

**「創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業
(創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業)」
事後評価報告書**

平成 28 年 8 月

創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業
(創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業)
評価委員会

－ 目次 －

I. 開始経緯	6
II. 事後評価結果	
II-1. 事業全体の事後評価結果	8
II-2. 各課題の事後評価結果	
(1) 解析拠点	
<解析領域>	
(1-1) 創薬等支援のためのタンパク質立体構造解析総合技術基盤プラットフォームによる支援と高度化 (代表機関：高エネルギー加速器研究機構、分担機関：理化学研究所、北海道大学、大阪大学)	17
<生産領域>	
(1-2) RaPID 基盤技術が拓く構造生命科学と創薬の飛躍的加速 (代表機関：東京大学)	25
(1-3) 動物細胞発現系を用いた高難度タンパク質生産支援と、糖鎖工学・抗体工学を用いたその高度化 (代表機関：大阪大学、分担機関：横浜市立大学、東北大学)	27
(1-4) 無細胞系と細胞系の複合による高難度複合体・創薬関連タンパク質の合成・精製・結晶化パイプライン技術の高度化と支援 (代表機関：理化学研究所)	33
(1-5) 大規模自動結晶化システムによる解析パイプラインの支援と高度化 (代表機関：高エネルギー加速器研究機構)	35
(1-6) 最先端 NMR 構造解析に向けた蛋白質試料評価調製システムの高度化と外部支援 (代表機関：大阪大学、分担機関：SAIL テクノロジーズ（株）、奈良先端科学技術大学院大学)	37
(1-7) 創薬ターゲットとして重要なヒト膜タンパク質の生産及び結晶化支援基盤 (代表機関：京都大学、分担機関：千葉大学、九州大学)	43
(1-8) コムギ無細胞合成系による蛋白質生産支援・高親和抗体構築技術開発 (代表機関：愛媛大学、分担機関：富山大学)	49
(1-9) SPring-8 におけるワンストップタンパク質試料生産支援および高分解能結晶取得技術の高度化 (代表機関：理化学研究所)	53

(1-10) 構造解析用核内タンパク質等の生産と評価 (代表機関：横浜市立大学、分担機関：早稲田大学、(株)セルフリーサイエンス)	55
(1-11) 創薬等支援のためのタンパク質立体構造解析に資する高品質タンパク質調製法および結晶生産技術による支援と高度化 (代表機関：東京大学)	61

<バイオインフォマティクス領域>

(1-12) タンパク質の複合体構造・相互作用に関する総合的な予測・解析の実施と高度化 (代表機関：東京大学、分担機関：量子科学技術研究開発機構、東京薬科大学)	63
(1-13) 分子動力学計算による各種構造生物学データを活用した生体分子構造機能解析 (代表機関：横浜市立大学)	69
(1-14) 分子モデリングに基づく高度創薬支援 (代表機関：産業技術総合研究所)	71
(1-15) 超分子モデリングパイプラインの構築 (代表機関：長浜バイオ大学)	73
(1-16) タンパク質の立体構造及び相互作用推定のための構造インフォマティクス技術の開発 (代表機関：産業技術総合研究所)	75
(1-17) タンパク質ーリガンド間の構造インフォマティクスに基づくドッキング技術高度化とインシリコスクリーニング支援研究 (代表機関：理化学研究所)	77
(1-18) 構造バイオインフォマティクス・リテラシーの浸化と深化 (代表機関：名古屋大学、分担機関：前橋工科大学)	79
(1-19) 実験データを取り入れたフレキシブル・ドッキングによるタンパク質複合体解析パイプラインの構築、支援と高度化 (代表機関：大阪大学)	83

<機能ゲノミクス領域>

(1-20) 創薬等支援のための大規模シーケンスによるゲノミクス解析支援と高度化 (代表機関：理化学研究所、分担機関：情報・システム研究機構)	85
(1-21) メチローム解析の高度化と支援 (代表機関：九州大学)	89
(1-22) 改良型 ChIP-seq 解析によるタンパク質プロファイリング技術の高度化 (代表機関：東京大学、分担機関：東京工業大学)	91
(1-23) 1細胞遺伝子発現解析技術のシステム化 (代表機関：早稲田大学)	95
(1-24) 超微量 RNA シーケンス技術の支援と高度化 (代表機関：理化学研究所)	97

(1-25) 包括的1細胞トランスクリプトーム解析 (代表機関：金沢大学)	99
--	----

(2) 制御拠点

<ライブラリー・スクリーニング領域>

(2-1) 大型創薬研究基盤を活用した創薬オープンイノベーションの推進 (代表機関：東京大学、分担機関：北海道大学、東北大学、京都大学、大阪大学、九州大学、長崎大学)	101
--	-----

<合成領域>

(2-2) 分子触媒開発と天然物の全合成を基盤とする創薬化学研究 (代表機関：名古屋大学)	116
(2-3) フッ素原子の特性を生かした、リード化合物最適化・化合物ライブラリー強化を支援・加速する官能基導入・転換技術の高度化 (代表機関：岡山大学)	118
(2-4) メカニズムを基盤としたデザインと先端的合成法による画期的な次世代医薬品候補化合物の創出 (代表機関：昭和薬科大学)	120
(2-5) 天然有機化合物を基盤とする創薬支援型有機化合物創製 (代表機関：東京薬科大学)	122
(2-6) 多彩な化合物合成を基盤とする創薬支援研究 (代表機関：静岡県立大学)	124
(2-7) ヒット化合物の標的分子同定技術の高度化・共用による革新的創薬支援 (代表機関：東京医科歯科大学)	126
(2-8) 薬物代謝を考慮したヒット化合物の最適化と、多様な生理活性化合物の提供 (代表機関：慶應義塾大学)	128
(2-9) C-H結合活性化を活用する独創的リード化合物高度化 (代表機関：名古屋市立大学、分担機関：名古屋工業大学)	130

(3) 情報拠点

<情報領域>

(3-1) 構造生命科学データクラウドの構築運用と高度化 (代表機関：情報・システム研究機構、分担機関：大阪大学、東北大学、東京大学、お茶の水女子大学)	134
---	-----

III. 参考資料

・創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業） 評価委員会 設置要綱	145
---	-----

・創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業） 評価委員会 委員名簿.....	147
・事業概要（解析拠点、制御拠点、情報拠点） ^{注1}	148

注1：本概要は平成28年5月31日に実施された拠点代表によるプレゼンテーションに
用いられた資料を元に作成。

I . 開始經緯

「創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業」（以下、「本事業」という。）は、平成 24 年度より 5 ヶ年の計画で開始された事業である。平成 27 年 4 月の日本医療研究開発機構（AMED）設立に伴い、本事業は文部科学省から AMED に移管されている。

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）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、「解析拠点」、「制御拠点」及び「情報拠点」の 3 つの拠点から構成されている。

「解析拠点」では、タンパク質の構造解析に供する試料の調整、タンパク質の立体構造解析、計算科学を活用したバイオインフォマティクス等に関する技術や施設・設備を外部の研究者に提供し、タンパク質の立体構造解析研究を支援する。

「制御拠点」では、化合物ライブラリーとそのスクリーニング技術、並びに薬効評価・作用メカニズム解析等に必要な施設・設備を外部研究者に提供し、創薬シーズの探索、得られたシーズ化合物の誘導体合成展開を支援する。一方、化合物ライブラリーの拡充、新規骨格の構築等に係る合成技術の高度化を推進し、これらを一貫して外部研究者に提供することにより創薬開発の飛躍的発展を支援する。

「情報拠点」では、これまでの関連するプロジェクトによって構築されたデータベースやソフトウェアを管理・運用し、それらを継続的に更新し、内容の拡充や高度化を進める。同時に、外部の研究者が求めるデータベースやソフトウェア等の開発を行い、全体として外部研究者による情報、データベースの活用を支援する。

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、これまでに得られた研究成果、実施体制、中間評価時の指摘事項への対応状況及び今後の展望等について事後評価を実施することを目的として、AMED に外部有識者からなる評価委員会を設置した。

評価に当たっては、拠点代表及び各実施機関から提出された成果報告票による書面審査及びヒアリング審査に基づき、①事業の全体評価（総括）、②各実施機関の個別課題評価について、平成 28 年 4 月から審議を重ね、公正かつ適正に評価を行った。本評価報告書は、その結果をとりまとめて作成されたものである。

Ⅱ. 事後評価結果

Ⅱ-1. 事業全体の事後評価結果

1. 総評

本事業は、生命科学の進展とその創薬等への応用展開を目標としており、該当する研究課題の実施に技術的な「支援」を行うとともに、関連する支援技術の「高度化」を併せて推進することをミッションとするこれまでにない国家事業である。

この事業でいう「支援」とは、タンパク 3000、ターゲットタンパク研究プログラムなどの国家事業で整備が進められてきた世界最高水準の放射光施設(SPring-8、Photon Factory)、タンパク質の生産、構造解析や結晶化などの技術、化合物ライブラリーや大規模スクリーニング設備、タンパク質統合データベース、次世代シーケンサーなど、幅広い研究者が共用する環境、体制を整え、それらを利用する研究者の研究をサポートすることである。また、「高度化」とは、利用に供する技術や施設・設備の更なる高機能・高性能化を図ることである。

事業の実施者には、支援を50%以上行うことが責務とされ、利用者が求める支援内容を踏まえつつ支援と高度化をバランスよく実施することが求められている。アカデミアにおいて、このような支援を目的とした事業を推進するには前例が乏しかったこともあり、当初の目的どおり実施できるかどうかが課題であった。このため、当初から支援と個人研究の関係、支援のあり方、支援課題の充実を廻って議論、試行錯誤が重ねられてきたが、運営幹部や多くの実施者の努力によって、創薬プロセス等に活用可能な技術基盤の整備、積極的な外部開放(共用)を行うなど、基本的な目標は達成されたと判断する。構造解析では、SPring-8やPhoton Factory等の大型施設の高度化と効率的活用、世界最高水準のクライオ電子顕微鏡の導入、膜タンパク質の生産・結晶化とそれに引き続く構造解析等において目を見張る成果が表れている。新たなスクリーニング法の開発とそれに引き続くアカデミアライブラリーのハイスループットスクリーニング(以下、「HTS」という。)から、企業導出の成果が報告されている。新規データクラウドを開発することにより既存のデータベースの効率的活用が可能になった。このように3拠点(解析拠点、制御拠点、情報拠点)それぞれについてはおおよその成果が得られたと判断する。

一方、拠点間の連携に関しては、事業開始当初は試行錯誤の段階でうまく運営できておらず、その点を中間評価で指摘されていた。中間評価以降は、期待を超えて効率的に行われているというレベルには達していないものの、積極的に改善に取り組んだ結果、相応の成果は表れている。

創薬等への応用展開に目を向けたとき、上述の企業導出のみならず、ベンチャー企業設立、特許出願等、一定の成果が表れてはいるが、創薬成功確率を鑑みると、より一層の継続的な努力を期待したい。また、新薬研究開発の多くは以前より進められてきたHTSによって行われているが、低分子創薬におけるHTS、リード化合物の発見、リード探索/最適化という手順は、製薬企業でルーチンに実施されている手法であり、アカデミアの強みである技術やサイエンスをベースにしたアカデミア独自の創薬手法の確立に積極的に取り組み、得られた手法を支援に供することに強く期待したい。

将来企業との連携を視野にアカデミア創薬を推進するのであれば、研究テーマや創薬ターゲットが高い独自性や新規性を有していることを前提としつつ、創薬開発の観点から適確な課題評価を行う仕組みを作り出さなければならない。その実現のためには構造解析／分子動力的解析／結合シミュレーションなどの融合による創薬シーズ探索について更なるハード・ソフト両面の技術の高度化、創薬開発に特化した関連設備の拡充が必要となる。

なお、創薬標的の同定、複合体の構造解析については報告されているが、同定された標的分子、複合体の構造が新薬研究開発に結びつくのか、どのように創薬開発に発展していくのか、多くを期待できるとは言いがたく今後の展開を見守りたい。

生命科学研究の成果を新薬研究開発に結び付けるには専門的な知識、観点が必要であり、専門家の参加、融合を更に進めるべきである。構造解析を基盤とする生命科学研究はタンパク 3000、ターゲットタンパク研究プログラム、本事業により大きく進歩したが、どのようにしてアカデミア創薬の具体的実現へと発展させるかが次の課題であり、この観点を明確にして次の研究領域設定に取り組むべきである。

このように課題は残されてはいるものの、事業全体としては一定以上の成果が表れており、目標を達成したと評価する。また、本事業は多くの研究者が創薬開発をはじめとする応用研究に関心を深めるきっかけとなっており、支援についての理解も広がっており、アカデミアをはじめとする研究者のマインドを変えることにもつながったことから、日本の生命科学にとって大きな足跡を残したと言える。これらの内容を踏まえ、本事業において得られた成果は優れている、と判断するのが妥当である。

2. 事業の成果について^{注2}

タンパク質の構造解析支援と高度化を中心とする解析拠点（解析領域、生産領域、バイオインフォマティクス領域、機能ゲノミクス領域）、創薬ターゲットに対する候補化合物の同定支援、化合物ライブラリーの高品質化を中心とする制御拠点（ライブラリー・スクリーニング領域、合成領域）、タンパク質構造情報に関する既存のデータベースの管理・運用、ゲノムデータベースなど様々なデータベースとの結合など機能拡充・高度化とデータベースの活用支援を中心とする情報拠点（情報領域）は、それぞれのミッションに基づいて活動を展開した。

解析拠点においては、総支援件数 546 件、トップジャーナルを含めて 293 件の論文発表を行うなど、評価すべき成果を上げた。SPring-8 や Photon Factory などの大型施設のビームラインの高度化を行い、その効率的な活用においても成果を上げた。また、これらの施設・技術を活用した幅広い支援が実施された結果、構造解析が多くの研究者にとって身近な基盤技術となり、一方で、アカデミア創薬の機運を大きく盛り上げる結果につながったことは特筆に値する。さらに、世界最高峰のクライオ電子顕微鏡が導入され、その活用による一層の高度化、研究の進展が期待される。

支援の具体的な成果として、糖輸送体や薬剤排出トランスポーターなどの数々の膜タン

パク質、体内時計タンパク質 KaiC、ゲノム編集ツールである CRISPR/Cas9、Marburg ウイルス糖タンパク質とヒト抗体との複合体など多くの重要なタンパク質の構造解析に成功しており、創薬や生命科学の基礎となる成果が得られている。

高度化研究では、新規アフィニティタグシステム“PA タグ”の開発は特筆すべき成果であり、多数の医学生理学的に重要なタンパク質の迅速な精製に活用され、さらに、試薬メーカーから発売を開始するなどの社会還元にもつながっている。また、創薬ターゲットである G タンパク質共役受容体 (GPCR) の抗体との結晶化法や、モノクローナル抗体用ハイブリドーマの回復技術、標的との高親和性・高特異性サイクリックペプチドを単離する RaPID システムも高度化され支援に供されている。

制御拠点においては、アカデミアの多彩かつユニークな創薬アイデアから企業が興味を示すレベルの創薬シーズに磨き上げ、企業への橋渡しなどの実用化を目標に研究者支援を実施してきた。事業開始より 4 年間で、アッセイ系が構築されたのべ約 340 件のテーマに対し、約 1200 万の化合物サンプルを提供した。スクリーニングで発見された活性化化合物に対し、活性の更なる向上や物性の改善のための周辺化合物合成、最適化合成をライブラリー・スクリーニング領域機関内あるいは合成領域に依頼して実施し、シームレスな支援を行ってきた。その結果、東北大学と東京大学が協働で発見した autotaxin 阻害剤を慢性腎疾患治療薬のリード化合物として塩野義製薬(株)に導出するなどの成果を上げた。京都大学でも、抗ウイルス剤 FIT-039 のパピローマウイルスに起因する疣贅に対する医師主導治験開始、GPCR 新規リガンドに関する企業との前臨床試験共同研究契約締結などの成果が得られ、アカデミア創薬支援から企業が興味を示すレベルのシーズを創出する当初計画が実現している。

一方で、支援に供する化合物ライブラリーの質の向上に関しては、パイロットスクリーニングなどに汎用される 9,600 サンプルからなる「コアライブラリー」について構成を毎年見直し、これまでに 1,000 サンプル程度入れ替え、改善を重ねてきている。制御拠点の合成研究者が独自に合成した化合物から創薬シーズ候補になりうるユニークな構造の 3,858 サンプルを精選して東京大学のライブラリーに集積し、希望者が誰でも使える形で共用している。その他、既知活性化化合物やタンパク間相互作用を制御する可能性のある天然物類似の化合物等を市販品より補填するとともに、製薬企業 3 社からの寄託化合物約 13,000 サンプルを加えるなどライブラリー構成の高度化を図った。その結果、約 23 万サンプルを擁する公的化合物ライブラリーとなっている。

情報拠点では、支援は主として以下の 3 件を行った。1 件目は、タンパク 3000 とターゲットタンパク研究プログラム情報プラットフォームの成果からなるデータベースや解析ツールを継承し遺伝学研究所から公開した。2 件目は構造生命科学データクラウドによって研究を支援するために、拠点内の連携により構造生命科学データクラウド VaProS を構築し、平成 25 年度末から公開した。情報拠点の支援用ウェブサイトには、平成 25 年 4 月から平成 28 年 3 月末現在までに、1,100 万件以上の利用があった。3 件目は、構造生命科学を必要

とするニーズを発掘し支援することで、代表機関が分担機関の専門分野を把握し研究を割り振ることで、外部委員により構成される課題選定協議会の審査を通過した 22 件の支援と、研究者のコンサルティング 64 件を実施した。

高度化については、ユーザーが複数のデータベースを一度の操作で検索し、それらの関連も含めた結果を考察できるアプリケーションである VaProS を構築することができた。VaProS の構築により、17 個の異なるデータベースの同時検索と、検索結果の関連も含めた結果の可視化が技術的に可能であることを示すことができた。

拠点間の連携については、事業開始当初は試行錯誤の段階で、うまく運用できておらず、その点を中間評価で指摘されていた。中間評価以降は、極めて効率的に連携が行われているというレベルには達していないものの、事業内の複数課題連携、追加支援の仕組み導入や連携ワークショップ実施によって研究者間ネットワークの充実を図るなど積極的に数々の施策を打ってきたことで、領域内外、拠点間の連携数が増加した。その結果、メタボリックシンドロームに関連するアディポネクチン受容体の構造が解析拠点で決定され、これに基づき解析拠点バイオインフォマティクス領域と制御拠点との連携により同受容体活性化化合物の同定に成功するなど、一定の成果は上げている。一方で、創薬等への応用展開に関してはまだ端緒にすぎたばかりであり、今後の更なる継続的な努力を強く期待したい。

なお、本事業で進めたこれらの研究展開は世界の研究の大きな流れ、潮流そのものに沿ったものでしかないとの指摘もあり、本事業がこの流れを加速・充実させる役割を果たしたことは認めるが、どの程度、能動的で不可欠な役割を果たしたか、現時点では判断できない。今後、創薬への展開状況等が明らかになるのを待ちたい。また、改善の必要性、検討事項も提案されているが、どのように取り組むか、次の課題、政策にどのように反映させるかは、衆知を結集した慎重な議論がなされることを期待する。

注 2：文中の成果指標となる数字は課題管理者より提出された成果報告票で報告されている平成 28 年 3 月末時点の数字を記載。

3. 事業の実施体制について

本事業では、各拠点の活動の管理運営は、拠点に設置された推進委員会で行ってきた。各拠点における支援対象の選考は科学的な視点と公平性の観点から第三者から構成される課題選定協議会にて行われている。上記の会議における検討状況などはプログラムスーパーバイザー（PS）を委員長とする事業全体の推進委員会に報告・検討されている。3 拠点におけるこれら各種会議は適切に運営されていると評価する。

また、3 拠点とも情報公開・発信、講習会等を実施し、支援の充実に努力した。事業の進展に伴う運営方針の改善も適確に進めており、運営責任者の努力、チームワークも評価できる。3 拠点参加者のネットワーク構築、共同研究の推進においても重要な進展があり、今後の研究の進歩の基盤が形成できた。中心的運営メンバーの移籍や機能ゲノミクス領域の追

加などにより、事業の途中で運営体制の変更を余儀なくされたが、PS、プログラムオフィサー（PO）、実施責任者の協調により多くの困難を克服したことは高く評価される。社会に対する本事業の周知・成果普及に関しては、本事業のホームページに分かりやすく解説されており、また「支援メニュー100+」を発行したこともあり、支援希望者を含めた一般研究者への情報発信は十分になされている。

拠点間の連携体制については、まだまだ効率良く行われているというレベルには達していないものの、事業開始当初と比較すると随分強化されたと判断する。ただし、中間評価後、平成26年度から解析拠点に機能ゲノミクス領域が加わったが、参画期間が短かったこともあるとはいえ、この領域のほとんどの研究が領域内で閉じてしまっている印象で、これは今後の課題として捉え、慎重な検討を経た後に、この経験を次の施策に反映させる必要がある。

人材育成についても、適切な対応がなされてはいるが、その後のキャリアパスに関しては今後の展開を見守り、適切なサポートが必要と考えられる。

4. 中間評価への対応について

中間評価における指摘は、特許戦略、重点化、連携の強化、統合的な支援体制整備、人材育成、事業としての明確なゴール設定、情報発信の強化の7点であったが、いずれの指摘課題についても真摯に対応した。

特許戦略、重点化については、本事業が自由な発想に基づく研究の推進を基本とするアカデミアの研究スタイルとどのように折り合うかが課題となったが、多様な検討により障壁を乗り越えてきたと評価する。特に、重点化については、機能ゲノミクス領域において特別支援・追加支援の仕組みを導入、解析拠点・情報拠点の課題選定協議会の審査基準を見直して、生物学・医学上の重要な研究や、創薬を志向した研究に重点を置く方針にするなどの対応を行った。

なお、中間評価の指摘は新規医薬品の研究開発、社会還元の促進を目的としたものであったことから、「具体的な成果に結びついたか？」との観点に基づいて評価すると残された課題は多いように思う。

連携の強化については、各々の研究者が専門外の研究領域を利用することで従来見られなかった組み合わせによる研究の推進が進んでいる。統合的な支援体制整備については、追加支援の仕組みの導入、連携ワークショップを通じて、研究者間ネットワークが充実してきた結果、まだ発展途上ではあるものの、領域内外、拠点間の連携も少しずつ増加し、統合的な支援を実施できる体制が確立しつつある。

人材育成については、研究交流を通じたスキルアップができてきており、今後、若手研究者の成長を期待したい。とはいえ、生命科学と計算科学、情報処理を理解できる研究者の育成には多くの課題が残されており、更に生命科学全体の若手研究者の将来に対する不安が高まっており、ロールモデルを描けない状況が続いていることも指摘しておきたい。

事業としての明確なゴール設定については、本事業の根幹が「支援と高度化」であること

から難しい側面を有している。議論を重ねてきた結果、自由な発想に基づき研究を推進できるのがアカデミアの良さであり強みであることから、これを生かしつつ、重要な研究課題を研究者からボトムアップ的に選択しながら、研究者の熱意で掘り上げる形での重点化を図ってきており、これは一定の成果を示している。情報発信の強化については積極的に改善に取り組み、成果が得られていると判断した。

5. 今後の展望について

本事業では、数々のタンパク質立体構造解析が行われており、その中で創薬指向性が高い、すなわち創薬標的になり得る蓋然性が高いものについては新規阻害剤の探索・開発が進行中であり、今後も創薬をゴールとして見据えた展開に発展していくと期待される。なお、その知財戦略については、アカデミア独自で進めるものと産業界に任せるものとの切り分けが、今後は必要であると考えられる。

また、環状ペプチド合成ベンチャー企業の起業が進み、今後の発展が期待されることであり、高度化研究で得られた抗体スクリーニング法や新規の精製用タグなどは近い将来産業への応用が期待される。

さらに、タンパク質生産、構造解析、*in silico*技術を用いた結合部位予測、化合物スクリーニング、ゲノム解析などをつなぐ過去にはない連携体制が構築され、今後の発展が強く望まれる。

放射光施設 (SPring-8、Photon Factory)、最新型クライオ電子顕微鏡、NMR、SAXS、質量分析等、本事業で整備・維持・活用されてきた構造解析用大型ファシリティについては、今後も幅広く利用され、生み出された成果は社会に還元されると考えられる。SPring-8における膜タンパク質などの高難度タンパク質構造解析用ビームラインは、創薬ターゲットタンパク質の構造解析や医薬品開発において不可欠なインフラストラクチャーとして活用され、創薬プロセスの迅速化に大きな貢献をすると考えられる。最新型クライオ電子顕微鏡は、単粒子解析による構造解析の要望が高まる中、初めて共同利用に供される電子顕微鏡であり、数と質の増強を図り、今後は産学官にわたり広く利用されるようになることが期待される。

これらの大型ファシリティは、今後も継続的に高度化が必要であるのみでなく、それぞれを相補的な技術と位置づけ、効率的にハイブリッドな活用を推進していくべきである。例えば、NMR、SAXS、質量分析を *in silico* 解析と結びつけたバイオインフォマティクスの利用は、解析困難なタンパク質の構造解析ツールとして今後ますます重要性が増していくと考えられる。また、構造解析／分子動力的解析／結合シミュレーションの融合による創薬シーズ探索などにおいて、計算値と実測値の比較・融合を考えた場合には、我が国は計算資源が乏しいという現実があり、人工知能 (AI) 開発の強化策と相俟って、*in silico* 計算のための MD 専用計算機の設置・充実と人材育成を一日も早く図ることが肝要である。

プレジジョン・メディスンを具現化することを考え、また、新規医薬品研究開発成功の蓋

然性が高い研究テーマを選択しようとした場合、個々のゲノム情報、タンパク質生産・構造解析技術、情報解析技術、細胞生物学などの技術の融合が重要になる。本事業にはプラットフォームとしてこれらの個々の技術は揃っており、今後は個々の技術の高度化と技術の融合を強力に進めていくべきである。

大型ファシリティのハイブリッドな活用や個々の技術の融合を推進しようとした場合には、人材育成が必要不可欠である。本事業における事業内外の連携が進んだ結果、例えば MD 計算と小角散乱を組み合わせる、あるいは NMR を組み合わせるようなことが俯瞰できる若手の研究者が増えてきたところではあるが、今後更なる人材育成推進が強く望まれる。

最後に、本事業は、異なる専門分野の研究者たちを糾合し、異分野間の研究開発の連携を密にしながら、数々の貴重な大型ファシリティを一般の研究支援に活用するという従来には例を見なかったものである。本事業によって形成された支援者・被支援者を含めた研究者間のネットワークは、将来にわたって基礎科学の発展とその応用展開に大いに貢献することは疑いがない。また、本事業は、アカデミアにおけるライフサイエンス、特に疾患の本態解明研究から創薬・医療技術への橋渡し機能・システムを担っており、日本における健康医療イノベーション、すなわち社会的価値としての健康医療への貢献と、経済的価値としての国富形成が期待されていると考えられる。今回の評価を踏まえ、改善すべき課題を浮き彫りにし、適確な改善を図りつつ、このような事業が将来にわたって継続されていくことは、我が国全体の科学技術の発展にとって非常に重要である。

Ⅱ-2. 各課題の事後評価結果

拠点／領域	: 解析拠点／解析領域
課題名	: 創薬等支援のためのタンパク質立体構造解析総合技術基盤プラットフォームによる支援と高度化
代表機関名	: 高エネルギー加速器研究機構
機関名／課題管理者名	: 高エネルギー加速器研究機構／千田 俊哉

1. 総評

創薬等支援のためのタンパク質立体構造解析総合技術基盤プラットフォームが構築され、数多くのコンサルティングを経て追加支援を含む 68 件の支援を行い、トップジャーナルへの論文発表を行うなど、十分な実績を上げている。高度化研究に関しても、一部遅れがあるものの、ビームラインの整備・確保は十分なレベルの成果を上げていると評価する。

本事業の中核である解析拠点の主幹機関として大きな役割を果たすとともに、本事業全体を牽引してきた功績は特筆に値するものである。相関構造解析分野については、発足が遅れたこともあり十分な成果を示すには至らなかったが、平成 27 年度から支援を開始し、既に 10 件の支援を行っている。また、最新型クライオ電子顕微鏡の導入・供用が開始されたことも併せて、今後の発展に期待する。

これらの内容を踏まえ、本課題において得られた成果は優れていると判断する。

2. 研究開発進捗状況および成果について

高エネルギー加速器研究機構の Photon Factory と理研播磨研究所の SPring-8 は、本邦におけるタンパク質立体構造解析の主軸である。本課題代表機関である高エネルギー加速器研究機構では、X 線結晶構造解析のために複数のビームラインを管理・運用して多数の利用者に供することで円滑な支援を行ってきた。BL-1A の低エネルギー X 線回折計の高度化、BL-5A のビーム強度の増強と測定の高速・高精度化などを達成して、生物学、医学、農学、工学、薬学などの基礎的な発展に寄与するとともに、創薬分野からの幅広い要求に応えられる強力な支援体制を構築した。

また分担機関である北海道大学と連携して S-SAD 法に全自動迅速データ収集システムの導入を図ることを計画し、様々な改良を加えてきた。その結果、多数の上質な論文を発表している。

産学官連携にも非常に真摯に取り組んでおり、産業界からの信頼も得ている。特に、施設の性能を継続的に改善するだけでなく、企業ユーザーのユーザビリティも考慮して対応している。

総じて、支援・高度化とも迅速・飛躍的に進捗しており、当初計画を超えた成果を上げたと総括できる。

3. 課題の実施体制について

課題内外との情報共有・連携については、全体会議、研究交流会、シンポジウム、ワークショップなどを適宜開催するなど、過不足なく遂行してきたと評価する。特に、解析・生産・バイオインフォマティクス領域や制御拠点との連携は、効果的に実施された。

人材育成については、博士研究員や大学院生などの若手研究者に対してキャリアパスにつなげるように配慮し、大学、省庁、民間企業への転出、国内外の新たな博士研究員の採用などの実績を上げた。

本課題の推進によって、これまでは構造解析研究に二の足を踏んでいた多くの構造生物学の専門でない科学者たちに構造解析研究が身近な手法として幅広く浸透してきた点については高く評価したい。

4. 中間評価への対応について

中間評価では、高度化の一部で遅れが見られる、高度化内容を周知して支援を拡大する、課題実施体制の更なる一体化、の3点を指摘されていたが、いずれの点に対しても積極的に対応している。特に、支援を拡大することに関しては、ワンストップサービスの申請方法の改良を図り、利用者の利便性が向上しており、評価に値すると考える。

5. 今後の展望について

本事業により高度化されたX線結晶構造解析、溶液散乱、電子顕微鏡、NMRの技術は、最先端の生命科学研究の基盤として今後も継続的に利用され、基礎から応用にわたる多くの成果を生み出すことが期待されている。企業の利用に関する要望も高いため、研究成果の幅広い社会への還元が可能である。大阪大学に導入された最新型クライオ電子顕微鏡においても、世界的に単粒子解析による要望が高まる中、国内において初めての共同利用に供される最先端電顕であり、企業ユーザーからの期待も極めて高い。

放射光や電子顕微鏡などの大型基盤設備を利用した生命科学分野支援の事業は世界的に行われており、我が国でも基盤設備の継続的な高度化と利用者支援が期待されている。しかし、高度化や維持費は高額であることから、生命科学分野全体の発展のためにも、今後も継続的な国家施策としてのサポートが必要である。基盤が整備・維持されることが、本事業により構築されてきた人的な研究ネットワークを活用した創薬シーズ生成の触媒になっていくことも大いに期待される。

拠点／領域	: 解析拠点／解析領域
課題名	: 創薬等支援のためのタンパク質立体構造解析総合技術基盤プラットフォームによる支援と高度化（SPring-8における創薬等支援のためのタンパク質立体構造解析の支援と高度化）
代表機関名	: 高エネルギー加速器研究機構
機関名／課題管理者名	: 理化学研究所／山本 雅貴

1. 総評

日本最大のX線構造解析のビームラインの運用と高度化において、事業内外で卓越した働きを展開し、多くの支援を実施してきた。実際、本PDIS事業における構造解析領域の主体としての役割を十分に発揮し、その成果・功績と事業内外への波及効果は、非常に高いレベルであると総括できる。多くのコンサルティングを通して65件の支援を行い、原著論文も多く、かつ、影響力の高いNature、Science、Cell誌などへの論文を相次いで発表しており、学術的に非常に優れた成果を上げてきた。SPring-8の（高度化の使用を含む）維持費・高度化に多額の費用を要しただけの成果が上がっていると判断する。

これらの内容を踏まえ、本課題において得られた成果は優れている、と判断する。

2. 研究開発進捗状況および成果について

高エネルギー加速器研究機構のPhoton Factoryと理研播磨研究所のSPring-8は、本邦におけるタンパク質立体構造解析の主軸である。研究開発は、当初の計画に沿って、おおむね順調に進捗した。数多くの新たな高度化を行い、ビームラインの利用技術開発が着実に進展した。それらによって高度な支援が行なわれており、国内のみならず国外からも高く評価されている。Cas9-ガイド鎖RNA-標的DNA三者複合体の結晶構造を決定するなど、インパクトの高い成果を上げて、Nature5報、Science3報、Cell2報を含む原著論文44報を公表した。研究支援65件は十分である。

また、SPring-8、SACLA利用の産学連携に非常に真摯に取り組んでおり、それらの世界最先端の技術開発を精力的に推進されていることに敬意を抱く利用者は多い。

3. 課題の実施体制について

課題内外（解析領域以外に特に生産領域）との情報交換・連携については、十分緊密に推進しており秀逸であり、事業の実施に関しては大きな問題点は見当たらない。解析領域全体会議などを通じて領域内で連携するとともに、測定技術交流会で高度な技術の情報交換を行うなど、課題の実施体制は十分である。人材育成に関しても、初心者・上級者を対象とした講習会を頻回に開催しており、その取組については十分に評価できる。

4. 中間評価への対応について

中間評価では、特に問題点の指摘がなかった。支援・高度化を継続した。

5. 今後の展望について

現在までに、本課題は技術面では当初目標を順調に達成してきており、今後は成果創出に向けた解析支援の実施と将来に向けたますます高度化する解析技術への対応を進めることに期待する。

