
令和4年度 BINDS シンポジウム

日時:令和4年8月24日(水) 12:30~17:30[会場 12:00(予定)]

会場:一橋大学一橋講堂(東京都千代田区一ツ橋 2-1-2 学術総合センター2階)

WEB(ZOOMによるオンライン配信)

12:30~12:40	オープニング	AMED
	主催者・来賓挨拶	AMED、文部科学省
12:40~13:25	BINDS 紹介	井上 豪 PS
		内田 渡 PO、上村 みどり PO、清水 謙多郎 PO、反町 典子 PO

講演プログラム① 共用機器、施設の高度化目標と実現までの道程

13:30~13:46	生命分子動態機能解析システムによる創薬標的探索をめざした研究支援	村田 和義 氏(自然科学研究機構 生命創成探究センター)
13:46~14:02	生命科学と創薬研究に向けた相関構造解析プラットフォーム	山本 雅貴 氏(理化学研究所 放射光科学研究センター)
14:02~14:18	創薬モダリティ開発を加速させる相互作用解析支援と技術開発	津本 浩平 氏(東京大学大学院工学系研究科)

講演プログラム② 支援技術の高度化目標と実現までの道程

14:28~14:44	創薬サイエンス研究支援拠点における支援技術の高度化戦略	辻川 和丈 氏(大阪大学大学院薬学研究科)
14:44~15:00	RNAに特化した構造解析戦略とその高度化	近藤 次郎 氏(上智大学 理工学部)
15:00~15:16	受精卵ゲノム編集による遺伝子改変マウスの迅速作製	高橋 智 氏(筑波大学 生命科学動物資源センター)
15:16~15:32	空間オミクスの現状と高度化	大川 恭行 氏(九州大学 生体防御医学研究所)

講演プログラム③ 自然災害やパンデミック等緊急時に平時から備える BINDS

- 15:42~15:58 中分子天然物に基づいた抗薬剤耐性菌薬リードの開発
市川 聡 氏(北海道大学大学院薬学研究院)
- 15:58~16:14 1細胞/微小组織マルチオミックスのオールインワン解析による生命科学研究
由良 敬 氏(早稲田大学 理工学術院先進理工学部)
- 16:14~16:30 生体試料を用いた大規模機能ゲノミクス解析支援及びヒト免疫機能評価基盤の高度化
山本 一彦 氏(理化学研究所 生命医科学研究センター)

講演プログラム④ AI・DX・自動化・遠隔化を目指して

- 16:30~16:46 AI創薬によるSARS-CoV-2 3CL Protease阻害剤探索とHit-to-Lead支援技術
関嶋 政和 氏(東京工業大学 情報理工学院)
- 16:46~17:02 フロー・自動合成、機械学習技術が駆動する創薬の革新
布施 新一郎 氏(名古屋大学大学院創薬科学研究科)
- 17:02~17:18 構造生命科学・創薬の発展を目指したクライオ電子顕微鏡構造解析法の自動化と高速化
難波 啓一 氏(大阪大学大学院生命機能研究科)

17:18~17:28 クロージング AMED

生命分子動態機能解析システムによる創薬標的探索をめざした研究支援

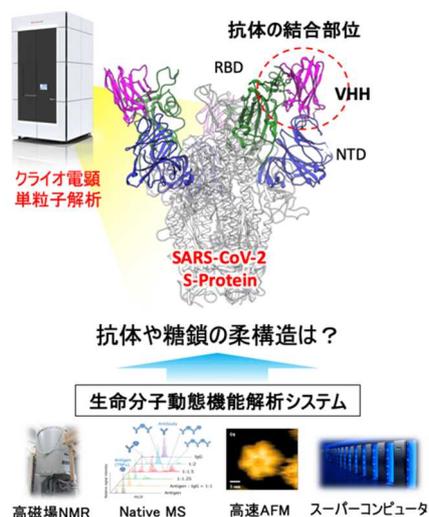
村田 和義 / 自然科学研究機構・生命創成探究センター 特任教授

人類が直面する未解決の疾病や未知の感染症への対応には、よりその場に即した創薬開発が求められます。近年注目を浴びるクライオ電子顕微鏡単粒子解析は、天然に近い状態でしかも微量でタンパク質の構造解析が行える革新的な手法です。しかし、その原子構造は生体中から取り出された多くの粒子像を平均化することで得られるため、この主要な機能を担うタンパク質内のコンフォメーション変化や糖鎖修飾を受けている領域などについては、創薬標的としての重要性にも関わらずその構造解析ができません。また、生体中では動的な分子間相互作用ネットワークの中で機能しているため、単粒子解析単独ではそのすべての機能構造を理解することは困難です。

自然科学研究機構・生命創成探究センターでは、R3 年度に世界最高性能を誇る 300kV クライオ電顕 (Krios G4、Thermo Fisher Scientific (TFS) 社) を導入したことをきっかけに、これを本機構が運用する高分解能 NMR、Native MS、生体分子相互作用計測装置、高速 AFM、スーパーコンピュータからなる「生命分子動態機能解析システム」へ組み合わせることで、タンパク質の高分解能構造解析とその動的な分子間相互作用ネットワークにおける機能構造解析を統合的に行える独創的な研究体制を整えました。そして、本支援事業では、得られた創薬化合物に対しての薬効・安全性評価に関する研究支援を名古屋市立大学の協力でいき、さらに TFS 社の協力で、高難度の試料の応用に関する共同研究にも取り組みます。

支援技術の高度化としましては、Krios G4 と合わせて導入されたトモグラフィー試料作製装置 (Aquilos2、TFS 社) を活用し、クライオ電顕トモグラフィーの高分解能化とその場で創薬標的探索研究を行います。また、人材育成においては、共同利用型の支援を積極的に行い、若手を始めとする新規参入の研究者にも装置や解析現場に触れる機会を提供して、さらなる人材の輩出と成果の創出を進めます。

本支援サイトでは、これらの計画のもと、産学に広く開放された機器の共用を実施し、完全なタンパク質構造解析と喫緊の疾病や感染症にも対応できる創薬標的探索のための独創的な研究支援を展開します。



