

---

# BINDS シンポジウム 2023

日時:令和5年11月16日(木) 12:30~17:20[開場 12:00(予定)]

会場:よみうり大手町ホール(東京都千代田区大手町 1-7-1)

WEB(ZOOMによるオンライン配信)

---

12:30~12:45 オープニング AMED  
主催者・来賓挨拶 AMED、文部科学省

## 第一部 BINDS Phase I の成果

---

座長：上村 みどり PO

12:45~13:10 SARS-CoV-2メインプロテアーゼ阻害薬のインシリコスクリーニング  
広川 貴次 氏(筑波大学 医学医療系)

13:10~13:35 BSL3クライオ電子顕微鏡によるSARS-CoV-2ウイルスの構造解析  
前仲 勝実 氏(北海道大学大学院薬学研究院)

13:35~14:00 アミノ酸トランスポーターを標的とした自己免疫疾患治療薬探索  
反町 典子 氏(東京大学医科学研究所/BINDS PO)

## 第二部 BINDS Phase II 産業利用推進へ向けた取り組み

---

座長：内田 渡 PO

14:10~14:35 生体内のエネルギー代謝可視化による薬効予測  
山本 正道 氏(国立循環器病研究センター)

14:35~15:00 薬物のヒト体内動態特性を予測するためのin vitroモデルの開発  
楠原 洋之 氏(東京大学大学院薬学系研究科)

座長：清水 謙多郎 PO

15:00~15:25 産業利用に向けた国産クライオ電子顕微鏡施設の立ち上げと創薬研究  
岩崎 憲治 氏(筑波大学 生存ダイナミクス研究センター)

15:25~15:50 一細胞解像度の空間オミックス解析による病態解明  
油谷 浩幸 氏(東京大学先端科学技術研究センター)

### 第三部 BINDS Phase II\_AMED 他事業連携

---

座長：井上 豪 PS

16:00~16:35 長期記憶の生化学・分子生物学・脳情報動態学

尾藤 晴彦 氏(東京大学大学院医学系研究科)

座長：反町 典子 PO

16:35~17:10 ワクチンの3要素;抗原、デリバリー、アジュバントのサイエンスとデザイン

石井 健 氏(東京大学医科学研究所)

