

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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

高度化は既存技術の改良にとどまっており、難易度の高い結晶化を可能にするような展開とは言えない。Cryo-EM の時代に、結晶学がどのように進むべきか、新たなアイデアと方向性を持って、展開することを期待する。また、支援完了数等に比較して BINDS による成果論文が少ないこと、企業利用・成果占有利用がなかったのは残念である。

### 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、積極的に専門家の派遣受け入れをしてきており、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創薬機構と並んで、精力的に創薬展開を進めている。特に、積極的に製薬企業の専門家に入ってもらい、アカデミア創薬全体の底上げに貢献している点は評価できる。大阪大学固有化合物のライブラリー、製薬企業が保有する特徴ある化合物ライブラリーの導入、J-PUBLIC ライブラリーの導入など、積極的にユニークな化合物ライブラリーの整備を進めるだけでなく、このライブラリーのスクリーニングによって、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。化合物評価系の検討と実施、ヒット化合物のリード最適化に向けた化合物に関する情報提供と助言等の支援の目標が達成されており、また、オルガノイドのスクリーニング等の *in vivo* 模倣評価システムの構築にも積極的に取り組んでおり、総じてアカデミア創薬の支援、高度化研究に大きく貢献している。

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極めて優れていると判断する。

## 2) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

中間評価で指摘された東大との連携推進は進んできたように捉えている。構造ベース創薬を効率的に推進するために、今後は構造解析ユニットやインシリコユニットとの連携推進を考えていただきたい。また高度化研究については、今後より一層の取り組みに期待する。

**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

多くのコンサルティングを行い、支援ならびに技術の高度化を進めている。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オルガノイドのスクリーニング等の *in vivo* スクリーニングに積極的に取り組んでいるものがあり、ステージアップが期待できるテーマもいくつか出てきている。海洋微生物抽出物ライブラリーの構築、拡充にも取り組んでいて、今後に期待が持てる。学術雑誌への投稿やアウトリーチ活動も良好である。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。

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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

情報系諸分野とのさらなる連携強化に努められれば、より高効率的に成果が得られるように思う。中間評価時にも指摘したが、次期事業に向けて、現状のまま継続できるとは考えず、今後の運営を持続させるためにライブラリーやスクリーニング系の高度化に力を入れていただきたい。一歩フェーズの進んだ取組が出来ないか、検討していただきたい。

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、蛋白質間相互作用の阻害剤や受容体膜蛋白質のアゴニストといった、これまで開発が難しかった薬剤開発を含む支援と技術の高度化が進められた。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。人材育成に関しても積極的に取り組み、成果が上がっている。

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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

事業費に限られるなかでの対応という点からは、やむをえないところもあるが、さらに積極的な支援活動に期待する。他のユニットとの連携強化をより推進できれば、本技術のさらなる利用拡大にもつながるのではないかと考える。人材育成にも力を入れ、人員の恒常的な確保についても改めて検討されたい。

### **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。グリーンファルマを基盤とした創薬についてコンサルティング・支援と技術の高度化を行い、計画にそった成果を上げている。今後のさらなる展開が期待できる。企業導出や人材育成、知財強化面における努力も高く評価される。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、エコファルマ創薬（既存薬のリポジショニングなど）に着目した独自色が強く、極めて重要な役割を担う拠点である。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極めて優れていると判断する。

## 2) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

「グリーンケミストリー」の概念をより広くアピールいただきたい。九州大学内の支援が多いので、外の大学との共同研究も進めて欲しい。また、将来にわたって重要な分野を担う立場にあることから、専任教員や研究員を雇用して人材育成にさらに尽力していただきたい。

### **課題名；臨床研究につながる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。先行事業で確立した「ワンストップ創薬基盤」を発展させる形で、スクリーニングから、高次評価及び臨床研究・治験に至る一連の支援体制を整備して、成果を上げている。自動管理システムの導入も

経て、順調に支援規模を拡大しているように思える。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。本事業で支援の進んだ基礎研究やそれを元に設立されたベンチャー企業をより高度な開発に結びつけている。

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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

BINDS のユニット間、特に構造解析、インシリコとの連携も進めていただきたい。また、スプライシング操作化合物関連解析を含めて、より高度化の面でも尽力されたい。

**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

北大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本拠点単独で整ってきている。北海道を核とした北日本に創薬スクリーニングをとりまとめる拠点が確立された成果は大きく評価される。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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