ご略歴

一九六七年、大阪府出身。自然科学研究機構生命創成探究センター特任教授。理学博士(名古屋大学)。広島大学大学院生物圏科学研究科修士課程修了。松下電器国際研究所研究員、生理学研究所助手、産業技術総合研究所研究員、マサチューセッツ工科大学リサーチサイエンティスト、バイラー医科大学インストラクター、生理学研究所准教授を経て、2021年1月より現職。



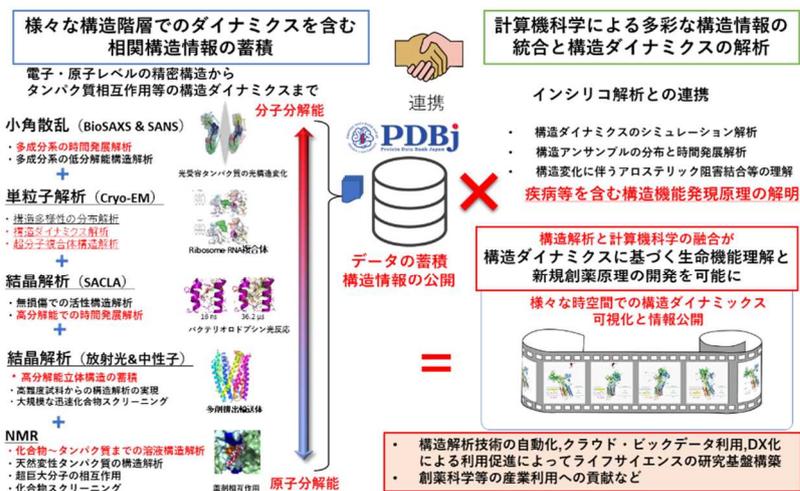
生命科学と創薬研究に向けた相関構造解析プラットフォーム

～静的な精密構造から動的な構造ダイナミクス情報まで様々な時空間での相関構造解析～

山本雅貴 / 理化学研究所・放射光科学研究センター 部門長

あらゆる生命の仕組みはタンパク質や核酸など生体分子の原子レベルの立体構造とその分子間の相互作用を基に組み立てられている。タンパク質は生命現象の基本単位として、複雑かつ合理的な立体構造によりその機能を発現しており、その原子レベルの正確な立体構造情報は原子・分子レベルから生命機能に迫るライフサイエンス研究や創薬科学にとって最も重要な情報である。我が国でも BINDS(Phase I) 事業等の支援のもと、マイクロビーム利用技術やハイスループット・自動化の解析技術の高度化を進めた SPring-8・KEK/PF のタンパク質結晶構造解析ビームラインや整備を進めたクライオ電顕が、膜タンパク質や超分子複合体などの創薬ターゲットを含め多く解析ターゲットの構造決定に貢献してきた。

今年度より開始された BINDS(Phase II)の構造解析領域でも、世界最先端の放射光 X 線結晶構造解析を中心に、X 線自由電子レーザー(XFEL)、クライオ電顕、放射光 X 線小角散乱(Bio-SAXS)、NMR による構造解析支援とさらなる高度化を継続する。さらに、新たに中性子結晶構造解析や中性子散乱(SANS)を加え、これら多様な構造解析技術を組み合わせ、様々な構造レベルでの静的な精密構造から生体機能発現の理解に重要な動的な構造ダイナミクス情報まで迅速かつ正確に得る「相関構造解析」による統合的な解析支援を行う。また、生体高分子の細胞内での空間スケールや時間スケールの多様性に合わせた最適な「相関構造解析」支援を実行するため、PDBj の保有する大量の構造関連データを支援に活用して、効果的に「相関構造解析」支援を推進する。また、様々な時空間での相関構造情報をインシリコ領域と連携して生命機能の理解と創薬研究に繋げる。これにより、より多くの生体高分子の構造情報を必要とする研究者に、電子状態から超分子複合体の離合集散など幅広い構造レベルを俯瞰的かつ統合して研究できる環境を提供して国内のライフサイエンス研究および創薬研究を加速する。本講演では「相関構造解析」とその支援を紹介する。



相関構造解析による生命機能の理解と創薬研究の新展開

平成3年 大阪大学大学院・理学研究科 博士課程後期修了 博士(理学)

平成3年 理研・研究員

平成16年 理研 播磨研 研究技術開発室 室長

平成20年 理研・放射光科学研究センター(RSC)・基盤研究部 部長

平成22年 理研・RSC・利用システム開発研究部門 部門長

平成30年 理研・RSC・利用システム開発研究部門

生物系ビームライン基盤グループ グループディレクター



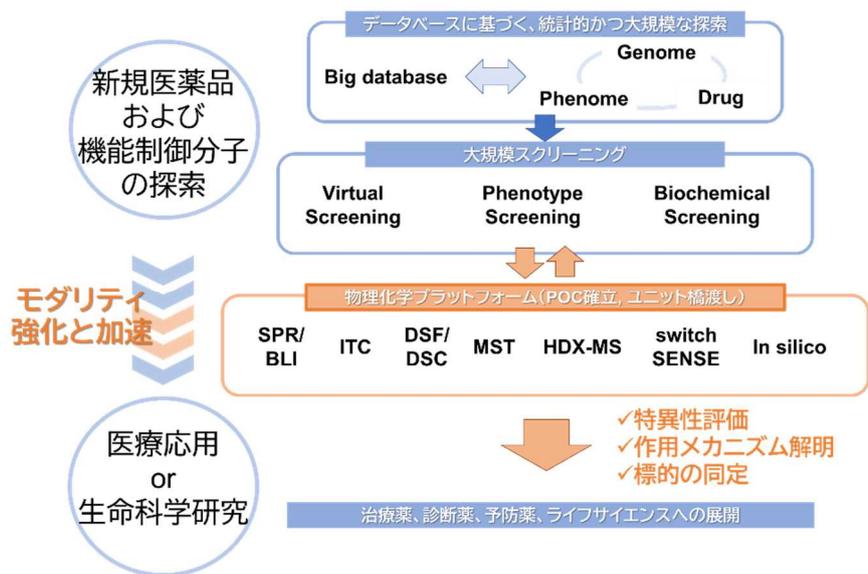
創薬モダリティの開発を加速させる相互作用解析支援と技術開発

津本 浩平 / 東京大学・大学院工学系研究科 教授

標的タンパク質の機能制御は、ライフサイエンスの発展、さらには診断・予防・治療という医療応用等に大きく貢献し、その社会的意義は計り知れない。機能制御に最適なモダリティは、標的が示す特性に応じて、低分子に留まらず、中分子から抗体等の高分子、と多岐にわたる。その機能制御分子が標的に対して示す戦略も様々である。創薬モダリティの各 POC を確固たるものにするためには、標的タンパク質に対する機能制御分子の特異性の担保が極めて重要な位置づけにあり、相互作用解析に基づくアプローチが必須である。