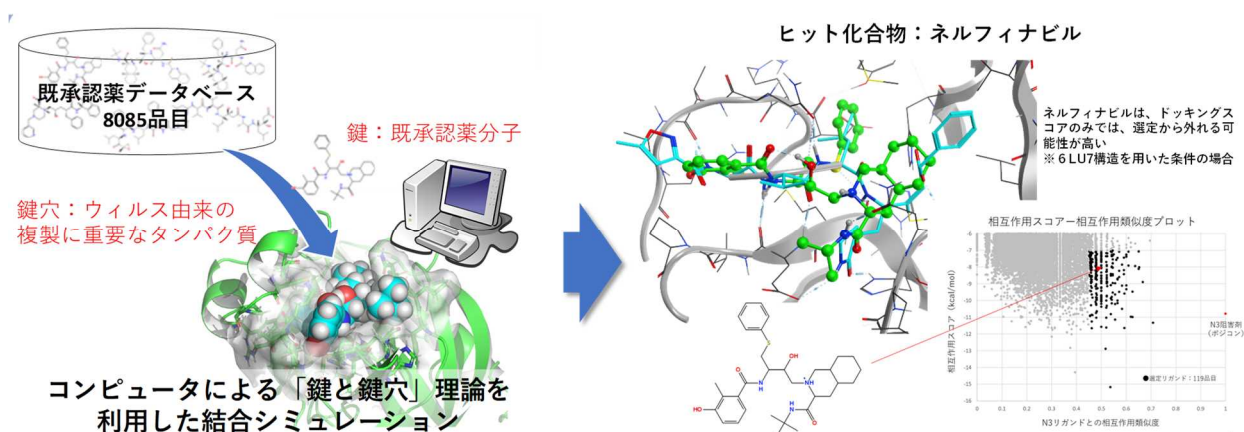
---

17:10~17:20 クロージング AMED

# SARS-CoV-2 メインプロテアーゼ阻害薬のインシリコスクリーニング

広川 貴次 / 筑波大学医学医療系・教授

COVID-19 の治療薬を目指し、SARS-CoV-2 メインプロテアーゼの立体構造情報とインシリコ技術を活用し、既存薬からの阻害薬候補を探索した。既存薬データベースについては、長浜バイオ大学・白井研および奈良先端大・金谷研とユニット内連携し、既存薬データベース(8085 品目)および天然物データベース(5779 品目)の3次元構造が提供された。ウイルス由来のメインプロテアーゼの立体構造(PDB-ID:6LU7)に基づいたドッキングスクリーニングでは、共結晶構造に含まれる候補化合物の相互作用を情報科学的に取り込み(Protein-Ligand Interaction Fingerprint 法)、物理化学的スコアとのバランスで化合物を選定するヒット率の高いインシリコ技術を適用し、候補医薬品を 119品目に絞り込んだ。その後、ユニット間連携を通じて北海道大学・前仲研究室(ケミカルシーズ・リード 探索ユニット)および国立感染症研究所等による活性評価の結果、新型コロナウイルス治療薬の候補の 1 つとして抗エイズウイルス(HIV)薬ネルフィナビルが、ウェットならびにインシリコの共通のヒット化合物として同定された。本発表では、共同研究の経緯および感染症研究におけるインシリコスクリーニングの取り組みについて紹介する。



## 発表論文

Ohashi H. et al. Potential anti-COVID-19 agents, cepharanthine and nelfinavir, and their usage for combination treatment. *iScience*. 2021 Apr 23;24(4):102367.

## 略歴

1998年、東京農工大学大学院工学研究科修了(工学博士)、菱化システム科学技術計算部勤務を経て、2001年、産業技術総合研究所生命情報科学研究センター入所。2003年、同センター分子設計チーム長、2013年、創薬分子プロファイリング研究センター理論分子設計チーム長。2021年より現職



# BSL3 クライオ電子顕微鏡による SARS-CoV-2 ウイルスの構造解析

前仲 勝実 / 北海道大学大学院薬学研究院・教授

新型コロナウイルス SARS-CoV-2 は、全世界で深刻な脅威となった新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) を引き起こした。これに対応するため、世界中で驚異的なスピードでワクチンと治療薬の開発が進められてきた。有効な中和抗体が開発されてきたが、オミクロン株、さらにその亜種が次々と出現し、多くの中和抗体がウイルスの侵入を抑えることができなくなっている。そこで、大きな役割を果たしているのがクライオ電子顕微鏡である。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では、G2P Japan および JX-Vir のメンバーとして、すでに複数のオミクロン亜種のスパイクタンパク質の構造を決定しているほか(1,2)、国立感染症研究所、京都大学、および富山大学と連携し、オミクロン亜種を含めた変異ウイルスに対しても有効な中和抗体の構造解析も成功している(3,4,5)。中和抗体がウイルス表面のスパイクタンパク質に結合する様子を観察し、治療薬候補の可否を判断している。さらに、人獣共通感染症国際共同研究所と連携して、ハイエンドの BSL3 (バイオセーフティーレベル3) クライオ電子顕微鏡を導入した。SARS-CoV-2 に対するワクチン設計・中和抗体の合理的開発のため、実際に活性のある状態でウイルスを観察する必要があるためである。ハイエンド BSL3 クライオ電子顕微鏡を立ち上げ、世界初の活性のある状態の SARS-CoV-2 の観察に取り組んでいる(6)。本講演では、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でのクライオ電子顕微鏡を基軸とした感染症研究を実施できる体制を踏まえ(7,8)、将来起こりうるパンデミックを見据えた今後の感染症治療薬開発の展望について考えたい。

## 参考文献

1) Saito. *et al.*, *Cell Host Microbe*, 30(11):1540-1555.e15. (2022). 2) Tamura. *et al.*, *Nat. Commun.*, 14(1):2800 (2022). 3) Onodera. *et al.*, *Immunity*, 54, 2385-2398 (2021). 4) Ozawa. *et al.*, *MAbs*, 14(1):2072455. (2022). 5) Moriyama. *et al.*, *Nat. Commun.*, 14(1):4198. (2023). 6) Fukuhara. *et al.*, *bioRxiv* (2023). doi.org/10.1101/2023.10.10.561643. 7) Uemura. *et al.*, *iScience*, 24, 103120 (2021). 8) Uemura. *et al.*, *PNAS*, in press (2023). doi.org/10.1073/pnas.2304139120.