インシリコスクリーニングのさらなる活用も視野により高度化を進めることで、医薬品の実用化に向けて一層の活動の加速化を期待する。また、支援についてのアフターケアがどのようなになっているのか、もっと手厚くしても良かったのではないかと思う。今後の検討をお願いしたい。



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質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、構造展開との連携も進めており、連携体制が強化され、支援、高度化とともに着実な成果が得られている。本事業を通して **Biophysics-based** 創薬モダリティ支援拠点の可能性を示唆できたことは特筆に値する。

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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

支援の高効率化は分野の性質上、困難が伴うと思われるが、引き続き尽力いただきたい。より一層、**in vitro** の物理化学的相互作用解析を活用した **in cell** あるいは **in silico** での化合物活性データを効率的に創薬スクリーニング/評価につなげるべく高度化を推進されたい。疾患等対象を広げることによる、より広範囲でのネットワークの構築と技術の汎用化も期待される。研究費で若手研究員を雇用して次世代の人材育成を進めるなど、若手研究員のキャリアパスの確保に向けてさらに積極的な支援が必要である。

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。支援件数は多いとはいえないが、多岐にわたる支援課題について、きめ細やかに対応を行ったことは高く評価される。コンサルティング・支援と技術の高度化とともに、計画にそった成果をあげていると言える。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。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進めている。

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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

支援件数が少ないこともあり、外部との共同研究推進などが必要と思われる。中間評価では、「支援体制の充実に比べ支援件数は多くない。また、支援から本格的な創薬展開になるものがまだ見えない。長期間にわたる研究支援で育てていくものと、そうでないものの区別など、支援強化に向けた課題の洗い出しを行い、本事業後半で大きなパフォーマンスを期待したい。」というコメントが出された。これに対して、一定の対応がなされてきたが、本格的な創薬展開につながったものは限定的である。今後の展開に期待したい。

**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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

ヒット化合物の構造展開や大量合成などでスピーディーな対応ができないことが懸念点である。ヒット化合物からリード化合物への展開に向けた高度化を急ぐ必要もある。一定の活性をみとめた例も数多いが、実際の医薬品開発に向けてさらなるステップアップが望まれる。支援内容にもう一つ踏み込みが欲しい。周辺データの共通化にも努めてほしい。特許などの知財の発信についても更なる向上を期待する。人材育成、キャリアアップの点で注目できる結果が見えないため、このあたりの努力にも期待したい。

**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。分子標的 HLH ペプチド・ライブラリーとファージ表層提示法・酵母表層提示法を用いた独自のスクリーニング技術を活用した支援が着実に進められている事に加え、企業ニーズにおいて一定の成果をおさめ始めたように思われる。

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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

学内に限らず、一層支援を増やす努力が望まれる。一つの組織でやっているようであるが、もっと周りとの連携体制を構築して効率的に進めるべきである。人材育成に関してメンションがなく確認できなかったが、本研究は、将来的にもますます重要度が増す分野だと思われることから、次世代に本分野を牽引する人材の育成にも力を入れていただきたい。若手研究員のキャリアパスの確保に向けてさらに積極的な支援が必要であると思われる。より創薬に直結した分子が最適化されるような高度化についても同時に取り組んでいただきたい。

### 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。種々のプローブ開発に関する高度化研究を含めて支援活動としては標的分子同定に多くの成果を生み出しており、期待に応える実績である。更に支援案件の多くが独自性の高い創薬研究であり、論文発表の質と数は十分である。強み技術をブラッシュアップする高度化課題もそれぞれ進捗しており、競争力ある創薬関連技術を蓄積している。AMED の他事業にも採択された実績を評価したい。また、若手研究者のキャリアアップを推進できたことも評価したい。

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大変優れていると判断する。

#### 2) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

プローブ化技術のニーズは今後増えていくものと思われるが、支援での本技術の成果貢献を最大化するためには、いかにインパクトある創薬あるいは生命科学のテーマに関わる

かに依存する。支援テーマの質と量の確保や active な研究グループとの連携などが今後とも課題である。多数の論文や学会発表成果の割には特許出願数・準備中ともに多くない。それぞれの課題での特許戦略が検討された上のことであればいいが、創薬展開上は懸念される。