本研究では、相互作用解析手法として SPR、ITC、DSC、DSF、MST、HDX-MS などの物理化学的解析技術を駆使し、創薬等ライフサイエンス研究に資するヒット化合物および機能制御分子の創出に至るまでの支援を行う。低分子から高分子までの多様な分子形態に対し、さらにその機能制御戦略に関する物理化学的解析支援を、(1) 低分子モダリティ支援、(2) 中分子モダリティ支援、(3) 高分子モダリティ支援、(4) ライフサイエンス支援に分類して遂行する。高度化においては、創薬等ライフサイエンス研究に資するヒット分子の探索・同定、および特異性分子の創出に至るための物理化学的解析技術の開発を行う。低分子はもとよりペプチドから抗体までの各種分子形態を対象を拡張し、各種モダリティの適用と深化を視野に入れ技術開発を進める。

本研究体制は、医薬品開発およびライフサイエンス研究に関する精密な in vitro 評価が可能な、モダリティ開発を加速させる物理化学プラットフォームとしての役割を果たすことが期待できる。



略歴

平成 3 年東京大学工学部工業化学科卒業、平成 7 年東北大学大学院工学研究科生物工学専攻助手、平成 9 年博士(工学)取得(東京大学)。平成 13 年東北大学大学院工学研究科生物工学専攻講師、平成 14 年同大学助教授、平成 17 年東京大学大学院新領域創成科学研究准教授、平成 22 年東京大学医科学研究所教授、平成 25 年 4 月～東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻教授、令和 3 年～総長特任補佐



創薬サイエンス研究支援拠点における支援技術の高度化戦略

辻川和丈 / 大阪大学・薬学研究科 教授

大阪大学薬学研究科創薬サイエンス研究支援拠点は、BINDS ユニット連携・ユニット融合の「ヒット化合物創出ユニットとモダリティ探索ユニットの課題からなるユニット連携グループによる支援と高度化」を担当している。化合物ライブラリー・スクリーニングセンターと創薬センターから構成される創薬サイエンス研究支援拠点は、専任の研究者による創薬等の研究をシームレスに支援するとともに、支援技術の高度化によりアカデミア創薬の推進を目指している。

化合物ライブラリー・スクリーニングセンターには、最新の解析機器が整備されており、共用する体制が構築されている。それら機器の1つであるハイスループット細胞機能探索システムには、機械学習により細胞のパターン認識ができるハイコンテンツ画像解析ソフトウェアを追加しており、非染色細胞や三次元培養細胞の認識や高度な解析が可能となる。この機能を利用することにより創薬研究の加速が期待できる。また同センターには、大阪大学独自化合物や druggable 企業化合物などの充実した化合物ライブラリーが保有されている。それら化合物の評価において、Acoustic Ejection Mass Spectrometry (Echo-MS) を用いる評価系構築により高速スクリーニングが可能になる。

創薬センター構造展開ユニットでは、製薬企業出身・出向の創薬化学研究者がヒットからリードへの誘導体合成展開を強力に支援する体制を整えている。さらにアカデミア合成研究者の独自基盤技術である、重水素(D)やケイ素(Si)を低分子化合物に組み込む元素置換体迅速合成法の適用とその応用研究は、生物学的等価でかつ ADME や物性が向上した低分子化合物の創製に繋がることが大きく期待できる。

以上のように、大阪大学薬学研究科創薬サイエンス研究支援拠点では、BINDS 支援において評価系構築、ハイスループットスクリーニングや誘導体合成展開において高度化技術を取り入れた支援実施に取り組んでいる。

大阪大学薬学研究科創薬サイエンス研究支援拠点におけるBINDS支援	
創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム Basis for Supporting Innovative Drug Discovery and Life Science Research	
ヒット化合物創出ユニット	モダリティ探索ユニット
創薬サイエンス研究支援拠点	
化合物ライブラリー・スクリーニングセンター	創薬センター構造展開ユニット
研究機器利用 メタボロミクス、リビドミクス、エビトランスクリフトミクス解析	アッセイ系構築相談 HTS系構築相談 化合物ライブラリー提供 HTS実施支援
	グローバル開発状況調査 周辺化合物探索と提案 最適化誘導体合成展開 初期ADMET支援

略歴

1984年 大阪大学大学院薬学研究科 博士前期課程修了

1984年 藤沢薬品工業株式会社 探索研究所 研究員

1988年 大阪大学大学院薬学研究科 助教

2006年 大阪大学大学院薬学研究科 准教授

2012年 大阪大学大学院薬学研究科 教授

2016年 大阪大学大学院薬学研究科 附属創薬センター 構造展開ユニット長

2017年 大阪大学大学院薬学研究科 附属化合物ライブラリー・スクリーニングセンター長



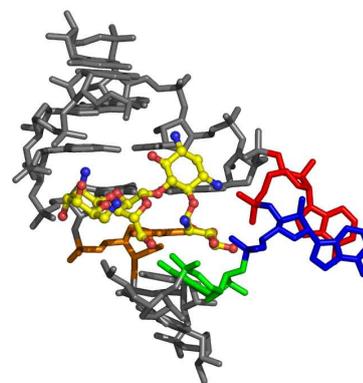
RNA に特化した構造解析戦略とその高度化

近藤 次郎 / 上智大学理工学部物質生命理工学科 准教授

DNA の塩基配列を鋳型に一本鎖として転写される RNA は、教科書などで一本の紐として描かれることが多いため、立体構造をとらない分子であると広く誤解されている。しかし、tRNA や rRNA、リボザイムなどの機能性 RNA はタンパク質と同様に複雑に折れ畳まれて特定の立体構造を形成するし、mRNA も部分的・過渡的に安定な立体構造を形成することが近年の研究で明らかになってきている。当然、こうした RNA の立体構造は薬剤標的として注目され始めており、2021 年には mRNA に作用する低分子化合物「リスジプラム」が日本でも承認され話題となった。また、RNA は医薬品そのものとしても注目されており、アンチセンス核酸、siRNA、アプタマー、mRNA ワクチンなど、様々なタイプの核酸医薬品が登場している。