特にビームラインに関して、BL32XUでは今年度開発した自動データ収集システムではユーザーが一部の実験条件を入力する必要があり、「完全自動測定」を目指した結晶サイズの自動認識、及びそれに基づいた測定法の選定も自動化することを目指して高度化を進めてほしい。自動データ収集システムを微小結晶だけでなく広範な試料に対応させてより多くのビームラインで利用可能にすることで、効率的な利用支援体制を確立することに期待する。BL41XUについては、BL32XUで開発された自動測定システムの導入を行い、より効率的な利用支援を行えるようにする一方で、HAG法と固定試料シリアル法を組み合わせた室温測定や超高分解能データ測定を行うための技術開発・環境整備を進めて、創薬ターゲットの高精度構造解析を支援するための体制を整えていただきたい。

拠点／領域	: 解析拠点／解析領域
課題名	: 創薬等支援のためのタンパク質立体構造解析総合技術基盤プラットフォームによる支援と高度化（低エネルギーX線利用を中心としたタンパク質立体構造解析の支援と高度化）
代表機関名	: 高エネルギー加速器研究機構
機関名／課題管理者名	: 北海道大学／田中 勲

1. 総評

現在の構造解析に必須のS-SAD法の高度化、すなわち（自動マウント・自動センタリング・自動構造解析システムなどの）自動化開発において顕著な成果を上げてきたことは、高く評価できる。成果についても、多くの論文を発表しており、十分に評価できるレベルにあると判断できる。特に特記事項に記載してあるが、「親水性ゲルを利用した固定結晶を創薬のための自動的なリード化合物の探索に適用」する工夫（新技術の創成）は秀逸であり、予想以上の成果であると高く評価できる。

これらの内容を踏まえ、本課題において得られた成果は優れていると判断する。

2. 研究開発進捗状況および成果について

硫黄を用いた単波長異常散乱法（S-SAD法）でタンパク質の構造を決定するために必要な、微小結晶の溶液フリーなマウント法を新たに開発し、自動化ツールをPhoton Factory及びSPring-8に設置した。一般ユーザーの放射光施設利用構造解析支援を積極的に行い、9件の支援に成功した。また、技術支援として、機能性食品や医薬品原料の開発に役立つ糖質代謝酵素と基質複合体との結晶構造解析など10件の支援で、優れた成果を上げた。当初計画との関連で判断すると、支援・高度化とも、順調に進捗してきたと判断できる。特に特許申請した「インクジェットを利用して生体試料を高速に固定する方法」の開発は秀逸である。

3. 課題の実施体制について

S-SAD法の高度化の研究は、高エネルギー加速器研究機構との密接な連携のもとに行った。一般的支援についても、ビームラインスタッフと協力して、データ収集、解析支援を行った。ヘモシアニンの解析はバイオインフォマティクス領域（東京大学・清水ら）と連携し、イオウ転移酵素の解析では、事業外の研究者（東北大学、北海道大学）と連携して活性部位の無機補因子の同定に成功するなど、実施体制は十分である。人材育成については、研究補佐員5名に構造解析に関連する研究法を指導した。2年間の経験を生かして、構造生物学を専門とする研究室で研究業務に従事することができた者もいる。研究室所属の大学院生（常時20数名）には、最先端の構造生物学研究法を指導し、卒業後、他機関の博士研究員となった者もあり、製薬企業の研究員となった者も多い。

4. 中間評価への対応について

中間評価では、特に問題点の指摘がなかった。支援・高度化を継続した。

5. 今後の展望について

膜タンパク質等の高難度結晶については、テスト利用できる結晶を得るのが非常に困難な状況であるが、膜タンパク質特有の問題（脂質や界面活性剤の存在）の本手法に対する影響はあまりないことが判明しているため、基本的に適用可能であると考えられる。高難度結晶の成功率を高めるためには、現時点で開発している結晶を多数使う S-SAD 法に対応した自動マウント、自動センタリング、自動構造解析システムが威力を発揮することになるだろう。

これまでの研究で、本マウント法は S-SAD 法のためのみならず、一般的な X 線回折データ収集に用いた場合にも大きな利点があることが判明してきた。すなわち、本マウント法を用いることにより高精度の X 線データが収集できるだけでなく、本マウント法を用いれば、一般的なループを用いた場合よりも低濃度のクライオプロテクタントで凍結できることも明らかになってきた。したがって、クライオバッファへの置換により結晶がダメージを受けるような、繊細な結晶に対して用いれば、クライオプロテクタントによるダメージを最小限に抑えることができ、非常に有用である。今後は、これらの長所についての知見を蓄積するとともに、学会等で積極的に発表して公開し、広く普及させることを目指してほしい。

拠点／領域	: 解析拠点／解析領域
課題名	: 創薬等支援のためのタンパク質立体構造解析総合技術基盤プラットフォームによる支援と高度化（生体超分子複合体を中心としたタンパク質立体構造解析の支援と高度化）
代表機関名	: 高エネルギー加速器研究機構
機関名／課題管理者名	: 大阪大学／中川 敦史

1. 総評

BL44XU の分光器の低振動化、集光系の高度化などによって、ビーム強度を 10 倍にし、格子定数 1000 Å の巨大タンパク複合体の結晶から 3 Å 分解能以上を達成したのは、大きな成果である。今後もこのビームラインを維持し更に高度化することは、創薬のみならず広く生命科学の研究に大いに貢献すると考えられる。

一方で、支援も高度化も限られた予算内で比較的良好に健闘していると思われるが、全体的な研究実績については、やや物足りない印象も受ける。論文数が多くないのは、巨大分子複合体の解析という高度な目標であることに起因するものと判断する。

これらの内容を踏まえ、本課題において得られた成果は優れていると判断する。

2. 研究開発進捗状況および成果について

SPring-8 に設置・運営している生体超分子複合体解析ビームライン（BL44XU）を改良し、格子定数 1000 Å の巨大格子定数の結晶から 3 Å 分解能以上のデータ収集を可能にした。分光器の低振動化と集光系の高度化により、ビーム強度を 10 倍に増強し、高難度の超分子複合体の結晶から微弱な回折強度データを高精度に収集する方法を開発した。高度化として実効性のあるものとなっており、進捗状況は当初の計画通りに順調と判断できる。

一方で、9 件の解析支援のうち 5 件について構造解析に成功し、うち 3 件については Science 等の国際的な学術誌に報文として発表されてはいるものの、全体として高効率に支援が遂行できたとは判断できないように思われる。

課題管理者は回折構造生物第 169 委員会（日本学術振興会）の副委員長として、産学連携推進に熱心に取り組んでおり、この分野の拠点の 1 つである大阪大学蛋白質研究所にて先端的な研究を推進し、また産学連携にも理解を示していることは特筆に値する。

3. 課題の実施体制について

解析領域全体会議やワーキンググループへの参画等を通して、領域内での連携を行った。理研のグループとは、SPring-8 内のタンパク構造結晶解析用ビームラインに関する緊密な情報交換を行って、高度化を進めた。本事業に従事する特任助教の助教への昇進もあり、博士研究員の経験と幅広い知識の向上にも配慮している。

4. 中間評価への対応について

ビームの利用効率を上げ、より多くの研究者への支援実施が期待される、との指摘に対しては、SPACE の大容量化による結晶交換時間短縮などで対応した。若手研究者の育成については、「SPring-8 ではじめるタンパク質結晶構造解析」研修などを通して、教育活動を行っている。巨大複合体の構造解析支援に関しては、藍藻由来時計タンパク質 KaiC や多剤排出トランスポーターの構造解析に成功するなど、挑戦的なターゲットで成果を上げた。

5. 今後の展望について

平成 28 年度にビームポジションモニターの導入を行い、より精度が高いデータ収集システムを構築することを計画しており、早期構築・利活用開始が期待される。

支援に関しては、より困難なターゲットである巨大分子複合体や低分解能の膜タンパク質の支援について、被支援者との密接な協力体制を構築し、成果につなげていく体制作りを期待したい。

拠点／領域	: 解析拠点／生産領域
課題名	: RaPID 基盤技術が拓く構造生命科学と創薬の飛躍的加速
代表機関名	: 東京大学
機関名／課題管理者名	: 東京大学／菅 裕明

1. 総評

独自の特殊ペプチド（環状化修飾ペプチド）作製による相互作用解析分子の単離は、薬剤創出の卓越したシステムであり、我が国の独自性を発揮できる極めて有望なプロジェクトである。非常に優れた独創的な技術であり、既にペプチドリームというベンチャー企業が設立されていることと相俟って、有効な物質（リード化合物）を取得すれば、迅速に具体的な創薬研究の開始に持ち込むことが期待できる。

実際には、要望された新規標的タンパク質に対し、RaPID システムを駆使して特殊ペプチドリガンドを探索して配列を決定し、化学合成するという目標は十分達成されており、15 件の支援のうち 12 件については特殊ペプチドリガンドの獲得に成功し、共同研究者に提供している。RaPID システムの自動化ロボットの開発については、2 腕ロボットによる運用のプロトコールを作成し、プログラムを改良してモデルセレクション 2 件を達成した。今後は更に高度なプロトコールを作成し、細密な操作の安定性を高めることが期待できる。

一方で、優れたシステムだけに、もう少し具体的な創薬プログラムへの成功例があっても良かったかと思われる。また標的タンパク質と特殊ペプチドとの共結晶による構造解析の成果（構造解析の高度化に資する成果）がやや足りない。本課題は、独自の技術に支えられている点や国内外の他のグループとの競合がないことで優位性があり、大きな成長が望めるプロジェクトであるので、更なる成果を期待したい。

これらの内容を踏まえ、本課題において得られた成果は優れていると判断する。

2. 研究開発進捗状況および成果について

共同研究者から要望される新規標的タンパク質に対し、RaPID システムを駆使して特殊ペプチドリガンドを探索して配列を決定し、化学合成するという目標は十分達成され、15 件の支援のうち 12 件については特殊ペプチドリガンドの獲得に成功し、共同研究者に提供した。RaPID システムの自動化ロボットの開発については、2 腕ロボットによる運用のプロトコールを作成し、プログラムを改良してモデルセレクション 2 件を達成した。今後は更に高度なプロトコールを作成し、細密な操作の安定性を高めることが期待できる。

本課題は、独自の技術に支えられている点や国内外の他のグループとの競合がないことで優位性があり、大きな成長が望めるプロジェクトであるので、更なる成果を期待したい。

3. 課題の実施体制について

支援先の共同研究者との情報共有は、適宜のメール会議、研究会議によるディスカッションにより行われており、有機的な連携が図られている。被支援者側の問題についてもよく考えられており、支援に基づく本事業が抱える問題点も浮き彫りになった。

人材育成も適切に行われており、結果として博士研究者2名が外部のアカデミアポストを獲得し、博士課程の学生は2名が海外のアカデミアポストに移り、2名が企業に就職した。修士課程の学生のうち3名が博士課程に進学し、5名が企業に就職している。

4. 中間評価への対応について

特に指摘はなかった。支援・高度化を継続した。

5. 今後の展望について

本事業では、課題管理者が独自に開発した RaPID システムを駆使して、アカデミアの研究者が要望するタンパク質標的に対して特殊環状ペプチドリガンドを獲得する事業として進めてきた。タンパク質標的のほとんどは薬剤標的であるが、未だバリデーションされていない標的であることが前提である。既に RaPID システムはペプチドリーム社で実用化され、グローバル製薬企業を中心としたオープンイノベーション創薬ビジネスを展開している。本事業でも、バリデーションされていないタンパク質標的に対しても高い確率で薬剤候補を獲得できたことで、改めてその技術の有用性が立証できた。さらに、共同研究を通して特殊環状ペプチドリガンドがアロステリックに阻害する例がいくつか判明したことも、本技術から創出される特殊環状ペプチドが全く新規な作用機序を示す化合物を発見する希有な技術であることを示唆している。

今後は、RaPID システムのセミ自動化を目指した2腕型ロボットの汎用性・機動性の向上を含めた、本事業で培ってきた技術の更なる高度化に期待する。

拠点／領域	: 解析拠点／生産領域
課題名	: 動物細胞発現系を用いた高難度タンパク質生産支援と、糖鎖工学・抗体工学を用いたその高度化
代表機関名	: 大阪大学
機関名／課題管理者名	: 大阪大学／高木 淳一

1. 総評

抗体工学や糖鎖工学に必須な「生産技術の高度化」について、様々な方法を駆使して着実に成果を上げるとともに、その成果を活用した数多くの支援が行われており、支援と高度化のバランスがとれている。今後は、高難度で重要度の高い、創薬のリアルターゲットにおいて成功例を出す見込みが高いと期待される。

支援については、17 件のうち 10 件で成功し、現在論文を共同執筆中である。

高度化については、様々なタンパク質の精製や検出に資する複数の Tag システムを開発し、その一部、PA タグや TARGET タグは市販化につなげるとともに、Fv-clasp 法を開発するなど、大きな成果を上げた。

課題の実施体制は優れ、人材の育成も十分であり、生産領域における課題代表実施者（アドミニストレーター）として、本 PDIS 事業の円滑な遂行に多大に尽力したことも併せて、総合的に高く評価したい。

これらの内容を踏まえ、本課題において得られた成果は優れていると判断する。

2. 研究開発進捗状況および成果について

発現・精製が比較的難しい「高難度タンパク質の調製法」の高度化を様々なタンパク質について着実に進めるとともに、数多くの支援が行われている。

高難度タンパク質生産支援は、17 件を行った。抗体工学としては、アミロイド β ($A\beta$) ペプチド受容体を Target タグ付加によって動物細胞発現系で生産し、脳に発現する受容体 sorLA が $A\beta$ を直接結合することを発見し、Science Transl. Med. 及び Nature Struct. Mol. Biol. 誌に発表するなど、大きな成果を上げている。また、分担機関と共同で超高親和性の PA タグシステムを開発し、これを利用した一段階完全タンパク質精製方法を確立して Protein Exp. Purif. 誌に論文を発表した。さらに、この技術を利用して、予定を遥かに上回る 40 種以上の分泌タンパク質、膜タンパク質の精製に成功した。また、PA タグを利用してプレキシシン細胞外領域タンパク質の迅速精製を行い、結晶化と構造決定に成功した。

3. 課題の実施体制について

支援に向け細かな配慮がなされており、適切な体制で実施されている。

課題内では、阪大グループ内の延べ 14 名の研究参加者間で 2 週間ごとに全員参加の打

合せを行っている。また、分担機関の横浜市立大学と東北大学とは、課題管理者間で緊密にメールによって進捗状況を確認するとともに、共同研究については、担当研究者がそれぞれの機関を訪問して直接のディスカッションと打合せを頻繁に行った。

人材育成については、ポスドクには高度化テーマを1つ以上担当させることで、独自の業績を上げる環境を確保した。結果としてPA タグの高度化に携わった大阪大学大学院生が東北大学医学部の特任助教として採用されたほか、ポスドクの一人が国内製薬企業の研究所に就職するなど、人材の育成にも十分な実績が得られている。

4. 中間評価への対応について

特に問題点の指摘はなかったが、中間報告書の中で記載されていたFv-claspの実用化への期待については平成27年度に重点的に取り組み、最適化されたデザインを完成して複数の結晶構造解析に適用し、結晶バインダーとしての優れたポテンシャルを証明した。中間評価で受けた提案が積極的に活用され、支援や高度化を更に加速していると評価する。

5. 今後の展望について

研究開発は極めて順調に推移し、特に支援に関しては事業期間内に全てを成功裡に終了できる。今後は、その中の幾つかのテーマに関して、更に大きなテーマとして共同研究ベースで進めていくことに期待する。高度化研究に関しては、PA タグシステムを「PA タグツールボックス」として、いかに多様な分野に応用展開できるかということに焦点を絞って発展させていってほしい。Fv-claspに関しては、結晶化バインダーとしての有効性を証明することが既にできており、これらの技術を用いた生命科学・創薬研究の発展に大いに期待するところである。

拠点／領域	: 解析拠点／生産領域
課題名	: 動物細胞発現系を用いた高難度タンパク質生産支援と、糖鎖工学・抗体工学を用いたその高度化（動物細胞安定発現系を用いた膜タンパク質の生産と精製）
代表機関名	: 大阪大学
機関名／課題管理者名	: 横浜市立大学／禾 晃和

1. 総評

各論的な支援は着実に遂行されており、5件（1件は審査中）の支援を行った。必ずしも全ての支援が成功した訳ではないが、きちんとした対応と論文発表がなされている。しかしながら、その原著論文数や支援件数を勘案すると、当初企画したプログラムを十分に推進できていて達成度が高いとは言い難い。ただし、費用対効果を考えると、まずまずの成果は上げていると評価できる。

高度化については、汎用性のある新規な技術開発にも取り組んでもらいたかった。

これらの内容を踏まえ、本課題において得られた成果は妥当であると判断する。

2. 研究開発進捗状況および成果について

動物細胞発現系を用いた膜タンパク質の生産では、4件の生産支援のうち2件で成功し、定期的に産物を提供している。具体的には、超高親和性のPA タグシステムを利用したタンパク質精製法の検討を行い、EGF 受容体を糖タンパク質発現用細胞株で高発現させた後、可溶化して1段階で高純度に精製することに成功し、代表機関とともに報文（Fujii et al., Protein Exp. Purif. 95, 240, 2014）として発表した。また、膜内在性酵素に Target タグを融合したコンストラクトにより、動物細胞での有意な発現を確認した。

高度化研究では、接着性細胞の高密度培養用の既存の BelloCell システムの装置を改良し、軸索ガイダンス因子セマフォリンとその受容体プレキシンの細胞外領域を安定発現株を用いて発現させ、それぞれ結晶化して構造決定したのは興味深い成果である。また両者の複合体も結晶化したが、原子レベルの分解能に到達しなかった。浮遊系の高発現株として Expi293F 株を導入し、課題支援に活用している。部位特異的ビオチン化技術として、目的タンパク質とビオチン化酵素の遺伝子を同一の発現ベクター上にクローン化し、簡便で効率的なビオチン化システムを構築した。

3. 課題の実施体制について

同じ課題内の代表・分担機関、更に解析拠点との連携もとれている。人材育成の面でも考慮がなされている。

横浜市大グループ内では、課題管理者と特任助手（研究補助員）2名が緊密に連携して

研究を推進した。代表機関大阪大学へは課題管理者と特任助手が訪問してディスカッションし、相互に技術提供を行った。また、東北大学で平成 27 年度に開催した課題内での全体会議に参加者全員が出席し、円滑な情報交換を行った。解析拠点の加藤龍一グループ（高エネ研）とは新規申請課題のコンサルテーションなどで連携し、解析拠点の山本雅貴グループ（理研）とは構造解析手法の高度化において連携した。特任助手 2 名については各種実験技術を確実に習得させることに留意し、研究の成果については各 1 報ずつの共著論文を発表した（Fujii et al., *Protein Exp. Purif.*, 95, 240, 2014、Hizukuri et al., *Structure*, 22, 326, 2014）。

4. 中間評価への対応について

中間評価の時点では支援課題が 2 件に留まっており、その増加が求められた。

その後、2 件の支援課題を追加し、更に 1 件の支援課題が審査中であり、支援課題は計 5 件になり、支援課題を増やすことを実践していると評価できるが、他の機関の成果と比較すると、支援件数としてはやや不十分である。

5. 今後の展望について

順調に進んでいる課題については今後も共同研究の形態で支援を継続していくことに期待する。特に糖鎖修飾酵素については支援先において各種薬剤の探索なども進めていることから、複合体構造決定を目標として邁進していただきたい。また、高度化においては、修飾導入技術の開発については、今後、反応条件の最適化を進めることで、1 回膜貫通型タンパク質への部位特異的な修飾導入への応用を目指してほしい。1 回膜貫通型タンパク質の機能調節を理解する上では、膜上における分子の構造変化を検出することが重要である。高度化研究が発展し、1 回膜貫通型タンパク質に対して部位特異的に蛍光標識や安定同位体標識を導入することが可能となれば、アミノ酸残基レベルでの構造変化の検出が可能な実験系が構築できると期待される。

拠点／領域	: 解析拠点／生産領域
課題名	: 動物細胞発現系を用いた高難度タンパク質生産支援と、糖鎖工学・抗体工学を用いたその高度化（高付加価値抗体作製と糖鎖細胞工学）
代表機関名	: 大阪大学
機関名／課題管理者名	: 東北大学／加藤 幸成

1. 総評

「PA タグ法」は本事業前半において見出した新規技術であるが、その後更に高難度抗体作製技術としての「高付加価値バインダー創成技術（CasMab 法）」を開発し、がん細胞特異的な抗体を作成することを可能にし、ポドプラニンなどのムチン型タンパク質に対して特許出願し、複数の論文を発表した。また「細胞賦活化技術（RESET 法）」は、CasMab 法とともに非常に優れた新規技術であり、今後の展開に大いに期待するところである。糖鎖細胞工学については、TALEN と CRISPR/Cas により、GnT1 ノックアウト細胞株を樹立するなどの成果を上げた。正式な研究支援担当件数は 18 件あり、PA タグ法は和光純薬に導出し、既に市販されている。

本事業の趣旨をよく理解した取組がなされており、論文・支援件数・特許出願数などから判断しても、支援・高度化活動の実態は十分と判断できる。

これらの研究成果は優れており、今後、広く応用されて創薬分野の発展につながると期待される。

2. 研究開発進捗状況および成果について

高付加価値抗体作成については、CasMab 法を開発し、同じ膜タンパク質が発現しているがん細胞と正常細胞を見分けるがん細胞特異的な抗体を作成することを可能にした。ポドプラニンなどのムチン型タンパク質に対して特許出願し、複数の論文を発表した。糖鎖細胞工学については、TALEN と CRISPR/Cas により、GnT1 ノックアウト細胞株を樹立した。PA タグ法は和光純薬に導出し、既に市販されている。

支援に関しては、18 件を行い、そのうち 2 件を除いて抗体作製に成功した。

3. 課題の実施体制について

東北大グループ内ではのべ 6 名の参加者が従事し、毎週のミーティングによって計画的に研究を推進している。PA タグに必要な NZ-1 抗体の生産工程を定常的に稼働し続けており、課題内、課題間の連携と支援に必要な資源の確保にも十分配慮がなされている。人材育成の面でも、本事業が貢献している。

また、課題代表機関（大阪大学）との連携は密接に遂行してきており、その成果は支援や高度化に現れている。課題外との連携も密に実施してきたと思われる。さらに、企業と

の連携も積極的に進められている。

4. 中間評価への対応について

特に問題点の指摘がなかったとのことであるが、支援や高度化を継続した。

5. 今後の展望について

東北大学で高度化として行っているテーマの中には、がん等の非常に重要な疾患についての研究が含まれており、抗体医薬を中心としてアカデミア創薬につながる可能性は十分に高いことから、この研究の成功に大いに期待するところである。今後は、特許出願を積極的に行うと同時に、論文化にも期待する。また、PA タグについては既に企業へ導出済みであり、GnT1 ノックアウト細胞については、予定よりもかなり早い段階で事業内外への本格的技術供与を開始していることから、このあたりの技術の高度化にも期待しているところである。

拠点／領域	: 解析拠点／生産領域
課題名	: 無細胞系と細胞系の複合による高難度複合体・創薬関連タンパク質の合成・精製・結晶化パイプライン技術の高度化と支援
代表機関名	: 理化学研究所
機関名／課題管理者名	: 理化学研究所／横山 茂之

1. 総評

支援については、無細胞タンパク質合成法によるタンパク質複合体の調製、膜内在性タンパク質の試料調製と結晶化、薬剤開発のための試料調製と結晶化、疾患関連等の重要タンパク質試料の調製と分析、非天然型アミノ酸部位特異的導入技術などを達成した。膜タンパク質合成技術の高度化については、動物由来脂質 2 重膜の小断片に膜タンパク質を組み込む、新規の「脂質メソフェーズ法」(S-MF 法)を開発して特許出願した。また、非天然型アミノ酸部位特異導入技術を高度化して、特定サイトへの導入率を 100%にした。タンパク質試料の結晶化用器具の改良と自動ロボット化を行い、多数回膜貫通型タンパク質の調製を著しく高度化した。これらの支援/高度化の成果を利用して、低分子医薬又は抗体医薬の開発が進められている課題が、企業との共同開発、AMED LEAP、CREST 課題、事業内連携を含めて 10 件以上ある。代表的な成果については、最近 3 年間の Nature3 報を含め原著論文 57 報として発表されている。このように、研究開発の進捗状況と成果は極めて優れている。

これらの内容を踏まえ、本課題において得られた成果は優れていると判断する。

今後は、国内外の大学、研究機関、製薬企業等において、本課題の成果が活用され、基礎研究の進歩並びに創薬の実現などにつながるものが、大いに期待される。

2. 研究開発進捗状況および成果について

支援については、無細胞タンパク質合成法によるタンパク質複合体の調製 (5 件)、膜内在性タンパク質の試料調製と結晶化 (5 件)、薬剤開発のための試料調製と結晶化 (8 件)、疾患関連等の重要タンパク質試料の調製と分析 (4 件)、非天然型アミノ酸部位特異的導入技術 (7 件) を達成した。

構造解析技術の高度化においても、「非天然アミノ酸部位特異的導入技術」の開発は独自性が高く、構造解析試料としての有用性は高いと思われる。加えて、これらの新技術を活用して成功した事例も多数あり、研究の進捗状況 (達成度) は十分に評価できる。

支援も高度化も自己評価は、達成率 90%と控えめであるが、他の機関の成果と比較すると珠玉の成果を上げていると極めて高く評価できる。

3. 課題の実施体制について

課題内及び他の課題との情報共有・連携は十分である。高分子複合体調製技術、膜タンパク質結晶化技術、非天然型アミノ酸導入技術などについては、若手研究者を指導し技術習得させるとともに、計算科学等については専門の研究室に派遣して習熟させるなどしている。また、若手に学会発表を推奨し、ポスター賞や研究奨励賞を受賞した例もある。

4. 中間評価への対応について

支援と高度化は高く評価されている一方、当初計画と項目がずれているとのコメントがあったが、創薬に重点を置くために研究計画を調整するなど、当初に立案した計画以上の達成度があったことを示唆しており、総合的には破格の進展があったと評価できる。

5. 今後の展望について

本課題の支援と高度化の進捗状況は抜群の成果を表しており、今後も創薬等のライフサイエンス研究に貢献する成果に結びつけるべく、この分野の技術の高度化研究に大いに期待するところである。

拠点／領域	： 解析拠点／生産領域
課題名	： 大規模自動結晶化システムによる解析パイプラインの支援と高度化
代表機関名	： 高エネルギー加速器研究機構
機関名／課題管理者名	： 高エネルギー加速器研究機構／加藤 龍一

1. 総評

タンパク質の結晶作製は数多くの条件を検討する必要があり、そのためには大型の全自動システムが有効である。以前は他の機関にも中型から大型のタンパク質結晶化システムが存在したが、現時点では高エネ機構のみであり、その高度化の成果は極めて重要と考えられる。その全自動システムを活用したタンパク質の結晶化の支援とともに、結晶化以前の「タンパク質発現・精製」及び結晶化後の「X線回折データの収集・解析」との連携も行なわれており、そのような連携システムの構築は高く評価される。

本事業終了以降の運用方法が課題となるが、完成したタンパク質の結晶化条件を自動的にスクリーニングし半自動的な結晶観察を行う世界でも類を見ないシステムが、事業終了によって使用不能になることがないようにしたいところである。

これらの内容を踏まえ、本課題において得られた成果は妥当であると判断する。

2. 研究開発進捗状況および成果について

高エネ機構に既設されている世界最高速度の大規模自動結晶化システムを有効利用し、タンパク質の結晶化条件をスクリーニングして構造決定につなげ、創薬等を支援するというのが本課題の目的である。

高度化研究として、結晶化サンプルの微量分注化、結晶観察法の改良については既に実現できている。

支援課題の掘り起こしのためのコンサルタント業務も約100回実施し、支援課題は43件を達成して、うち41件は解析領域との複合課題であった。スクリーニングした結晶化条件は約9万である。新規のタンパク質について結晶化の条件検討からスタートしており、最終的な発表論文は8報、PDB登録数は8件、PDB未登録の構造決定は31件であり十分な成果につながっている。

3. 課題の実施体制について

解析領域の千田俊哉課題管理者とは、相互に綿密な連携を取って構造解析パイプラインを構築している。また、結晶構造解析講習会も合同して開催し、支援課題の掘り起こし、遂行や高度化についても協力して進めた。支援課題のうち9件が他の生産拠点との、3件がバイオインフォマティクス領域との連携を含むものであり、積極的に連携が行われている。一方、一部課題のケアが十分ではなかったことを反省点に挙げており、実施体制に改

善の余地があった可能性が考えられる

4. 中間評価への対応について

新たに見つかった課題の解決に取り組み、論文発表などの成果に速やかにつなげるべきとの指摘には可能な限り対応し、明確な進展が認められた。

5. 今後の展望について

結晶化プレートの収納容量は、当初 1100 枚 (20℃)であったのを 1300-1500 枚 (20℃)及び 400 枚 (4℃)への増強が最終年度に終了する予定である。これをもって、当初計画及び事業進行中に提起された高度化についての対応は終了する。今後は、大学及び製薬会社等の外部の研究者が全自動結晶化システムを利用できる体制の構築について検討することに期待する。

また、高エネ機構の解析領域との連携で結晶化プレートにX線を照射して結晶評価を行う *in situ*測定については、利用者からの評価も高いことから、今後一般的なサービスとして利用を拡大していくことが望まれる。このためには、現在の非効率な点について改善していく必要があり、ビームラインに結晶化システムを併設するといった対策が必要となってくるであろう。

拠点／領域	: 解析拠点／生産領域
課題名	: 最先端 NMR 構造解析に向けた蛋白質試料評価調製システムの高度化と外部支援
代表機関名	: 大阪大学
機関名／課題管理者名	: 大阪大学／藤原 敏道

1. 総評

高度化研究では、阪大グループが開発した pCold-GST システムによる大腸菌での単一蛋白発現法（SPP 法）はタカラバイオから市販され、標識蛋白の生産に用いられている。化学修飾法では、¹³C 標識メチル基を翻訳後の蛋白のリジン側鎖に化学的に結合させる方法を確立した。また、大腸菌高密度培養法では、従来法の 5 倍の効率でアミノ酸選択標識を可能にした。SPP 法を膜貫通蛋白質 pHtrII の同位体標識に適用し、大腸菌の固体 NMR 測定で、脂質膜中に生理的条件下で存在する pHtrII の測定と立体構造情報の取得に世界で初めて成功した。阪大グループが独自開発した高磁場固体 DNP 装置を用い、NMR の感度を従来法の 600 倍に向上させることにも成功した。この装置は（株）ジオルレゾナンスによって商品化され、in cell での試料評価に極めて有用であることが示されつつある。このように研究開発の進捗状況は極めて良好であり、今後の更なる発展が期待できる。

支援については、9 件を実施している。NMR 解析の特徴は溶液中の分子について動的解析が可能なことなので、今後はその特徴を活用した幅広い支援が重要になるだろう。

これらの内容を踏まえ、本課題において得られた成果は優れていると判断する。

2. 研究開発進捗状況および成果について

阪大グループが開発した pCold-GST システムによる大腸菌での単一蛋白発現法（SPP 法）は、NMR 測定のための安定同位体標識蛋白質の大量生産に有効であることが証明され、タカラバイオに導出し、市販されている。化学修飾法では、¹³C 標識メチル基を翻訳後の蛋白のリジン側鎖に化学的に結合させる方法を確立した。大腸菌高密度培養法では、従来法の 5 倍の効率でアミノ酸選択標識を可能にした。SPP 法を膜貫通蛋白質 pHtrII の同位体標識に適用し、大腸菌の固体 NMR 測定で、脂質膜中に生理的条件下で存在する pHtrII の測定と立体構造情報の取得に世界で初めて成功した。阪大グループが独自開発した高磁場固体 DNP 装置を用い、NMR の感度を従来法の 600 倍に向上させることにも成功した。この装置は（株）ジオルレゾナンスによって商品化され、in cell での試料評価に極めて有用であることが示されつつある。原著論文は 32 報発表されている。

3. 課題の実施体制について

課題の実施体制は、分担機関との連携も含めて良好である。

他の課題との情報共有・連携については、制御拠点の長野哲雄教授（東大）・辻川和文

教授（阪大）の助力を得て、2万化合物の1次スクリーニングを完了し、複数のヒット化合物を得た。また、制御拠点の前仲勝実教授（北大）と連携して蛋白研¹⁹F化合物ライブラリーをスクリーニングし、複数のヒット化合物を得た。

人材育成については、当事業を担当した准教授2名が教授（横浜市大、横浜国大）に、特任講師1名が講師（阪大）に昇進した。また、ポスドク2名が助教（阪大）に、ポスドク1名が特任助教（阪大）に採用された。

4. 中間評価への対応について

新たな高度化については飛躍的な進展が難しかったと思われるが、支援・人材育成・広報などについては十分な対応がなされている。

“平成28年度は、SAIL社との連携を強め、更なる技術の高度化に努める”とのことであるが、SAIL社は事業を収益ベースに乗せることが期待されており、その点では技術の高度化に留まらない実用展開面での側面からのサポートを期待したい。

5. 今後の展望について

阪大グループの達成目標は、先端的蛋白質試料評価調製技術プラットフォームの整備と外部研究者の支援、及びNMR試料調製技術の高度化と生産した試料のNMR解析への適合性を効率的に評価するシステムの開発であり、そのいずれを取っても順調な研究進捗が見られており、今後より一層の発展に期待するところである。

拠点／領域	: 解析拠点／生産領域
課題名	: 最先端 NMR 構造解析に向けた蛋白質試料評価調製システムの高度化と外部支援 (SAIL アミノ酸の高度化と標識蛋白質供給体制の整備支援)
代表機関名	: 大阪大学
機関名／課題管理者名	: SAIL テクノロジーズ／寺内 勉

1. 総評

全体として得られた成果は妥当であると評価できる。

SAIL アミノ酸の合成法を改良し、対象とする 8 種のアミノ酸のうち、高分子量タンパク質の相互作用や動態の解析に対して利用価値が高いと思われるメチル基を有するアミノ酸 (6 種) 及び芳香族アミノ酸 (2 種) について経済的合成法の開発を完了した。加えて、逆の立体選択性を持つロイシン及びバリンの合成にも成功した。また、それらを組み込んだ目的タンパク質の調製法を改良したことには、大きな意義が認められる。しかしながら、支援件数は 4 件に留まっており、決して十分とは言えない。SAIL アミノ酸の利用を促進し、需要を喚起してこの方法を経済的に存続させるためには、将来の SAIL 法活用のために高度化を進めるとともに、その有用性について更なる広報活動が必要であると思われる。