**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生理活性が期待される天然物構造展開・合成戦略等の実績を活かした支援が多く、支援完了 10 件を評価したい。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、特に特異構造を持つ新規化合物の提供等を評価したい。「生体内合成化学治療」のアイデアは興味深い。POC を確立して創薬展開を目指して欲しい。標的分子同定研究を進捗させたことも貢献は大きい。また、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っ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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

興味深い支援課題に取り組んで進捗させているが、支援から本格的な創薬展開などインパクトある成果にはもう一歩と言ったところである。今後の多くの支援課題による大きな成果創出に期待する。また、支援終了の実績数と多数の論文や学会発表成果の割には特許出願数がそれほど多くない。それぞれの課題での特許戦略が十分検討された上でのことであればいいが、懸念がある。人材育成に関しても一層の努力に期待したい。

**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 岩渕好治**

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。生理活性が期待される天然物合成の実績を活かした支援が多く、創薬シーズ探索への波及効果が期待される高度化を評価したい。また、論文発表の質と数も十分であ

る。更に中間評価時点の指摘に応じて、特許出願数も目標を上回るなど知的財産化についても着実に成果を上げた。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。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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

中間評価時点でも指摘されたが、支援に関して、支援中テーマがどの時点で支援完了となるのかが不透明なので、改善が必要である。支援課題で多数特許出願を果たしているが、特許出願を持って支援終了など、実際に産業化が期待されるテーマなのかその執着が持たれているのかは疑問である。支援課題のインパクトある成果創出がこれからの課題となる。

## 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。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。この PIP 複合体ライブラリーの構築・スクリーニング評価等は独創的かつ次世代型の創薬支援として評価したい。実際に、特許出願や製薬会社へのシーズ化合物の販売など進捗は著しい。これまで開発が難しかった ADC 薬剤開発に期待が持たれる。

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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

複合体ライブラリーの構築は順調としても、それによって支援されたテーマがどの程度までに加速されたのか、現在支援中のテーマがどの時点で支援完了となるのかが不透明である。加えて、動物モデルで POC を示しているものについては、早期に安全性など創薬としての課題を見極め、成功例を創出して欲しい。また、引き続き人材育成に取り組んでいただきたい。

## バイオロ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。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の高度化に関して、精力的に取り組んでおり、ほぼ目標を達成している。特に、完全長 cDNA-seq および微量サンプル解析パイプラインの開発、Chromium 及び ONT MinION long read による genome phasing 解析技術のデータ解析支援技術の導入、Single Cell データ解析等の高度化技術基盤について今後の展開が期待できる。

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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

強みと裏腹ではあるが、多数サンプルの解析を請け負う状況のため、ともすると依頼された解析を機械的に実施するに留まっている可能性が想定される。よりよい支援テーマの選抜も含め、最終ゴールに執着する姿勢が求められる。また、トランスクリプトーム解析で重要と目される遺伝子発現の一定の差異は得られるが、確定的疾患メカニズムの解明や実際の創薬標的の同定に至るのはそう容易でなく、時間も要するようにも見える。よりインパクトのあるテーマに focus したコミットメントが望まれる。

**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。支援の成果の論文化も順調に推移した。特に in vitro 卵母細胞の全ゲノムメチル化解析は、大変興味深い。また、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、精緻なメチローム解析技術である PBAT 法の改良を重ねている。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。メチロームデータにおける独立成分解析ツールの開発等の高度化の成果が優れている。

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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

報告書には支援・連携の結果として主要誌に共著論文が掲載されたということが記載されているが、メチローム解析支援の結果何がわかったのかを含めて、メチローム解析の意義やインパクトをもっと主張して欲しい。5-メチルシトシンのゲノムワイドな解析として高度な技術に高められていると感じるが、病態解析への応用という点で今後さらなる浸透が期待される。また、より具体的な創薬に向けての活用が立案できれば望ましいと思われる。

### 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、トランスクリプトーム解析、微生物1細胞ゲノム解析などで高い技術を有している。前後のプロセス含めた技術の高度化、精緻化への取り組みも評価できる。強みを生かした支援課題の成果創出も説得力があり、保有技術の意義や重要性をよく示している。また、独自の領域別トランスクリプトーム解析法の開発等、精力的に技術開発に努めて一定の成果をあげている。