このように「RNA ターゲット創薬」および「RNA 創薬」の両方が活発化している状況において、RNA-医薬品複合体の立体構造情報は Structure-Based Drug Design を実現するために必要不可欠である。しかし、Protein Data Bank に登録されている RNA 単体の立体構造は全体の 1%にも満たない。この要因として、多くの RNA (特に長鎖の mRNA) が安定な構造体として存在しないため全長を結晶化・単粒子化できないこと、分子全体がリン酸基に由来する負電荷で覆われていて自己集合しにくいこと、立体構造が動的なこと、などが挙げられる。

我々はこれまでに、RNA のモジュール性(立体構造モチーフを切り貼りできる性質)を活用した RNA ナノテクノロジーによって、薬剤標的 RNA 配列を導入したモデル分子をデザイン・合成し、低分子医薬品との複合体の X 線結晶解析に成功してきた(右図)。本補助事業では、多様な薬剤標的 RNA 配列や、核酸医薬品を代表とした新しいモダリティにも対応するために、結晶化が容易で高分解能解析が可能な汎用性の高いモデル分子の開発に取り組む。さらに、クライオ電子顕微鏡単粒子解析に対応するために、大型化したモデル RNA 分子のデザインも進め、支援メニューへの追加を目指す。これに加えて、RNA の分子骨格を形成するリン原子の異常分散効果を利用した位相決定法(Native P-SAD 法)の開発を Photon Factory と連携して進め、試料調製から構造解析までのシームレスな支援システムの構築を目指したい。



低分子医薬品と標的 RNA 分子の複合体の結晶構造

ご略歴

2004 年 3 月 東京工業大学大学院 生命理工学研究科 博士後期課程修了

2004 年 4 月～ ストラスブール大学 IBMC/CNRS 博士研究員

2010 年 4 月～ 上智大学 理工学部 物質生命理工学科 助教

2015 年 4 月～ 同 准教授

NPO 法人 mRNA ターゲット創薬研究機構 理事



受精卵ゲノム編集による遺伝子改変マウスの迅速作製

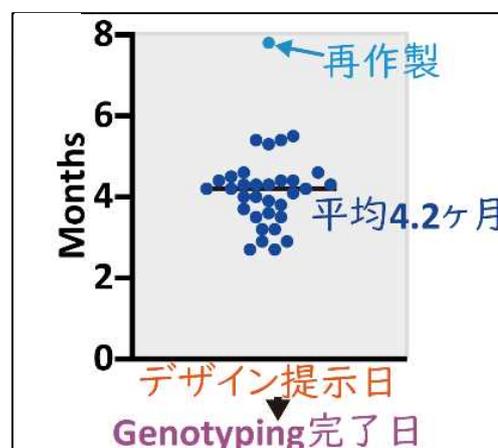
～どのような遺伝子改変マウスでも、受精卵を用いたゲノム編集で6ヶ月程度で作製します～

高橋 智 / 筑波大学・医学医療系 生命科学動物資源センター／トランスボーダー医学研究センター 教授／センター長

遺伝子改変マウスは、標的とする遺伝子機能を生体内で評価することが可能なため、創薬研究に欠かすことができない。特に、マウスの遺伝子をヒト化した遺伝的ヒト化マウスや、特定臓器や時期特異的に標的遺伝子を欠損させた条件付き遺伝子欠損マウスを使用した *in vivo* 研究は、単純な遺伝子欠損マウスに比べ、非常に多くの遺伝子情報を得ることができ、創薬研究に非常に重要である。

最近のゲノム編集技術の発展により、単純な遺伝子欠損マウスを始めとする各種遺伝子変異をマウス受精卵で導入することが可能となってきている。しかし、上述の遺伝的ヒト化マウスや条件付き遺伝子欠損マウスを作出するために必要な Cre ノックインマウスや Flox マウスを受精卵ゲノム編集で作出することは現在でも容易ではない。筑波大学生命科学動物資源センターでは、年間 150 系統を超える新規ゲノム編集マウスを作出する経験を積むことで、これらの高難易度のマウス受精卵ゲノム編集を成功させる確かな技術を確立した。実際に、最近4年間で Cre を含む長鎖ノックインマウスや Flox マウスをそれぞれ 100 系統以上作製することに成功している。加えて、ゲノム編集でのマウス作製に必須の技術であるゲノム編集デザインや、ファウンダーマウスの遺伝子型解析も、AI を利用することにより効率良く実施することが可能なシステムを構築している。このような高効率な受精卵ゲノム編集による遺伝子改変マウス作製システムの確立により、AMED 老化研究プロジェクトで依頼を受けた様々な遺伝子改変マウスの作製では、図に示すように、依頼を受けてからマウスを作製して遺伝子型の判定を報告するまでの平均月数は 4.2 ヶ月であった。このような迅速作製により、依頼者が必要とする遺伝子改変マウスの作製支援を行う。

また、これまで長期の時間が必要であった条件付き遺伝子欠損マウスを交配を行わずファウンダーマウスで実現する direct-cKO 法を確立して、これまでの作製方法では実現できなかった迅速な特定組織や時期における遺伝子の *in vivo* 機能解析を可能にすることを目指す。



ご略歴

1987年 東北大学医学部卒、1991年 東北大学大学院医学研究科修了、
1991年 スイスジュネーブ大学ポスドク、1995年 東北大学医学部助手、
1996年 筑波大学基礎医学系講師、2000年 筑波大学基礎医学系教授、
2001年 生命科学動物資源センター教授兼任、2009年 同センター長兼任
2017年 筑波大学トランスボーダー医学研究センター長兼任