2. 研究開発進捗状況および成果について

NMR は、溶液中におけるタンパク質の動的な情報も得られるため、タンパク質の分子機能を原子分解能で理解するために非常に有効な方法であり、「SAIL 法の高度化」は NMR の利点を活用する際に非常に役立つと考えられる。

SAIL アミノ酸の合成とそれを組み込んだ目的タンパク質の調製法について、4 件の支援を行った。8 種の標識アミノ酸については、数グラムスケールで経済的に合成する方法を確立した。

高度化研究においては、アクチン繊維の伸長を制御する capping protein について解析領域廣明秀一教授のもとで NMR 測定・解析を進めているなど様々な高度化が試みられているものの、SAIL 法を用いることでインパクトのある成果が得られたという評価は得られておらず、NMR の特徴を活かした高度化の成果を得ることは難しかったように思われる。

3. 課題の実施体制について

代表機関の主導のもと、年 2 回の会議等により連携をとりながら研究を進めている。SAIL 社の標識アミノ酸合成技術は、世界的にも優れたものである。社内での実施体制については、具体的な記述が乏しいものの限られた研究費が有効に活用される実施体制になっていると判断する。

4. 中間評価への対応について

SAIL アミノ酸は、NMR によるタンパク質の解析に非常に有用なものであり、これが合理的な価格で市場に供給できるようになれば、基礎研究並びに創薬等への応用研究において大いに役立つ可能性がある。そのためには、中間評価で指摘されたように SAIL アミノ酸の広報活動を更に強め、安定した需要を喚起する必要がある。

この広報活動の強化の指摘に関連して、今年の 8 月に京都で開催される XXVIIth International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems (ICMRBS) において、大陽日酸及び Sigma-Aldrich 社とともに本事業成果を用いたアプリケーションノートの発表や新製品販売イベントを実施し、広く世界に SAIL 法並びに改良型 SAIL 法を強くアピールすると同時に、高額であるというイメージを払しょくし、本事業成果の一般化を進めていく予定とのことであり、この決意表明に期待したい。

5. 今後の展開について

今後 SAIL 法の普及のため、受託 NMR 試料調製ビジネスへの展開や標識アミノ酸の製造販売活動に対して本課題の成果を活用することに期待する。また、次世代の標識技術としての改良型 SAIL アミノ酸合成の開発も順調に進んでいることから、本事業終了後には市販化に向けた供給体制の構築を大陽日酸とともに進めていくことが望ましい。Mini-SAIL 法に関しては、NMR データ解析方法においてタンパク質の性状及び NOE 数に起因する課題があることから、今後の技術の高度化に大いに期待するところである。

拠点／領域	: 解析拠点／生産領域
課題名	: 最先端 NMR 構造解析に向けた蛋白質試料評価調製システムの高度化と外部支援（多様な発現系の整備支援と高度化）
代表機関名	: 大阪大学
機関名／課題管理者名	: 奈良先端科学技術大学／塩崎 一裕

1. 総評

全体として得られた成果はやや不十分であると評価する。

タンパク質試料の作成用の宿主として、独自に分裂酵母 (*Schizosacchomyces pombe*) を取り上げ、新たに各種発現ベクターを作成した。特に、特定の位置に各種人工アミノ酸を導入するために、大腸菌のサプレッサー-tRNA^{Tyr} と変異型のチロシル tRNA 合成酵素を分裂酵母内で発現させ、目的位置のコドンを終止コドン（アンバー）に置換することにより、特定位置に人工アミノ酸を取り込ませることに成功したことは大きな成果である。オリジナルな研究成果は上げつつある。

しかしながら、支援については、コンサルティングを中心としていたことや予算額が少ないことを考慮しても支援件数 1 件は少なく、その成果が見えにくい。更に研究を加速し、高度化した技術を論文発表するとともに、支援につなげることを期待したい。

一般に、タンパク質の発現量はタンパク質毎に異なることから、経験則や多種多様な方法を試みることが近道になる。そのため、生産領域内で既に発現系を構築済のグループの系を利用して支援を行いつつ、並行してタンパク質発現系の高度化を行うことが肝要であろう。

また、“熱ショックタンパク質遺伝子のプロモーターを用いた発現プラスミドの構築にも着手した”とのことであるが、執着を持って、期間内に成果を確かなものにするに尽力してほしい。

2. 研究開発進捗状況および成果について

最先端 NMR 構造解析のためのタンパク質試料の作成用の宿主として、独自に分裂酵母 (*Schizosacchomyces pombe*) を取り上げ、新たに各種発現ベクターを作成した。特に、特定の位置に各種人工アミノ酸を導入するために、大腸菌のサプレッサー-tRNA^{Tyr} と変異型のチロシル tRNA 合成酵素を分裂酵母内で発現させ、目的位置のコドンを終止コドン（アンバー）に置換することにより、特定位置に人工アミノ酸を取り込ませることに成功し、更に光架橋による分裂酵母生細胞内のタンパク質相互作用の検出に世界で初めて成功したことは、大きな成果である。

このような高度化研究の成果を、支援に活かして行ってほしい。

3. 課題の実施体制について

分担機関内では、課題管理者とポスドク、大学院生とが定期的に会合して効率よく研究を進めている。

代表機関の課題管理者とも、打合せ会議や電子メールによって連携を密にしている。

解析拠点・生産領域内では、大阪大学蛋白質研究所の高木教授の課題との連携で、PA タグを分裂酵母タンパク質発現系に導入した。

4. 中間評価への対応について

「タンパク質発現については、様々な方法が存在する。同じプラスミドでも (1) 発現させるタンパク質によって、さらに (2) 発現させる細胞株 (同じ“酵母”でも株によって異なる) によって、量産化の程度は全く異なることが多いことが知られている。したがって、タンパク質発現については、可能性のある複数の方法について同時並行で高度化を進めるとともに、まずは既存の方法の有効活用を検討されたい」と指摘されたが、対応が不十分であった。

支援実績獲得にあたっては、コンサルティングなどに努め、分裂酵母発現系による支援案件を獲得するものの、支援件数は1件に留まった。

5. 今後の展開について

分裂酵母発現系を用いることによって、大腸菌等の宿主では発現の難しい高等動物由来タンパク質の簡便な大量発現・調製を実現できる可能性があり、ヒト・タンパク質キナーゼや、支援依頼されたキナーゼ結合タンパク質のヒト mLST8 では既に期待通りの結果が得られつつある。シグナル伝達経路の構成因子であるタンパク質キナーゼ等を標的とする創薬は成功例が蓄積しており、このグループのタンパク質の簡便な発現・精製システムの確立は、構造解析やそれに基づいた創薬に貢献することが期待できる。

今後は、多様なタンパク質発現に備えた分裂酵母発現システムの多様化を目指して、分裂酵母プロテアーゼ遺伝子破壊株を発現宿主として追加し、熱ショックタンパク質遺伝子プロモーターを用いた分裂酵母発現ベクターを構築して、これまで用いてきた nmt1 プロモーターと並行して支援に提供ができるようにしてほしい。

拠点／領域	： 解析拠点／生産領域
課題名	： 創薬ターゲットとして重要なヒト膜タンパク質の生産及び結晶化支援基盤
代表機関名	： 京都大学
機関名／課題管理者名	： 京都大学／小林 拓也

1. 総評

膜タンパク質の安定化技術、大量生産技術を用いた支援、高難度膜タンパク質の生産と高度化、コンフォメーション安定化リガンド作成技術の確立など、研究開発の進捗状況は質的量的に非常に優れている。創薬のターゲットとなり得る膜タンパク質、特に GPCR を対象として行われた研究成果は、情報伝達の分子メカニズムを原子レベルで明らかにするとともに新しい創薬の基礎となるものであり、発現・精製・結晶化（更に X 線回折データ収集や解析）の支援と高度化が効率的に実施されている。原著論文は Nature、Science などを含めて 8 報あり、高度な研究対象への支援研究も 13 件、そのうち共同研究は 4 件ある。特に多くのオーファンリセプターを含む GPCR 群は創薬ターゲットの最大の標的であり、それらの構造解析に関する比類のない成果は技術的にも学術的にも称賛に値すると総括できる。

これらの内容を踏まえ、本課題において得られた成果は優れていると判断する。

2. 研究開発進捗状況および成果について

代表機関の京都大学を中核にして分担機関がまとまって効率的に運営されており、膜タンパク質の発現・生産技術は、国内外を俯瞰・比較しても独自性の高い卓越した技術を持っている。この技術基盤を背景に実質的な支援を実施してきたことは高く評価したい。高度化についても、立体構造を認識する抗体の作製やその共結晶技術の開発など、世界一流とも言うべき手法の開発は充実した成果と言え、高度化の達成度も高いと評価できる。また、GPCR を対象として行われた研究成果は、情報伝達の分子メカニズムを原子レベルで明らかにするとともに、新しい創薬の基礎となるものである。

特許については出願済み・出願予定であり、また、独自発現技術の開発から企業 8 社との開発契約もある。

3. 課題の実施体制について

代表機関として分担機関（千葉大学・九州大学）らのメンバーとも密に連携して、事業を実施している。また、他の課題との連携も緊密に行われ、領域をまたいだ共同研究も行われており、実施体制は十分である。

人材育成については、若手への最先端情報共有や技術に関する訓練なども、リトリート会議による研究発表や技術検討会などで行われており、十分な対応が成されている。

支援体制にも細かな配慮がなされており、所属機関を中心にして、多くのグループに対して適切な体制で実施されている。

4. 中間評価への対応について

特段の指摘はなかった。支援・高度化を継続した。

5. 今後の展望について

これまでに「高度化」した技術や成果を創薬へとつなげていくためには、製薬企業との共同研究は欠かせないだろう。本事業終了後、製薬企業などとの共同研究に向けた準備を始めてほしい。

抗体（バインダー）作製技術は、今後も常に「高度化」を進める必要がある。具体的には、1GPCR/シグナル伝達分子複合体を抗原として免疫する方法の樹立、2GPCRの細胞外領域を認識する抗体スクリーニング法の開発、3オリゴマー化したGPCRを安定化する新規人工バインダー（アプタマー）の開発（アプタマーをスクリーニングするための Selex 法と Cell-Selex 法の導入）、4クライオ電顕によるGPCR/シグナル伝達分子複合体の構造解析（全ての分子量を150kDa以上にするために複合体の立体構造を認識する抗体分子（Fab）をスクリーニング）へと発展させることに期待する。

拠点／領域	: 解析拠点／生産領域
課題名	: 創薬ターゲットとして重要なヒト膜タンパク質の生産及び結晶化支援基盤（高発現変異ヒト膜タンパク質の生産技術の支援と高度化）
代表機関名	: 京都大学
機関名／課題管理者名	: 千葉大学／村田 武士

1. 総評

本支援事業の支援と高度化が理想的に進められており、典型的な成功例の一つであると高く評価される。

高発現変異ヒト膜タンパク質の生産技術として、ランダム変異を用いる進化工学的アプローチで大量発現する変異ヒト膜タンパク質をスクリーニングし、Native-PAGE を応用してヒト膜タンパク質の熱安定性を簡便に調べる方法を確立した。さらに、統計熱力学理論計算を用いた GPCR の熱安定化変異体予測法を開発し、これらの成果を支援に活用した。特に「理論的熱安定化予測法」について特許出願したことは、高度化として目の見える成果を上げ、内外に大きなインパクトを与えたと評価できる。研究成果は Nature2 報、Science1 報を含む 11 報の原著論文として公表した。PDB 登録数は 5 件、研究支援は 12 件（うち 2 件が共同研究）であり、十分な成果を上げたと言える。

これらの内容を踏まえ、本課題において得られた成果は優れていると判断する。

2. 研究開発進捗状況および成果について

高発現変異ヒト膜タンパク質の生産技術としては、ランダム変異導入を用いた進化工学的アプローチで大量発現する変異ヒト膜タンパク質をスクリーニングする方法を確立し、一般には難しい（膜）タンパク質の生産技術を向上させたことは特筆に値する。また、Native-PAGE を応用し、ヒト膜タンパク質の熱安定性を簡便に調べる方法を確立した。さらに、統計熱力学理論計算を用いた GPCR の熱安定化変異体予測法を開発した。これは独創性の高い技術革新であり、他の研究の推進にも大きな波及効果を与えることが期待される。

3. 課題の実施体制について

代表・分担機関の間だけでなく、他の課題との情報共有と連携は緊密に行われている。若手研究者の人材育成についても、共同研究での交流による技術の習得、リトリート会議による研究発表と技術検討会などで効果を上げた。

課題代表者（京大）とは十分密な連携を保ちながら、当初企画を実施している。特に独自に開発した「理論的熱安定化予測法」を利用して結晶の分解能を大幅に上昇させた技術開発は、他の研究の推進にも大きな波及効果を与えることが期待される。

4. 中間評価への対応について

“得られた成果に対して特許を取得し、論文発表して世界に発信することが望まれる”との指摘事項に対し真摯に対応できている。“今後産業応用へ本技術が広く提供されることが望まれる。”との期待に対しては、チャンスを逃さず積極的にチャレンジされたい。

5. 今後の展望について

今後は、本事業において開発してきた「理論的熱安定化予測法」を更に改良し、製薬企業を含め、幅広く本技術を提供していくための体制を整えることを大いに期待するところである。

拠点／領域	: 解析拠点／生産領域
課題名	: 創薬ターゲットとして重要なヒト膜タンパク質の生産及び結晶化支援基盤（安定化改変体スクリーニング系の高度化・支援）
代表機関名	: 京都大学
機関名／課題管理者名	: 九州大学／白石 充典

1. 総評

プリン受容体 P2Y の安定化と大量精製については、54 種類の改変体を作成し、出芽酵母を用いて発現評価を行い、培地 1L あたり 1mg 以上発現するヒト P2Y の改変体を得た。さらに、その熱安定性を理論的熱安定化予測に従って導入した変異によって向上させ、大量調製系を確立した。膜タンパク質改変体を出芽酵母で発現させ、96 穴マイクロプレートで迅速にスクリーニングするシステムを開発し、この方法が幅広い GPCR に適用できることを示した。今後はこれらの成果を論文発表するとともに、研究支援に活用し、共同研究等として創薬分野の発展に貢献することを期待したい。

論文発表のほか、特許・プレスリリース・産業移転などについては不十分ではあるものの、支援については 3 件実施されており、件数は多くないものの研究内容や予算を勘案すると十分な成果と言える。

これらの内容を踏まえ、本課題において得られた成果は優れていると判断する。

2. 研究開発進捗状況および成果について

支援及び高度化とも、もう一つ具体的なインパクトがほしいところであるが、ヒト膜タンパク質の安定化改変体をスクリーニングによって作製する方法を高度化するとともに、その方法を活用した支援を実施して成果に結びつけている点は評価に値する。

具体的な成果としては、プリン受容体 P2Y の安定化と大量精製について 54 種類の改変体を作成し、出芽酵母を用いて発現評価を行い、培地 1L あたり 1mg 以上発現するヒト P2Y の改変体を得た。さらに、その熱安定性を向上させるために、千葉大村田教授により理論的熱安定化予測によって提案された 25 種類の変異を改変体に導入し、熱安定性が向上した変異体 1 種類を見出し、大量調製系を確立した。また、膜タンパク質改変体を出芽酵母で発現させ、96 穴マイクロプレートで迅速にスクリーニングするシステムを開発し、この方法が幅広い GPCR に適用できることを示している。

3. 課題の実施体制について

代表・分担機関の課題内、さらに他の課題との間とも、緊密で効果的な連携を行っている。特に、課題内の情報共有・連携については e-mail や Skype などによる連絡に加えて、代表機関（京大）や分担機関（千葉大）に出張し、情報の交換を行っている。また、

代表機関より研究員を短期間受け入れ、効果的な技術と情報の共有を行ったほか、年1回のリトリート会議に参加し、研究報告、ポスターセッションを通じて、最新の情報や技術の交換を行った。人材の育成については、研究に加わった修士課程学生等2名や学外からの研究員に対して、課題管理者が直接指導することでスキルを向上させた。

4. 中間評価への対応について

特に指摘された問題はなかった。

5. 今後の展望について

P2Y受容体研究、ケモカイン受容体研究、嗅覚受容体研究に関しては、本事業終了後も共同研究を継続することに期待する。

高度化におけるモデルケースとしてGPCR_Aの安定化及び大量調製の確立を行った。GPCR_Aは中枢神経系に高発現し、統合失調症やアルツハイマー病、睡眠障害、注意欠陥多動性障害との関連が指摘されており、これらの治療薬のターゲットとして世界的に研究が進んでいる。安定化改変体の作製により、平成26年度には微結晶が得られるレベルに達している。現在では、より安定で発現量の高い改変体、さらに結晶性向上のための融合タンパク質も2種類試みており、この構造解析が近い将来に終了することに期待したい。

拠点／領域	: 解析拠点／生産領域
課題名	: コムギ無細胞合成系による蛋白質生産支援・高親和抗体構築 技術開発
代表機関名	: 愛媛大学
機関名／課題管理者名	: 愛媛大学／澤崎 達也

1. 総評

膜タンパク質結晶至適化高親和抗体の構築については、ドーパミン受容体 DRD1 の細胞外領域を認識する Fab 抗体との複合体形成及び可溶化と精製に成功したが、その結晶化には至っていない。相互作用解析技術の構築については、コムギ無細胞合成系を用いて作成したプロテインアレイと AlphaScreen™ を用いたタンパク質-タンパク質間相互作用解析手法の開発に成功した。この手法は、相互作用パートナータンパク質探索支援に用いられ、相互作用を指標とする薬剤探索に貢献している。膜タンパク質の無細胞合成技術は、相互作用タンパクの検出や薬剤のスクリーニングに有用な手段であるが、構造決定については、精製された複合体が結晶化できるか否かは実際に着手してみないとわからない部分がある。このリスクを回避するためには、あらかじめ複数のターゲットを決めて精力的に研究を進めることが有効であろう。

支援に関しては、実績のある「コムギ無細胞タンパク質合成系」やその関連技術を用いて 16 件を行うなど、本事業の趣旨に沿った成果を上げている。

これらの内容を踏まえ、本課題において得られた成果は優れていると判断する。

2. 研究開発進捗状況および成果について

膜タンパク質結晶至適化高親和抗体の構築については、ドーパミン受容体 DRD1 の細胞外領域を認識する Fab 抗体との複合体形成及び可溶化と精製に成功したが、その結晶化には至っていない。

相互作用解析技術の構築については、コムギ無細胞合成系を用いて作成したプロテインアレイと AlphaScreen™ を用いたタンパク質-タンパク質間相互作用解析手法の開発に成功した。この手法は、相互作用パートナータンパク質探索支援に用いられ、相互作用を指標とする薬剤探索に貢献している。

3. 課題の実施体制について

課題内の代表・分担機関の役割分担や情報共有・連携が効率良く機能している。さらに、他の機関との連携も緊密に行われている。

人材育成については、一般的な技術講習会の開催によって外部に対する啓発活動が行われている。一方、課題内部の従事者に対しては、将来のためのキャリアパスに対する配慮が必要と思われる。

4. 中間評価への対応について

特に指摘された問題はなかった。支援と高度化を継続した。

5. 今後の展望について

DRD1 の結晶化については、結晶化の可能性を高める方策を小林グループと検討を重ね、成功裡に導いてほしい。

相互作用解析については、20,000 種プロテインアレイを用いた創薬ツールの開発を精力的に進め、特に低分子をプローブとしたターゲット探索手法について開発することに期待する。化合物スクリーニング及び薬剤開発については、これまでに得られたヒット化合物について更に実用化、知財獲得に向けた検証を進めることが望まれる。NF- κ B 阻害剤については NF- κ B が亢進したがんの増殖阻害効果を検証し、ABA アゴニストについては穀物植物に効果のある化合物の探索を進めることが肝要である。

拠点／領域	: 解析拠点／生産領域
課題名	: コムギ無細胞合成系による蛋白質生産支援・高親和抗体構築 技術開発
代表機関名	: 愛媛大学
機関名／課題管理者名	: 富山大学／村口 篤

1. 総評

全体として得られた成果は優れていると評価できる。

コムギ無細胞タンパク質合成系を活用したモノクローナル抗体の作製法の高度化とその高度化技術を利用した様々な支援によって、タンパク質の結晶化や立体構造解析に貢献している。この ISAAC 法によるモノクローナル抗体単離技術を用いて、抗体取得支援を 6 件、Fab 化抗体作成支援 1 件に成功している。また、結晶化には至っていないが、膜タンパク質結晶至適化抗体の作成にも取り組んだ。このような卓越した技術を保持していることから、抗体改変などによって今後更なる大きな成果を上げることが期待できる。

2. 研究開発進捗状況および成果について

モノクローナル抗体作成技術を用いた支援については、7 件の支援に成功した。

具体的には、コムギ無細胞タンパク質合成系を用いてプロテオリポソームとして発現させたドーパミン受容体 (DRD1) でウサギに免疫し、ISAAC 法で DRD1 抗体産生細胞を複数検出した。それらから抗体遺伝子を取得し、6 クローンのユニークなアミノ酸配列を持つ DRD1 モノクローナル抗体を得た。エピトープマッピングにより、うち 5 個の抗体は DRD1 の C 末端領域に、1 個は細胞外ループに結合することを明らかにした。また、甘味受容体 T1R3 のウサギモノクローナル抗体の作成にも成功した。モノクローナル抗体の産生方法については、Expi293F 細胞と pcDNA3.4 ベクターによる一過性の発現によって効率を上げたほか、安定発現株樹立のプロトコルを確立している。Fab 化抗体を用いた X 線結晶解析として、リン酸化ペプチドとそのリン酸化部位を特異的に認識する Fab 化抗体との共結晶を作成し、分解能 2.0 Å の回折データを得ることができた。結晶化には至っていないものの、膜タンパク質結晶至適化抗体の作製にも取り組んでいる。

関節リウマチ患者より得られた自己抗体が認識するエピトープを詳細に明らかにしたところ、このエピトープはウイルスや微生物由来のヒト以外の 3,000 種類以上のタンパク質と類似性が高く、これらの幾つかは自己抗体と結合することを示した。

3. 課題の実施体制について

課題内の情報共有・連携は十分である。他の課題との共同研究においても十分な連携が行われており、妥当であると判断できる。

人材育成としては、講座所属の大学院生 4 名、技術職員 1 名のほか、事業内外の研究者

に ISAAC 法とモノクローナル抗体の作成等の技術習得訓練を行っている。博士号を取得した大学院生の 1 人は腫瘍免疫学の研究者として、もう 1 人はリウマチ専門医としてのキャリアが期待されている。

4. 中間評価への対応について

中間評価への対応については積極的姿勢が示されており、指摘された抗体を用いた膜タンパク質の結晶化には成功していないが、技術開発には真摯に取り組んでいることがうかがわれる。

5. 今後の展望について

高度化研究の過程で抗体を得た DRD1 及び T1R3、関節リウマチ患者由来の自己抗体とその抗原、リン酸化ペプチドとそのリン酸化部位を特異的に認識する抗体、支援の過程で抗体を得たウエストナイルウイルスに対して中和活性がある抗体とその詳細なエピトープ解析など、抗体との共結晶からその立体構造を解くことで合理的な創薬研究などへの展開が期待できる複数のシーズを得ている。これらについて、抗体の単離に留まらずに抗体との共結晶の X 線結晶解析を行い、合理的な新薬研究開発へつなげられるように展開することを期待する。

拠点／領域	: 解析拠点／生産領域
課題名	: SPring-8 におけるワンストップタンパク質試料生産支援および高分解能結晶取得技術の高度化
代表機関名	: 理化学研究所
機関名／課題管理者名	: 理化学研究所／国島 直樹

1. 総評

SPring-8 ビームラインを有効利用するための「タンパク質構造研究基盤 (Protein Tectonics Platform; PTP)」の運用において、ユーザーへの技術的支援、講習会開催等を行い、また、他の領域・拠点との連携により支援の幅を広げるといった目標は、地道に達成されている。

高度化については、結晶化制御法や変異導入による結晶改善法などでも一定の進歩が見られる。

総じて、ビームラインを整備し有効利用を促進するという地道ながら非常に重要な業務において、ユーザーのためのみならず研究者自身のためにも更なる成果を期待したい。

これらの内容を踏まえ、本課題において得られた成果は妥当であると判断する。

2. 研究開発進捗状況および成果について

SPring-8 ビームラインを有効利用するための「タンパク質構造研究基盤 (Protein Tectonics Platform; PTP)」の運用において、ユーザーへの技術的支援、講習会開催等を行い、また、他の領域・拠点との連携により支援の幅を広げるといった目標は、地道に達成されている。

結晶化制御法や変異導入による結晶改善法など高度化研究でも一定の進歩が見られる。具体的な例としては、CutA1 タンパクに計画的に荷電性アミノ酸を導入し、その耐熱性を 88℃から 140℃にまで上昇させたのは非常に大きな成果である。

一方、6 件の支援を行っているが、うち 1 件は産業界からの課題、3 件は講習会参加者からの課題であった。どの課題も共同研究として支援しており、半数以上は生産・解析の一貫支援であった。1 件に関しては成果を論文等に発表した。しかしながら、報告書への支援内容の記載がやや不明確で実体がつかめなかった。

3. 課題の実施体制について

課題内の情報共有・連携は比較的緊密である。他の課題との連携については、地の利もあり、解析領域の山本グループとの体制作りを進めている。人材育成については、講習会を通じて大学院生や若手研究者に対してキャリアパスを含むコンサルテーションを行っている。本事業の技術補佐員 1 名がテクニカルスタッフに採用されるという具体的な成果もあり、実施体制は問題なかったと判断する。

4. 中間評価への対応について

特に指摘された問題はなかった。

5. 今後の展望について

「SPring-8 ビームラインユーザーに対して PTP を公開し、最終試料を持ち込めばタンパク質発現から結晶化まで SPring-8 キャンパス内で一貫して行える環境を整備・提供するとともに技術的支援を実施し、生産された結晶をビームラインでの解析に直接供給する体制を確立する」ことに関して、環境整備はほぼ完了したので、今後は整備した環境を使った支援に注力し、支援の発展形として共同研究を積極的に行って、更に発展させていくことに期待する。

拠点／領域	: 解析拠点／生産領域
課題名	: 構造解析用核内タンパク質等の生産と評価
代表機関名	: 横浜市立大学
機関名／課題管理者名	: 横浜市立大学／西村 善文

1. 総評

全体として得られた成果は優れていると評価できる。

タンパク質の分子機能を理解するには「分子の揺らぎ」の情報が不可欠である。その「分子の揺らぎ」の情報を得るためには、(1) NMR を中心とした実験方法と (2) 計算機科学とが今後も重要な役割を果たすと考えられる。本課題では NMR を中心とし、その他の様々な解析法も駆使して多様な支援を行うとともに、その支援を行うための高度化を行っており、高く評価できる。今後は電子顕微鏡の単粒子解析による高分解能立体構造解析と NMR 解析の併用による総合的な構造解析に期待する。

2. 研究開発進捗状況および成果について

構造解析用核内タンパク質等の生産と評価の研究は、タンパク質の生産、NMR、X 線結晶解析、質量分析、X 線小角散乱、超遠心など多岐にわたっている。研究開発進捗状況は極めて優れており、支援件数は 10 件、原著論文は 33 報である。PDB 登録件数は 21 件であり、特許は 4 件出願されている。

注目すべき研究成果のひとつは、ヘテロクロマチンの形成に関与する HP1 タンパクの N 末部分が、紐状の形で lysine9 メチル化ヒストンの末端に相互作用することを NMR 等により明らかにしたことである。さらに 2 件でも同様の現象を解明しており、タンパク質の活性は一般的に球状の構造によって発現されるといわれる従来の一般常識を覆すものとなっている。

3. 課題の実施体制について

課題内の情報共有・連携は十分である。他の課題とも、必要に応じて共同研究等で連携している。

課題に参加した研究者は 21 名であり、博士課程・修士課程学生 10 名には学会に積極的に参加させ、毎週のセミナーで研究発表等の指導を行っている。また、技術員についても遺伝子組み換え技法やタンパク質生産法についての技術指導を行っており、キャリアパスについての配慮もなされている。多様なタンパク質解析法を駆使することが今後のタンパク質研究においてますます重要になると想定される状況では、本課題のような支援や高度化の体制は、人材育成にとっても非常に有効な体制であると思われる。

4. 中間評価への対応について

特に指摘された問題はなかった。

5. 今後の展望について

課題内及び他課題との間の連携研究を含め、これまで研究は順調に推移しており、適切に課題を完了することができるだろう。これまでの研究成果及び構築した体制は世界的競争において強みであることは疑いがない。今後は、この事業で培ってきた支援体制と技術開発を更に発展させていくことに期待する。

拠点／領域	: 解析拠点／生産領域
課題名	: 構造解析用核内タンパク質等の生産と評価（ヒストン、ヌクレオソーム、クロマチンの生産と評価）
代表機関名	: 横浜市立大学
機関名／課題管理者名	: 早稲田大学／胡桃坂 仁志

1. 総評

ヒストン、ヌクレオソーム、クロマチン等を精製し、一部の構成成分を変異体等に入れ替えて再構成する技術を用いて再構成された custom-made のヌクレオソーム、クロマチン等が7件の支援先に提供され、それぞれの構造・機能の研究に使用され、大きな成果を上げつつある。これらは、染色体分配異常、がん細胞において発現しているヒストンバリエーション、がん細胞特異的メチル化 DNA、EB ウイルスが生産するタンパク質の染色体への結合様式、がん抑制遺伝子産物 Tip60 複合体によるヒストンのアセチル化機構など、がん遺伝子やウイルスによる病態発現に関与するものである。また、高度化研究では、特定の変異型ヌクレオソーム等を特定の順序で連結したヌクレオソーム・アレイの調製に成功した。原著論文は17報である。これらの成果は、高次クロマチン構造変化によるエピゲノム疾患などのメカニズム解明につながり、創薬への応用が期待できる。

これらの内容を踏まえ、本課題において得られた成果は優れていると判断する。

2. 研究開発進捗状況および成果について

ヒストンは遺伝子発現に重要な働きをしており、ヒトの様々な疾患にも関係していることが知られている。そのヒストンに特化しつつ、水溶液中の生体分子の動的情報が得られる NMR 法を中心として高度化及び支援を行うことは、今後の医療にとっても重要な基盤を構築することにつながると考えられる。

ヒストン、ヌクレオソーム、クロマチン等を精製し、一部の構成成分を変異体等に入れ替えて再構成する技術は、本課題管理者が世界に誇るものである。この技術を用いて再構成された custom-made のヌクレオソーム、クロマチン等が7件の支援先に提供され、それぞれの構造・機能の研究に使用され、日本のヌクレオソーム研究レベルを高い水準に保つ主要な役割を果たしている。これらは、染色体分配異常、がん細胞において発現しているヒストンバリエーション、がん細胞特異的メチル化 DNA、EB ウイルスが生産するタンパク質の染色体への結合様式、がん抑制遺伝子産物 Tip60 複合体によるヒストンのアセチル化機構、前立腺がん細胞で高発現するヒストン脱メチル化酵素 JMJD1A のヌクレオソーム認識機構の研究などに利用され、それぞれ成果を上げつつあり、その成果が既に論文発表につながっている。

また、高度化研究で特定の変異型ヌクレオソーム等を特定の順序で連結したヌクレオソーム・アレイの調製に成功したことは、高次クロマチン構造変化によるエピゲノム疾患の

解明に役立つことが期待されるものである。

3. 課題の実施体制について

課題内、課題間の情報共有・連携の体制は適切だと判断する。

本分担課題では、課題管理者以外に学生を含む18名の研究者が事業に参画したが、うち3名が海外の研究所へポスドクとして転出した。また、助手・助教などの常勤職員となったものは6名、企業へ就職したものは5名である。その他の4名は、引き続き本事業に参画している学生である。このように、人材育成への取組は適切である。

また、代表・分担機関の間のみならず分担機関が支援を行っているグループとも密接な連携がとれており、支援と高度化に向け適切な体制で実施されていると判断される。

4. 中間評価への対応について

特筆すべき指摘はなかった。

5. 今後の展望について

特定の位置にヒストンバリエーションやヒストン変異体を配置したトリヌクレオソームや、クロマトソームの調製技術が確立し、支援の対象として供給できる体制が整った。さらに、細胞核内で形成される特殊なヒストン-DNA複合体についても調製技術の確立に成功し、X線結晶構造解析によって原子レベルで立体構造を決定した。今後も細胞核内で形成される様々なヌクレオソームを調製し、研究機関に供給することで、クロマチン構造異常によって引き起こされるがんや神経変性疾患などのエピゲノム疾患に対する創薬研究に大きな貢献をすることが期待される。

拠点／領域	: 解析拠点／生産領域
課題名	: 構造解析用核内タンパク質等の生産と評価（小麦胚芽無細胞発現系を用いた核内タンパク質等の生産と供給）
代表機関名	: 横浜市立大学
機関名／課題管理者名	: セルフリーサイエンス／森下 了

1. 総評

全体として得られた成果は妥当であると評価できる。

課題支援として、小麦無細胞技術を用いたプロタミンの生産と精製、HIV インテグラーゼの合成と *in vitro*での活性評価、ゲノム変異導入タンパク質の活性型の生産と活性評価系の確立などを行った。その他、GHD7 のクロモドメインと Raf2 タンパク質の RFTS ドメインの発現に成功した。しかしながら、支援件数としては決して満足できるものではなく、内容が不明瞭である。

翻訳後修飾技術の開発と高度化については、がん抑制タンパク質 p53TAD 及び部位特異的なリン酸化に関わる 5 種のキナーゼを、小麦無細胞系で安定調製することに成功した。プロテインアクティブアレイ (PAA) を使ってタンパク質間相互作用 (PPI) を検出するための条件検討を行い、モデルタンパク質としてカルモジュリンを用い、カルモジュリンキナーゼとの複合体を検出した。これらの成果は報文として発表することにより、創薬に役立つと期待できる。

この翻訳後修飾については数百種類存在することが質量分析装置の発展とともに近年明らかにされつつあり、小麦胚芽の無細胞発現系が翻訳後修飾の研究に今後大きく貢献することが期待される。しかしながら、汎用性のある翻訳後修飾の系を確立するためには、更に時間を要するようと思われる。