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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

ヒト組織を用いた解析結果が実際の病態とどの程度相関しているかについては更なる情報収集が必要である。ここでの高い相関が得られてくれば本解析技術の高い有用性が多くの皆さんに理解される。また、さらに強みを生かしたインパクトあるテーマへのコミットで、技術の優位性・有用性を示すことを期待する。微生物の解析を含めて、より広範囲で開発された技術の実用化に努められたい。

### 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

ChIP-seq, 1細胞RNA-seq, Hi-Cといった特色ある技術による支援と高度化を着実に進

め、競争力ある生命科学の解析プラットフォームとしている。強みを生かした支援で本技術ならではの成果を創出している。生命科学における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てつある。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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

強み技術を発揮した支援も進行しているが、特色ある技術ならではの質の高い難課題など、よりインパクトの大きな支援課題への取り組みに期待する。また、卓越した計測技術をより創薬の局面へと援用できるネットワークの拡大が望まれる。高い技術・精度を必要とする実験を基盤としており、テクニカルにも再現性のよい高度な技術が要求される。明確な成果が見えにくいところが課題である。

## 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製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。時間も労力もかかる遺伝子改変マウス作製の支援を多数達成していることは特筆に値する。より難易度の高いコンディショナル変異導入や、さらにブラッシュアップする高度化研究も進捗させており評価できる。

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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

中間評価の際に指摘された「支援終了の仕方」については、具体的に実践していただいた。一方で、時間を要するので作成された遺伝子改変マウスによる支援先での研究成果はこれからだ、それも含めて当グループならびに BINDS の成果であるので継続的に支援先との情報交換、情報発信に努められたい。



**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 作出法は、KO/KI マウスの作出に有用で 72 件の支援に対して 56 件が完了していることは特筆に値する。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出に成功しており、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。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、学術誌に発表されている。創薬や生命科学の基盤技術として、今後も多面的な貢献が期待できる。人材育成や講習による本技術の普及の活動も評価できる。

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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

作出されたモデル動物を用いた生命科学や創薬のブレークスルーなど、支援部分からの成果はこれからだが、独自領域からの深い解析への進展が期待される。さらにインパクトのあるテーマでのコミットなどにより、本技術の存在感を高めて欲しい。また、理研 BRC との連携強化も含めて、よりこの分野全体の底上げにもご協力いただきたい。

**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従来使われていた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。PKPD 解析の支援ニーズがないためか、支援課題獲得努力が不足しているためかはわからないが、当初の計画より遅れている感は否めないが、中間評価後、ヒト肝キメラマウスや免疫ヒト化モデルマウスでの支援で成果が出てきている。

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妥当であると判断する。

## 2) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

支援のコンセプトが変わってきていて、PKPD 解析の支援の数も多くはない。支援範囲の拡大に向けて、より一層アウトリーチ活動にも注力されたい。ニーズやモデルマウスの妥当性、さらなる高度化等今後の課題が残されていると思われる。なかなか論文化されにくい領域ではあるが、BINDS 成果の発表が 1 件もないのは残念である。

**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、hERG 阻害、冠動脈の走行等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、4年間を通して通常支援 2 で完了 1 という実績から支援機関の実績が見えない。強みを生かして企業の心血管系の薬理評価支援を実施できたことは良かったが（企業利用・成果占有利用は 3 件）、残念ながら、採択の趣旨とは異なるように思われる。

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妥当であると判断する。

## 2) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

アカデミアの心血管安全性評価支援の件数は伸びなかった。残念ながらニーズが少ない現状にある。アカデミアで創薬に携わる研究者に向けて、ニーズを引き出すための活動を継続していただきたい。

**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

アカデミアとしての一定の薬物動態評価機能と安全性評価機能を持ち、支援を実施した。他機関との連携もとれている。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ことは評価に値する。高度化では同領域で

の新しい評価指標の探索的研究を実施している。エピトランスクリプトーム計測の技術開発は興味深い。行動学的解析による脳機能への安全性評価基盤の構築は、特に今後の進展が楽しみである。企業利用・成果占有利用数が合計2件、特許出願は4件と成果は着実に現れている。人材育成に関しても積極的な取り組みがなされている。