## 略歴

1996 年 東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻(博士)修了、日本学術振興会特別研究員、HFSP 長期博士研究員(オックスフォード大)、国立遺伝学研究所助手、九州大学生体防御医学研究所助教授を経て、2010 年より北海道大学大学院薬学研究院教授(現職)。2012 年より同大創薬科学研究教育センター長。2023 年より九州大学大学院薬学研究院教授兼務。日本免疫学会研究奨励賞(2008 年)受賞。専門はウイルス学・免疫学・蛋白質科学・構造生物化学を主とするライフサイエンス分野。



# アミノ酸トランスポーターを標的とした自己免疫疾患治療薬探索

—アカデミア創薬が拓く生命科学研究の未来

反町 典子 / 東京大学医科学研究所・客員教授・BINDS PO

全身性エリテマトーデス(SLE; Systemic lupus erythematosus)は、自己抗体産生を伴って全身性に炎症が引き起こされる疾患で、著しい QOL の低下をきたすアンメットニーズが高い疾患である。SLE の患者数は、国内で登録患者数だけで 6 万人超、未登録患者を含めると 10 万人にのぼり、ステロイドをはじめとする免疫抑制剤や、ベリムマブ(抗 BAFF 抗体)やアニフロルマブ(抗 IFNAR1抗体)といった分子標的薬も承認されているが、副作用や奏効率の点から新規治療薬の開発は喫緊の課題となっている。

私たちは、様々な疾患の病態増悪に関わる慢性炎症をコントロールすることで病態改善を図る方法論を開拓するために、免疫基礎研究から炎症制御機構を理解し、創薬標的を同定するという取り組みを続けてきた。その過程で見出した標的が、免疫細胞のエンドリソソーム膜に局在する、プロトン共役型の 12 回膜貫通アミノ酸トランスポーター SLC15A4 (Solute carrier family 15 member A4)である。この分子の機能を欠失すると、複数の SLE 疾患モデルマウスにおいて自己抗体産生が低減し、SLE の病態に重要な役割を果たす I 型インターフェロンや炎症性サイトカインの産生が良好に低下する。ノーベル生理学医学賞受賞学者 B. Beutler 博士らと私たちのグループがほぼ同時期に SLC15A4 が SLE の治療標的となりうることを報告して以来、自己免疫疾患の新規治療標的としての当該分子に対する注目が高まり、現在では複数のグローバルメガファーマおよびベンチャー企業の間で SLC15A4 阻害剤開発において熾烈な競争が繰り広げられている。

私たちは、BINDS支援によるSLC15A4阻害剤探索に取り組んだ結果、幸いにも医薬品リード化合物として企業導出への道筋が得られるに至った。12 回膜貫通タンパク質で、なおかつエンドリソソームという細胞内の小胞膜に局在するという、創薬標的としては超難敵であるSLC15A4に対し、創薬研究の素人であった私たちが、アカデミア創薬のゴールである企業導出を果たした要因は、創薬化学研究者、薬理学研究者、免疫生物学者、さらには早期より出口戦略を考える知財管理者と、プロジェクトの進捗管理を行う調整役という、専門性を異にするメンバーによるチーム編成、そしてその中での良好なコミュニケーションに基づく方針決定と適切な軌道修正が継続してなされていたことだと考える。

本講演では、SLC15A4を標的とした阻害剤探索について紹介し、今アカデミア創薬に何が期待されるか、アカデミア創薬を活性化し実現していくために何が必要か、について考えてみたい。

## 略歴

東京大学大学院医学研究科にて故・多田富雄教授のもとで免疫学研究を開始、1989 年より東京都臨床医学総合研究所(現・東京都医学総合研究所)免疫研究部の常勤研究員。宮坂昌之教授(現大阪大学特別招へい教授)に師事し、2003 年より東京医科歯科大学講師として烏山一教授(現東京医科歯科大学特別荣誉教授)に師事。2003 年より国立国際医療研究センターにて PI として研究室を運営、2022 年より東京大学医科学研究所に移動し、免疫学基礎研究とアカデミア創薬を推進する一方で BINDS PO として活動している。