2. 研究開発進捗状況および成果について

小麦胚芽の無細胞発現系による支援は積極的に行われている。小麦無細胞技術でプロタミンの生産と精製、HIV インテグラーゼの活性を保持したタンパク質の合成方法と *in vitro*での活性評価法の開発、ゲノム変異導入タンパク質の NMR/X 線結晶構造解析用タンパク質生産について検討から活性を維持した状態での NMR スペクトルの取得、GHD7 のクロモドメインと Raf2 タンパク質の RFTS ドメインの発現に、それぞれ成功している。

一方、翻訳後修飾技術の開発と高度化については、がん抑制タンパク質 p53TAD 及び部位特異的なリン酸化に関わる 5 種のキナーゼを小麦無細胞系で安定調製することに成功した。プロテインアクティブアレイ (PAA) を使ってタンパク質間相互作用 (PPI) を検出するための条件検討を行い、モデルタンパク質としてカルモジュリンを用い、カルモジュリンキナーゼとの複合体の検出に成功した。

全体的に、当初計画を達成するためには多数のリン酸化酵素・脱リン酸化酵素、アセチ

ル化酵素・脱アセチル化酵素など、翻訳後修飾に關与する酵素群の調製も必要であったように思われる。

3. 課題の実施体制について

課題内の情報共有・連携、特に代表機関や分担機関との連携については、更に緊密に進める必要がある。愛媛大学との関係も含め、実施体制や実施場所に曖昧な点があり、他の課題との連携も必要に応じて行うことが必要である。数百種類存在する翻訳後修飾に関する研究グループとの連携も役立つと思われる。

人材育成については、本事業で採用した技術員（派遣社員）に技術指導を行いながら業務を進め、平成 27 年度内に正社員として採用した。

4. 中間評価への対応について

単独では発現困難なタンパク質を複合体で調製するための PAA 技術の開発を進め、網羅的なタンパク質間相互作用検出デバイスとして利用することに成功した。

5. 今後の展望について

複合体調製技術の開発と高度化に関して、PAA を用いたカルシウムシグナル伝達タンパク質であるカルモジュリン相互作用分子の網羅的同定の成功を受け、1536 プレートでの核内タンパク質用モデルアレイを作成し PPI 試験を行うことで、未知の核内タンパク質間相互作用を検出し、機能解析/複合体解析システムを構築する。本技術は、抗体交差性解析など抗体医薬解析にも利用が考えられ高いインパクトを持つことから、一日も早い応用展開に期待する。

拠点／領域	: 解析拠点／生産領域
課題名	: 創薬等支援のためのタンパク質立体構造解析に資する高品質 タンパク質調製法および結晶生産技術による支援と高度化
代表機関名	: 東京大学
機関名／課題管理者名	: 東京大学／上田 卓也

1. 総評

全体として得られた成果は優れていると評価できる。

PURE system の改良による高度化が行われつつ、タンパク質発現による支援が積極的に行われている。PURE system の利点、他の無細胞系では混在するヌクレアーゼやプロテアーゼによる分解の心配がなく、高品質のタンパク質の生産を効率良く行えるという点であることを主眼に十分な展開が図られ、17 件の支援を行うなど、本事業の趣旨をよく理解した取組がなされており、大きな成果を上げている。

PURE system、高圧巻き戻し法、磁気力場中の高品質結晶化技術等を組み合わせることにより、疾患関連タンパク質の研究が促進され、創薬開発が進展することが期待される。

今後は、翻訳後修飾の分野でも大きな貢献が期待される。

2. 研究開発進捗状況および成果について

大腸菌・酵母・昆虫細胞などの生細胞発現系を利用した組み換えタンパク質発現支援では、サイトカインと疾病関連変異体など 5 件の支援を行った。特に、高圧巻き戻し技術を用いることにより封入体として生産した場合、可溶性画分に生産するよりも収量を 20 倍に高めることができた。結晶化については 3 件の支援を行ったが、その内 1 件では、磁気力場中で高品質結晶の取得に成功した。マウスのフェロモン受容体 V2Rp5 など高難度タンパク質については、PURE system を用いて大量発現に成功した。PURE system によるタンパク質合成の効率を改善し、ほぼ大腸菌の抽出液に匹敵する合成量を達成した。

3. 課題の実施体制について

課題内の情報共有・連携は密であり効率良く実施されている。また、他の課題とも十分連携しており、支援に向け細かな配慮がなされ、適切な体制で実施されていると評価できる。

人材育成については、本課題に従事した特任助教のうち 1 人が東京工業大学の特任准教授に昇進し、1 人が東京海洋大学のテニユアトラック助教に、1 人が天津科技大学（中国）の教授相当職に赴任するなど十分の配慮がなされている。

4. 中間評価への対応について

中間評価では、無細胞とは違い PURE system ならではの技術高度化と支援業務に工夫す

るなどの検討も必要であるとの評価を受けた。PURE system の利点は他の無細胞系では混在するヌクレアーゼやプロテアーゼによる分解の心配がなく、高品質のタンパク質の生産を効率良く行えるという点である。また、最新バージョンの PURE system ではタンパク合成量が飛躍的に向上した。

5. 今後の展望について

これまでに GPCR を中心として細胞内での大量発現が困難なタンパク質の合成生産系の開発を進めてきた。これまでに達成した PURE system による高い生産性に加え、タンパク質のフォールディングの制御（還元剤や DsbC の添加による S-S 結合制御）、人工脂質膜の組成（脂質及び MSP）の条件検討により膜タンパク質の可溶化率、活性の更なる改善を見込める。また、リボソームディスプレイ法の開発も進んでいることから、今後 GPCR へのバインダーの取得が可能になり、新たな創薬につながることを期待できる。

拠点／領域	: 解析拠点／バイオインフォマティクス領域
課題名	: タンパク質の複合体構造・相互作用に関する総合的な予測・解析の実施と高度化
代表機関名	: 東京大学
機関名／課題管理者名	: 東京大学／清水 謙多郎

1. 総評

おおむね順調に進捗しており、解析拠点の中での印象はそれほど強くはないものの、着実に支援や高度化で実績を積み重ねている。

特に高度化に関しては、粗視化モデルを用いたリガンド結合シミュレーションの手法を開発した。粗視化 MD を実施することにより、リガンドは本来のリガンド結合部位以外にも結合すること、結合構造、リガンド結合・解離速度定数、解離定数が実験をよく再現することが示された。また、リガンドは、特定のパスウェイを通してリガンド結合部位に結合することが示唆された。さらに、タンパク質の配列情報のみを用いたタンパク質-タンパク質、タンパク質-糖、タンパク質-脂質の結合予測、タンパク質-タンパク質、タンパク質-糖、タンパク質-脂質、タンパク質-金属、タンパク質-核酸の結合部位予測の手法を開発し、高精度な解析を可能とした。このように、技術開発については大きな進展があり、評価できる。支援活動については事業終了後も途中で終わることなく継続していくことが期待される。一方で、グループの代表機関としてのマネジメントについては物足りない部分がある。

これらの内容を踏まえ、本課題において得られた成果は妥当であると判断する。

2. 研究開発進捗状況および成果について

支援に関して、積極的に取り組んでおり、様々な研究者との対等な共同研究を推進し、一部では企業との研究で特許取得や製品化まで進めていることは評価できる。一方で、完遂には至っておらず、中途半端な感が否めない。

高度化に関しては、研究成果が表れて、学術誌への論文発表も行われた点は評価できるが、当初目的にある「タンパク質のデザインによる結晶化支援」についての記載がない。また、分担の2機関の研究と照らし合わせた研究のまとまりが分かりにくく、他の課題と比較したときに、本課題が分担者とチームを組んで一緒に研究する形に意味があったのか、疑問がある。

3. 課題の実施体制について

おおむね連携は適正に行われている。

マネジメントは無難にこなしているが、それ以上ではなく、他の分担機関の研究と合わせて、大きなテーマを追求するという点においては不十分であると思われる。人材育成

については、結果としてどのような成果が表れたかが不明である。

4. 中間評価への対応について

中間評価時に指摘された論文文化については努力が認められ共同研究結果の多くが論文などの形で結実しており、高度化に関しては大きく改善された。一方で、支援活動に関しては減速してしまった感が否めない。

5. 今後の展望について

当初の計画にない新しい手法の開発にも着手するなど、今後も現在の体制を維持して課題を遂行するとともに、本事業終了後も共同研究として継続することを期待する。支援については、健康医療の分野に重点を置きつつ、インパクトのある成果を目指して継続してほしい。高度化については、リガンド結合過程のシミュレーションの技術を支援で活用し、優れた成果が得られつつある。高度化技術の支援における利用を更に促進し、よりインパクトのある成果創出に大いに期待するところである。

拠点／領域	: 解析拠点／バイオインフォマティクス領域
課題名	: タンパク質の複合体構造・相互作用に関する総合的な予測・解析の実施と高度化（超分子モデリングと重要アミノ酸残基の推定）
代表機関名	: 東京大学
機関名／課題管理者名	: 量子科学技術研究開発機構／河野 秀俊

1. 総評

全体として得られた成果は妥当であると評価できる。

高分解能立体構造情報と低分解能立体構造情報を統合し、異なる分子状態での原子モデル構築や超分子のモデリングとアミノ酸置換による分子の構造や機能の変化予測について支援とその方法論の高度化を実施することを達成目標として課題を遂行してきた。

受けた支援は順調に進んでおり、2つは既に論文として発表した。残りについても現在論文投稿中であり、今年度中には終了予定である。高度化研究は、分子構造変形方法及び低分解能解析データへの原子モデルの構造のあてはめ技術においては、当初は電子顕微鏡画像データだけに対するものであったが、X線小角散乱、中性子小角散乱データを利用できるように拡張することができたことは評価できる。結晶内分子パッキング改変では、手順を変更して計算することで、大幅に計算時間を短縮することに成功した。ChIP-seq データ解析では、実験データ及び DNA の配列依存的な動特性を機械学習させ、STAT3 転写因子の結合部位を精度よく予測する方法を開発した。

このように成果が論文として公表されつつあり、研究分担機関としては相応の成果を出していると言えるが、中間評価までの活動に比べてやや伸び悩んでいる印象を受ける。

今後、結晶化の研究などのまだまとまっていない研究について代表機関などとの連携を深めて、研究を期間内に完成させることを目指してほしい。

2. 研究開発進捗状況および成果について

予想された範囲の成果である。支援件数は多いとはいえないが、巨大カドヘリン分子の立体構造構築、タンパク質結晶の品質改善とパッキング改変、ChIP-seq データを説明すべく、分子動力学計算によって我々が得た DNA の配列依存的な動特性を機械学習させ STAT3 転写因子の結合部位を精度よく予測する方法を開発するなど、それなりの規模にはなっている。一方、成果を論文として発表することもできているが、代表的な成果として挙げられた論文2つにはいずれも課題管理者が共著に含まれていないことに懸念がある。実際に十分貢献していないのに共著者に無理に加えるような姿勢は慎むべきだが、成果報告書に書かれているように本課題管理者の支援内容が決定的な貢献を果たしているのであれば、それが論文の著者名としてエントリーされるべきであると考えられる。

高度化に関して、結晶化の研究成果がまだまとめられていないのは、当初計画の遅れを

意味すると思われる。ChIP-seq 解析についても今後の進捗に期待する。

3. 課題の実施体制について

課題全体の連携を密にしつつ円滑に運営していくため、担当機関との間で頻繁に情報交換を行い、情報を共有できる課題については支援の進め方や方法論についてメールなどで議論している。

人材育成では企業からの出向による技術開発協力員を1名雇用した。シミュレーションコード開発の専門知識を生かし、計算コードの高速化に貢献すると同時に、ホモロジーモデリング、分子パッキング計算など構造バイオインフォマティクス研究に従事し、仕事の幅を広げている。

解析拠点内での連携、また情報拠点との連携も図られている。むしろ代表機関との連携があまり見えない。一概に分担者のせいではないとも考えられるが、一緒にグループを作っている意味が感じられるような体制を構築して効率的に研究を進めてほしかったところである。

4. 中間評価への対応について

中間評価では「実施者独自の技術の高度化は十分に期待できる。その独自技術をより支援に活用する体制づくりが必要である」と指摘されていた。

支援に活用する体制づくりに努めた点は認められる。大きな進展は認められないが、おおむね妥当なレベルである。

5. 今後の展望について

構造決定における電子顕微鏡の役割は今後ますます高まると予想される。これまでは一定の構造を取る分子の構造しか決められなかったが、本研究で開発した方法は1枚の2次元電子顕微鏡像からその立体構造を推定することができることから、電子顕微鏡によるタンパク質立体構造解析に貢献することが大いに期待される場所である。

拠点／領域	: 解析拠点／バイオインフォマティクス領域
課題名	: タンパク質の複合体構造・相互作用に関する総合的な予測・解析の実施と高度化（X線小角散乱法から得られる情報の相関解析）
代表機関名	: 東京大学
機関名／課題管理者名	: 東京薬科大学／小島 正樹

1. 総評

全体として得られた成果は妥当であると評価できる。

タンパク質複合体の結晶構造からX線小角散乱プロファイルを計算し、構造が未知のX線容積散乱データを測定して提供することと、溶液散乱データから剛体モデリング法により粗視化モデルを構築することを支援メニューにしている。高度化研究はX線小角散乱データの解析手法の改良により、粗視化立体構造モデル構築の迅速化、X線広角散乱データから二次構造含量算出アルゴリズムを構築することを目標としている。

高度化研究については一定の進捗が見られ論文発表につながっている。一方、支援については件数が少なく不十分であると評価する。未だ小角散乱の医薬品開発におけるメリットが明確ではなく、本当に開発期間の短縮につながるのか、成功例を示すことが望まれる。

一点付け加えるならば、成果報告票への記載が他の課題に比べて非常に少なく、研究課題全体の中での存在感も薄い。また、中間評価時のコメントがほとんど生かされていない印象は否めない。

2. 研究開発進捗状況および成果について

支援に関して、鉄・ラクトフェリン複合体の会合状態の解析については目標を達成した。Abl interactor ファミリータンパク質の構造・機能相関については複合体予測を完了した段階で論文を投稿して支援を終了した。

高度化研究では粗視化立体構造モデル構築用の新しいソフトウェアを論文発表するとともに作成したプログラムはWebに公開した。二次構造要素のうち α ヘリックスとX線広角散乱パターンとの相関を明らかにした。 β シートとX線広角散乱パターンとの相関解析及び真空紫外部円二色性分光法との相関解析は現在も進捗中である。

X線小角散乱を用いた相関分析という研究内容であることから、多くの支援依頼を受けることは難しいかもしれない。また分担者であり、予算配分額も決して多くはないので、あまり大きな成果を期待するのは厳しいかもしれないが、やはり支援・高度化の両面にわたって当初計画と比べて成果不足の印象は拭えない。また、高度化に関しても何が独自で新しいのかが明らかにされていない。

3. 課題の実施体制について

大学院生やポスドク研究者を積極的に計画に引き入れていることは、研究課題の円滑な遂行に役立つだけでなく、人材育成面での成果も期待できるので評価できるが、中間評価時点で危惧されていたマンパワー不足の問題が十分解決されておらず、結果として十分な活動を行うことができなかったと思われる。また、研究自体が研究代表者や他の分担者と有機的に手を組んで大きな課題に挑戦するという形になっていないと思われる。

4. 中間評価への対応について

人材確保への努力は認められる。支援数を増やすための支援のニーズ発掘については、その難しさは認めるが、不十分である。

5. 今後の展望について

二次構造要素のうち α ヘリックスと X 線広角散乱パターンとの相関を明らかできたことから、今後は β シートと X 線広角散乱パターンとの相関解析及び真空紫外部円二色性分光法との相関解析について検討を進めて、X 線溶液散乱がタンパク質立体構造解析・新規医薬品創出に貢献可能な技術であることを示していくことに期待する。

拠点／領域	：解析拠点／バイオインフォマティクス領域
課題名	：分子動力学計算による各種構造生物学データを活用した生体分子構造機能解析
代表機関名	：横浜市立大学
機関名／課題管理者名	：横浜市立大学／池口 満徳

1. 総評

超並列スーパーコンピュータで高速動作する生体分子用分子動力学シミュレーションを用い、X線溶液散乱、NMR、質量分析などの構造生物学データを活用して、フレキシブルなタンパク質の構造・機能モデリングを行うことを目的として課題を推進してきた。支援活動、高度化ともにおおむね順調に進捗し広がりが出てきており、十分な成果が達成され、全体として得られた成果は優れていると評価できる。

タンパク質の動的な性質を通してその機能を理解する必要性は、製薬などにおいても今後ますます高まってくるものと思われる。一方、分子動力学(MD)などの技術も計算機の高速化などとあいまって、時代の要請に応えられる状況になりつつある。プロジェクト内外の様々な研究者と交流し、いろいろなデータを組み合わせて総合的な理解に迫ろうという本研究は誰にでもできるものではなく賞賛に値する。

今後は更なる支援と共同研究を進め、それぞれの活動の成果が論文として発表されることを期待する。

2. 研究開発進捗状況および成果について

支援研究では、分子モーターであるV型ATPaseや、多剤排出トランスポーターであるAcrB、ABCトランスポーター、相同組換えに機能する活性型リコンビナーゼなど、膜タンパク質を含む超分子複合体のMDシミュレーションを実施した。

高度化研究では、溶液中の大規模な運動や構造変化を考慮した分子モデリング法の高度化としてシミュレーションソフトウェアMARBLEの高度化を軸に、MD計算の時間スケールの限界を超える試みやMD計算の適用範囲を広げる試みなどを実施してきた。

未達の部分はあるもののほぼ目標は達成し、中間評価時からそのまま精力的に支援活動と高度化が継続的に実行され十分な成果が表れている。

シミュレーションを主体にして積極的に実験研究者や他の情報研究者と交流し、種々のデータを組み合わせて、創薬研究者も納得できるような成果を表している。本事業の目標にうまく合致した形で活躍しており素晴らしい。多数の共同研究が自然な形で実を結びつつあり製薬企業関係者とも交流が深まってきたという点も理想的と言える。

惜しむらくは論文発表の件数が少なく、支援などの成果がどこまで論文発表まで至ったのか報告書には書かれていないことである。未発表の研究成果も今年度中に論文化されることに期待する。

3. 課題の実施体制について

生産領域や解析領域など他の領域と密に連携し MD-SAX 法の支援研究を行うなど、実験グループとの共同研究も進んでいる。特に、創薬ターゲットとして重要な核内受容体であるビタミン D 受容体の MD-SAX 研究においては、合成領域-解析領域-バイオインフォマティクス領域の三領域連携で成果を表しており、特筆に値する。

人材育成に関しては、大学学部、大学院の教育において、分子シミュレーションやバイオインフォマティクスの実習・演習・講義を行った。所属機関だけでなく、他大学においても集中講義を行い、現在の分子シミュレーションに努めるなど、十分な対応がなされたと評価する。

全体的に特に問題はないと思われるが、今後はポスト京やその後継など、使用する計算機が高度化するにつれ、その性能を十分に引き出すには別のバックグラウンドをもった研究者との連携も必要になってくるとと思われる。人材育成も含め、そのあたりの体制づくりにも期待する。

4. 中間評価への対応について

十分な対応がなされ、精力的な支援活動により支援数の増加が見られている。

おおむね中間評価のコメントで期待されていた方向に研究が進展しているが、人材育成の点で成果が不明な部分があり、若干改善の余地があると思われる。

5. 今後の展望について

タンパク質の MD シミュレーションは計算機の能力が向上するに従って、適用範囲が拡大してきた。最近では理論研究者のみでなく、構造生物学や分子生物学の実験研究者が自ら計算することが可能になり、共同研究も広がってきた。製薬企業においても、スパコン「京」の稼働を機に HPC を研究開発に取り入れようという機運が高まっている。今後、ポスト京や MD 専用計算機など、更なる計算機のスピードアップが期待されるところであり、そのような計算機のソフトウェア開発やアルゴリズム開発に資する人材育成が必要である。

拠点／領域	： 解析拠点／バイオインフォマティクス領域
課題名	： 分子モデリングに基づく高度創薬支援
代表機関名	： 産業技術総合研究所
機関名／課題管理者名	： 産業技術総合研究所／広川 貴次

1. 総評

全体として得られた成果は優れていると評価できる。

支援研究では、実験系研究機関との共同研究を通じた創薬標的タンパク質立体構造予測データの提供、実験系研究者に対するオン・ザ・ジョブ・トレーニングによる技術提供・技術者養成、分子モデリングのノウハウのツール化・データベース化・技術移転、研究分野の啓蒙活動・研究会や勉強会の実施を目標にした。高度化研究では、分子認識に大きな構造変化を伴う単体標的タンパク質を対象とした高度化研究、構造変化を考慮した高精度複合体予測を達成目標として研究を遂行してきた。

全体的におおむね順調に進捗しており、成果も論文として公表されている。企業との関係が広がった点も評価できる。高度化についての残課題を早めに解決し、プロジェクト終了後はここで得た人脈を生かして、更に支援等、研究をより発展させていくことが望まれる。

2. 研究開発進捗状況および成果について

分子モデリングにおける高度化と支援において幅広く取り組み、着実に成果を上げている。

当初の目標であった年間2件を上回る支援件数に取り組むことができ、成果の誌上発表も順調に進んでいる（2016年1報、2015年3報、2014年5報）。支援内容についても、タンパク質-タンパク質阻害天然物の作用機序解析、タンパク質-タンパク質複合体予測、疾患関連遺伝子変異と構造・機能解析、核酸-低分子相互作用解析、ペプチドの低分子化設計等幅広く、本課題の強みとしている「様々な要素技術を活用した戦略」が大いに支援に活用できたと判断している。

高度化研究においても各研究課題が着実に進行し、誌上発表（3報）やツールの公開（2件）など、具体的な成果が得られている。

予想外に顕著な成果を上げたという意味ではなく、様々な研究者との共同研究をうまく推進することで関係者全員にとって望ましい状況をつくりだしているように思われ、本事業全体を見渡しても、典型的な成功例として評価できる。課題管理者の才能に負うところが大きいと考える。

3. 課題の実施体制について

課題内の情報共有・連携としては代表機関内、及び外部研究機関との定期的な打ち合せ

を実施している。研究課題内容に応じて分子動力学計算担当、モデリング担当、インシリコスクリーニング担当の効果的な連携体制を構築し情報を共有している。

他の課題との情報共有・連携については、特に制御拠点（北海道大学など）や解析拠点（京都大学、長浜バイオ大学など）との連携が密に行われている。人材育成、アウトリーチ活動については、企業研究者に対するオン・ザ・ジョブ・トレーニングなど、十分評価できる。支援の成果について、共同研究契約に結びついたものが少ないように感じられたのが唯一残念な点である。

4. 中間評価への対応について

中間評価で指摘がなかったことで特別に対応する必要はなかった。事業の拡大を提案され、分子動力学計算のための GPGPU 機を導入し、分子動力学計算を用いた支援研究が促進された。

5. 今後の展望について

本事業での支援をきっかけに外部予算を獲得した案件があり、また「ポスト『京』で重点的に取り組むべき社会的・科学的課題に関するアプリケーション開発・研究開発」重点課題（文部科学省）の研究とも既に連携しており、本事業での研究開発成果は、既に様々なプロジェクトを通じて展開されている。現在の支援研究や高度化研究の成果が、更に新しい研究プロジェクトに発展できるよう今後も積極的な活動に取り組むことに期待する。

拠点／領域	： 解析拠点／バイオインフォマティクス領域
課題名	： 超分子モデリングパイプラインの構築
代表機関名	： 長浜バイオ大学／
機関名／課題管理者名	： 長浜バイオ大学／白井 剛

1. 総評

全体として得られた成果は優れていると評価できる。

超分子複合体構造を組み上げるために必要となる、既存のバイオインフォマティクス技術を高度化し、さらにはそれらを統合して超分子モデリングパイプラインを構築しながら、平行してそれらの技術を活用し、超分子複合体の研究を行う実験系研究者の支援を行うことを目的として研究を遂行してきた。

その結果、支援活動、高度化研究、そしてそれに伴う論文成果発表など、十分な成果が達成された。特に支援活動については単に要望があった構造をモデリングして終わりというのではなく、双方の合意により共同研究を継続してより深い成果を上げていこうとする研究姿勢を見れば、本事業終了後にも豊かな成果が期待できる。バイオインフォマティクスがこの種の事業にて果たすべき役割の一つのモデルケースになり得ると思われる。

2. 研究開発進捗状況および成果について

支援活動では、超分子モデリングパイプラインの構築において、ADP リボースポリメラーゼ 1 (PARP1) -DNA-ヌクレオソーム複合体やヒト dicer タンパク質-RNA 複合体の構造モデリングに応用した。これらは支援先の研究者との協力のもとに電子顕微鏡単粒子解析などの実験的検証の段階にある。

高度化研究では、知識ベースの超分子モデリングのためのテンプレート（鋳型となる既知複合体構造）を探索するシステムやサブユニットの類似性や結合する低分子などの情報により機能アノテーションする方法などを開発し SIRD システムを高度化して支援研究に活用することができた。

中間評価時点から引き続き精力的かつ積極的な活動が行われ、支援活動、高度化ともに十分な成果が達成されている。成果も論文として多数発表されている。また、いくつかの賞をもらうなど、外部からの客観的評価も積み重ねているのが素晴らしい。支援、高度化を通じて超分子モデリングパイプラインという独自の分野での研究であり、他のグループと比べてもユニークさが感じられるところは特筆に値する。

3. 課題の実施体制について

「創薬基盤プラットフォームセミナー」や支援打診があった研究者を招いての公開セミナーを開催するなど、課題内の情報共有・連携体制は構築できている。

また他の課題との情報共有並びに連携も密に行われ、課題は十分な体制で行われた。

人材育成に関して、本事業で採用した2名は特任講師として課題管理者の指導のもとで支援・高度化研究を実施し、それらと平行して本課題の目的（分子モデリング）に即した教育活動にも携わってきたこと、課題参加者2名が准教授に昇任するなど、十分に達成されている。あまり大きな研究グループではないと思われるが、他の課題と比較しても量的にもトップクラスの支援・高度化の活動が行われ、その他の業務も過不足無く遂行されており評価に値する。

4. 中間評価への対応について

中間評価で指摘がなかったので特別に対応する必要はなかった。

5. 今後の展望について

超分子モデリングパイプラインの構築による支援として実施しているポリ ADP リボースポリメラーゼ1 (PARP1) -nicked DNA などのモデリングは、既に実験的検証の段階にあり、それなりの時間を要すると予想されるが、今後も支援研究者と連携して継続して完成してほしい。獲得ターゲットのモデリングによる支援、あるいは現在取り組んでいる高度化研究に関しても同様で、本事業終了後も継続することに期待する。

拠点／領域	： 解析拠点／バイオインフォマティクス領域
課題名	： タンパク質の立体構造及び相互作用推定のための構造インフォマティクス技術の開発
代表機関名	： 産業技術総合研究所
機関名／課題管理者名	： 産業技術総合研究所／富井 健太郎

1. 総評

全体として得られた成果は妥当であると評価できる。

課題管理者がこれまでに開発してきた FORTE などタンパク質の配列及び立体構造解析ツール等の種々のバイオインフォマティクス技術を利用し、マルチドメインタンパク質等を含むタンパク質立体構造及び生体分子や化合物との相互作用等を推定することで、外部研究者等の研究支援や共同研究等を行ってきた。

全体的には課題を地道にこなすスタンスで支援活動と高度化が行われており、他の個別課題と比べると物足りなさを感じる部分があり当事業で目指すべき本流の研究ではないかもしれないところもあるが、中間評価以降、評価を踏まえた改善が見られたことは評価できる。支援数は物足りない部分もあるが、支援に基づく論文も発表され発表論文のインパクトもある。また特許出願等も評価できる。プロジェクト終了後も、研究をより深めてほしい。

2. 研究開発進捗状況および成果について

開発技術を含むバイオインフォマティクス技術を利用して、これまでに選定された 11 件の課題に対する支援はおおむね順調に完了あるいは推移している。ただし、高難度のため継続している一部課題や現在審査中の課題などが残っている。

高度化研究では、当初計画に沿った研究開発（高感度置換行列 MIQS、分解酵素の認識部位予測法 ScreenCap3、ミトコンドリア移行シグナル（MTS）予測法 MitoFates、プロファイル比較法 FORTE の高度化、天然変性領域予測法の高度化等）を実施し、それらの公開及び支援への提供を行い、当初計画をおおむね達成できた。

このように、当初目標からみると若干の積み残しが認められる。また、本事業に求められているミッションとは異なる基礎研究寄りの傾向も見られるが、中間評価時と比べると支援・高度化のいずれにおいても成果を出しつつあり、特に支援の成果について論文発表されたことは評価できる。一方、高度化においては、結晶改善に関する新規手法開発についての発表が積み残されており、一日も早い完遂に期待する。

3. 課題の実施体制について

課題の進捗状況や問題点等を関係者全員が把握/共有及び評価するために、毎月討議時間を設け、毎回少なくとも一名が研究発表者となり、関係者相互の情報共有と議論の機会

とし、定期的に事業遂行の改善を図るなど、課題内の情報共有体制は構築できている。他の課題との情報共有・連携並びに共同研究は密に行われている。

人材育成に関しても定期的にセミナーや月報会を開催するなど適切に取り組まれている。その結果として当初のメンバーが順調にキャリアを積んで異動していくなど、成果が表れている。

4. 中間評価への対応について

「もともとの研究計画が基礎よりで本事業に求められているミッションとは、やや異質な研究になっているように見える。また、支援と高度化の成果も十分とは言えない」との指摘に対して、中間評価以降、真摯に取り組んできており、支援件数は9件から13件に増加、うち国際的学術雑誌に掲載された論文は7報になった。また、種々のシグナルペプチドを考慮することで従来にないMROs (mitochondrion-related organelles) 用の β 型外膜タンパク質推定プログラムを開発し、それを寄生虫（赤痢アメーバ）ゲノムにコードされているタンパク質に適用することで、新規 β 型外膜タンパク質を発見した。

このように、中間評価で受けた指摘に対して、高度化と支援の両面において、誠実に改善を図った姿勢、努力は評価できる。

5. 今後の展望について

課題管理者が有している解析手法や他の解析手法を組み合わせることで、一歩進んだ解析が可能になる。特に創薬支援を目指したデータベースを使った共同研究として展開していくなど、本事業で培ってきた技術を創薬等に応用展開されることを期待する。

拠点／領域	: 解析拠点／バイオインフォマティクス領域
課題名	: タンパク質ーリガンド間の構造インフォマティクスに基づく ドッキング技術高度化とインシリコスクリーニング支援研究
代表機関名	: 理化学研究所
機関名／課題管理者名	: 理化学研究所／本間 光貴

1. 総評

全体として得られた成果は妥当であると評価できる。

支援活動については、創薬ターゲット等に対するシーズを探索している研究者に対し、解析拠点による構造解析情報と制御拠点によるスクリーニング結果に関する情報を活用し、PALLAS システム及び MUSES システムによる高精度なドッキングによるインシリコスクリーニング、LAILAPS システムを用いた多面的類似機械学習予測によるインシリコスクリーニングを行ってきた。

高度化研究について、PALLAS に関しては、より迅速にドッキング条件の検討を行えるように並列計算の仕組みを改善すること、MUSES に関しては、従来の相互作用パターンをインフォマティクスの解析する手法に加えて、個々の相互作用の周囲の環境を考慮して、重み付けできるように高度化すること、LAILAPS に関しては、操作法を簡略化し、利用者自身が操作できるように改善することを目標にして研究を遂行してきた。

結果として、ドッキングシミュレーションの支援では有望な阻害剤も見出しており、高度化研究も含めておおむね順調に進行していると評価できる。

しかしながら、代表的な論文として挙げられているのがいずれも支援にかかわる 2013 年の論文であり、中間評価以降の直近の進展や高度化の成果、進展に顕著なものが見られない。中間評価までに成し遂げた支援活動や高度化を完成させたと見ることもできるが、その成果が論文として発表されていないところが不十分である。

また、成果の内容を見ると、ホモロジーモデリングやバイオインフォマティクス支援が多いようで、今後、本課題の看板であるインシリコスクリーニングを通しての貢献の成果が論文発表などで表れてくることに期待する。

2. 研究開発進捗状況および成果について

支援を行っているターゲットうち 8 種類で阻害剤・活性化剤の発見に成功した。3 件で論文出版を行った。また、発見した化合物の活性・体内動態・安全性の向上を目指した設計支援も行っており、設計が貢献する形で 3 件について特許出願にまで到達した。

高度化研究では、計画していた世界最大規模のインシリコスクリーニング用化合物データベースの整備、PALLAS の高度化、量子化学 (FMO) 計算プロトコルの開発を実施した。FMO 計算プロトコルは予備的な検証で良好な結果を示した。

このように、他の多くのバイオインフォマティクス系研究者とは一線を画して、ドッキ

ングシミュレーション、インシリコスクリーニングに特化して、アカデミア創薬を後押ししようという視点がユニークである。特に支援に関しては世界的な注目を受けるような成果発表・特許出願につなげており順調に進捗した。一方、高度化については、論文発表としての成果や公開したデータベースがよく利用されたというような情報が示されていない。

また、中間評価時点においては支援活動や高度化の研究活動が地道に行われ、評価が高かったが、その後の進捗に関しては顕著な成果が見られていないのが残念である。中間評価時点の支援課題なども未だ完了していないものもあり、この2年間については明確な成果があったかどうか不明である。

3. 課題の実施体制について

課題内では、PALAS、MUSES、LAILAPSの各システム、FMO計算プロトコールの利用方法、及び約1億1000万化合物のデータベースなどの情報共有・連携がスムーズに行われている。

他の課題との情報共有・連携は適切に、また密に行われている。

人材育成については、ALLAS、MUSES、LAILAPSの各システム、FMO計算プロトコールについて、開発者以外の研究者も使用できるように教育を継続的に行っていることは理解するが、そこから得られた成果が不明である。

4. 中間評価への対応について

中間評価時に特に指摘事項がなかったので評価に該当はしないが、中間評価以降の成果の積み上げがいまひとつ見えにくい印象がある。

5. 今後の展望について

支援テーマに関しては、既に阻害剤を見出しているAdipoR、HCK、ALK2、DOCK2/DOCK180などについては最適化設計を行い、生物学研究用のツール又は医薬品の開発を目指して支援を継続することに期待する。これらのターゲットに関しては、適切に特許出願・論文発表をしながら新規医薬品研究開発につなげてほしい。