空間オミクスの現状と高度化

～AMED BINDS における支援と今後に向けて～

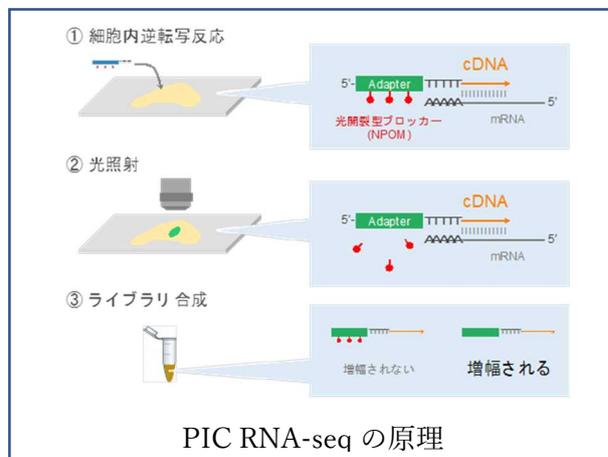
大川恭行 /九州大学生体防御医学研究所・教授

多細胞生物の細胞は同一のゲノムを持つにもかかわらず多彩な組織や細胞タイプから構成され、空間的な配置によっても異なる性質を示す。細胞の性質はおもに遺伝子発現によって規定されるため、多細胞システムの理解には正確な位置情報と紐づいた解析が重要である。

そこで我々は開発した Photo-Isolation Chemistry (PIC)をはじめとした空間オミクス解析の開発を進めてきた。PIC は局所領域における高深度トランスクリプトーム解析を実現する技術

である。PIC ではまず組織切片に光開裂型ブロックによってケージされたプライマーを滴下し、in situ 逆転写反応を行う。つぎに特定波長の光を関心領域(ROI)に照射することで逆転写プライマーが脱ケージされる。その後のライブラリ合成反応では脱ケージされた cDNA だけが in vitro transcription (IVT) でリニア増幅される。これまでに、マウス海馬の微細領域から細胞内の非膜型オルガネラまでの高解像な空間トランスクリプトーム解析を実践し報告している。

本 AMED BINDS 事業では、我々は独自の技術開発により培われた PIC、並びに補完的に既存の連続 1 分子RNAFISH技術により、高解像度かつ高深度のトランスクリプトーム解析を主に支援する。空間オミクス技術の開発は世界的に爆発的に加速しており、技術の高度化も促進することで先駆的な技術提供をエピゲノム・プロテオームに拡大して進める予定である。



ご略歴

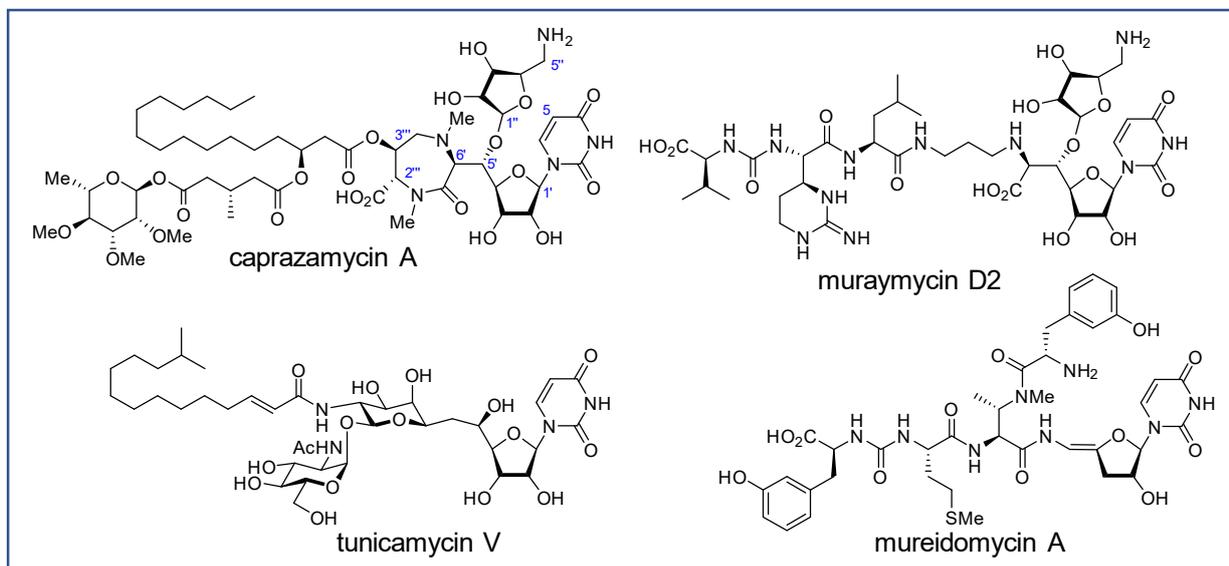
1997 年岡山大学工学部卒業. 99 年同大学院修士課程 修了. 2003 年大阪大学大学院医学系研究科博士課程修了. 03 年から 06 年までマサチューセッツ大学医学部ポスドク. 06 年 九州大学医学研究院テニュアトラック特任准教授, 11 年同准教授. 16 年より現職. 専門は、クロマチン. 成体幹細胞の分化能継承とその破綻における疾病の発症機序の理解を目指して研究を行っており、必要となるオミクス技術開発を独自に進めている。