## 生体内のエネルギー代謝可視化による薬効予測

山本 正道 / 国立循環器病研究センター・特任部長

エネルギーのホメオスタシスは生理的機能にとって不可欠であり、その破綻は病的状態を引き起こす可能性がある。細胞におけるエネルギーは細胞外部から栄養として取り入れられた分子内の化学エネルギーを解糖系、TCA サイクル、電子伝達系といったエネルギー代謝経路を用いて低分子代謝物であるアデノシン3リン酸(ATP)分子内の化学結合に転換して保存される。従って ATP は、極めて重要なエネルギー・キャリアであり、シグナル伝達分子である。しかし、これまでマウス生体内における ATP 動態をリアルタイムで観察する方法がなかった。そこで、我々は、遺伝的にコードされたフェルスター共鳴エネルギー移動バイオセンサー ATeam を利用して、AVID(ATP Visualization In vivo Directly)ノックインマウスを作製した。AVID は、非侵襲的かつ時空間的に細胞内 ATP 動態のリアルタイム定量化と可視化を可能にした。AVID は、細胞タイプや器官を問わず ATP レベルを正確に定量し、筋収縮時の比例的な ATP 損失に代表されるような生理的条件下での ATP 動態を敏感に捉えることができた。この AVID を応用することで、心不全や側頭葉てんかん、アルツハイマー病などの疾患モデルで恒常性の異常を同定し、多様な薬理効果を縦断的に検証することができた。これらの結果とメカニズムに焦点を当てて話をしたい。

### 略歴

大阪大学 工学部卒業、大阪大学大学院医学修士-博士修了(早期)。大阪大学細胞工学研究センター助教、武田薬品創薬研 研究員、群馬大学テニュアトラック助教、さきがけ(動的恒常性)、京都大学医学研究科 特任講師、特定准教授を経て現職。



## 薬物のヒト体内動態特性を予測するための in vitro モデルの開発

楠原 洋之 / 東京大学大学院薬学系研究科・教授

医薬品開発の非臨床段階において、ヒトへの有効性・安全性予測の精緻化は開発の成否に関わる重要な課題であり、ヒト予測の精緻化に向けて、これまでに多くのモデルが開発されてきた。実験動物は個体での評価が可能であるものの、種差が存在することから、ヒト由来試料に対する期待も大きい。一方で、ヒト由来に対しては、維持されている臓器機能およびその活性の2つの観点からの検証が不可欠である。医薬品の体内動態に関わる組織として、薬物の消化管吸収部位である小腸、生体内の主要なクリアランス臓器である肝臓および腎臓、組織分布の決定要因として注目される血液脳関門など血液組織関門の存在が挙げられる。これらの組織に発現する代謝酵素やトランスポーターなど異物解毒たんぱく質の基質選択性や活性、血漿中や細胞中分子への結合が体内動態特性の決定要因となる。そこで、ヒト肝細胞や肝臓由来の膜面分(ミクロソーム)等を利用し、in vitro パラメータを細胞数や臓器重量等を考慮して in vivo へとスケールアップする方法(in vitro-in vivo extrapolation, IVIVE)論が発展してきた。単離した小腸吸収上皮細胞の生着性が極めて低いことから用途が限られていたが、陰窩に存在する幹細胞の培養方法が確立されたことで、in vitro 小腸モデルの開発が大きく進んだ。我々は筑波大学消化器外科小田竜也先生のご助力を得て、ヒト摘出小腸を得、当該試料から、幹細胞およびその分化細胞を薬物動態・安全性研究への利用を進めている。幹細胞スフェロイドは凍結保存することができること、小腸は十二指腸、空腸、回腸といった部位からなり、機能によっては領域依存性を示す。陰窩由来細胞はすでに分化後に、領域依存的な機能を再現することが報告されており、有用性が非常に高い研究モデルである。

陰窩より調製したスフェロイドから細胞を分散し、Cell Culture Insert 上に培養し、吸収上皮細胞に分化させることで、小腸吸収上皮細胞に代表的な異物解毒システムである代謝酵素(CYP3A4)、トランスポーター機能(P-gp、BCRP)を発現することを確認した。また、領域依存的な機能として、プロトンとの共輸送を行うトランスポーターPCFT(十二指腸)特異的、胆汁酸トランスポーターASBT(回腸特異的)の機能の発現も確認することが出来た。当該、細胞は薬物動態の評価に有用である。CYP3A4のほか、グルクロン酸抱合酵素や加水分解酵素の活性も確認しており、プロドラッグ等の検証にも有用であると考えている。消化管では、薬物投与後の下痢等の有害事象の発現も認められる。このような有害事象の発現機序を理解するためにも有用である。EGFR チロシンキナーゼ阻害薬による下痢の有害事象の機序として、その阻害機序として未分化細胞の増殖抑制を生じることを確認した。また、細胞を分化させる際に特定の化合物を添加することで、特定の細胞集団を増やすことができる。内分泌細胞への分化を誘導し、悪心・嘔吐リスクとして、有害事象の発現リスクの高い薬物によるセロトニン放出能を評価しており、その結果を紹介する。