FMO-PB/SA法、MUSES、LAILAPSなどに関しては、今後も更なる高度化を進めて、より良いソフトウェアに仕上げていくことに期待する。

拠点／領域	： 解析拠点／バイオインフォマティクス領域
課題名	： 構造バイオインフォマティクス・リテラシーの浸化と深化
代表機関名	： 名古屋大学
機関名／課題管理者名	： 名古屋大学／太田 元規

1. 総評

全体として得られた成果は優れていると評価できる。

支援活動では、構造バイオインフォマティクスの技法（配列、立体構造、複合体の予測・解析技法;多くの独自技法を含む）を実験家のニーズに応じて提供し、共同研究を通してそれらを使いこなすための知識（リテラシー）の普及活動を行ってきた。

高度化研究では、これまで独自に開発した生命情報データベースと生命情報解析ツールなどを有機的に連動させることで、タンパク質複合体、相互作用と構造変化、及び天然変性領域に関する構造アノテーション、分類を充実させ、結果を動的複合体構造のデータとして提供することで研究を遂行してきた。

全体として支援・高度化ともに順調に進捗している。特に中間評価における指摘を受けて、支援と高度化の研究の両方において改善が見られ、論文も多数公表されるなど成果が得られている。支援件数は増えているが、やや支援の広がりには欠ける部分が認められる。

高度化の研究はユニークで、今のところは実験研究者よりも同僚のインシリコ研究者によってその成果が利活用されているようである。開発した新規バーチャルスクリーニング法が今後広く利用されていく可能性に期待したい。

2. 研究開発進捗状況および成果について

高度化、支援ともにおおむね順調に進捗し、支援課題数とその実績も増え、高度化に関しても顕著な成果が見られた。成果も論文として多数報告されており、個々の発表もインパクトのあるものとなっている。

派手さはないが質の高い研究成果を重ねてきていると思われ、支援についても件数は少ないものの、丁寧かつ高度な共同研究になっていると思われる。他の拠点においては、支援を通じての論文発表が多くなされているのに比べると、独自の研究での成果発表が多い。基礎研究寄りではあるが当初の計画にはなかったバーチャルスクリーニングのアルゴリズムを開発するなど、創薬への意識も持って研究活動しているようである。ただし、全体として、目標として掲げている「リテラシーの浸化」などへの対応が不十分な印象を受ける。

3. 課題の実施体制について

中間評価時に課題とされた分担者との情報共有、連携については、例えば IDEAL データベース更新などで成果がでており改善されていると判断できる。

他の課題との情報共有・連携については、解析拠点内外の多岐にわたって行われており、十分な体制になっている。

人材育成については、セミナーや講演会にて発表・討論を行っており、また博士研究員1名は産総研特別研究員に転任するなど、順調に行われていると判断する。

4. 中間評価への対応について

中間評価では、1「創薬という観点でユニークな貢献ができるのか」、2「支援件数が少ない」、3「プラットフォームでの立ち位置が不十分」、4「広い範囲の研究者と交流」し「講義以外のリテラシーの深化」が必要、5「分担機関との連携が不十分」との比較的厳しい指摘を受けていた。

これらの5点の指摘に対し、いずれも真摯に対応している。特に1に関しては、MICANの構造比較を基盤とした新しいリガントスクリーニング法、VS-APPLEを開発した。VS-APPLEは既存手法とは原理が異なるため、新規リガンドの同定も可能な手法であり、創薬という観点からユニークな成果である。

また、分担者の方からも順次論文化されてきており、その連携も見える形で成果が出てきている。

5. 今後の展望について

支援課題の成果は創薬や基礎生物学の観点から波及効果のあるものばかりであり、アロステリック制御機構の解明、統合失調症関連創薬の開発、凝集タンパク質の効率的大量生産、バイオエネルギー開発などに発展させていくことに期待する。

高度化研究については、これまでに開発してきた IDEAL、MICAN、VS-APPLE などのより一層の高度化を進めていってほしい。

拠点／領域	： 解析拠点／バイオインフォマティクス領域
課題名	： 構造バイオインフォマティクス・リテラシーの浸化と深化 （ゲノムスケール構造・変性領域アノテーションを用いた支援と高度化）
代表機関名	： 名古屋大学
機関名／課題管理者名	： 前橋工科大学／福地 佐斗志

1. 総評

全体として得られた成果は妥当であると評価できる。

支援活動については、プロテオーム・配列・天然変性領域の比較・予測・解析を担当するとともに、代表機関と密接に連携し適切な支援技術を提供することを目標にして研究を遂行してきた。

高度化研究については、課題管理者が有しているタンパク質の天然変性領域を含めたドメイン構造アノテーションデータベース GTOP には 1000 種を超える生物種の構造アノテーション情報が蓄えられていることから、このデータベースに代表機関が持つタンパク質複合体の解析技術・構造比較法を取り入れることで、より高次の生命現象を俯瞰できるプラットフォームを構築することを目標にしてきた。

結果として、支援・高度化ともにおおむね順調に進捗してきたと判断できる。中間評価時の指摘事項への対応も適切でよく改善されている。しかしながら、本事業のミッションの一つであるアカデミア創薬に関する部分については、地道に努力を重ねてきたことは認めるが、存在感が薄く、十分な成果が表れたとは言えない。支援・高度化ともに更なる進展を期待する。

2. 研究開発進捗状況および成果について

支援では、本課題が特徴とするプロテオームレベルでの機能・構造予測・アノテーション及び天然変性領域の解析に関し、実験研究者に生命情報学的技術を提供できた。プロテオームレベルでの機能・構造予測・アノテーションに関して 3 件、天然変性領域解析 2 件の 5 件の支援を行ってきた。

高度化では、天然変性タンパク質データベース IDEAL のアノテーション情報を基に、天然変性領域の予測モデルの更新・機能部位の予測を行った。

結果として、まだ十分とは言えないものの、実験研究者に対する支援で貢献が見られ、支援課題数とその実績も増えてきている。高度化に関しても天然変性領域の予測モデルの改善に進展が見られ、研究成果が出てきたと評価できる。

分担研究であり、配分額や研究室の規模からもあまり過大な要求はできないが、5 年の研究期間に 5 件の支援というのはやはり少なく、支援件数に不満が残る。支援内容を見ても代表機関との明確な棲み分けが不明確であり、少なくとも一部は作業量もそれほど多い

ようには見えず、より積極的に支援を募集しても良かったのではないかとと思われる。一方で、高度化についての努力は認められる。論文はまだ採択されていないようであるが、近い将来に発表されることに期待する。

3. 課題の実施体制について

課題内及び他の課題との情報共有、連携は密に行われている。

中間評価時に、高度化などの成果が得られるのが遅れたのは実施体制が整わなかったからと記載されており、確かに良い人材を見つけるには困難が伴うことはあると思うが、研究成果を出していく責任は課題管理者が負わなければならない。

人材育成については、東北大学が運用する東北メガバンクの助教として本事業研究員が異動した。本事業で雇用された研究補助員、及び外注先のプログラマーはバイオインフォマティクスの未経験者であったが教育することで実務者に育てることができた。

4. 中間評価への対応について

中間評価では出版された論文が無かったため「成果が見え難い」と指摘された。その後、支援においては論文が2報受理された。他の支援課題でも2報執筆中である。高度化として実施した天然変性領域の翻訳度に関する研究・天然変性タンパク質の局在に関する研究の2論文は投稿中であるなど、対応が良くなされたと判断できる。

5. 今後の展望について

支援案件「キナーゼが認識するリン酸化サイト配列の特徴抽出」に関しては、期間内にモチーフ探索の方法を確立することに期待する。実際のリン酸化データへの適用は本事業終了後となる可能性が高いが、終了後にも技術提供を続けてほしい。リン酸化サイト解析は、天然変性領域の機能を解析する上で鍵となる一つの要素であるため、この継続は天然変性タンパク質の包括的な機能予測を継続する上でも重要である。

拠点／領域	: 解析拠点／バイオインフォマティクス領域
課題名	: 実験データを取り入れたフレキシブル・ドッキングによるタンパク質複合体解析パイプラインの構築、支援と高度化
代表機関名	: 大阪大学
機関名／課題管理者名	: 大阪大学／Daron Standley

1. 総評

全体として得られた成果は優れていると評価できる。

支援対象となる実験研究者によって取得された実験データから得られる果実を計算科学的手法によって最大化し、その研究を更に押し進めて、我が国の創薬等ライフサイエンス研究に貢献することを目標として研究を遂行した。具体的には、支援活動として、核磁気共鳴（NMR）化学シフト等の実験データと、計算科学的手法を組み合わせたユーザーフレンドリーなツールを開発し、更にそれを非計算科学者に使用しやすい形で提供することや、高度化研究として実験データを取り入れたタンパク質複合体フレキシブルドッキングパイプラインを構築し、支援からのフィードバックを反映させながら、優れた予測精度の実現と使い勝手の向上を図った。

その結果として、全体的に基礎研究にやや偏っている傾向があるとはいえ非常に立派な支援活動と高度化が行われたと判断する。本事業全体の中でも顕著な成果が得られたと言えると同時に、本事業のモデルケースとして位置づけられる。高度化、支援ともに独自の貢献があり、それぞれ多数のインパクトのある論文として公表されている。今後、更に進展することが期待できる。

2. 研究開発進捗状況および成果について

支援活動として16の研究室の支援を行い、全体として非常に成功だったと言える。

高度化研究ではドッキング、及び3次元構造モデリングパイプラインについて当初目標を越える成果を生みだしている。

中間評価以降もそのまま高いレベルの支援活動と高度化が継続され、支援に関しても高度化に関してもこれ以上望めないほどに華々しい成果がでてきている。

もちろん、支援の成果がトップジャーナルに掲載されたのは、必ずしも支援内容が世界トップ級であったということと同義ではなく、高度化についても例えばMAFFTなどは、最初の計画にはなかったものかもしれないが、それらの状況を差し引いても立派な業績を上げていることは間違いない。質だけでなく量的にも立派な貢献をしていると言える。

3. 課題の実施体制について

課題内の情報共有・連携については、課題管理者を中心としてほぼ毎日情報共有と議論が行われており、また、複数人間が一つの課題に取り組むことで、バックグラウンドの

異なる研究者それぞれの得意分野を生かした高度化、支援体制が構築された。情報共有体制・連携体制は十分であったと言える。

他の課題との情報共有・連携に関しても非常に密に行われ活発であったと評価できる。

人材も輩出しているようであるが、人材育成について、取組は評価できるが成果についての記載が不足している。

4. 中間評価への対応について

中間評価時に非常に高い評価が与えられたが、そのままレベルが落ちることなく、精力的に支援活動と高度化が継続されたと評価できる。

5. 今後の展望について

本課題で開発してきた成果は期間終了後も、更なる共同研究等を通じて創薬等研究への貢献が大いに期待される。今後、構造バイオインフォマティクスを橋渡し研究等新たなステージで応用することが強く望まれる。

拠点／領域	： 解析拠点／機能ゲノミクス領域
課題名	： 創薬等支援のための大規模シーケンスによるゲノミクス解析 支援と高度化
代表機関名	： 理化学研究所
機関名／課題管理者名	： 理化学研究所／渡辺 恭良

1. 総評

全体として、得られた成果は妥当と評価できる。

大規模シーケンスに関しては、費用を最大限に利用して、広範囲に実施してきた。機能ゲノミクス領域は、支援した解析成果が実質的な創薬支援にまだ結び付いていない点はやや危惧されるが、実施時期が PDIS 事業の途中、すなわち、平成 26 年度からであったため、やむを得ない状況であると言える。

一方、「当初計画における達成目標」の欄で、「昨年度は、領域 B 経由の利用が、支援全体の約 80%を占めていた」と記載されているのは、本課題で何をどこまで目指し、現状を分析した上で、最終年度のうちにどこまでを達成するつもりなのかという意識が不足していることのあらわれのように思われる。

また、微量 RNA-seq の開発、自動微量非増幅 CAGE ライブラリー調整システムなど、高度化研究においては達成度が低く、順調に進捗しているとは言えず、一層の努力・充実が必要である。今後の見通しに述べられている様に、問題解決を図り、高度化の推進を進めてほしい。

2. 研究開発進捗状況および成果について

支援については、多くの依頼に対して、十分な支援を実施したが、配分された費用では、支援できなかった課題もあるかもしれない。

一方、高度化研究については、一定の進捗は認められるものの、研究の遅れが無視できないほど目立っている。微量 RNA-seq の開発に関する高度化は、技術レベルが十分にアップしておらず、自動微量非増幅 CAGE の導入や超微量 RNA-seq の開発・導入が遅延するなど、十分な成果を上げられていない。高度化において、更なる改善を期待する。この領域にはややなじまないのかもしれないかもしれないが、本来は高度化についても、積極的に論文発表までもっていくべきと考えられる。

3. 課題の実施体制について

課題内の情報共有・連携については、領域 A 分担機関がデータ解析を担当する課題では、依頼者と分担機関の個別相談に同席するとともに、データ解析並びに研究の進め方等について意見交換を行い支援に協力するなど、十分に対応できている。

他の課題との情報共有・連携は、特に領域 B の実施者あるいは解析領域などと密接かつ

適切に行われていると言える。

人材育成については、外部セミナーなどで対応したが、それらの取組がどのような成果につながったか、検証が若干不十分に感じられる。

4. 中間評価への対応について

中間評価以降に開始された課題であるため、該当しない。

5. 今後の展望について

支援については、できる限り平成 28 年度内に終了できるように努めてほしい。一方、高度化研究について、自動微量非増幅 CAGE ライブラリー調製システム構築、新完全長 cDNA-seq 開発、また超微量 RNA-seq 法導入などは、本事業内だけに留まらず、事業終了後も継続して技術の高度化に取り組むことにより、この領域の研究開発の進歩に貢献することを大いに期待するところである。

拠点／領域	： 解析拠点／機能ゲノミクス領域
課題名	： 創薬等支援のための大規模シーケンスによるゲノミクス解析 支援と高度化
代表機関名	： 理化学研究所
機関名／課題管理者名	： 情報・システム研究機構／池尾 一穂

1. 総評

全体として得られた成果は妥当であると評価できる。

創薬プロセス又は医療等のライフサイエンス研究に活用可能な研究基盤の整備の一環として、次世代シーケンサーを用いた大規模シーケンスによるデータ解析のためのゲノミクス技術基盤を整備し、幅広いライフサイエンス研究者に対して、次世代シーケンサーを用いたゲノミクス解析を提供し総合的に支援することを目標に掲げ遂行してきた。その結果、支援については、開始後、3年（実質2年）であることを勘案すると、数多くの支援を実施しており、支援に多大な苦勞をしていることがうかがわれ、PDIS 事業に十分な貢献があったと判断できる。

一方、高度化については、「統合的エピゲノムデータベースの開発」のほか、「統合解析システムの構築」も計画通りに進行しているように思われるが、論文発表を行うようなレベルに最終年度までに到達するとは思えず、具体的な成果については今後に期待するところである。

2. 研究開発進捗状況および成果について

支援活動について、平成 26 年度の解析公募支援に関しては 39 件を行い、当初予定していた解析は終了した。平成 27 年度分の解析に関しては、現在シーケンシングが終了しつつあり、7 件が解析進行中で、第一回目の報告を終了若しくは打合せ予定を調整中である。

このように支援としてのシーケンシングについては、短期間にも拘らずおおむね順調に実施されている。サンプル提出が遅れたことによる支援の遅れは、必ずしも実施機関の問題ではないという事情は理解するが、サンプルの提出期限までに提出されたものについては、データ解析も含めてどこまで終了したかをきちんと示すべきと考える。

一方、高度化については、「統合的エピゲノムデータベースの開発」などにおいて優れた進捗が見て取れるが、開発された解析パイプラインやゲノムビューワーの詳細が不明であり、世の中に NGS のデータ解析ツールは山ほどあるが、どのような独自性や優位性があるのか不明確である。統合解析の部分は、今回のプロジェクトの中で何を行なったのか正確に記載する必要がある。エピゲノムデータベースについても、結局のところビューワーなどしかできていないように見える。内外に大きなインパクトを与えるようなトピックス、成果が見えないので、今後期待したい。

3. 課題の実施体制について

担当する課題については、依頼者と代表機関と共同して個別相談に応じるとともに、データ解析並びに研究の進め方等について意見交換を行い支援に協力した。また、代表機関・分担機関で行っている支援における進捗状況、成果等について、定期的な打合せを開催して議論するとともに、領域内外で生じた課題や国内外での動向等について情報の共有を図るなど、課題内の情報共有・連携体制は構築されている。

人材育成については、SNPs 及び NGS データ解析講習会を実施し、その他、実習講義を行うなどの取組は評価できるが、それによる成果が不明である。

4. 中間評価への対応について

中間評価以降に開始された課題であるため、該当しない。

5. 今後の展望について

支援活動について、平成 28 年度内に完了できるように努めてほしいが、完了できなかった支援については本事業終了後も共同研究に移行して継続することが望ましい。

高度化研究については、これまでに培ってきた技術の更なる高度化に期待するとともに、全体の統合や他のシステムとの連携を進めてほしい。

拠点／領域	: 解析拠点／機能ゲノミクス領域
課題名	: メチローム解析の高度化と支援
代表機関名	: 九州大学
機関名／課題管理者名	: 九州大学／伊藤 隆司

1. 総評

支援活動では、世界最高感度を誇る独自技術 PBAT (Post-Bisulfite Adaptor Tagging) を提供して、特に微量試料からの一塩基解像度メチローム解析を行い、高度化研究では、PBAT に関して、(1) 更なる高感度化 (2) 費用対効果に優れた Targeted-Genome Bisulfite Sequencing (TGBS) の高感度化への応用 (3) 一塩基解像度ヒドロキシメチローム解析への応用 (4) GC 含量によるカバレッジバイアスの解消の 4 点の高度化を達成することを目標として課題を遂行してきた。

その結果、支援活動と高度化ともに順調に実施され、一部の成果が論文化されてきており、全体として得られた成果は優れていると評価できる。

独自技術を世界標準のレベルにまで引き上げており、メチローム解析の重要性は今後ますます高まっていくと思われることから、本事業終了後も PBAT の更なる高度化とともに幅広い支援活動を展開し、更に研究を発展させていくことを期待したい。

2. 研究開発進捗状況および成果について

支援活動では、世界最高感度を誇る独自技術 PBAT を提供して、Whole-Genome Bisulfite Sequencing (WGBS) と TGBS のライブラリー作成支援及び情報解析支援を行った。受領した DNA の品質が悪かった TGBS のケースでは困難を経験したが、結果的にはライブラリー作成に着手できたものについては全件で支援に成功した。

4 つの高度化目標のうち、(1) 更なる高感度化と (2) 費用対効果に優れた TGBS の高感度化への応用については達成済みであり、後者については論文も発表して、支援にも導入した。一方、(3) 一塩基解像度ヒドロキシメチローム解析への応用と (4) GC 含量によるカバレッジバイアスの解消については、最終年度に達成できる見込みである。

このように本課題は、独自技術 PBAT に関して、高度化と支援を行うユニークな課題であり、結果として大変順調に進捗している。一部未達の部分はあるものの、先行して達成した部分もあり、支援件数も多く、論文発表も行うことができている。

総じて、メチローム解析技術に関して、独自の高度な解析技術を持っており、支援業務も適切にこなされていて、非の打ち所がない素晴らしい成果である。高度化についても、メチローム解析の未来を見据え、きちんとした戦略の上に立って独自技術を磨き、世界をリードする存在になっている。

3. 課題の実施体制について

支援に関しては、(1) 事前相談、倫理審査、(2) サンプル DNA 受領と QC、ライブラリー作成と MiSeq による QC、ライブラリー送付、(3) 配列データ受領、一次解析、依頼者への HD 送付、二次解析、の 3 段階に担当者を置き、関連メールの CC で各課題の進行状況を共有した。

高度化に関しては、定期的にミーティングを持ち、情報共有を行った。

このように、情報共有並びに連携は適切に行われている。人材育成には、更に積極的な取組が期待される場所である。

4. 中間評価への対応について

中間評価以降に開始された課題であるため、該当しない。

5. 今後の展望について

今後のメチローム解析の方向性は、一細胞解析に代表される超高感度解析と、エピゲノムコホートに代表される集団解析に向かうことが考えられる。本事業で培ってきた PBAT 法は、この今後のメチローム解析の 2 つの方向性に合致した技術基盤になることが期待される。

拠点／領域	： 解析拠点／機能ゲノミクス領域
課題名	： 改良型 ChIP-seq 解析によるタンパクプロファイリング技術の高度化
代表機関名	： 東京大学
機関名／課題管理者名	： 東京大学／白髭 克彦

1. 総評

全体として得られた成果は優れていると評価できる。

ChIP-seq（染色体免疫沈降）法による解析支援を行うことを目標に課題を遂行した。本課題では、解析支援対象をヒストン修飾に限らず、要請の高い転写因子、RNA ポリメラーゼも含めている。また、それぞれの因子に対する抗体の改良、染色体免疫沈降技術の改良、情報学的解析技術の改良等を行うことで、タンパク質プロファイリング技術の高度化を行う。構築された新規手法、リソースにより支援を実施するとともに、機能ゲノミクス領域 A 採択機関への技術移転を行うこととした。

その結果として、高度化、支援ともに極めて順調に進捗しており、海外との共同も含め、多数の共同論文が公表され、成果も上がっている。更なる高度化と支援の充実に期待したい。

2. 研究開発進捗状況および成果について

改良型 ChIP-seq 解析技術に関して、高度な解析技術を持っており、支援など十分に実施され、順調に進捗しており、論文も多数公表されている。

ヒストン修飾抗体を用いた ChIP-seq を中心に 11 グループから計 191 サンプルを受託し、一部のサンプルについては固定した細胞より染色体免疫沈降産物を調整する段階から、その他のものについては ChIP された DNA をライブラリー化する段階から代表者の研究室で受託した。191 サンプル全てについてライブラリー作成、うち 156 サンプルについてシーケンス、更に DROMPA（情報解析パイプライン）によるデータ解析を行った。

高度化研究に関しては、「微量化」による高度化（抗体と DNA 増幅法の検討）、分担機関により準備される微量化検討サンプルのシーケンス解析、ChIP-seq の生物種別ノイズの検証と除去による高度化を実施し、その全てにおいて一定の成果を表した。

3. 課題の実施体制について

課題内の情報共有・連携について、代表機関と分担機関は、基本的に全ての課題（支援、高度化）において、密に連携して研究を進めていると言える。

他の課題との情報共有・連携については、シーケンス拠点とは頻繁にメールでやりとりするだけでなく、実際の訪問を通じて、常に技術面での連携を図ってきた。また海外の研究者との共著論文も多く、事業外研究者との共同研究は 10 件以上となっている。これ

らの大部分の成果が論文化されていることも注目に値する。

人材育成については、取組に関しては評価するが、その成果が不明である。

4. 中間評価への対応について

中間評価以降に開始された課題であるため、該当しない。

5. 今後の展望について

本事業で培ってきた改良型 ChIP-seq 法の更なる細胞少数化と、転写のシス配列の意義付けを系統的に行うべく、染色体高次構造の解析を手掛けることで、転写制御配列の全カタログ化を目指すことに期待する。これらの成果は間違いなく、次世代のテイラーメイド医療等に幅広く資するものである。

拠点／領域	: 解析拠点／機能ゲノミクス領域
課題名	: 改良型 ChIP-seq 解析によるタンパクプロファイリング技術の高度化 (ChIP 技術の高度化)
代表機関名	: 東京大学
機関名／課題管理者名	: 東京工業大学／木村 宏

1. 総評

全体として得られた成果は妥当であると評価できる。

機能ゲノミクス解析に必要な抗体と ChIP 技術の供給を行ってきた。また機能ゲノミクス支援の高度化のため、モノクローナル抗体や実験条件のスクリーニングにより沈降率 10%以上の抗体を 20 のタンパクや修飾について取得する。また、ChIP の際の固定条件、細胞抽出液の調製法、免疫抗体反応等を検討し、上清の解析や情報解析技術の向上と合わせて 100 細胞を出発材料として用いることができる新規 ChIP-seq 法を開発することを目標として課題を遂行してきた。

独自の技術に基づき、支援活動と高度化ともに順調に実施されている。目標の達成に加え、新規の ChIP-seq 法に期待したい。最終年度は支援の件数を更に増やし、高度化研究については、世界的業績につなげていくことを大いに期待するものである。

2. 研究開発進捗状況および成果について

支援活動では、ChIP-seq 解析基盤技術提供を行い、結果としてヒストン、DNA Polymerase の抗体を合わせて 12 件提供した。その一部は論文発表されており、評価に値する。

高度化研究では、抗体スクリーニングと極少数細胞からの ChIP-seq 法開発を行ってきた。この極少数細胞からの ChIP-seq 解析技術に関しては独自の技術を持っており、代表機関と協力して支援と高度化が適切に実施されている。100 細胞を用いた微量 ChIP-seq 法の開発のために、細胞の調製法などを検討した。特に、従来の ChIP とは異なる方法で微量化できる可能性が示唆されたため、新規技術について検討した。この ChILT (Chromatin Integration Labeling Technology) 法では、1 細胞レベルまで少数化できる可能性を示す結果も出ており、今後 ChIP に替わる方法として期待できる。おそらく世界的にも競争が激しいことが予想されるので、研究開発を加速していくことが必要である。

総じて、分担機関としては、条件検討などの下支え的な作業を中心にされているようだが、支援・高度化ともまずは順調に進んでいるようである。

3. 課題の実施体制について

代表機関と分担機関は、基本的に全ての課題 (支援、高度化) において、密に連携して研究を進めている。

また、他の課題との連携も密接に行われている。

一方、人材育成については、博士研究員の学会参加はされているようだが、もう少し積極的な取組を増やすことに期待する。

4. 中間評価への対応について

中間評価以降に開始された課題であるため、該当しない。

5. 今後の展望について

極少数細胞からのエピゲノムプロファイリング法について、従来の ChIP-seq 法とは異なる ChILT 法で 1 細胞まで少数化が達成できることが示唆されており、今後の技術の発展とその応用に大いに期待される場所である。

拠点／領域	: 解析拠点／機能ゲノミクス領域
課題名	: 1 細胞遺伝子発現解析技術のシステム化
代表機関名	: 早稲田大学
機関名／課題管理者名	: 早稲田大学／神原 秀記

1. 総評

全体として得られた成果は妥当であると評価できる。

支援活動としては、課題管理者がこれまでに開発した「1 細胞遺伝子発現解析技術」を利用して、次世代 DNA シークエンサーで遺伝子発現網羅解析するための試料調整を合計 700~1000 細胞について行うことを目標とした。

高度化研究では、現在手作業で行っている次世代 DNA シークエンサーによる遺伝子発現網羅定量解析のための試料調製プロセスを自動化するとともに、多くの 1 細胞遺伝子発現を一括して行うための技術開発とその高度化を行うことを目標として研究遂行してきた。その結果として、支援活動と高度化ともにおおむね順調に実施されていると判断する。支援活動については、一部論文が遅れている。また、本研究の目に見える成果として特許の出願が行われているが、可能であれば高度化で取り組んだ研究成果を論文などの形で世界に問うてほしい。それにより、本研究のより客観的な評価が可能になると考える。高度化については、自動化へ向けた更なる取組、更なる推進への努力が必要と思われる。

2. 研究開発進捗状況および成果について

平成 26 年度は 11 件、平成 27 年度は 5 件の支援解析依頼を受け入れた。うち 12 件については領域 A でのシーケンスを含めた試料調製から解析までの一貫支援であり、他 4 件は cDNA ライブラリー作製に加えて個々の要望に応じた解析を含めた支援内容である。

高度化研究では、試料調製自動化システムの高度化について、オペレーター作業を伴う半自動式のプログラムを構築し、96 細胞試料を一括処理する仕様を導入して支援解析にも用いた。これにより PCR プロセスを除く工程を約 2 時間で完了できる仕様となった。

このように、独自に開発した 1 細胞遺伝子発現解析技術の高度化と支援についておおむね順調に進捗しており、若干の遅れはあるものの、おおむね当初の目標は達成できると思われる。

試料調製プロセスの自動化についてはまだ達成途上であり、更なる進展が求められる。2 年目の支援件数が少ないように思えるが、要望があるのであれば、最終年度はロボット化の効果を生かして、支援規模を更に大きく拡大していただきたい。

3. 課題の実施体制について

本課題で支援・高度化双方で作製した cDNA ライブラリーの多くは領域 A 理化学研究所にてシーケンスを行っている。理化学研究所担当者と定期的に進捗状況報告と実施予定

に関する相談を重ねており、十分な情報共有・連携ができています。

人材育成などについても配慮されており、取組は精力的に行われているようであるが、その成果についての記述が不足している。

被支援者との情報共有・連携は密接に行われているが、本事業の中での他のグループとの結びつき、連携が弱い印象を受ける。さらに、アウトリーチ活動などについて取り組めておらず、今後の改善が必要である。

4. 中間評価への対応について

中間評価以降に開始された課題であるため、該当しない。

5. 今後の展望について

高度化研究で開発している 1 細胞・微小组織片試料採取システム及び cDNA 試料調製ロボットシステムを基盤技術として、病理切片等の新たな試料対象を含めた更に広範な解析支援と各個技術の実用化、創薬等への応用展開が期待される。

拠点／領域	: 解析拠点／機能ゲノミクス領域
課題名	: 超微量 RNA シーケンス技術の支援と高度化
代表機関名	: 理化学研究所
機関名／課題管理者名	: 理化学研究所／二階堂 愛

1. 総評

全転写産物増幅法 (whole transcript amplification; WTA) である Quartz-WTA 法 (Quartz-Seq) を用いて、1 細胞相当の 10pg から 100 細胞相当の 1ng までの超微量 RNA のシーケンス前処理技術を支援し、更に超微量 RNA シーケンス技術の高度化を目指すことを目標にして課題を遂行してきた。

その結果として、支援活動と高度化ともに順調に実施され、新しい方法を開発し、いち早く支援へ応用しており、全体として得られた成果は妥当であると評価できる。

成果の一部がようやく論文化されてきている。競争の激しい最先端分野であるので、新しい RNA 増幅技術についての更なる改良を進め、高度化の成果についても前倒しして、性能比較と論文発表を一日も早く実現してほしい。

2. 研究開発進捗状況および成果について

支援活動の超微量 RNA シーケンス法に関して、96 穴プレートでの反応や、ロボットによる自動分注、スピンドウン分注法、トランスポゼースを利用した簡便で高速なライブラリ一作製などを実現し (Quartz-Seq Next)、高度な解析技術を持っていることと相俟って、安定した支援体制を構築したと評価できる。

新規 RNA 増幅法による超微量 RNA シーケンス法の開発と高度化について、準無作為プライマーによる逆転写の採用、ライゲーション効率向上を図ることなどにより順調に進展しており、高度化で実現した技術を前倒しで支援事業に活用するなど、支援・高度化の両面において妥当な成果を上げている。高度化で達成しつつあるという内容を額面通りに受け取れば、もっと高い評価に値するかもしれないが、現時点ではこれ以上の評価は難しい。

3. 課題の実施体制について

課題内の情報共有・連携については、代表機関内では隔週の進捗ミーティングを実施し、また多数の支援の進捗管理をするため、ソフトウェア開発プロジェクトで使われているタスク管理システム (Issue tracking system) を利用し、その進捗やデータなどの管理・共有に努めるなど、体制構築はできていると判断する。

他の課題との情報共有・連携も密接に行われている。

支援の対象となった事業外部の研究者とは、支援開始前にそれぞれ 1 回以上の面談を行い、実験デザインの策定を行った。さらに、シーケンスデータ・解析の納品時には、面談やオンライン会議を全ての支援について 2 回以上実施するなど、真摯な対応については

評価に値する。開発した技術の普及のための戦略を立て、多方面で活躍していることも評価できる。産業移転なども積極的になされている。

4. 中間評価への対応について

中間評価以降に開始された課題であるため、該当しない。

5. 今後の展望について

新しい RNA 増幅技術に基づいた超微量 RNA シークエンス技術に関しては、既存の超微量 RNA シークエンス技術との体系的な比較を行い、ゲノム DNA のどちらの鎖から転写した RNA であるかを区別できるよう改良し、反対鎖上に別の遺伝子があるような場合を区別できるように改良することに期待する。これにより検出できる遺伝子数がより改善できるだろう。

拠点／領域	: 解析拠点／機能ゲノミクス領域
課題名	: 包括的1細胞トランスクリプトーム解析
代表機関名	: 金沢大学
機関名／課題管理者名	: 金沢大学／橋本 真一

1. 総評

全体として得られた成果は妥当であると評価できる。

支援活動としては、微量（5から数十細胞まで）/1細胞トランスクリプトーム解析技術を提供、高度化研究としては、より効率的に多く（数百から数千）の1細胞の包括的遺伝子発現解析（Nx1-Seq）を可能とする方法を確立、バーコード化されたoligo（dT）を付加したビーズを用いてmRNAを精製し、この作業により使用されるバーコードビーズの作製法の検討により、均一なバーコードビーズを安定的に供給できる体制を構築することを目標に掲げて課題を遂行してきた。

報告書自体の記載が少なく、支援した実施数に関して具体的な数字の記載が無いなど、報告書としては記載が不十分なところがあり、今ひとつ読み取れない。高度化、支援ともに進捗のスピードが遅く、更なるスピードアップが期待されるところではあるが、支援活動と高度化ともにおおむね順調に実施されていると判断する。

2. 研究開発進捗状況および成果について

1細胞トランスクリプトーム解析に関して、高度な解析技術を持っており、支援が十分に実施されている。支援件数20件、うち共同研究契約数13件というのは、量的には満足すべきものであると判断する。これら支援が質的にも満足できる、すなわち順調に進捗しているということであれば、大変素晴らしい。

一方、高度化については必ずしも順調には進んでおらず、決定的な遅れはないようだが、本事業の中だけでも類似の課題が複数あり、世界的な競争を考えると、安閑とはしてられない。本課題で開発している技術の長所と短所を明らかにして、差別化を図っていくような戦略も考える必要がある。

高度化、支援ともに、更に一層の努力をして研究をスピードアップするとともに、原著論文の発表もないことから、平成28年度の更なる奮起を求めたい。

3. 課題の実施体制について

解析拠点、機能ゲノミクス領域内の研究者と相互訪問も含め、定期的に情報共有を行い、シーケンス解析、データ解析等の効率化は計られていた。

また、事業外部の研究者との情報共有・連携等に関しては実施されており、技術の利点を最大限活用するような共同研究を推進している。一方で、他の課題とそれぞれの技術の利点を最大限活用するように情報共有・連携等はできていない。