中分子天然物に基づいた抗薬剤耐性菌薬リードの開発

市川 聡 / 北海道大学・大学院薬学研究院 教授

抗生物質を用いる感染症治療には常に薬剤耐性菌の出現が伴い、その蔓延は地球規模の極めて深刻な問題となっている。感染症に対する治療の第一選択は言うまでもなく化学療法であり、他の疾病と比較して新規薬剤の開発の必要性は大きく、かつ継続されなければならない。医薬品開発に於いては、疾患ターゲットに作用する優れた化合物の取得がその成否を分けることから、リード化合物の選択はきわめて重要である。様々な生物活性を指標に発見されてきた天然物は、人智を超えた活性・構造を有する重要な創薬リード分子である。2019年までの約40年間にFDAに承認された医薬品のうち、半数近くが天然物に関連しており(Newman, *J. Nat. Prod.* 2020, 83, 770)、医薬品の「原石」と言ってよい。一方で、天然物そのものが医薬品となるケースはわずか数%にすぎないのも事実であり、「原石」を創薬リードとするためには、生物活性の増強や毒性の低減などの様々な性質を改善する必要がある。我々は、天然物をリードとする創薬研究を行うべく、天然物の高効率な合成法の開発と生理活性を保持した構造の単純化を指標にして、薬剤耐性菌に対して有効な新規薬剤リードの開発を展開し、天然物の低分子化と高活性化を達成してきた。本シンポジウムでは、細菌の細胞壁ペプチドグリカン生合成酵素の一つである *MraY* を強力に阻害するヌクレオシド系天然物(カプラザマイシン・ムライマイシン・ツニカマイシン等)の有機合成化学・創薬化学展開を紹介する。



ご略歴

- 1999: 北海道大学大学院薬学研究科博士課程修了
- 1998-2000: 日本学術振興会特別研究員
- 1999-2001: The Scripps Research Institute 博士研究員
- 2001-2009: 北海道大学大学院薬学研究科助手
- 2009-2014: 北海道大学大学院薬学研究院准教授
- 2015-: 北海道大学大学院薬学研究院
創薬科学研究教育センター有機合成医薬学部門教授



1 細胞/微小組織マルチオミックスのオールインワン解析による生命科学研究

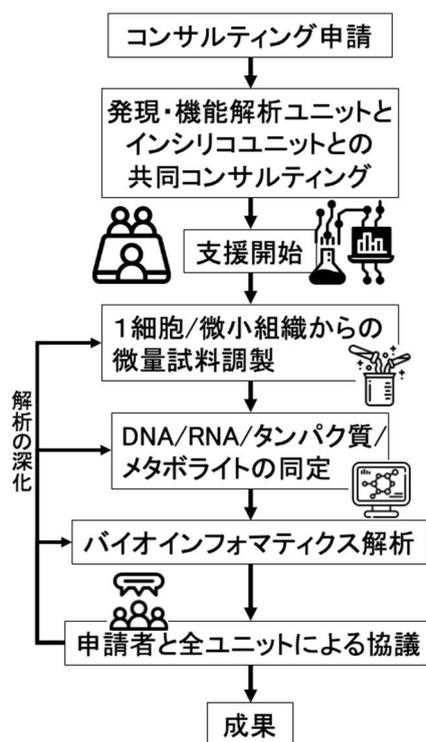
由良 敬 / 早稲田大学理工学術院・先進理工学部 教授

1 細胞や微小組織から分子データを抽出することで、組織の内部で何が起きているのかがわかるようになってきました。しかし実際の測定には、高度な測定技術とデータ解析技術が必要です。そこで発現・機能解析ユニットとインシリコ解析ユニットを連携した連携ユニットでは、1細胞/微小組織から DNA/RNA 解析、プロテオーム解析、メタボローム解析、およびバイオインフォマティクス解析のオールインワン解析を実施します。研究支援コンサルティングの段階からウェットとドライが融合して支援課題に取り組みます。

代表機関の早稲田大学には、1細胞 RNA 解析とともに、独自の微小組織採取装置を活用して空間的位置情報を担保した微小組織 DNA/RNA-seq ライブラリ調製法があります。創薬に直結する臨床検体の解析では、貴重な試料から多角的な分析や対象部位を絞った分析が求められますが、早稲田大学の技術は微量精密分析を実現します。分担機関の九州大学には、各種クロマトグラフィーおよび質量分析技術に立脚した高感度メタボロームおよびプロテオーム解析システムがあります。このシステムを用いることで、微小組織サンプルに含まれる代謝物およびタンパク質の網羅的かつ定量的な情報が取得できます。細胞ごとの選択的スプライシングの違いを解析することも可能です。

電子データの解析は、代表機関の早稲田大学と分担機関の東京大学で実施します。支援申請者がバイオインフォマティクスに精通していない場合でも、ノンコーディング RNA を含む RNA 情報、発現タンパク質、タンパク質と相互作用するメタボライトの情報など有益な情報を抽出します。RNA やタンパク質および文献情報を解析するための技術開発と解析の経験を活かした情報支援を行います。

これらの支援技術を、昨今の感染症領域での解析支援にも適用します。病態の理解と制御には、ウイルス変異とホストの感染応答の双方向の解析が重要であり、単一ウイルス粒子レベル/感染細胞の1細胞レベル/感染組織レベルでの解析支援を展開する予定です。



略歴

1993年4月 名古屋大学理学部 助手

1999年3月 博士(理学)

2002年1月 日本原子力研究所計算科学技術推進センター 研究員

2008年4月 お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科 教授

2017年4月 早稲田大学理工学術院 クロスアポイントメント教授

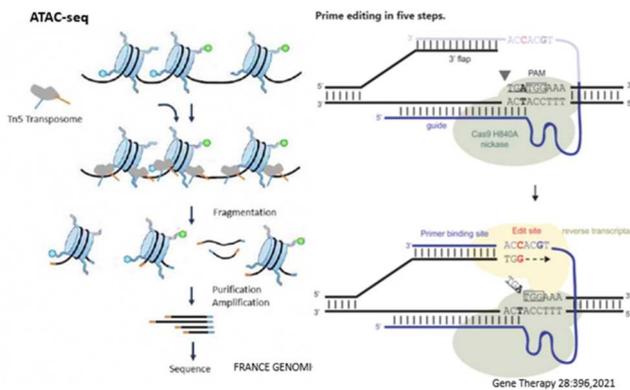


生体試料を用いた大規模機能ゲノミクス解析支援及びヒト免疫機能評価基盤の高度化

山本 一彦 / 国立研究開発法人・理化学研究所・生命医科学研究センター・センター長

本事業を遂行する当センターでは、大規模DNA/RNA シーケンス支援に資するライブラリー調製、シーケンス、データ解析を集約して実施するなど効率的な運用を行っており、センター内外の研究者への解析支援や新技術の開発・導入を行っている。本事業においては、これらの各種最新鋭次世代シーケンサーの運用体制を通して、高度なゲノム解析(全ゲノムシーケンス、ターゲットシーケンス等)やトランスクリプトーム解析(RNA-seq、RamDaseq、SMART-seq 等)に加えて、微量試料や解析が困難な試料を対象にした難易度の高い機能ゲノミクス解析技術の大規模支援及び高度化の実施が可能である。