### 略歴

平成10年1月 東京大学大学院薬学系研究科・助手  
平成16年1月 同・講師  
平成17年4月 同・助教授  
平成19年4月 同・准教授  
平成24年5月 同・教授に就任、現在に至る。



## 産業利用に向けた国産クライオ電子顕微鏡施設の立ち上げと創薬研究

岩崎 憲治 / 筑波大学生存ダイナミクス研究センター・教授・学長補佐

筑波大学・生存ダイナミクス研究センターには、2021 年度末に国産クライオ電子顕微鏡として、CRYO ARM200(加速電圧 200kV)と CRYO ARM300II(加速電圧 300kV)の 2 台が導入され、P2 対応の部屋に設置している。当時 KEK(千田代表)の分担チームだった筑波大は、2022 年度から新しく始まった BINDS に理化学研究所(山本代表)の分担チームとして加わった。阪大難波研究室でトレーニングを受けた原田助教を中心に 300kV の CRYO ARM300II を単粒子解析専用マシンとして本格稼働を開始した。制御室は 300kV と 200kV で別々になっており、秘匿性が完全に保証される部屋となっている。KEK で確立された遠隔サービスも取り入れ、産業利用に適した操作ができるようになっている。このような状態でクライオ電子顕微鏡の運営が初めての当施設をより多くの方に知ってもらうために、トライアル利用の受付を開始し、この期間に 10 社の製薬企業様のご利用を頂いた。

また、当施設は外部利用の利便性・透明性を確保するために当大学のオープンファシリティ推進機構が運営するオープンファシリティ研究機器として登録されている。独自のホームページも開設しており、利用状況から成果まで一覧できる(<https://www.tsukuba-cryoem.jp>)。

一方、200kV の方は、安達博士(KEK/日本電子)を中心に山田博士(KEK)、中根博士(阪大)、牧野博士(日本電子)の協力を得て、microED 専用機として運営を開始している。テスト化合物を含めて、多くの低分子化合物について既に成果を挙げており、非常に高い稼働率を誇っている。

さらに当施設には加速電圧 120kV の JEM-1400+4k カメラ(TVIPS 社)カメラを備えた TEM があり、クライオ電子顕微鏡撮影もできるが、ネガティブ染色によるスクリーニングマシンとして、非常に簡易にクラス 2D 画像をチェックできるようになっている。このシステムは高巢博士(KEK)、荒牧博士(TVIPS)により確立された。ネガティブ染色によるスクリーニングは非常に強力に機能している。

当研究室では、クライオ電子顕微鏡の運営とは別に滑膜肉腫の研究を行っているが、この研究の創薬面について Fast Track Project(筑波大高橋代表)で取り上げて頂き、急速な進展を遂げている。独自の創薬研究はコンサルティングにもおおいに役立つ知識と経験となっている。

### 略歴

1992 年京都大学理学部卒、1994 年同大学院理学研究科修士課程修了。  
1994 年から 1998 年まで松下電器国際研。1998 年大阪大学大学院基礎工学研究科博士後期課程修了(博士(理学))。アメリカ国立衛生研究所(客員研究員)、理化学研究所・播磨、大阪大学超高压電顕セ、大阪大学・蛋白研を経て、2018 年より現職。





# 一細胞解像度の空間オミックス解析による病態解明

油谷 浩幸 / 東京大学先端科学研究センター・シニアリサーチフェロー

準備中

略歴

# 長期記憶の生化学・分子生物学・脳情報動態学

尾藤 晴彦 / 東京大学大学院医学系研究科・教授

記憶形成時の可塑的刺激によって活性化された神経細胞集団にて、シナプス入力は核内での CREB 依存的転写誘導を引き起こす。シナプス入力は、シナプス局所における神経可塑性シグナルを引き起こすのみならず、長期記憶・長期可塑性を制御するシナプスと核を結ぶ活動依存的神経可塑性メカニズムをも活性化する。本講演では、シナプスと核の間の情報伝達の解読の成果を紹介し、特に、核からシナプスに至る複数の CREB 経路、ならびにその下流の標的遺伝子である Arc の制御に基づく逆シナプスタギング機構について詳述する。