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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

アカデミア創薬のボトルネックになる可能性のある薬物動態評価と安全性評価の普遍的手法による支援で、広くボトルネック解消することと、高度化として新たな指標を開発することを並行して実施しているが若干 mission があいまいに見える。前者については、支援数が多いとは必ずしも言えず、具体的な支援内容が報告書からはよく分からなかった。

**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。この技術の強みを生かした多面的展開が大いに期待できる。完全ヒト抗体産生動物を用いた抗体作製方法では、ヒト個体内で行われる遺伝子再編集がマウス内でも忠実に再現できていることが明らかとなり、今後に期待がかかる場所である。SARS-CoV や SARS-CoV-2 ウイルスに対する完全ヒト抗体産生動物を用いたヒト抗体医薬シーズに関する成果はインパクトが高く特筆に値する。企業利用・成果占有利用数が合計2件と、商業利用に向けた積極的な働きかけと実績を示した。人材育成についても積極的に取り組んだ。

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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

今後は、よりインパクトの大きな支援課題開拓・獲得に期待する。ヒト化モデル動物での動態解析は非常に重要な創薬基盤技術と考えられる。さらに実施例支援例を積み重ねて信頼性保証できる確立された手法としていただきたい。また、今後、企業からの潜在的なニーズも高まる技術に思える。この部分でもアウトリーチ活動をより積極的に展開されたい。

## 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

MD 計算による超分子モデリング、構造シミュレーションなどの強み技術を生かして相当数の支援を行っており、いくつかの優れた研究成果に寄与することもできている。

クライオ電子顕微鏡画像への 2D Hybrid 法による 3 次元原子モデルの構築は、興味深い。タンパク質の量子ビーム散乱によるモデル構築法や自由エネルギー計算による構造安定性予測法の高度化に尽力した。

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優れていると判断する。

#### 2) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

マイルストーンの支援件数を達成し、相当数の支援行っているが、さらなる支援を期待する。支援未達の多い点が気になる部分である。引き続き良い支援テーマにコミットして代表者らの技術あつてのインパクトある成果を目指して欲しい。また、高度化技法が他の類似法よりも優れているのか比較の記述がないため、有効性の評価が難しい。人材育成についてはオンライン講習会を計画中のようであるがより積極的取り組みを望む。

**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、特に分子モデリングやリガンド結合シミュレーションによる支援で多彩な成果が得られている。支援については当初設定した目標を十分に上回っており、また支援課題の論文化にも貢献している。また、それら手法の精度向上を目指した高度化でも成果が見られており、今後、各方面での応用展開が期待される。さらに、cryo-EM の試料調製の自動化においても一定の成果が得られている。アウトリーチ活動や人材育成の取り組みについての努力は評価できる

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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

多くの支援テーマがあることはいいことだが、生命科学や創薬としてよりインパクトの大きな課題、支援を通じて構造シミュレーション技術がブラッシュアップされる難課題に今後も取り組むことに期待したい。高度化についてはその達成度を評価できる比較対照の記述や適用例の評価が少ないため、類似技術と比較した場合の有効性の評価が難しい。研究員などのキャリアパス形成については明確な結果が欲しいところである。アウトリーチ活動についてももっと積極的であっても良かったかと思う。

**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

大半が BINDS 成果に分類される多くの成果が生まれている。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結果が多い。開発手法の Web 化も一部達成されており、優れた成果が得られていると評価できる。免疫領域の構造モデリングをベースにしたユニークな強み技術から支援領域を広げて、COVID-19 などでインパクトある成果を創出している。支援や連携による強み技術の高度化も進捗させた。

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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

支援や高度化の記載が、不十分である。例えば、支援の具体例の記載が多く、論理的な展開の記述（狙いや構想の明確化）が、不足している。多面的支援成果が示されているが、独自の強み技術である MHC-epitope 複合体の構造モデルなどによる免疫応答解析での特色ある成果も期待したい。また、高度化の成果が類似の方法よりも優れているかどうかの記述が少なく、評価が困難である。また、医療に近い課題への支援が中心であることから、実用化に資する取り組みについても期待される。