一方、高度化の対象領域として「ヒト免疫機能評価」を設定した。従来、創薬を含めた免疫機能研究は、マウスを中心としたモデル動物を中心に行われていた。しかし、今般の新型コロナ感染での例を挙げるともなく、モデル動物と実際のヒトの免疫機能との相違が数多く指摘されており、ゲノム、トランスクリプトーム解析技術の適応対象として、「ヒト免疫機能評価」の確立と強化は重要な領域となっている。免疫機能はゲノム情報により大きく影響を受けることが以前より指摘されてきたが、ヒトでは主要組織適合遺伝子座(HLA)以外の詳細は不明のままであった。この点で、2007年以降のゲノムワイド関連解析(GWAS)技術の進展とともに、免疫系が関係する各疾患で関連遺伝子領域が数多く報告されてきており、複数の遺伝的変異がそれぞれの疾病の成立、進展に重要な役割を果たすことが判明しつつある。しかし、より詳細なメカニズム研究への「ゲノム機能学」が新たな領域として進展が望まれている。図には、支援の例としてオープンクロマチンを測定するATAC-seq、機能に関する遺伝的変異を同定するためのゲノム編集技術を示す。



略歴

昭和52年 東京大学 医学部医学科 卒業

昭和57年 ドイツ癌研究センター 免疫遺伝学研究所 客員研究員

平成 5年 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 准教授

平成 7年 九州大学 生体防御医学研究所臨床免疫学部門 教授

平成 9年 東京大学大学院 医学系研究科内科学専攻

アレルギー・リウマチ学 教授

平成29年 理化学研究所 生命医科学研究センター 副センター長

令和 2年 理化学研究所 生命医科学研究センター センター長

(自己免疫疾患研究チーム・チームリーダー兼任)



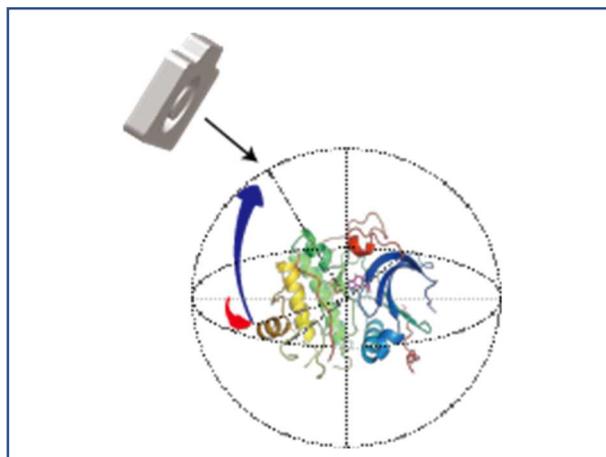
AI 創薬による SARS-CoV-2 3CL Protease 阻害剤探索と Hit-to-Lead 支援技術

関嶋政和 / 東京工業大学 情報理工学院 准教授

インシリコスクリーニング、特にドッキングシミュレーションを用いたスクリーニングにおいては、早い段階から創薬化学者によりドッキング結果の構造（ドッキングポーズ）を目視することで良い構造を選別する visual inspection が行われてきた。しかし、visual inspection は属人性が高く人によって評価の基準が異なる点、また数百万にも上る化合物ライブラリに対して全てのドッキング構造を目視で判別することは困難である点が問題であった。我々は、ドッキング結果の三次元構造を画像化し、画像認識分野に多く用いられている深層学習手法である convolutional neural network を用いてドッキング結果をリランキングすることにより、visual inspection を代替する機械学習手法である VisINet (VISual Inspection NETwork) の開発を行った。

VisINet では、タンパク質とドッキングされた化合物を全方位から 81 枚の画像にし（下図）、深層学習のモデルである ResNet を用いて学習を行う。これまでに行った DUD-E データセットのうちの 8 タンパク質を対象として行った評価実験では、1 標的タンパク質あたり 158,760 から 2,045,574 枚の画像をスーパーコンピュータ TSUBAME を用いて学習することで、Glide SP mode によるドッキングおよび上述した SIEVE-Score を上回る精度の活性予測を実現した。

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）は、2019 年 12 月に中国・武漢で出現し、パンデミックを引き起こした。その後、2022 年 6 月までに新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の感染者数は世界で 5.41 億人、死亡者は 630 万人を越えるに至っている。我々は、VisINet を SARS-CoV-2 の 3CL Protease 阻害剤探索に適用することで、300 万程度の化合物から、新規母核の複数の阻害剤の獲得に成功した。



ご略歴

2002 年東京大学大学院農学生命科学研究科博士課程修了/博士(農学)取得。独立行政法人 産業技術総合研究所 産総研特別研究員、研究員、企画主幹を経て、2009 年から東京工業大学学術国際情報センター准教授、2016 年から同大学科学技術創成研究院スマート創薬研究ユニット ユニットリーダー、2020 年 4 月から同大学情報理工学院准教授。2020 年 11 月 令和 2 年度「情報化促進貢献個人等表彰」経済産業大臣賞受賞。



フロー・自動合成、機械学習技術が駆動する創薬の革新

布施 新一郎 / 名古屋大学大学院・創薬科学研究科 教授

AI 技術の進歩、労働力人口減少、サプライチェーン確保のための国内生産への移行とこれに伴うコスト削減の必要性、加えて、COVID-19 禍等により、創薬の分野でもかつて無いほどに自動化や遠隔化、DX 推進の重要性が叫ばれている。

一方で、過去にも創薬の分野で自動化は試みられてきた。例えば、1990 年代に世界を席卷したコンビケムでは、数多くの自動合成装置が登場し、HTS とデータ解析が行われた。また、1990 年代～2000 年代、日本の自動合成技術は世界をリードするレベルにあった。しかしながらその後、残念ながら隆盛は続かず、衰退していった。演者は、この原因について冷静に分析することは創薬における自動化や遠隔化、DX 推進により、真の利益を得るには極めて重要であると考えている。より具体的には、自動化や遠隔化、DX はあくまで手段であって、これらを実現するために合成難度の低い標的化合物に焦点をあて、実施しやすい反応ばかりを用いるということになると本末転倒になり、過去と同様の道筋をたどる恐れがあると考えている。