同様に、アウトリーチ活動などが行われていない、チームメンバーの若手育成など人材育成の取組も行われていないなど、実施体制には不十分な点がある。

4. 中間評価への対応について

中間評価以降に開始された課題であるため、該当しない。

5. 今後の展望について

本技術革新は、病態における微小環境の細胞を解析することで、最適な治療薬を選択し、治療効果や副作用のモニタリングを可能とするバイオマーカー検査の基盤技術となると期待される。国際的にもこのような方法が使用できる場所はほとんど存在せず、支援による研究成果によって我が国の産業応用等が促進されることが望まれる。

拠点／領域	: 制御拠点／ライブラリー・スクリーニング領域
課題名	: 大型創薬研究基盤を活用した創薬オープンイノベーションの推進
代表機関名	: 東京大学
機関名／課題管理者名	: 東京大学／一條 秀憲

1. 総評

全体として得られた成果は優れていると評価できる。

膨大なアカデミアの化合物ライブラリーの構築・拡充は本制御拠点の目玉事業であるが、単に化合物の収集のみではなく、使用に関する利便性の向上には目を見張るものがあり、第一の大きなイノベーションがあったと判断できる。第二のイノベーションとしては、高度化の観点から、物理化学的手法（SPR や ITC）を駆使したヒット化合物の評価方法の開発が秀逸であったと言える。さらに、第三のイノベーションとして 200 以上の糖転移酵素や 500 以上のリン酸化酵素のアッセイ検定法について非常に安価な方法を開発したことは応用面での技術革新があったと評価できる。上記の個別例を含めて総評すると、制御拠点の代表機関として本事業の中核を担ってきたことは高く評価する。

本拠点と東北大拠点との連携により見出された創薬リード（autotaxin 阻害薬）は企業へ導出された最初の案件となったが、創薬・医療技術の究極的な成果、すなわち、導出した企業における医薬品の創出については、その成功頻度が低く製品化への期間が長いことから、アカデミアにおける継続した展開が必要である。本拠点はその一端を担っていることから当初計画「創薬・医療技術シーズを着実かつ迅速に医薬品などに結び付ける革新的プロセスを実現」について、次期基盤事業においても本事業基盤を承継した新たな仕組みを構築する必要があると考えられる。今後更なる成果の創出を期待したい。

2. 研究開発進捗状況および成果について

研究開発の当初計画に基づく本個別課題の達成目標に関しては、当初計画を上回り順調に遂行してきており、ライブラリーの拡張と提供、新しいスクリーニング技術の確立等を通じて、創薬支援・創薬技術高度化とも良く達成されている。

定量的な成果として、原著論文（46 件）及び特許出願（2 件）、ライブラリーからの提供サンプル数（1261 万）、トライアルユース利用件数（20 件）、スクリーニング委託研究数（14 件）、スクリーニング件数（357 件）、最適化支援件数（1 件）、最適化合成化合物数（25 化合物）、ライブラリーへの供出化合物数（517 個）、学から産への成果移転（3 件）、共通機器利用件数（3144 件）などが得られている。このように支援件数の多さのみならず、特許取得や産業移転にも複数成功しており、支援は満足できるレベルに達していると評価できる。

化合物ライブラリーの充実をはじめとした基盤整備は、製薬企業 3 社からのサンプルの

寄託も受けて充実が図られ、大幅に進展しており、多くの研究者にとっての利便性向上、高度化にも十分貢献していると判断できる。

基盤事業全体の目標である医薬品につながる創薬・医療技術成果では、本拠点はその創出の一端を担っているため、医薬品候補を包含できる特許創出と企業導出を更に進めることにより、今後の更なる成果の創出が期待される。

3. 課題の実施体制について

課題内及び拠点内の情報共有・連携については、制御拠点推進委員会（5回）や協議会（10回）、合成領域勉強会（3回）の開催や、支援に活用可能なTV会議システムをスクリーニング支援担当全機関に設置するなど、東京大学創薬機構と医科学研究所、あるいは各分担機関との情報共有、意見交換を頻繁に図る体制が整っている。

人材育成については、関東地区スクリーニング講習会を年4回開催し、若手研究者の育成を図ると同時にテーマの掘り起こしを行った。また、表面プラズモン共鳴法（SPR）や等温滴定型熱量測定法（ITC）に関するテーマ別講習会やワークショップを開催するなど、各種最先端創薬関連機器を用いた測定技術習得を推進した。さらに、学内外へのセミナー講師を積極的に引き受け、創薬研究の普及に努めた。

このように全般的に良好な施策がとられており、アカデミア創薬におけるHTS基盤代表として、その技術の汎用化・教育の成果は十分であったと評価できる。

また、同じPDIS内での共同研究支援なども複数の例が見られており、順調に遂行してきたと判断できる。もちろん化合物の配布という観点からは、PDIS事業の発展に対して未曾有の貢献があったと評価できる。

4. 中間評価への対応について

分担機関との連携は十分対応されている。事業全体での3拠点間連携については本個別拠点単独の課題ではないが、最終の医薬品創出のための成果創出は本拠点が一端を担っているため、今後の対応が望まれる。

5. 今後の展望について

本事業内で実施されてきた化合物ライブラリーの整備、日本各地の化合物スクリーニング設備整備や合成領域の新設等により、我が国の研究者の創薬アイデアからスクリーニングを経て、リード化合物創製を行う基盤が整い、これまでになかった探索段階のアカデミア創薬支援体制が構築された。

今後は、この創薬支援体制を有効活用し、AMEDの各種事業との連携あるいは支援により臨床を意識した創薬研究の推進が本格化し、アカデミア創薬研究成果の創出が強く期待されることになる。したがって質の良い創薬シーズが継続的に創出されるような研究活動を行う必要がある。特にAMED創薬支援ネットワークとのスクリーニングや化合物サンプル

提供に関する連携、構造展開ユニットが実施する合成支援は、政府が進める健康・医療戦略に基づき今まで以上に強化されることが求められるとともに、企業との連携を考慮した場合、極めて重要な取組として今後も期待される場所である。

拠点／領域	： 制御拠点／ライブラリー・スクリーニング領域
課題名	： 大型創薬研究基盤を活用した創薬オープンイノベーションの推進（難治性疾患ターゲットに挑戦する北の化合物スクリーニング拠点形成）
代表機関名	： 東京大学
機関名／課題管理者名	： 北海道大学／前仲 勝実

1. 総評

全体として得られた成果は優れていると評価できる。

当初の目標に向かって、おおむね順調に研究は進捗してきたと判断できる。北海道地区全域の創薬拠点となっている様子もうかがわれ、企業との共同研究やベンチャー企業の設立などは高く評価したい。特許出願や産業移転の視点からは、そのほとんどが進行中であり、達成度は低く具体的な成果として結実しているとは言えないが、特にアカデミア発の創薬を考えた場合、アカデミアから企業への直接的導出には困難が伴い、インキュベーション機能としてのベンチャー設立には一定の評価ができると思う。費用対効果の視点から評価するとややインパクトに欠ける部分もあるが、全般的には積極的な活動も見られ、現在進行中である物質特許に守られた化合物の非臨床研究を進めるとともに、企業とライセンス契約あるいはそれを前提とした共同研究契約を結び、医薬品創出のための企業導出を進めることに期待する。

原著論文の数量などの観点からは不十分な部分が垣間見られ、実施や指導体制に難点があった可能性も考えられるため、今後、実施体制も含めての見直しが望まれる。今後ともリード創出のための創薬化学も含め、ハイスループットスクリーニング（HTS）拠点としての役割を担っていくことを期待したい。

2. 研究開発進捗状況および成果について

HTSのためのライブラリー構築とHTSの支援・高度化ともに目標を達成している。成果の企業導出のためのライセンス契約には至っていないが、その前段階としての物質特許出願、医薬品創出に向けた企業（ベンチャー創出も含め）との共同研究契約が既に何件か結ばれている。

定量的な成果としては、原著論文（7件）及び特許出願（3件）、コンサルテーション件数（192件）、スクリーニング支援件数（31件）、北大ライブラリー数（約4200個）、最適化支援（11件）、最適化合成化合物（385個）、学から産への成果移転（2件）、共通機器利用件数（4950件）などが得られている。

支援・高度化とも当初の計画に従って多面的に活動してきたと思われるが、論文としての成果は制御拠点としての研究の性格があるものの他の領域と比較するとかなり遅延していると思われ、発表が可能なテーマについては論文化を進めることが期待される。

3. 課題の実施体制について

北大創薬科学研究教育センターが中心になって北海道大学全体での連携体制をとる医療・創薬科学プラットフォームが設置されている。

課題内や課題代表機関との連携も良好である。領域間連携を積極的に進め、解析拠点など、本事業の他の拠点との共同支援についても効果的に行ってきたと判断する。

また、創薬に関する講義 24 回、北大創薬センターシンポジウム 4 回、機器使用講習会が 15 回開催されており、創薬科学者の育成についても真摯に対応できている。

4. 中間評価への対応について

特に中間評価の指摘はなかったため、対応は無かった。

5. 今後の展望について

本課題では、創薬科学研究教育センターが中心となって全学に働きかけ、学内創薬関連組織・創成研究機構・臨床研究開発センター・北海道臨床開発機構・産学連携本部等がシームレスに連携するため、医療・創薬科学プラットフォームを総長直下に設置することができた。これを基盤にアカデミア創薬推進のため複数の製薬会社と協議を始め、研究成果を我が国の科学技術発展及び産業応用へと導けるように整備してきた。研究開発成果は、企業との共同研究に進んでいる研究以外にも、複数の探索的合成を進めている研究があるため、これらを薬物動態、動物実験に進めることで一つでも多く企業導出を目指すことに期待する。具体的には ADMET の各評価及び *in vivo* 薬効評価を進め、化合物の最適化を押し進め、事業終了後も各支援課題は共同研究として進めることで、アカデミア発創薬を目指してほしい。

拠点／領域	: 制御拠点／ライブラリー・スクリーニング領域
課題名	: 大型創薬研究基盤を活用した創薬オープンイノベーションの推進（オープンイノベーションに基づくアカデミア発創薬）
代表機関名	: 東京大学
機関名／課題管理者名	: 東北大学／山本 雅之

1. 総評

全体として得られた成果は優れていると評価できる。

本課題では、ターゲットタンパク研究プログラムや化合物ライブラリーを活用した創薬等最先端研究・教育基盤の整備で構築してきた基盤を活用し、東北地方の大学、研究所、企業とも連携して、地域に眠る創薬シーズ発掘を進めるとともに、これまでに培った創薬研究基盤及び人材を活用して学内外の創薬研究者を育成し、東北地方に創薬研究を根付かせることを目標として展開してきた。

その結果として、東大拠点と連携して本拠点で発見された創薬リード化合物、autotaxin 阻害薬は企業へ導出された最初の案件となった。これに続くような成果が出るような体制が整備されており、第一級の成果を上げていると判断する。

今後ともリード化合物創出を目指した創薬化学も含め、ハイスループットスクリーニング（HTS）拠点としての役割を担うことに期待する。臨床開発品を包含できる物質特許の取得を進めるとともに、企業とライセンス契約あるいはそれを前提とした共同研究契約を結び、医薬品創出のための企業導出を進めてほしい。

2. 研究開発進捗状況および成果について

HTSのためのライブラリー構築と HTS の支援・高度化ともに目標を達成している。

また、人材育成にも力が注がれており、機器の利用体制も整えられている

定量的な成果としては、原著論文（71 件）及び特許出願（6 件）、スクリーニング支援件数（45 件）（うち共同研究契約 4 件）、ライブラリー利用相談件数（13 件）、ライブラリーサンプル提供契約数（19 件）、ライブラリーへの供出化合物数（95 個）、最適化支援件数（9 件）、最適化合成化合物（262 個）、学から産への成果移転（4 件）、希望者への提供サンプル（～12 万個）、共通機器利用件数（多数。学外の利用者もあり）などが得られている。

autotaxin 標的創薬への進展、GPCR 新規スクリーニング法の開発などが特筆すべき成果である。

3. 課題の実施体制について

課題管理者に加え、会計・渉外・庶務・教育担当の四役 5 名のコアメンバーで大筋の運営方針を策定した後、運営委員（13 名）へは随時メール会議を利用して迅速な意思決定を

するなど、課題内の情報交換体制や他の課題との連携体制については良好であり、組織的な支援、研究協力体制ができています。

人材育成については、セミナー、シンポジウム、スクリーニング関連機器利用説明会などを通じて積極的に行っており、評価できます。

4. 中間評価への対応について

中間評価では、(1) 事業の方向性や成果を明確化、(2) 拠点全体の目標に合わせた定量的な達成目標、(3) 企業経験者の活用、(4) シーズを発掘し、着実に導出へつながる取組、(5) 臨床研究での着想を積極的なスクリーニング提案、の5点について指摘された。それぞれに対して、真摯で良好な対応を進めていると評価できる。

5. 今後の展望について

本事業終了後も培ってきた技術基盤プラットフォームの周知活動を徹底し、東北圏に眠る創薬シーズを発掘することに努められることを期待する。現在展開中の各テーマでヒット化合物が順調に同定され続けていることから、企業又はトランスレーショナルセンター等へのリード化合物導出を目指して合成展開を進めてほしい。特にリード化合物への最適化を進めている4案件については、有機化学による化合物の合成展開に邁進されることに大いに期待するところである。

拠点／領域	: 制御拠点／ライブラリー・スクリーニング領域
課題名	: 大型創薬研究基盤を活用した創薬オープンイノベーションの推進（細胞アッセイから治験までのワンストップ創薬支援）
代表機関名	: 東京大学
機関名／課題管理者名	: 京都大学／萩原 正敏

1. 総評

全体として得られた成果は優れていると評価できる。

医学研究科、薬学研究科の連携のもとに成果が上がっており、関西圏の創薬コア拠点として機能している。

本機関は、多面的な創薬に向けて多彩な支援を展開してきた点で秀逸であり、研究の具体性の観点から PDIS 事業への取組を高く評価できる。実際に、支援件数、出願特許数が量的に満足できるものであることに加えて、制御拠点の中では特段に論文発表が多い点を非常に高く評価したい。京都大学では創薬研究が活発であり、課題実施者は本 PDIS 事業以外にも複数のプロジェクトを積極的に推進しているので、これらと区別して評価することには難しい面もあるが、臨床開発品を包含できる物質特許の取得を更に進めるとともに、既に進んでいる共同研究については、医薬品創出のための企業導出を積極的に目指し、成果を内外に示していただきたい。また医師主導型治験や前臨床試験という次のステップに発展することに強く期待したい。

今後ともリード創出としての創薬化学も含めてハイスループットスクリーニング (HTS) 拠点としての役割を担ってほしい。

2. 研究開発進捗状況および成果について

HTS のためのライブラリー構築と HTS の支援・高度化ともに目標を達成している。成果の企業導出のためのライセンス契約には至っていないが、その前段階としての物質特許出願、医薬品創出に向けた企業との共同研究契約が既に何件か締結されている。

定量的な成果としては、原著論文（86 件）及び特許出願（10 件）、スクリーニング支援件数（42 件）（うち、共同研究契約 3 件）、ライブラリーへの供出化合物数（231 個）、最適化支援件数（6 件うち企業 1 件）、最適化合成化合物（341 個、うち企業 32 個）、学から産への成果移転（4 件）、希望者へのサンプル提供（～33 万個）、共通機器利用件数（多数。学外の利用者もあり）などが得られている。

多数の創薬研究が実施されてきた様子がうかがわれ、関西圏の創薬研究を積極的に指導してきたと考えられる。量的に満足できる支援実績が認められるが、一方で、高度化研究については不明な部分がある。

3. 課題の実施体制について

課題内の連携並びに領域間連携は良好である。医学研究科と薬学研究科の連携についても十分な体制が構築できている。

人材育成については、大学院演習や薬学研究科主体の創薬セミナーを実施するなど、充実した内容になっている。また、平成 24 年度より開始した「次世代人材育成を目指す生命科学研究基盤整備事業-バイオ・フロンティア・プラットフォーム」と連携し、女性教員 1 名を医学創薬コアラボ担当教員として採用し、京都大学における女性研究者支援モデル育成事業と協調して、創薬関連教育研究に従事する女性教員 2 名を薬学研究科で採用するなど、女性の活用にも力を入れているところは評価に値する。

4. 中間評価への対応について

中間評価にて指摘された医学部薬学部連携課題については、適切に対応したと判断できるが、一部ではやや総花的な記載に終始しており、明確性に欠ける印象を受ける。

5. 今後の展望について

これまでに本事業で培ってきた創薬技術の高度化研究により、医学研究科から得られた候補化合物については前臨床・治験に達しているものが複数ある。また、薬学研究科で開発された新規スクリーニング技術や構造最適化に資する化学合成技術は、企業との連携が複数の課題において図られている。本事業終了後もこれらの活動を継続することを期待したい。また、構造最適化された創薬シーズについては、ライセンス契約による製薬企業での実用化に向けた取組を推進するとともに、医学部付属病院付属探索医療センター、及び「臨床研究中核病院整備事業」と連携した臨床研究につなげて、最終的な創薬コストの低減と希少疾患創薬の効率化を図り、社会への貢献につなげることが望まれる。

拠点／領域	： 制御拠点／ライブラリー・スクリーニング領域
課題名	： 大型創薬研究基盤を活用した創薬オープンイノベーションの推進（ヒットからリードへとつなぐ創薬研究の推進）
代表機関名	： 東京大学
機関名／課題管理者名	： 大阪大学／辻川 和丈

1. 総評

全体として得られた成果は妥当であると評価できる。

最先端の研究によって世界に先駆けた新たな創薬のシーズとなる材料・原理・技術等を創出する。また、若手・女性研究者等の参画による世界トップレベルの創薬研究の促進により、次世代の創薬研究のリーダーを育成するとともに、機関を中心とした頭脳循環を加速する。さらに、創出された創薬・医療技術等を代表・分担機関との間でネットワーク化することにより、創薬機能の大幅な強化と我が国の創薬研究分野の国際競争力の強化に貢献することを到達目標として展開してきた。

その結果として十分な成果が得られているが、一方で支援も高度化も総花的であり、具体的な進捗状況についてのトピックス的な成果が十分でない。原著論文の総数はおおむね適切であるが、本 PDIS 事業に特化した成果が希薄である。

既に出願している臨床開発品を包含できる物質特許に関しては、企業とライセンス契約、あるいはそれを前提とした共同研究契約を締結し、新規医薬品創出のための企業導出を目指すことに大いに期待する。

今後ともリード創出を目的とした創薬化学も含め、ハイスループットスクリーニング（HTS）拠点としての役割を担ってほしい。

2. 研究開発進捗状況および成果について

HTS のためのライブラリー構築と HTS の支援・高度化ともに目標を達成している。成果の企業導出のためのライセンス契約には至っていないが、その前段階としての物質特許出願、ベンチャー創出も含め医薬品創出に向けた企業との共同研究契約が既に何件か結ばれている。しかしながら具体的、実践的な成果に乏しいように見受けられ、高度化についても実際に何をどのように実施したのかの記載について具体性に欠けている。

定量的成果については、原著論文（43 件）及び特許出願（9 件）、トライアルユース利用件数（73 件）、スクリーニング件数（44 件）、最適化支援件数（2 件）、最適化合成化合物数（155 化合物）、ライブラリーへの供出化合物数（128 個）、学から産への成果移転（2 件）、共通機器利用件数（多数）などが得られており、評価に値する。

3. 課題の実施体制について

領域間連携を積極的に進めており、課題の実施体制はオール阪大による創薬等 PF 事業

としている。人材育成については関西ライフイノベーション戦略プロジェクトと連携して、学内外の若手研究者を対象とした各種セミナー、シンポジウム、機器説明会、スクリーニング講習会と実習を行うなど、注力されており創薬科学者の育成にも努めている。また、課題代表機関との連携についても、大阪大学創薬推進拠点としての連携を密接に推進してきていることは評価できる。

4. 中間評価への対応について

中間評価にて指摘された「目標が定性的なものとなっており、定量的な目標設定は必要である」、「構造に基づく分子設計等の適応が少ない点は気になる」の2つの課題について対応を進めているが、全体としては中途半端な印象を受ける。

既に対応している定量的な目標に関しては、目標達成について課題が残るので、目標の再設定か研究開発の加速が必要と思われる。

5. 今後の展望について

本事業、大阪大学独自のプログラム（文科省の研究大学強化促進事業）である創薬版 GAP Fund 及び PDIS 支援メニューからの支援で、企業提携・共同研究を目指した創薬研究を引き続き強力に推進することに期待する。特に、平成 28 年度から稼働した構造展開ユニットを中心に据えたリード探索合成研究に関しては、これまでのアカデミア創薬に最も欠けていた部分であることから、化合物の薬物動態・物性評価を並行して行える体制を有効活用して、高効率な低分子医薬品化学研究の推進に注力されることに大いに期待するところである。

拠点／領域	: 制御拠点／ライブラリー・スクリーニング領域
課題名	: 大型創薬研究基盤を活用した創薬オープンイノベーションの推進（九州大学群拠点推進事業）
代表機関名	: 東京大学
機関名／課題管理者名	: 九州大学／井上 和秀

1. 総評

全体として得られた成果は妥当であると評価できる。

九州大学では、東京大学化合物ライブラリー及び導入された創薬研究基盤設備を利用し、特に製薬企業では開発リスクが高すぎるもの、あるいは創薬ターゲットとするには早すぎる分子を研究対象とし、難治性疼痛、がん、心循環系の疾患、感染症等を克服できる新しい化合物を見出すことを目標とする。そして、患者に優しい創薬手法「エコファーマ」と地球環境に優しい合成技術「グリーンケミストリー」を融合した「グリーンファルマ」の精神をあらゆる側面に反映させて支援及び高度化研究を遂行する。その結果、原著論文（90報）、特許（17件）、プレスリリース（14件）等の成果が得られている。これらは成果としては素晴らしいが、本 PDIS 事業の関与の部分が不明確である。すなわち、これらの成果が全て PDIS 事業の支援によるのであれば文句なしに素晴らしいが、配分予算額から勘案するととても考えられない成果である。本 PDIS 事業が主に関与した成果と副次的に関与した成果などを区別してほしかったところである。

今後ともリード創出を目的とした創薬化学も含め、ハイスループットスクリーニング（HTS）拠点としての役割を担ってほしい。また、拠点にて創出する臨床開発品を包含できる物質特許の取得を積極的かつ優先的に進めるとともに、企業とライセンス契約あるいはそれを前提とした共同研究契約を結び、医薬品創出のための企業導出を目指すことに期待する。

2. 研究開発進捗状況および成果について

HTSのためのライブラリー構築と HTS の支援・高度化ともに目標を達成している。成果の企業導出のためのライセンス契約には至っていないが、その前段階としての物質特許が既に何件か出願されている。

定量的成果としては、原著論文（90件）及び特許出願（17件）、コンサルテーション件数（165件）（うち学外相談 56件）、スクリーニング支援件数（65件）（うち共同研究契約 22件）、ライブラリーへの供出化合物数（376個）、学から産への成果移転（7件）、共通機器利用件数（多数。他大学の利用者もあり）などが得られている。しかしながら、支援及び高度化とも総花的に多種多様に記載してあって本 PDIS 事業の活動実績との関係が不明瞭であり、適切に評価できない。一方、マイクロドーズ臨床試験を 5 回実施したことは評価される。これらの化合物の早期の企業導出を期待したい。

3. 課題の実施体制について

平成 27 年 2 月に九州大学薬学研究院附属の「システム創薬リサーチセンター（グリーンファルマ研究所）」が竣工した。この研究所内に本事業のスクリーニング支援及び化合物最適化に特化したフロアが設けられており、九州地区における創薬研究の基盤として活発な研究活動を展開しており、今後の本課題の発展が期待される。

課題内外、領域間連携を積極的に進めていることは評価できる。

人材育成に関しては、17 名の優れた研究を行っている若手教員を中心とするワーキンググループを形成し、さらに各分野の教授に加えてセンター長や運営委員がメンターとなる分野横断的な研究実施体制で若手を育成しており、また本事業に導入されたスクリーニング機器の講習会等を適宜開催し、本事業内外の若手・女性研究者の創薬研究レベルの向上を図っているなど、積極的に対応しているところは評価に値する。

4. 中間評価への対応について

中間評価にて指摘された定量的な目標設定について、真摯に対応を進めている。研究成果報告会のほか、企業との橋渡し説明会なども開催し、成果の産業界への移転に努めている様子がうかがわれる。一方で、個別対応の記載はあるが、どのように具体的・包括的に対応したかが若干不明瞭である。

5. 今後の展望について

本課題でターゲットとしている疾患（癌、免疫、慢性疼痛、心循環、感染症）の重要タンパク質は、参画研究者が世界に先駆けて発見・特定したものであり、それらに対する化合物スクリーニングから見出された候補化合物は、当該疾患を克服し得る新しい化合物の発見につながる事が期待できる。実際にここで得られた成果は、現時点で企業との共同研究へと進展しているテーマが 6 件（共同研究契約締結へ向けた交渉案件も含む）、九大病院での医師主導治験 1 件へと発展しており、今後の発展に大いに期待される所である。

拠点／領域	： 制御拠点／ライブラリー・スクリーニング領域
課題名	： 大型創薬研究基盤を活用した創薬オープンイノベーションの推進（感染症・放射線障害を中心とする下村脩博士ノーベル化学賞顕彰記念創薬拠点における研究支援と高度化）
代表機関名	： 東京大学
機関名／課題管理者名	： 長崎大学／植田 弘師

1. 総評

全体として得られた成果は妥当であると評価できる。

本事業の支援活動において、その特徴である感染症・放射線障害・ストレス性神経障害などに関する創薬スクリーニング研究の拠点として、学内だけでなく他の大学・研究機関の新しい創薬シーズ探索研究に対しても門戸を開き、そのハイスループットスクリーニング（HTS）を積極的に支援することで独創性のある創薬シーズを実用性のあるシーズに育成し効率的に医薬品等に結びつけるための企業への導出を実現することを目標とした。また高度化についてはニーズのある新規設備の導入と新たなスクリーニングシステム技術の開発・提供の実施、さらにインシリコ解析、化合物合成最適化と連携した高度化支援によりシーズ最適化を図ることで効率的な Hit to lead 及び最適化化合物の創出を実践することを目標に掲げて遂行してきた。

このように長崎大学は、地域の特殊性から「新興・再興感染症」と「放射線障害防護剤」に関する創薬研究が基軸となっており、それぞれに他の研究機関には見られない取組の特殊性がある。最適化研究でも複数の課題が進んでおり、本機関の特色である感染症治療薬の創製等に真摯に取り組んでいる姿勢が見られており、評価に値する。一方で費用対効果を考えると、成果が十分に上げられた、達成度が高いとは言い難い。

今後ともリード創出を目的とした創薬化学も含め、HTS 拠点としての役割を担ってほしい。臨床開発品を包含できる物質特許の取得を更に進めるとともに、企業とライセンス契約あるいはそれを前提とした共同研究契約を結び、医薬品創出のための企業導出を目指してほしい。

2. 研究開発進捗状況および成果について

分担機関として、HTSのためのライブラリー構築と HTS の支援・高度化ともに目標を達成している。成果の企業導出のためのライセンス契約には至っていないが、その前段階としての物質特許が既に何件か出願されている。また、創薬スクリーニングの研究が、A-STEP（ハイリスク挑戦タイプ）や大手製薬企業との共同研究に発展していることは、本 PDIS 事業の成果としては高く評価できる。非 RI 系における細胞障害能迅速測定法に関して、製品化し、国内販売したことは一定の評価をしたい。

定量的成果としては、原著論文（28 件）及び特許出願（9 件）、コンサルテーション件

数（165件）、抗体・プローブ作成件数（7件）、スクリーニング支援件数（31件）、化合物合成最適化支援件数（8件）、学から産への成果移転（1件）、共通機器利用件数（多数）などが得られている。

3. 課題の実施体制について

解析拠点に参画している教授・研究員との共同研究も複数進められており、領域間連携を積極的に進めている。また、創薬拠点（分子標的医学研究センター）に専属の創薬スタッフ（准教授3人、助教4人）を雇用して、体制を整えている。課題管理者と専属スタッフがひとつの研究室で拠点業務に取り組んでおり、情報共有・連携は密接に行われている。

人材育成については、創薬拠点スタッフが准教授（1名）、Acting Director（ナイジェリア）（1名）、講師（1名）、助教（5名）として次の所属先へ赴任するなど、一定の成果が表れている。また、シンポジウム開催をはじめ、若手創薬研究者の育成に努めた。

4. 中間評価への対応について

中間評価において「長崎大学の特色である熱帯感染症や難治性感染症に対する創薬が掲げられているが、今後の戦略的な展開が望まれる」との指摘を受けた。熱帯感染症関連の研究を精力的に実施している熱帯医学研究所や大学付属病院は本創薬拠点がある文教キャンパスとは地理的に離れた坂本キャンパスにある。そのため上記の機関からの創薬シーズの取り込みの更なる促進を目的として坂本キャンパスに新たな創薬拠点（分子標的医学研究センター）を開設することで、指摘に対応した。

中間評価にて指摘された他2つの課題について、真摯に対応していることは評価するが、成果につながっているかは若干不明な点がある。

5. 今後の展望について

現在新規 farnesyl diphosphate synthase (FPPS) 阻害剤を用いて前臨床試験を実施している課題においては必要な症例数を確保した後に、患者末梢血を採取し、新規 FPPS 阻害剤を加えることにより $\gamma\delta$ T 細胞を増殖させた後に患者へ戻す免疫細胞療法による探索医療を実施予定となっており、今後の展開に期待するところである。

非 RI 系における細胞障害能迅速測定法においては、現在国外企業及び国外ベンチャー企業との販売契約締結交渉中であり、今後、大きな社会的波及効果が期待できる。

GPCR 受容体アゴニスト放射線防護剤開発課題においては治験実施が困難である放射線防護剤開発だけではなく、治験実施可能性の高い疾患治療薬として企業導出を目指してほしい。

拠点／領域	: 制御拠点／合成領域
課題名	: 分子触媒開発と天然物の全合成を基盤とする創薬化学研究
代表機関名	: 名古屋大学
機関名／課題管理者名	: 名古屋大学／横島 聡

1. 総評

全体として得られた成果は妥当であると評価できる。

支援活動では、ライブラリー・スクリーニング領域において得られるリード化合物の合成展開を行い、生物活性、選択性、機能等においてより優れた化合物を取得すること、また、ライブラリー・スクリーニング領域と一体となり、ライブラリー拡充を行うとともに、解析拠点や情報拠点の結果も最大限に利用しながら、積極的に共同研究を進めることを目標として遂行してきた。

高度化研究では、分子触媒開発、天然物の全合成を中心に据えて、新規骨格・誘導体合成につなげていくことを目標にした。

その結果として、支援、高度化ともに有機合成化学の強みを発揮して複数のテーマを進めており、それぞれに進捗が見られる。独自性の高い化合物の創出によるライブラリー拡充は進捗しており、評価できる。

今後は、リード化合物の最適化研究では物質特許取得ができるように研究を進展させてほしい。また、共同研究先との連携を深め、創薬につながるより具体的な成果が得られることを期待する。

2. 研究開発進捗状況および成果について

課題の研究開発目標に対し、ライブラリー化合物の合成、ヒットからのリード展開の支援並びに合成技術の高度化について、成果を上げている。

原著論文（23件）及び特許出願（2件）、合成展開研究提供サンプル数（198検体）、ライブラリー提出化合物数（241化合物）、化合物の合成展開・構造改変に関する支援件数（8件）（うち、共同研究契約数2件）など、定量的成果としては十分な成果が得られている。また、天然物合成の世界の最先端を走る研究グループであり、成果を出し続けていることは特筆に値する。今後、新たなユニークなリード化合物の創製が期待できる。

3. 課題の実施体制について

情報共有・連携の状況については、御拠拠点の他の合成グループ、及び解析拠点グループとの情報交換も適切に行われている。2015年度、研究科に新設された産学協同研究講座との共同研究も開始している。ライブラリー・スクリーニング領域あるいは解析拠点との連携が希薄な印象で、今後更なる情報共有・連携が望まれる。

人材育成については、国内外の研究者を講師として招き、創薬科学セミナーを計12回

開催した。

4. 中間評価への対応について

中間評価に指摘された「企業研究者の受け入れなど製薬企業に存在する創薬化学の考えを踏まえた体制強化が望まれる」に対しては、2015年に研究科に新設された産学協同研究講座（新薬創成化学講座、ラクオリア創薬(株)）との共同研究を開始し、密接な連携のもと創薬研究に対応できる環境を強化した。

5. 今後の展望について

本事業内で実施してきた高度化研究において、分子触媒開発（不斉水素化、脱水的アリル化、不斉シリルエノールエーテル化など）、多環性骨格の短工程構築法や天然物の全合成で既に優れた成果が得られているが、それらを基盤として、創薬基盤となる分子触媒開発、天然物合成研究の更なる発展を目指してほしい。それを追究することで、創薬につながるより大きな成果を上げること大いに期待するところである。

拠点／領域	: 制御拠点／合成領域
課題名	: フッ素原子の特性を生かしたリード化合物最適化・化合物ライブラリー強化を支援・加速する官能基導入・転換技術の高度化
代表機関名	: 岡山大学
機関名／課題管理者名	: 岡山大学／宮地 弘幸

1. 総評

全体として得られた成果は優れていると評価できる。

支援活動では、ライブラリー・スクリーニング領域で見出された芳香環/複素芳香環を有するヒット化合物5種類を選択し、構造最適化に向けて構造修飾・水溶性向上・化合物合成ルート最適化、非天然型アミノ酸・アミノアルコールライブラリー構築と提供を目標として課題を遂行してきた。

高度化研究では、誰でも使える共通性の高い中間体の設計・構築、取り扱い容易なフッ素源の開発を中心に据えて展開してきた。

その結果として、有機合成化学面での研究やライブラリー合成などは優れた成果が得られている。また、肺高血圧症治療薬など5件の特許出願を行っている。今後更にリード化合物最適化研究を進めて物質特許取得を目指してほしい。

2. 研究開発進捗状況および成果について

課題の研究開発目標に対し、ライブラリー化合物の合成、ヒットからのリード展開の支援並びに合成技術の高度化について、成果を達成している。平成24年9月から平成28年3月末までの3年半の実実施期間中に、6課題の合成支援を実施した。このうち4課題に関しては特許出願まで研究を進めることができた。1課題は論文作成中である。