**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。即ち支援

と実績は、BINDS 事業として十分である。強み技術である MD 計算を生かした支援を多数実施し、インパクトあるテーマの進捗によく貢献している、COVID-19 関連テーマや AI 創薬などの重要課題にも積極的にコミットしている。技術の普及や人事育成への取り組みも評価できる。

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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

よりインパクトのある支援課題での貢献に期待する。引き続き MD 計算が最大限生かされる良いテーマでの成果創出を望む。更に手法自体の妥当性について、分子デザイン等で検証して確からしさを示していただきたい。

**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

多様でそれぞれに興味深い支援課題の進捗に構造モデリングなどの競争力あるバイオインフォマティクス技術でよく貢献している。また、他のグループとの連携にも熱心に取り組んでおり特徴的な研究成果に結びついていると評価できる。特にクライオ電子顕微鏡の観測データに基づくモデリングは BINDS 全体の評価にもつながる。高度化も順調で国際競争力も評価できる。

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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

支援は順調に推移しているが、今までの支援課題のインパクトは限られているように見える。研究支援がアカデミアばかりで製薬企業との関係がないところに懸念がある。本当に社会的に役立つ研究であったのかどうかの判断が難しいことから、強み技術を企業の創薬研究支援などにも生かすことを考えていただきたい。高度化技術の新規性や独自性が分かりにくく、評価が難しい。結晶化改善に関する支援と高度化についての実用性は不明である。

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、「全体で 20 件あまりの支援課題を継続し、うち 15 件程度を終了する」という計画に対して、現在支援数は 25 件で 7 件については支援完了となっている。終了目前のものが 5 件ほどあって、マイルストーンは達成できる見込みとなった。また、11 件について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。

また、高度化では、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付加されたことは評価に値する。

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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

支援の内容が不明瞭であり具体的貢献度が評価できない。今後、構築したデータベースを利用して判明したことが、創薬などへ利用されることを期待する。また、**KNApSAcK** の COVID-19 での応用は話題性があり好ましいことだが、引き続き本課題の主軸である **KNApSAcK** などの強みを最大限生かせるテーマでの成果創出に期待する。

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

東工大所有のスーパーコンピュータ **TSUBAME** 利活用と独自のユニークなツールによる計算支援について競争力ある構造インフォマティクスのプラットフォームを築いており、共用ファシリティとしての **TSUBAME** の利活用支援が順調に行われている。機械学習による医薬品開発に尽力したことは、評価できる。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とは評価に値する。

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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

支援と高度化の内容の特徴はよく説明されていたが、他の類似法の最新研究との比較については、説明がなかった。今後は、評価に資する情報を適切に開示してほしい。支援の成果が論文に結びついたのかどうかほとんど記述がなかった。また高度化研究の中の encode-decode に関する研究はすでにどこでも行われている。どのように応用するかが重要であり、その研究はなされているようには見えなかった。キャリアパスの確保に向けての支援がさらに必要と思われる。企業を含む創薬研究や、レベルの高い wet 生命科学研究の支援でインパクトある成果創出を大いに期待したい。

**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及び FMO（フラグメント分子軌道法）計算で多くの支援を実施した。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、医薬開発への応用にもつながっている。また、高度化では、FMO 結果のデータベース、構造最適化プログラムの構築、FMO 計算高速化プログラム開発で独自性の高い成果が得られている。企業支援が多いのも、企業から信頼・期待されていることを示し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大変優れていると判断する。

## 2) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

創薬支援での具体的かつ大きな実績が欲しい。インシリコの宿命で、wet での実証や、創薬や生命科学での成果の大きさは支援課題に依存する。より社会的学術的インパクトの大きな支援課題での成果を目指して欲しい。また、高度化研究については、その論文化への取り組みに期待する。成果内容を他の方法と比較し、有効性を客観的に示すことが期待される。さらに高度化研究の成果を支援に活用する例を示していただきたい。キャリアパス確保への支援の成果が見当たらないため改善をお願いしたい。



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；筑波大学 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いる一方で、創薬化が期待される成果も上がっており、総じて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。

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) 今後の要望・期待および改善が必要な事項

高度化研究は、既存技法の改良が行われているが、新規性や独自性のある研究成果が得られることを期待する。また、高いレベルの実用的インシリコ創薬技術有するが、企業の支援が少数に止まるのは要検討事項だと思われる。アウトリーチ活動の記載がほとんどなかったことが懸念される。