演者は過去 10 年以上に渡り、微小な流路中を、溶液を流しながら反応させるフロー合成法の開発に取り組んできた。フロー合成法の長所である、精密な反応時間、反応温度制御を駆使することで、これまでの合成法では不可能であった分子変換を実現することが可能になる。演者は特に特殊ペプチドの合成に焦点をあてて、開発を進めてきた¹⁾。フロー合成法の利用により、従来法で困難であったペプチドの合成が実現するのみならず、本質的にポンプの制御のみにより自動化ができる点も魅力的である。加えて、インライン分析や機械学習も組み合わせれば、自律的な反応開発・条件最適化も可能になる。

本講演では特に創薬における有機合成化学に焦点を当てて、過去の自動化の試みの振り返りと分析、フロー合成法について紹介し、今後の指針についての一案を紹介したい。

参考文献

- 1) S. Fuse, K. Komuro, Y. Otake, H. Masui, H. Nakamura, Chem. Eur. J. 27, (27), 7525-7532 (2021).
- 2) Y. Otake, Y. Shibata, Y. Hayashi, S. Kawauchi, H. Nakamura, S. Fuse, Angew. Chem. Int. Ed. 59, (31), 12925-12930 (2020).
- 3) S. Fuse, Y. Mifune, H. Nakamura, H. Tanaka, Nat. Commun. 7, 13491, doi: 10.1038/ncomms13491, (2016).

略歴

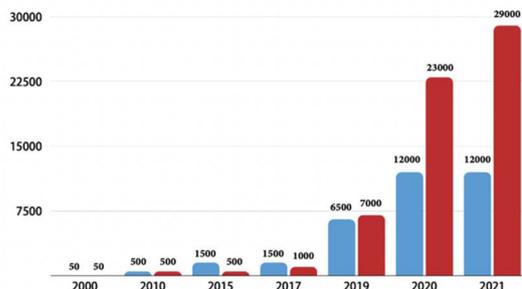
2005 年 東京工業大学大学院理工学研究科応用化学専攻修了 博士(工学)
2005 年 株式会社ケムジェネシス開発本部主任研究員
2006 年 ハーバード大学化学・化学生物学科博士研究員
2008 年 東京工業大学大学院理工学研究科応用化学専攻助教
2015 年 東京工業大学資源化学研究所合成化学部門准教授
2019 年 名古屋大学大学院創薬科学研究科基盤創薬学専攻教授



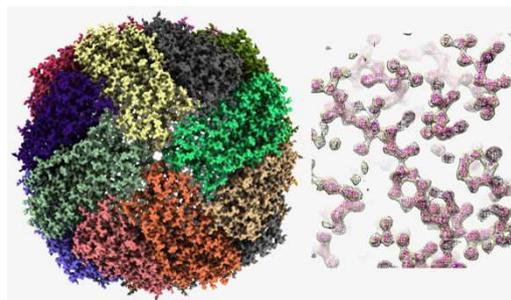
構造生命科学・創薬の発展を目指したクライオ電子顕微鏡構造解析法の自動化と高速化

難波啓一 / 大阪大学大学院生命機能研究科 特任教授
理研放射光科学研究センター 副センター長

タンパク質や核酸など生体高分子の立体構造は生命科学のみならず医学・創薬などに必須な基盤情報である。生命科学の大きな課題の一つは複雑な生体機能メカニズムを生体高分子の立体構造とそのダイナミクスや分子間相互作用に基づいて解明することであり、それには様々な生体機能に関わる数多くの生体高分子やそれらが形成する安定あるいは過渡的な複合体の立体構造を様々な状態で可視化することが必須である。そして可視化すべき立体構造の数は数百万から数億あるいはそれ以上に上る。クライオ電子顕微鏡法は最近の技術進歩により、これまで構造生物学の主たる基盤技術であった X 線結晶解析法や NMR を補足する役割を超え、それ自体が高分解能構造解析法として極めて強力なツールとなった。安定性と制御性の高い電子光学系、冷陰極電界放出型電子銃、エネルギーフィルター、高フレームレートで高感度の CMOS 型直接電子検出カメラ等を装備したクライオ電子顕微鏡や高速コンピューターと画像解析ソフトなどのハード・ソフトの開発により、クライオ電子顕微鏡法はわずか数 μg の水溶液試料から生体高分子の立体構造を数日以内に決定することを可能にした。分子モデル構築に必要な原子レベルの分解能での構造解析に要する数千枚の電子顕微鏡像の自動撮影にも以前は数日を要したが、最近の技術進歩により数時間で完了するまでに高速化した。生体高分子は比較的低い電子線照射量で照射損傷を受けるにもかかわらず原子レベルの分解能で構造解析がどうして可能なのか。クライオ電子顕微鏡による生体高分子の立体構造解析法の最近の進歩と生命科学や創薬科学への今後の貢献について展望を述べる。



撮影速度高速化の変遷 青: TFS; 赤: JEOL



アポフェリチンのクライオ電顕構造 1.29 Å 分解能

ご略歴

1980年 大阪大学大学院基礎工学研究科博士課程修了(工学博士)
1980 - 81年 日本学術振興会 奨励研究員(大阪大学大学院基礎工学研究科)
1981 - 86年 Brandeis 大学 Vanderbilt 大学 博士研究員
1986 - 91年 新技術事業団 ERATO 宝谷プロジェクト グループリーダー
1992 - 99年 松下電器産業(株)国際研究所 リサーチディレクター
1999 - 02年 松下電器産業(株)先端技術研究所 リサーチディレクター
2002 - 17年 大阪大学大学院生命機能研究科 教授
2010 - 12年 大阪大学大学院生命機能研究科 研究科長
2017年 - 大阪大学大学院生命機能研究科 特任教授
2018年 - 理化学研究所放射光科学研究センター 副センター長