全体として、原著論文(51件)及び特許出願(5件)、合成展開研究提供サンプル数(367検体)、ライブラリー提出化合物数(416化合物)、支援件数(6件)(うち共同研究契約数2件)など、定量的成果としては大変優れた成果を出している。合成支援案件5課題を特許出願まで達成し、創薬を意識した合成研究が行われている点は、特筆に値する成果である。

3. 課題の実施体制について

課題内の情報共有・連携では、課題管理者(薬学部)と課題管理分担者(薬学部、工学部)は同一キャンパス内(津島キャンパス)にあつて物理的距離も近いこともあつて、研究成果に関し不定期に集まり情報交換を行っており、良い連携体制が構築できていると判断する。

課題間においても、制御拠点の他の合成グループとの情報共有、支援が十分に行われ、

実施体制は適切と評価できる。一方で、ライブラリー・スクリーニング領域あるいは解析拠点との更なる連携により、創薬に向けより多面的アプローチによる成果創出が望まれる。

人材育成については、教育セミナーや講習会への参加を促し、参画者や大学院生のスキルアップに取り組んだ。その結果、准教授2名が他大学教授として転出するなど、成果が表れていることは評価できる。

4. 中間評価への対応について

中間評価における、開発候補化合物を包含した物質特許の出願、含フッ素誘導体ライブラリー構築など高度化への更なる取組、構造最適化に関する支援による大きな成果への期待、の3点のコメントのそれぞれについて適切に対応できている。

5. 今後の展望について

課題管理者が東京大学創薬機構構造展開ユニットリーダーとして転出するに伴い、岡山大学機関課題は早期完了となった。

拠点／領域	: 制御拠点／合成領域
課題名	: メカニズムを基盤としたデザインと先端的合成法による画期的な次世代医薬品候補化合物の創出
代表機関名	: 昭和薬科大学
機関名／課題管理者名	: 昭和薬科大学／山本 恵子

1. 総評

全体として得られた成果は妥当であると評価できる。

支援活動では、含窒素化合物の合成、化合物ライブラリーの提供、化合物の高機能化を目指したペプチド付加などを目標として展開してきた。

高度化研究では、天然新規化合物の確保・構造決定、Pictet-Spengler 反応を用いた生理活性複素環化合物合成を行うこととした。

その結果として、ライブラリー化合物の合成、新規触媒反応や環化反応の開発などの合成技術の高度化においては一定の進捗が見られており評価できる。しかしながら、創薬的観点からの成果という点では若干物足りない。今後は、リード化合物の最適化を進め、物質特許を取得するなど創薬志向の具体的な成果創出に期待するところである。

2. 研究開発進捗状況および成果について

課題の研究開発目標に対し、ライブラリー化合物の合成、ヒットからのリード展開の支援並びに合成技術の高度化について、おおむね成果を達成している。昭和薬科大学

(SPU) 化合物ライブラリーは、当初計画を上回る 1150 化合物を収集し、そのうち 714 化合物を制御拠点化合物ライブラリーに提供した。

原著論文 (21 件)、合成展開研究提供サンプル数 (39 検体)、ライブラリー提出化合物数 (714 化合物)、支援件数 (11 件) (うち共同研究契約数 6 件)、最適化支援 8 件など、定量的成果としては妥当な成果を上げている。特許出願 (0 件) に至らなかったことは残念である。

3. 課題の実施体制について

課題内及び制御拠点の他の合成グループとの連携は密接に行われた。

人材育成については、本課題に参画していたポスドクが、合成支援の業務を果たし特任助教に昇任した。大学院特別講義における講演会開催は 7 回開催するなど、人材育成に力を注いでいる点は評価に値する。

今後は、ライブラリー・スクリーニング領域あるいは解析拠点との更なる連携が望まれる。

4. 中間評価への対応について

中間評価にて指摘された3つの指摘に対し相応の対応をしていると評価する。しかしながら、合成実験量が少ないというコメントへの対応については、専任の合成担当者の雇用など、より積極的な対応策を講じるべきではなかったかと考える。

5. 今後の展望について

合成領域の課題管理者として、高度化研究によってレベルアップを図ってきた技術については、本事業内で支援に活用しきれなかった部分があるように思われる。本事業が終了した後も、創薬等ライフサイエンス研究に利活用すべく、応用展開に努めていくことに大いに期待するものである。

拠点／領域	: 制御拠点／合成領域
課題名	: 天然有機化合物を基盤とする創薬支援型有機化合物創製
代表機関名	: 東京薬科大学
機関名／課題管理者名	: 東京薬科大学／伊藤 久央

1. 総評

全体として得られた成果は妥当であると評価できる。

支援活動は、東京大学化合物ライブラリーへのサンプルの供給が毎年 90 化合物を目標とし、拠点代表からの依頼によるヒット化合物の最適化支援は適宜行うこととしている。

高度化研究は、各課題メンバーが 1 テーマずつ設定して遂行してきた。

各課題管理者が責任をもって研究を遂行した結果として、有機合成化学によるヒット化合物最適化支援・高度化研究やライブラリー合成などで優れた成果を上げていると評価できる。

今後は、創薬化学としてリード最適化研究からの物質特許取得を目指すことに期待する。特に Pin1 阻害抗がん剤の物質特許の出願を急いでほしい。

2. 研究開発進捗状況および成果について

課題の研究開発目標に対し、ライブラリー化合物の合成、ヒットからのリード展開の支援並びに合成技術の高度化について、成果を達成している。特に、東京大学化合物ライブラリーへのサンプルの供給については、年 90 種、5 年で 450 種のサンプル供給を目標としていたが、平成 27 年度末（4 年経過後）の時点で、既に多彩な骨格を有する 552 種の化合物を提供しており、目標以上の成果である。

原著論文（27 件）及び特許出願（5 件）、合成展開研究提供サンプル数（193 検体）、ライブラリー提出化合物数（552 化合物）、支援件数（18 件）（うち共同研究契約数 11 件）など、定量的成果としては優れた成果を出している。支援案件 1 件は、特許出願を行う予定であり、企業導出も検討されている。このように、創薬化学による最適化研究については、今後の展開に期待ができる。

3. 課題の実施体制について

各課題管理メンバーの役割・達成目標などが明確であり、課題内あるいは他の合成領域を交えた実施体制については適切と評価できる。支援として実施している合成も良好に実施されているほか、学内の創薬支援有機化合物評価委員会を立ち上げて情報共有を図るなど連携強化に向けた独自の工夫が見られ機能している。ライブラリー・スクリーニング領域あるいは解析拠点との更なる連携が望まれる。

人材育成については、本課題に参画した大学院生 2 名が大学の専任教員として採用され、また課題管理協力者が Harvard 大学に 2 年間留学・北海道大学に講師として着任する

など、適切な成果が表れている。また、本課題において得られた研究成果を基に、大学院生及び学部生が国内・国際学会において発表を行い、計8件の受賞（若手口頭発表賞、ポスター賞など）に至っている。また、アルバイトとして本課題に携わっている大学院生が、日本学術振興会特別研究員（DC1）に採択されるなどの成果も上げている。

4. 中間評価への対応について

キャリアパス支援や留学派遣などの人材育成の推進については、海外の大学へ留学派遣しメディシナルケミストリー研究を実施し、その後アカデミックポジションを得るなどキャリアパス支援についても成果を出している。リソース管理については、重点2課題を選び確実に進捗させていることから適切に対応していると評価できる。

5. 今後の展望について

Pin1 阻害活性化化合物の最適化研究については、既に高活性化化合物を得ているので、そのものを中心に早期の特許出願を行い、企業導出を目指すことに期待する。

合成領域の課題管理者として、高度化研究によってレベルアップを図ってきた技術については、本事業内で支援に活用しきれなかった部分があるように思われる。本事業が終了した後も、創薬等ライフサイエンス研究に利活用すべく、応用展開に努めていくことに大いに期待するものである。

拠点／領域	: 制御拠点／合成領域
課題名	: 多彩な化合物合成を基盤とする創薬支援研究
代表機関名	: 静岡県立大学
機関名／課題管理者名	: 静岡県立大学／菅 敏幸

1. 総評

全体として得られた成果は妥当であると評価できる。

本研究では、最適化研究の支援においては、長年の創薬の経験と実績から導きだされる構造活性相関のデータ解析、計算化学を活用した化合物デザインを、合成チームと議論展開することでヒット化合物を最適化することとした。制御拠点の化合物ライブラリー拡充については、医薬品開発にとって重要なドラッグライクな鍵化合物の創出を目的とし、全合成研究や反応開発を通して多彩な化合物群を合成し、化合物ライブラリーに提供することを目標として遂行してきた。

その結果として、新規反応開発、天然物合成、ライブラリー合成など有機合成化学面での研究は進んでいるが、創薬化学研究に関しては、まだ満足できる成果は得られていない。今後は、リード最適化研究に関しては物質特許を取得できる段階まで着実に進めてほしい。更なる展開を期待する。

2. 研究開発進捗状況および成果について

課題の研究開発目標に対し、ライブラリー化合物の合成、ヒットからのリード展開の支援並びに合成技術の高度化について、成果が得られている。

支援研究では、一部を除いて、目的化合物の合成を達成し、支援機関への供与を行っている状況であり、ほぼ目的を達成できている。LPA4 特異的アンタゴニストの探索と最適化については支援機関との調整を随時行っており、リード化合物が決定次第、合成支援を進める準備が整っている。

高度化研究において、アルカロイドをはじめとした 19 種の天然有機化合物を合成した。大量調製を行った化合物は生物活性試験に供するなど、応用研究にも利用している。これら全合成研究と付随する応用研究の報告は 30 件（査読付き英文誌）であり、十分に目的を達成していると評価する。

原著論文（72 件）、合成展開研究提供サンプル数（18 検体）、ライブラリー提出化合物数（105 化合物）、支援件数（7 件）（うち共同研究契約 4 件）など、定量的成果として十分な成果を出している。ただし、特許出願は 0 件であり、満足できるものではない。また、合成展開研究提供サンプル数は少ないように感じる。支援案件 2 件は、企業導出について協議されているところであり、今後の展開に期待する。

3. 課題の実施体制について

課題内の4管理者(研究室)(現在は3)は、優れた合成力があり、実施体制は良好である。ただし、支援テーマに関する分担や責任体制が十分であるかの検討は必要である。ライブラリー・スクリーニング領域あるいは解析拠点との更なる連携が望まれる。

講演会、勉強会の開催にあたっては企業や大学の第一線で活躍されている講師を招くなど工夫をこらし内容を充実させている点は評価できる。企業創薬研究職へ30人を超える学生を送り込んでおり、人材育成の観点からも評価できる。

4. 中間評価への対応について

支援課題において着実な進捗が見られていることから中間評価の指摘事項に対しては相応の対応をしているものと判断する。

課題実施者のほとんどが学生であるという指摘について、十分な対応がとられているかは不明である。

5. 今後の展望について

支援活動を行った4件については、本事業終了後も各研究機関と協議し、共同研究などの形態を保ちながら更に研究を発展させて、特許出願や企業導出を行って、新規医薬品研究開発に貢献することを目指していくことに期待する。

高度化研究によってレベルアップを図ってきた技術については、本事業内で支援に活用しきれなかった部分があるように思われる。本事業が終了した後も、創薬等ライフサイエンス研究に利活用すべく、応用展開に努めていくことに大いに期待するものである。

拠点／領域	: 制御拠点／合成領域
課題名	: ヒット化合物の標的分子同定技術の高度化・共用による革新的創薬支援
代表機関名	: 東京医科歯科大学
機関名／課題管理者名	: 東京医科歯科大学／細谷 孝充

1. 総評

全体として得られた成果は優れていると評価できる。

支援研究では、拠点機関を中心としたスクリーニング等から得られたヒット化合物のうち、標的分子が未知なものに関して、独自の合成基盤技術に基づいて標的的同定用プローブを開発するとともに、得られた標的情報を参考に構造展開を行うこととした。

高度化研究では、標的分子同定基盤技術及び新規ファーマコフォアの利用と代謝安定性に着目した独自の分子設計技術の更なる高度化を行うことを目標に遂行してきた。

その結果、多くのテーマに関して参画し、それぞれ成果を上げることができた。有機合成化学面での研究、ライブラリー合成について着実に成果を出しているほか、リード最適化研究の成果について物質特許出願を完了している点は特に評価できる。今後は、得られた成果の企業への成果導出に努めることに期待する。

2. 研究開発進捗状況および成果について

支援研究では、制御拠点合成領域の一員として多数の合成支援に取り組み、ライブラリー化合物の合成やリード創製研究において、当初の想定を大きく上回る成果を上げた。標的分子同定技術の向上のための高度化研究に関しても、当初の想定よりも優れた成果を上げることができた。

特に複数の創薬テーマについて、最適化を推し進め、物質特許を出願していることは評価できる。多数の支援で成果を上げている点、ジアジドプローブを中心とする高度化研究も評価に値する。

原著論文（67件）及び特許出願（6件）、合成展開研究提供サンプル数（412検体）、ライブラリー提出化合物数（157化合物）、支援件数（27件）など、定量的成果としては大変優れた成果を示しており申し分ない。

3. 課題の実施体制について

制御拠点のスクリーニング領域と連携をしながら合成展開や標的分子同定を支援している。また、解析拠点の生産領域とも連携をとっており、実施体制は適切であり、27件の合成支援を実施するなど成果を出している。

今後は、ライブラリー・スクリーニング領域あるいは解析拠点との更なる連携が望まれる。

人材育成に関しては、創薬を支える化合物ライブラリー構築のための有機化学に関する知識や技能向上のために、複数の講師を招聘して講演会を開催した。これらの取り組みの結果、本事業開始時の助教3名のうち、2名が准教授、1名が講師に昇任したことなど、本事業の経験を活かしたキャリアアップを実現できていることは評価に値する。

4. 中間評価への対応について

産学の人材流動化の体制づくりと企業導出に向けた課題進捗の二点について、適切に対応していると評価できる。

5. 今後の展望について

これまでに取り組んできた合成支援・高度化研究の結果、想定を上回る結果が得られており、特に合成支援に取り組んでいるテーマにおいて良好な結果を得ながら、現在も継続中であり、今後の卓越した成果につながると期待されることから、本事業終了後も引き続き支援、若しくは共同研究を続けることで実用化を目指すことを大いに期待するところである。

拠点／領域	: 制御拠点／合成領域
課題名	: 薬物代謝を考慮したヒット化合物の最適化と、多様な生理活性化合物の提供
代表機関名	: 慶應義塾大学
機関名／課題管理者名	: 慶應義塾大学／増野 匡彦

1. 総評

全体として得られた成果は妥当であると評価できる。

医薬品開発において代謝をはじめとする ADME や毒性を考慮したドラッグデザイン及び合成展開は不可欠であり、ヒット化合物からやみくもに最適化を行うのではなく、薬物代謝を考慮した最適化を行うこととして研究を遂行した。ライブラリーの多様化については、新奇性を持ち従来の化合物とは異なる生理活性を示す可能性がある化合物を提供することで貢献することとした。

その結果として、有機合成化学面での高度化研究やライブラリー合成は進んでおり、評価できる。一方で、創薬化学の分担課題であるリード化合物の最適化研究を着実に進展させるに至っておらず、また、物質特許取得もできていないことから、創薬化学という観点からすると、その成果は満足できるものではない。

今後は、創薬化学とリード化合物最適化研究から物質特許の出願を目指すとともに、そこで得られた成果を企業に導出することに努めることを期待する。

今後の見通しについて、10 項目を掲げているが、やや散漫な感じを受ける。これらは当初計画にあるものであり、ウエート付けをして成果を出せるものから迅速な成果の創出が望まれる。

2. 研究開発進捗状況および成果について

課題の研究開発目標に対し、フラレン誘導體、ステロイドやテルペノイド骨格を含むライブラリー化合物の合成、ヒットからの ADMET 情報を加味したヒット化合物最適化技術支援、予想代謝物合成支援並びに合成技術の高度化について、成果を上げている。

原著論文 (19 件)、合成展開研究提供サンプル数 (163 検体)、ライブラリー提出化合物数 (179 化合物)、支援件数 (5 件) (うち共同研究契約数 1 件) など、定量的成果として妥当な成果が得られている。ただし、創薬化学の最適化支援について特許出願に至っていない点は物足りない。

3. 課題の実施体制について

課題内の情報共有・連携に関しては、合成能力の優れた課題責任者の 3 講座の体制で実施されており、それらの連携は良好であると評価する。ただし、最適化支援についての分担や責任体制を具体的にどのようにしているかは不明である。

課題間の情報共有・連携では、合成する化合物の方向性や優先順位について、共同研究をしている東京大学創薬機構、新潟大学、旭川医科大学などとの間で、定期的に会議・情報交換を行い、研究方針・目標を決めており、適切に行われていると評価する。今後はライブラリー・スクリーニング領域あるいは解析拠点との更なる連携が望まれる。

4. 中間評価への対応について

中間評価にて指摘された多くの事柄について、それぞれ対応をしている。特に中間評価以降、最適化研究に DMPK 評価を導入し、ADMET を考慮した最適化創薬研究体制を構築していることは評価できる。

ただし、まずは活性面で評価に値する化合物を得ることが求められよう。

5. 今後の展望について

合成領域の課題管理者として、高度化研究によってレベルアップを図ってきた技術については、本事業内で支援に活用しきれなかった部分があるように思われる。本事業が終了した後も、創薬等ライフサイエンス研究に利活用すべく、応用展開に努めていくことに大いに期待するものである。

拠点／領域	: 制御拠点／合成領域
課題名	: C-H 結合活性化を活用する独創的リード化合物高度化
代表機関名	: 名古屋市立大学
機関名／課題管理者名	: 名古屋市立大学／樋口 恒彦

1. 総評

全体として得られた成果は妥当であると評価できる。

支援活動では、C-H 結合活性化反応を駆使することによって、標的化合物への酸素・窒素・炭素官能基の導入手法開発を実施、導入した官能基を更にクリック反応などを利用して多様な構造変換を行い迅速な構造最適化に結びつけるべく、年度当たり 40 化合物のペースで生理活性試験化合物を合成することを目標として課題を遂行してきた。

高度化研究では、様々な化合物に適用可能な C-H 結合活性化によって、酸素・窒素・炭素置換基の直接導入を行える触媒について検討を加え、汎用性の高い触媒に最適化することを目標としてきた。その結果として、有機合成化学面での高度化研究（C-H 結合活性化触媒の開発）が進捗していることや、抗 ALS 活性化化合物について新たなリード化合物が創出された点は良好な成果と判断する。

しかしながら、全体としてはやや物足りないと思われる、今後は積極的にリード化合物最適化研究からの物質特許取得や企業導出を考えた戦略的な研究開発を展開してほしい。

2. 研究開発進捗状況および成果について

課題の研究開発目標に対し、ヒットからのリード展開の支援並びに合成技術の高度化について、成果を上げている。特に、抗 ALS 活性化化合物の探索で得られたヒット化合物の構造最適化を 2014 年 1 月より実施し、これまでに類縁化合物 140 種類以上を合成し、評価を行った結果、ヒット化合物になかった細胞系での阻害効果が明確に見られる化合物に到達し、*in vivo*でも良好な活性を示したことは評価に値する。

原著論文（12 件）及び特許出願（2 件）、合成展開研究提供サンプル数（151 検体）、ライブラリー提出化合物数（264 化合物）、支援件数（2 件）など、定量的成果としては十分な成果を出している。

3. 課題の実施体制について

課題内では、課題管理者—分担者—実施者間での取組・成果の共有を図り、有機的に連携しながら進めていくことができおり、評価できる。

他の課題との情報共有・連携に関しては、これまでに 9 回行われた制御拠点協議会での成果発表と、毎年行われる例会における発表で恒常的に行ってきた。また、制御拠点合成領域内では、平成 25 年度より毎年「合成領域勉強会」を開催し、各課題が主に高度化研究の内容で発表を行い、綿密な情報共有を行ってきた。

今後は、ライブラリー・スクリーニング領域、あるいは解析拠点との更なる連携強化が望まれる。

4. 中間評価への対応について

中間評価での「学生も多いことから人材育成に十分考慮した取組が望まれる」とのコメントへの対応については、本課題の開発原理や意義、医薬化学的方法論などをスライドにまとめ、複数回レクチャーすることで、学生の創薬マインドの醸成に務めるなど、適切に対応されている。

更に一步踏み込んで、企業経験のある創薬化学メンバーのリクルートを考慮されたい。

5. 今後の展望について

支援研究で中心に据えて進めてきた、抗 ALS 活性化合物に関しては、当初の目標を達成した一定の成果は得られている。これらの化合物群に別の有用な生理活性があることを期待し、様々な生物評価も行い、興味ある活性が見出されれば、改めてその活性に関する構造最適化を別途行い、新たな有用性の創出を図るなどの応用展開にも期待される。病態モデルマウスを用いた *in vivo* においても良好な結果を得ていることより、企業とのマッチングを行い、企業との共同開発の可能性を探ってほしい。

高度化研究において得られた成果は、本事業終了後も創薬等ライフサイエンス研究において利活用すべく、応用展開に努めていくことに大いに期待するところである。

拠点／領域	: 制御拠点／合成領域
課題名	: C-H 結合活性化を活用する独創的リード化合物高度化（含フッ素化合物高度化）
代表機関名	: 名古屋市立大学
機関名／課題管理者名	: 名古屋工業大学／柴田 哲男

1. 総評

全体として得られた成果は妥当であると評価できる。

支援研究では、外部研究者等から依頼があった化合物を元に含フッ素誘導体を合成し、生理活性 10 倍増強を達成することを目標としてきた。

高度化研究では、既存の手法では合成困難な新規な含フッ素化合物の合成を達成するために、直接的なフッ素化法やフルオロメチル化法、またその目的を実現させるためのフッ素化及びフルオロメチル化試薬の開発、また触媒の開発を行うことを目標として課題を遂行してきた。

その結果、課題内分担者として有機合成化学面での研究やライブラリー合成、1 テーマではあるが最適化研究に進捗が見られていることは評価できる。特にフッ素化技術の成果は今後の医薬品創製にも応用できるものであり、更なる展開が期待される。今後は創薬化学の成果として、リード最適化研究からの物質特許の取得を進めてほしい。

2. 研究開発進捗状況および成果について

課題の研究開発目標に対し、ライブラリー化合物の合成については、独自の高度化手法で合成した含フッ素化合物 98 件をライブラリーへ提供し、ヒットからのリード展開の支援では抗 ALS 治療薬を目指した 2 タンパク質間結合阻害低分子の開発支援にて含フッ素複素環化合物 53 化合物を合成・提供した。

これら支援活動と同様に合成技術の高度化についても成果を上げている。特にフッ素の導入技術の高度化研究は、文部科学大臣表彰など 4 件の表彰を得るなど、一般に高い評価を受けていることは特筆すべき成果である。

原著論文（45 件）及び特許出願（32 件）、合成展開研究提供サンプル数（53 検体）、ライブラリー提出化合物数（98 化合物）、支援件数（2 件）など、定量的成果としては優れた成果を出している。

3. 課題の実施体制について

抗 ALS の活性化化合物探索における情報交換も含めて、代表機関である名古屋市立大学の樋口教授らと分担機関との連携は適切に行われている。

他の課題との情報共有・連携では、ライブラリー・スクリーニング領域の長崎大学植田弘師教授のグループに免疫細胞を効率的に活性化するような低分子の探索候補化合物とし

でサリドマイド誘導体を提供するなど、相応の対応がされていると判断する。

4. 中間評価への対応について

中間評価にて指摘された拠点・代表機関との課題認識の共有と特許化合物創出に向けた体制整備の2点について、適切に対応していると評価できる。

5. 今後の展望について

本事業における高度化研究において、既にフッ素化、ジフルオロメチル化、トリフルオロメチル化やトリフルオロメチルチオ化、トリフルオロスルホニル化など新規な反応及びそれを達成する試薬の合成に成功している。今後も合成困難なフッ素化合物の合成法を確立するとともに、炭素との化学結合の中で最も強固な結合である C-F 結合を活性化し、新たにフッ素化合物を合成するという、学術的にも挑戦的な課題に取り組んでほしい。特に SF₅ 官能基に関しては、創薬化学研究においても注目すべき含フッ素官能基であり、この研究を発展させて、将来的に新規医薬品研究開発に貢献されることを強く望むものである。

拠点／領域	: 情報拠点／情報領域
課題名	: 構造生命科学データクラウドの構築運用と高度化
代表機関名	: 情報・システム研究機構
機関名／課題管理者名	: 情報・システム研究機構／由良 敬

1. 総評

全体として得られた成果は妥当であると評価できる。

情報拠点のリーダーとしての貢献度は高く、中間評価の指摘に応え、本課題についてはおおむね順調に推進されている。

しかしながら、このグループの最大の成果である VaProS について、あまりポジティブには評価できない。チュートリアルとして挙げられているいくつかの実例を見ると、確かに上手に使えるばそれなりに有効性を示せるかもしれないという期待感を抱かせる。一方で、データベース名の由来から見ると、タンパク質の変異に対する影響を包括的に示すデータベースを作ろうとしていると考えられるが、そうであるならその点にもっと焦点を絞って、シンプルで使いやすいデータベースがデザインできたのではないかと思われる。また、マニュアルやチュートリアルも英文化して、海外にもアピールするものを作ることが望まれる。

成果報告書については、支援の結果得られた成果について、主なものについてはより具体的に記述することが必要である。

2. 研究開発進捗状況および成果について

構造生命科学データクラウド VaProS の構築に成功し、公開を行ったことで、支援と高度化の両面においてプロジェクト開始時の目標をおおむね達成していると評価できる。

しかしながら、当初目標に問題があったため、結局のところプロジェクト終了後も長く使い続けられるようなデータクラウドが構築できたかといことについては疑問が残る。今後公開が予定されているというタンパク質の巻き戻し技術データベースやオートファジーデータベースなどの独自データが加えられると評価は向上する可能性があり、期待するところである。

実施したアンケート等から、本当にクラウドの利用価値がユーザーから評価されているのか真摯に再検討することが望まれる。例えば、報告書には VaProS が一日平均 100 件ほどのアクセスがあるという記述が出てくるが、それ以上に現システムのどこに問題があり、今後どういう方向性を目指すべきかなどアンケートから読み取るべき事項は多いと思われる。

3. 課題の実施体制について

解析拠点や制御拠点との連携に努める姿勢がうかがえ、代表機関としての努力は評価で

きる。

支援などに対する姿勢は、中間評価以後かなり改善されているようであるが、一方、クラウドを作って講習会をやればそれで事足りるという姿勢からまだ完全には脱却できていないように思われる。基本的には各分担機関で開発したデータベースを持ち寄って、一度に検索できるようにしたという流れであり、全体として本当に有機的なデータ統合ができているのか、あるいはそれを真剣に検討するための体制ができていたのかについて若干疑問が残っており、今後の検証が必要である。

4. 中間評価への対応について

中間評価に対して、誠実・真摯に対応しようとしてきた努力が認められる。

しかしながら、コメント内容と対応内容の間に基本的なボタンの掛け違えを感じる。端的には、中間評価ではクラウドを作ることにそれほどの意義があるのかと疑問を投げかけているのに対して、講習会をやって、クラウドの意義をユーザーに伝える努力をしたというのでは、クラウドそのもの、ひいては今回のプロジェクトの当初目標に対して見直しをしないままであると感じられる。例えば、アンケートや個別のユーザーとの相談を通して非常に積極的な評価が得られ、そういう例を積み重ねて報告していただくことが必要であったと思われる。

5. 今後の展望について

構造生命科学データクラウド VaProS の開発は、本事業終了後は可能な限り自動運営を継続することができる状態にするとともに、講習会等の啓発活動によって、アカデミアと製薬企業にユーザーを増やすとともに、コミュニティへの定着を図ることに期待する。

また、ユーザーを拡大するのみに留まらず、個別ユーザーからの意見を積極的に取り入れ、改良を加えていくことによって、本当の意味でのクラウドの必要性・有用性を明らかにして、発展させることに強く期待するものである。

拠点／領域	: 情報拠点／情報領域
課題名	: 構造生命科学データクラウドの構築運用と高度化（構造生命科学データクラウドにおける蛋白質構造データ解析関連技術の開発と支援）
代表機関名	: 情報・システム研究機構
機関名／課題管理者名	: 大阪大学／金城 玲

1. 総評

全体として得られた成果は妥当であると評価できる。

課題分担者としては、新たなデータベースを用いた貢献も行っており、論文発表も積極的に行っていることから、目標は達成されていると判断する。

アピールポイントが見えにくかったことと課題管理者自身が著者になっている学術論文の数が少なかったことが気になるが、VaProS 開発の中核としての HOMCOS データベースに一番の可能性があると思われ、これに更に磨きをかけて、利用者により喜ばれるようなデータベースに育てていくことを期待する。また、中間評価後に改善が見られるが、より一層利用者のニーズに基づく支援を進めてほしい。

2. 研究開発進捗状況および成果について

多数のデータベースを統合したクラウドシステム VaProS の開発と支援において、分担者としての貢献を通じて目標は達成されており、一定の成果を上げたと評価できる。

構造生物学の今後の展開についての見通しについては同意できる。しかしながら、開発した VaProS がどこまでその理想を実現できているのかという点に関して、情報拠点全体としての検討が不十分ではないかと感じる。現時点では、各拠点で開発したいろいろなデータベースをまとめて探索できるというレベルに留まっているように思われる。当初予定より多くのデータベースを取り込めたという点で高い自己評価をしているが、必要なデータベースを精選し、それぞれ一度解体してからより使いやすいように組み直すという理想が実現できているかどうかは疑問を感じる。また、Web へ公開することが支援であるという思想も根強くあるようだが、公開を通じて創薬支援にどこまで貢献できているかをより具体的に検証する必要があると思われる。例えば、個別の支援については、現状のユーザーの求めるところは古典的なホモロジーモデリングとかドッキングシミュレーションにあるように思われ、解析拠点のバイオインフォマティクス領域との差別化を行う上でも、より本気の支援が求められると考える。分担者らが開発した HOMCOS データベースはそういう方面の要求を取り入れたと考えるが、このデータベースによって本事業全体で行われているバイオインフォマティクスの支援をどこまで肩代わりできるのか、やや心もとない印象を受ける。

3. 課題の実施体制について

中間評価時に実施体制が不十分であることを指摘したが、改善が見られていない。講習会等による VaProS の普及や人材育成について努力をした点は評価できるが、取組の結果としてどのような成果が得られたのかが不明である。

論文としては多くの成果が上がっているが、純粋に理論的な単著論文を除いて代表として挙げられた論文の著者に課題管理者が入っていないのが気になるところである。もとより、基礎研究の重要性は言うまでもないが、本事業はどちらかというと創薬の現場研究者と力を合わせて汗をかくことが求められていると考える。単にグループリーダーだから論文に著者名を入れるというのは望ましくないことではあるが、課題管理者が積極的に課題の実施に向かってリーダーシップを示していることが、成果リストなどから読み取れることが望ましい。

4. 中間評価への対応について

一定の進捗は見られ、おおむね適切に対応できていると評価できる。

一方、研究実施者としては誠実に当初目標を実行しているのに、それが正当に評価されていないという不満が報告書から読み取れる。そのこと自体は問題ではないが、それゆえに中間評価の内容を虚心坦懐に受け入れられていないとすれば問題である。これまでの課題管理者の努力を認めないわけではないが、利用者にとって本当に使いやすく有用で、本事業の推進に役立つデータベースに練り上げていくために何が必要か、支援として何が求められているのかをより考えてほしかった。

5. 今後の展望について

構造生命科学データクラウド VaProS の開発は、本事業終了後は可能な限り自動運営を継続することができる状態にするとともに、講習会等の啓発活動によって、アカデミアと製薬企業にユーザーを増やすとともに、コミュニティへの定着を図ることに期待する。

また、ユーザーを拡大するのみに留まらず、個別ユーザーからの意見を積極的に取り入れ、改良を加えていくことによって、本当の意味でのクラウドの必要性・有用性を明らかにして、発展させることに強く期待するものである。

拠点／領域	: 情報拠点／情報領域
課題名	: 構造生命科学データクラウドの構築運用と高度化（構造生命科学データクラウドにおけるタンパク質機能推定法の開発と支援）
代表機関名	: 情報・システム研究機構
機関名／課題管理者名	: 東北大学／木下 賢吾

1. 総評

全体として、得られた成果は優れていると評価できる。

支援として代表機関（遺伝研）の開発するゲノムや発現量データベースと連携しつつ、タンパク 3000 プロジェクトとターゲットタンパク研究プログラムの成果の利用支援による利用推進を行うことを目標として課題を遂行してきた。

高度化研究では、遺伝子共発現ネットワーク、タンパク質間相互作用ネットワーク及び代謝ネットワークをデータベース横断的に利用可能にし、そこに柔軟な検索機能を付与したデータベースの開発を行うこととした。

その結果として、課題はおおむね順調に進行しており、中間評価に対する対応も適切であり、成果も上がっており、目標はほぼ達成されたと判断する。

特に、データクラウドを実装するときの問題になるのは何かという発想からデータベースを新たに構築した点と、講習会を義務的に行うことに留まらず、そこから新たな課題を読み取ろうという方向性を意識しながら研究を進めている姿勢が評価される。

支援活動や研究業績としての学術論文発表も十分に行われている。

2. 研究開発進捗状況および成果について

VaProS を核としたプロジェクトの東北大学が担うべき高度化と支援についておおむね順調に進捗しており、各分担機関が開発した多数のデータベースを統合したクラウドシステムである VaProS の開発において一定の成果が上がっている。また、支援活動や研究業績としての学術論文発表は十分に行われており、未達部分があるもののおおむね目標は達成できていると評価できる。

データクラウドとして幾つかのデータベースを横断的に利用しようという場合に、リンク切れの問題が一番の問題になることであり、そこに着目し、新たに天然リガンドデータベースを構築したことは評価できる。また、講習会を行った結果などから新たな課題を見出し、その解決策を考えようとしている姿勢も好ましい。ただし、この天然リガンドデータベースがリンク切れの問題のどの程度の解決策になっているのかは、報告書を読んだだけでは詳細が不明である。例えば、網羅的なモデリングを行ったとしているが、その信頼性がどの程度のものなのかは何らかの形で評価する必要があるのではないかと考える。また、開発者としてはこれを用いて新しい科学的知見を得るところまで到達したと報告して