またこのような生化学基盤の解明により、可塑性に寄与するゲノム・蛋白の構造モジュール情報を駆使して、神経情報の活動痕跡を記録する技術を創出することが可能となった。この結果、速い活動電位動態を記録可能な次世代  $\text{Ca}^{2+}$  インディケーター群 XCaMP、ならびに活性化神経細胞集団を標識する合成プロモーター E-SARE の開発が進み、神経回路計測・標識の技術革新が実現し、新たな脳情報動態学を創成する礎となっている。

## 略歴

- 1990 年 東京大学医学部医学科卒業・医師免許取得
- 1993 年 東京大学大学院医学系研究科修了 博士(医学)授与  
[指導教員:清水孝雄教授]
- 1993 年 スタンフォード大学医学研究科 常勤研究員  
[アドバイザー: Richard W Tsien 教授]
- 1997 年 京都大学医学研究科 神経・細胞薬理学教室 助手 [成宮周教授]
- 1998 年 京都大学医学研究科 神経・細胞薬理学教室 講師 [成宮周教授]
- 2003 年 東京大学大学院医学系研究科神経生化学分野 助教授・教室主任
- 2007 年 東京大学大学院医学系研究科神経生化学分野 准教授・教室主任
- 2013 年 東京大学大学院医学系研究科 神経生化学分野 教授(現職)
- 2020 年 東京大学大学院医学系研究科 脳神経医学専攻長(現職)
- 2023 年 東京大学大学院医学系研究科 疾患生命工学センター長(現職)



# ワクチンの3要素;抗原、デリバリー、アジュバントのサイエンスとデザイン

石井 健 / 東京大学医科学研究所・教授

ワクチンのサイエンスはコロナ禍以前は注目度の低い分野だったが、パンデミックで一変し、その波及効果は予想をはるかに超え分子(学術)から倫理(社会との接点)まで広くいきわたった。いまや感染症やワクチンを軽視しがちだった基礎生物学、医学研究、臨床研究、社会科学分野にも新しい潮流が生まれてきており、これまでになかったレベルで異分野融合が進み、次なる破壊的イノベーションが進んでいる。RNA ワクチンの実用化は核酸医薬のデザインとサイエンスの可能性を広げている。核酸は細胞内にある遺伝子情報であるというのが常識だが、細胞の外にも放出され、そこで細胞内と異なる特有の活性を発揮する。すなわち細胞外微粒子として免疫細胞をはじめ様々な細胞に作用し、アジュバントとして作用するだけでなく、炎症、がん、アレルギー、神経変性、老化、繊維化といった生体内の生命現象に広く影響していると考えられるようになった。今後核酸を含む生物製剤のデザインは核酸の配列がコードするたんぱく質の解析のみならず、核酸そのもの、それを包む DDS 製剤の合材を生物製剤に近い考え方で非臨床、臨床開発を進めることになるため、新たな評価手法や解析技術のイノベーションが希求されている。

本発表では、細胞外の核酸を含む微粒子、もしくは核酸放出を誘導する微粒子群に着目し、生体応答の仕組みと生理的意義を探求することを目的とし、細胞外核酸を計測する技術や制御法の開発研究の成果などを発表したい。

## 略歴

1993 年横浜市立大学医学部卒業、3 年半の臨床経験の後米国 FDA に留学、ワクチンの基礎研究および新規ワクチンの審査を経験。2003 年に帰国、大阪大学、独立研究法人医薬基盤研究所(現医薬基盤健康栄養研究所)にてワクチン、とくにアジュバントに関する基礎免疫学、臨床開発を進め、AMED 戦略推進部長への出向などを経て 2019 年より現職。はたらく細胞ワクチン&おくすり図鑑(2022)監修

ラボ HP; <https://vaccine-science.ims.u-tokyo.ac.jp/>

国際ワクチンデザインセンターHP; <https://vdesc.ims.u-tokyo.ac.jp/>

新世代感染症センターHP; <https://www.utopia.u-tokyo.ac.jp/>