いるが、公共のデータベースとして一般ユーザーにも十分に利用価値の高いデータベースになっているのかどうかは、今後の講習会などを通して謙虚に利用者の声に耳を傾けることが望まれる。

3. 課題の実施体制について

本事業の他課題とは主に解析拠点のバイオインフォマティクス領域の研究者と密に連携を行っており評価できる。講習会等での活動についても適切に行われている。

人材養成については、本課題に参画していた博士研究員が他の研究機関の専任研究員に昇任するなど一定の成果が表れており、特に問題はないと思われる。

4. 中間評価への対応について

中間評価での問題点を踏まえて十分な支援活動と論文発表が行われており、大きく改善が見られ、適切に対応できていると評価できる。

当初目標通りデータベースのクラウドへの組み込みを実現し、支援にも一層の努力をしたという点で問題はない。ただし、VaProSには今後改善すべき点が多々あると感じられるので、現状で満足せずに、より一層使いやすいデータベースにするために努力することが望まれる。データ自体はVaProSと共有するにしても、レアバリエーションなどの評価に役立つ専用のデータベースを独立に立ち上げることも検討してほしい。

5. 今後の展望について

本事業で開発された新規データクラウド VaProS は、まだまだ発展途上のクラウドであると捉えており、たくさんの検討・改善を加えて、一般のユーザーにとって今より一層使いやすいデータベースに仕上げていくことに強く期待するものである。

拠点／領域	: 情報拠点／情報領域
課題名	: 構造生命科学データクラウドの構築運用と高度化（構造生物学的立場からのデータベース運用支援と高度化）
代表機関名	: 情報・システム研究機構
機関名／課題管理者名	: 東京大学／永田 宏次

1. 総評

全体として得られた成果は妥当であると評価できる。

支援活動では、構造生物学研究に対するニーズの掘り起こし、共同研究のコーディネート、本事業外部への情報発信の活性化を目標として課題を推進してきた。

高度化研究では、構造生命科学データクラウド VaProS の洗練と本事業内部の情報共有の活性化を目標とした。

その結果、支援活動や研究業績としての学術論文発表が行われ、成果が上がっていると評価する。中間評価に対する対応も適切で、おおむね順調に進捗しており、特に情報グループのアウトリーチ活動を支えている活動が評価できる。一方で、5年間の支援活動に対する意欲は評価するが、顕著な研究成果が達成できていない点が不十分である。

本課題管理者のようなメンバーがいないと、今回のようなプロジェクトを円滑に実行することは難しかっただろう。今回培った人脈を今後活用して、より高い次元の equal partner としての共同研究を展開していくことに期待したい。

2. 研究開発進捗状況および成果について

構造生物学の立場からの貢献が認められ、おおむね順調に進捗していると思われる。

中間評価の時と同様に、情報拠点内の機関としては懸命に支援を掘り起こして多数の支援を試みていることや、情報拠点のメンバーの中で一番積極的にユーザーへ対応したことなど、ある意味泥臭い仕事に積極的に取り組んでいることは高く評価される。

しかしながら、ユーザーインターフェースの改良や対応生物種を増やすといったある意味対応しやすい要望はともかく、もっとクラウドの設計思想に関わるような構造生物学者側からの要望をどのくらい汲み上げられているのかという点があまり伝わってこない。多機能であるがゆえに使いこなすのが難しそうな VaProS にチュートリアルを幾つか用意したことはとても良い活動であり、マニュアルとともに早急に英文化し、支援件数や海外ユーザーを増やして行ってほしい。また、巻き戻し技術データベースの早期公開も望まれる。

成果発表もあり、報告書については成果の波及効果について詳述されている点が良いが、一方で高度化に関しては顕著な研究成果が見られない。

3. 課題の実施体制について

解析拠点及び制御拠点との連携が密に行われており、体制などについて特に問題は無いと思われる。

しかしながら、下支え業務に多くのエネルギーを費やした結果、独自の研究成果の発信が足りなかった印象を受ける。また、事業内の情報共有の活性化が高度化として分類されていることが適当かどうか疑問が残る。

4. 中間評価への対応について

中間評価において、情報拠点が強化すべきと指摘された「創薬等支援技術基盤プラットフォーム外部への情報発信の活性化」と「創薬等支援技術基盤プラットフォーム内の情報共有の活性化」について、情報領域内で協力して取り組むなど適切に対応したと評価できる。

5. 今後の展望について

本事業で開発された新規データクラウド VaProS は、まだまだ発展途上のクラウドであると捉えており、たくさんの検討・改善を加えて、一般のユーザーにとって今より一層使いやすいデータベースに仕上げていくことに強く期待するものである。

拠点／領域	: 情報拠点／情報領域
課題名	: 構造生命科学データクラウドの構築運用と高度化（構造生命科学データクラウドにおける蛋白質構造データ解析関連技術の開発と支援）
代表機関名	: 情報・システム研究機構
機関名／課題管理者名	: お茶の水女子大学／近藤 るみ

1. 総評

全体として得られた成果については妥当であると評価できる。

ホモロジーモデリング法を用いたタンパク質立体構造予測の高度化によるタンパク質の高機能化デザインとマルチスケールモデリング（単体—複合体—超分子）技術の開発を目標にして課題を遂行してきた。

支援活動に関して一定の成果が得られた点は評価できるが、高度化及び支援において、課題管理者が分担者として果たした役割が必ずしも明確ではない。

分担者の立場として、端的には情報拠点の成果の核である VaProS に対してどこに問題点があり、それを解決するために何が必要なのかということをより積極的に考えて、成果につなげることが必要であった。

2. 研究開発進捗状況および成果について

支援及び高度化の両面においてなされた研究については理解できるが、一方で、成果として何が得られたのか不明確である。支援活動に関しては、その共同研究の成果が論文として発表されるなど大きな進展が見られるが、代表的な成果として挙げられている論文に本課題管理者の名はなく、分担者としていかに貢献したか不明である。

中間評価以降、ホモロジーモデリングなどの支援に力をいれてきた面は評価できるが、ホモロジーモデリングの支援自体は解析拠点などでも多くなされており、ホモロジーモデリングにしてもマルチスケールモデリングにしても、当初計画にあったクラウドとの融合への道筋が見えていない。CASP に参加して国際的評価を受けたとしているが、外国のライバルと比べて現時点での自らの手法が持つ課題や強みがどこにあるのかという点において、十分な分析が必要と考える。日に数件のみのアクセスでは、国際貢献ができているとは言い難い。

3. 課題の実施体制について

人材育成に努めたことは評価できる。

中間評価で問題として指摘した国立遺伝学研究所の由良課題代表との共同体制が不明確である。例えば、代表的な成果として記載されている原著論文のところに由良課題代表の名前があって、分担者である本課題管理者の名前がないことは理解できないし、問題であ

る。

このことを踏まえると、例えば講義を実際に行ったのは誰か、本分担課題において、課題管理者の果たした役割は何かという疑問を持たざるを得ない。分担機関としての存在感が希薄であるように思われる。

4. 中間評価への対応について

中間評価のときのコメントに誠実に対応しようとしている姿勢が見られる。支援活動に関しては支援件数を増やし、また、本事業内の広報については、きちんとした分担体制を構築することで、大きく改善されている。

総じて、十分とは言えないが、おおむね適切に対応したと言える。成果も次第に目に見える形になってきていると評価できる。

5. 今後の展望について

ホモロジーモデリング法を用いたタンパク質立体構造予測の高度化技術は、構造生命科学データクラウド内の一技術として取り込むとともに、インターネットを利用して分担機関から広く公開してほしい。これによって多くの研究者に自動支援を提供する。

また、このような自動支援では対応できないより高度な支援は、共同研究の形態で今後も支援を継続することに期待する。マルチスケールモデリング（単体—複合体—超分子）技術もインターネットを利用して分担機関から公開することが望ましい。

将来的には、これら培ってきた技術を医療や創薬に応用展開して、日本のライフサイエンス研究に貢献することを願う。

III. 參考資料

創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業
(創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業)
評価委員会 設置要綱

平成28年3月8日

国立研究開発法人日本医療研究開発機構
戦略推進部医薬品研究課

1. 目的

この要綱（以下「本要綱」という。）は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（以下「機構」という。）が研究開発課題評価に関する規則及び創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業）における研究開発課題評価実施要綱を踏まえて実施する創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業）（以下「本事業」という。）の研究開発課題評価等の業務に関して、組織規程第6条の規程に基づき設置する創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業）評価委員会（以下「委員会」という。）について必要な事項を定める。

2. 委員会の設置

- (1) 機構は、研究開発課題の評価等を円滑に進めるため、外部の専門家で構成される委員会を設置する。
- (2) プログラムディレクター（PD）、プログラムスーパーバイザー（PS）およびプログラムオフィサー（PO）の委員会構成割合は、委員総数の2分の1以下とする。
- (3) 委員会は、必要に応じて委員会の下に分科会を置くことができる。分科会の委員についても、本要綱を準用する。

3. 構成

- (1) 委員会には、委員長を置き、委員長は委員の互選により選出する。委員長は委員の中から副委員長を指名することができる。
- (2) 副委員長は、委員長の職務を補佐するほか、委員長が委員会に出席できないときは、その職務を代理する。
- (3) 委員長は、必要があると認められるときは、第三者を委員会に出席させた上で、意見又は説明を述べさせることができる。
- (4) 委員会には、関係省担当官および機構職員等がオブザーバーとして参加することができる。
- (5) 本要綱に定めるもののほか、委員会の構成に関し必要な事項は、別に定める。

4. 運営

- (1) 委員会を招集しようとするときは、あらかじめ期日、場所及び議題を委員に通知するものとする。
- (2) 委員会は、委員の2分の1以上が出席しなければ、開催することができない。
- (3) 委員は、本事業に応募すること及び研究開発参加者として本事業に参加することができない。
- (4) 委員は、利害関係にある研究者の評価に関わるることができない。利害関係者の範囲は、研究開発課題評価に関する規則に定める。
- (5) 本要綱に定めるもののほか、委員会の運営に関し必要な事項は、別に定める。

5. 審議事項

- (1) 研究開発課題評価に関する規則に基づく研究開発課題の評価
- (2) その他、事業運営・推進等に必要の評価

6. 書面による審議

- (1) やむを得ない理由により委員会を開催できない場合には、事案の概要を記載した書面等を委員に送付し、その意見を徴し、又は賛否を問うことにより、審議を行うことができる。
- (2) 前項により書面による審議を行った場合は、委員長は、次の委員会において報告しなければならない。

7. 委員会の公開等

- (1) 委員会は非公開とする。
- (2) 委員会の資料は、非公開とする。
- (3) 議事内容は、委員長が委員に諮った上で、必要に応じて研究開発代表者等と共有する。

8. 設置期間

平成28年3月から事業終了までとする。

9. 庶務

委員会の庶務は、機構戦略推進部医薬品研究課が務める。

創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業
(創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業)

評価委員会

委員名簿

(五十音順・敬称略)

- 魚住 武司 東京大学 名誉教授
- 倉光 成紀 大阪大学 名誉教授
- 後藤 俊男 理化学研究所 産業連携本部
創薬・医療技術基盤プログラムディレクター
- 榊原 康文 慶應義塾大学 理工学部生命情報科 教授
- 菅野 純夫 東京大学 大学院新領域創成科学研究科 教授
- 鈴木 榮一郎 広島大学 客員教授
- 田中 啓二 公益財団法人東京都医学総合研究所 所長
- 中井 謙太 東京大学 医科学研究所 教授
- 夏苺 英昭 帝京大学 薬学部 特任教授
- ◎ 鍋島 陽一 公益財団法人先端医療振興財団 先端医療センター長
- 西田 栄介 京都大学 大学院生命科学研究科 教授
- 福井 宣規 九州大学 生体防御医学研究所 教授
- 吉田 賢右 京都産業大学 シニアリサーチフェロー

◎ : 委員長

○ : 副委員長

事業概要（解析拠点、制御拠点、情報拠点）

創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業 解析拠点／ミッション

Platform for Drug Discovery, Informatics, and Structural Life Science

ホーム この事業について 解析拠点情報 制御拠点情報 情報拠点情報 論文発表

創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業は、創薬プロセス等に活用可能な技術基盤の整備、積極的な外部開放（共用）等を行うことで、創薬・医療技術シーズ等を着実かつ迅速に医薬品等に結び付ける革新的プロセスを実現することを目的としております。

実施者用ログイン

情報拠点

解析拠点

制御拠点

解析拠点の役割

解析拠点情報

解析拠点は、タンパク質の構造解析に供する試料の調製、タンパク質の立体構造解析及び計算科学を活用したバイオインフォマティクス、次世代シーケンサを使った各種ゲノミクス解析等に関する技術や施設及び設備等を一貫して提供し、外部研究者等のタンパク質立体構造解析及びゲノム解析研究を支援します。

4領域から構成されます

- ▶ 生産領域：タンパク質試料の調整
- ▶ 解析領域：タンパク質構造解析
- ▶ バイオインフォマティクス領域：構造予測等の計算化学
- ▶ 機能ゲノミクス領域：次世代シーケンサを使った各種ゲノミクス解析

制御拠点情報

制御拠点は、創薬シーズ等の探索のために、化合物ライブラリーとスクリーニングの技術基盤や施設及び設備等と、化合物の最適化や新規骨格の構築等を行う合成技術の基盤等を一貫して整備して外部研究者等に提供します。

2領域から構成されます

- ▶ ライブラリー・スクリーニング領域：化合物ライブラリーの提供スクリーニング機器の共用
- ▶ 合成領域：ヒット化合物の最適化

情報拠点情報

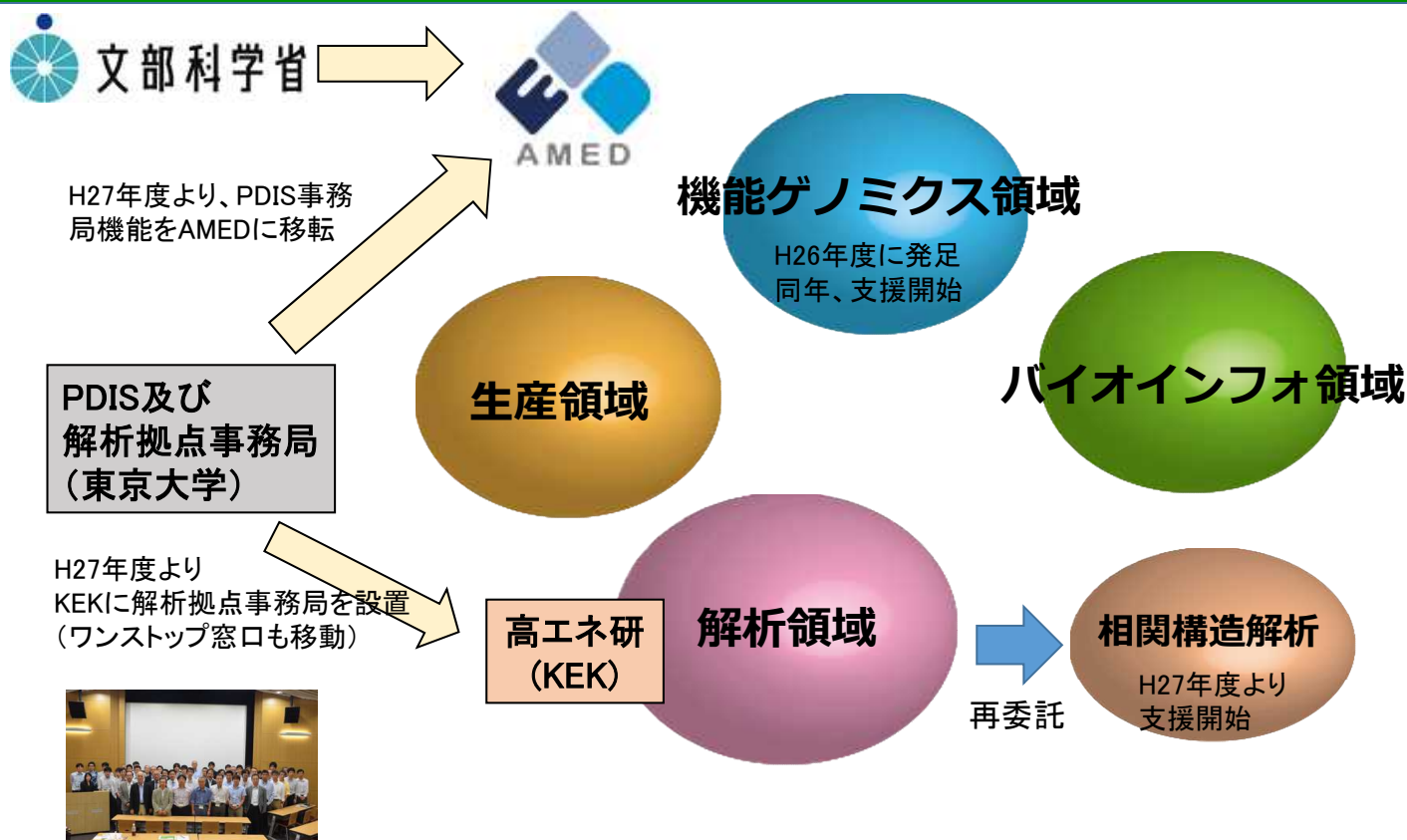
情報拠点は、タンパク3000プロジェクト及びターゲットタンパク研究プログラム並びに平成23年度創薬等支援技術基盤プラットフォームの成果からなるデータベースやソフトウェアを管理・運用します。また、それらを継続的に更新し、内容の拡充や高度化を行います。

1領域から構成されます

- ▶ 情報領域：データベース、解析ツールの提供

解析拠点は、タンパク質の構造解析に供する試料の調製、タンパク質など生体高分子の立体構造解析、及び計算科学を活用したバイオインフォマティクス、次世代シーケンサを使った各種ゲノミクス解析等に関する技術や施設等を提供し、研究者のタンパク質立体構造解析及びゲノム解析研究を支援します。

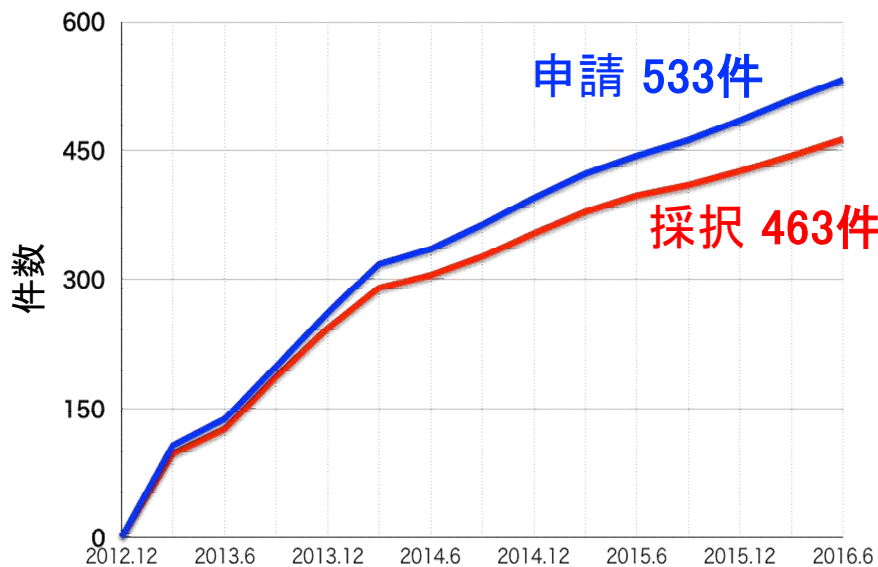
解析拠点／実施体制



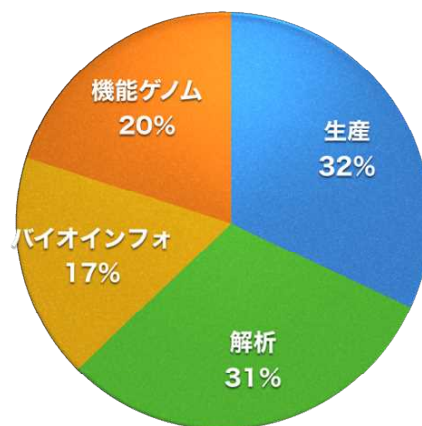
毎年、解析拠点推進委員会を開催し、進捗の確認や意思統一を行った。

解析拠点／申請と採択

生産・解析・バイオインフォマティクス領域への申請と採択状況



採択課題の内訳



複数の領域間の支援については、それぞれの領域で重複してカウントされている。

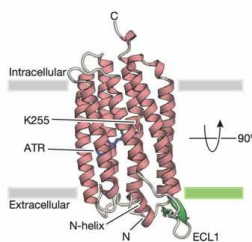
* 機能ゲノミクス領域の採択状況：135件を採択し支援

合計支援数 598件

2016年5月20日時点

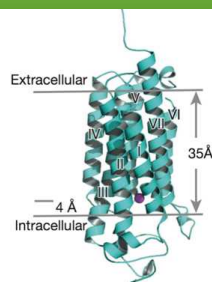
解析拠点／支援による顕著な成果

光駆動型Na⁺ポンプ KR2の構造



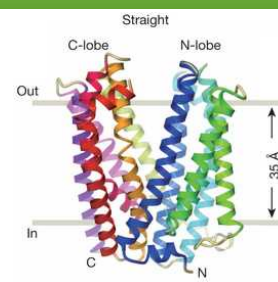
Nature, 521, 48 (2015)

アディポネクチン受容体の構造



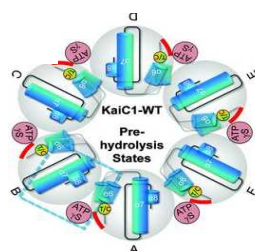
Nature, 520, 312 (2015)

薬剤排出輸送体PFMATEの構造



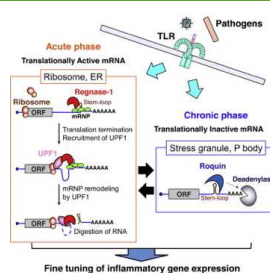
Nature, 496, 247 (2013)

時計タンパクKaiCの構造



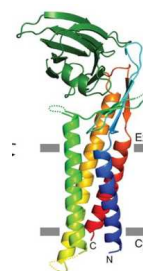
Science, 349, 312 (2015)

Regnase-1とRoquinの関与する炎症反応制御メカニズム



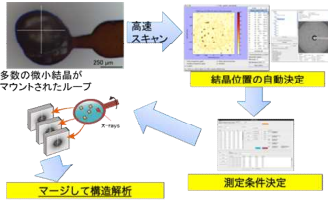
Cell, 161, 1058 (2015)

タイトジャンクションの構造

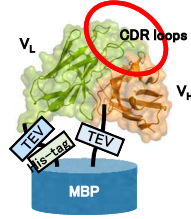


Science, 347, 775 (2015)

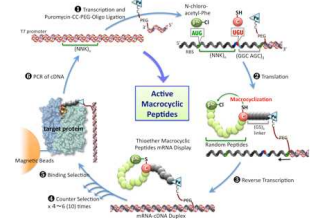
解析拠点／高度化の成果



SPing-8 - 世界最高強度のマイクロフォーカスビームを用いた回折データ収集、自動測定。



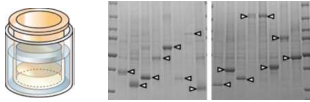
京大 - 膜タンパク質の抗体Fvフラグメントとの結晶化法



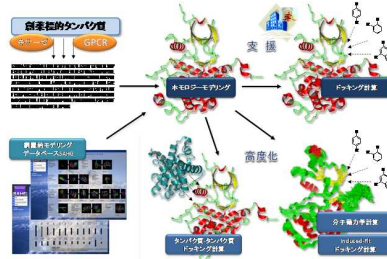
東大 - 標的タンパク質に、迅速確実に高親和性・高特異性をもつ短鎖ペプチドリガンドを合成・開発するRaPIDシステム



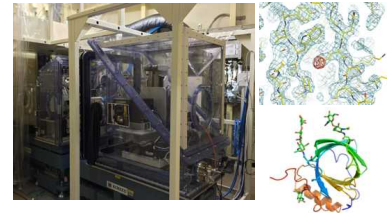
阪大・東北大 - 超高親和性精製アフィニティタグ- PAタグの開発



愛媛大 - 無細胞タンパク質合成系を用いた高難度タンパク質の生産と薬剤スクリーニング



理研・産総研 - In silicoでの化合物予測とドッキング

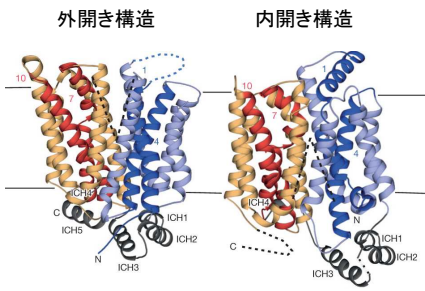


PF - 天然タンパク質結晶からの微弱異常散乱シグナルを用いた結晶構造決定

これらの高度化の成果は、すべて支援に供されている。

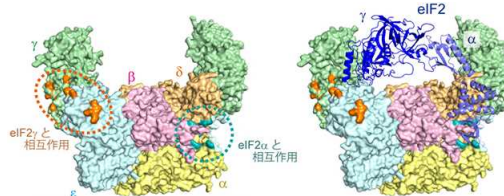
解析拠点／支援と高度化による顕著な成果

果糖を選択輸送するGLUT5の構造



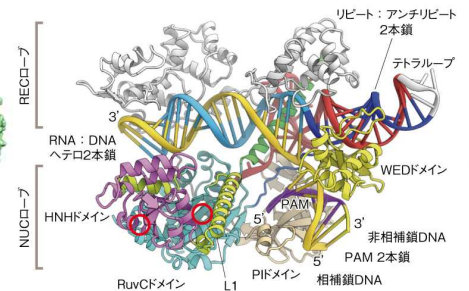
Nature, 526, 397 (2015)

翻訳開始因子eIF2Bの立体構造



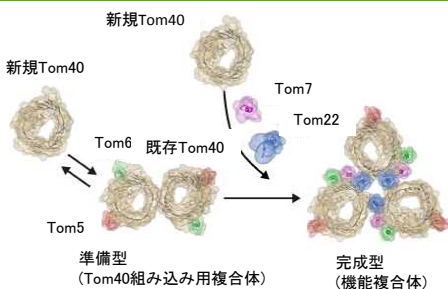
Nature, 531, 122 (2016)

Cas9-RNA-標的DNA複合体の構造



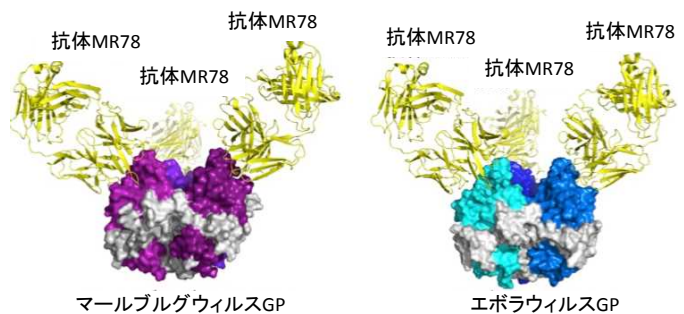
Cell, 162, 1113 (2015)

ミトコンドリアTom複合体がタンパク質搬入口として働くメカニズム



Science, 349, 1544 (2015)

マールブルグウイルス・エボラウイルスの両方に結合する抗体とウイルス糖タンパクGPの構造



Cell, 160, 904 (2015)

制御拠点／化合物ライブラリーの構成(2016.3)

General Library

タンパク質機能の制御化合物候補を構造多様性等を考慮して広く収集
構造的特徴による分類後、代表化合物を選択

大学所蔵化合物を
厳選して収集

新規有用母核の発見
ケミカルスペースの拡大

Core Library

9600個の構造多様性を考慮したお勧めセット 数個の類似化合物を準備

Validated Compound Library

既知薬理活性物質

Fragment/Scaffold Library

分子量250/350以下で溶解性が良好な目標化合物の部分構造となりうる化合物

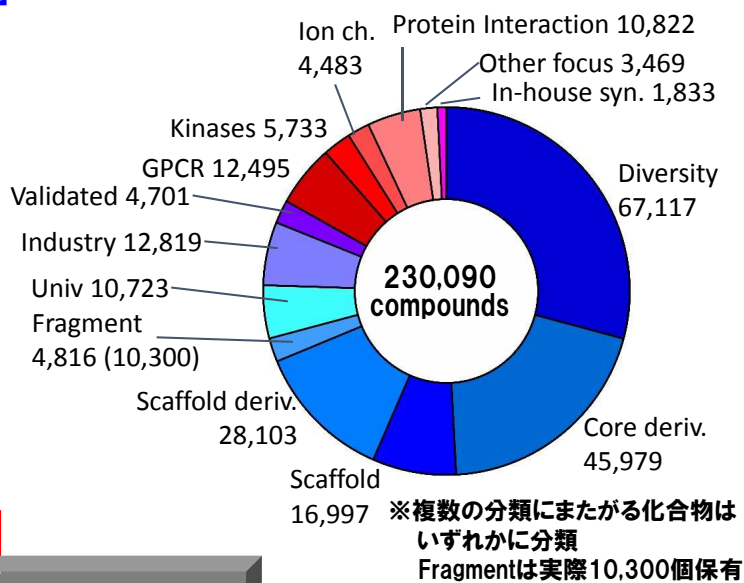
企業寄託化合物

Focused Library

キナーゼ、GPCRなど特定の標的やファミリーに焦点を絞って*in silico*で予測・収集・合成
タンパク質間相互作用阻害ライブラリーを試作

タンパク質構造
情報の活用

論理的創薬を目指す



Univのうち、制御拠点大学機関で独自合成・厳選した化合物が8,772個
企業(小野薬品、第一三共、東和薬品)の寄託化合物をアカデミア研究者に提供

制御拠点 ／東京大学の化合物提供等支援実績推移

	問合せ研究者数	化合物データベースや サンプル提供者数
国公立大学	384 (305/249/174/104)	264 (202/162/113/ 56)
私立大学	49 (43/ 28/ 17/ 11)	23 (20/ 15/ 10/ 7)
公的研究機関	135 (113/ 94/ 61/ 30)	107 (87/ 69/ 46/ 19)
企業	70 (59/ 49/ 34/ 22)	37 (30/ 23/ 9/ 5)
合計	638 (520/420/286/167)	431 (339/269/178/ 87)

申請書件数ベースでは2205 (1726/1266/865/553) 件受付
サンプル数ベースでは1553 (1266/987/583/292) 万サンプル提供
外部研究者との打合せ等: 1522 (1342/1159/818/543) 回(週に2~3回の頻度)
機器利用: のべ3000人以上

2016年3月 (2015年3月/2014年3月/2013年3月/2012年3月) 時点での実績

◆ 進行中のテーマ:	600件
◆ 企業に導出 or 共同研究:	16件
◆ 臨床試験 or 臨床試験準備中:	3件
◆ 非臨床試験段階:	3件
◆ 企業紹介中:	21件
◆ 臨床試験(候補)化合物取得(L3):	7件
◆ POC取得段階(L2):	18件
◆ Advanced Lead 化合物取得(L1):	23件

成果指標	件数
論文(印刷済、印刷中)	708
プレスリリース	47
取得特許	14
産業移転	26

事後評価成果報告書集計値

制御拠点／糖転移酵素・キナーゼの 新規HTS蛍光アッセイ法の開発

従来のアッセイ法: RI、機器分析、市販キット(時間分解蛍光法、ルシフェラーゼ法等)
問題点: スループット、アッセイコスト(1ウェル=50~100円)

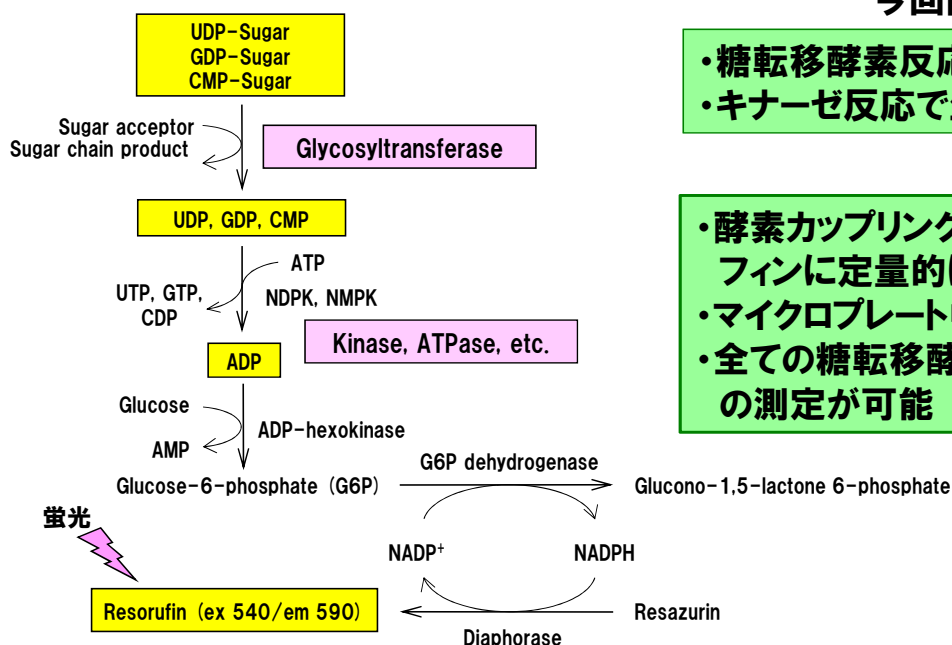
⇒ アカデミアでは従来法では大規模HTSは事実上困難だった

今回開発した方法

- 糖転移酵素反応で生成するヌクレオチド
- キナーゼ反応で生成するADP

- 酵素カップリングで高感度蛍光物質レゾルフィンに定量的に誘導する方法を開発した
- マイクロプレート中で混合するだけ
- 全ての糖転移酵素、キナーゼ(ADP産生酵素)の測定が可能

1ウェル=2円
1日に2万アッセイ



平成27年5月12日上市

制御拠点／臨床医薬につながる成果

構造解析と制御拠点との連携研究の成果

制御拠点北大の連携研究の成果

企業への導出事例

東京大学 THE UNIVERSITY OF TOKYO 「健康・医療戦略」の成果
腎臓病等治療薬創製に向けたリード化合物の塩野義製薬株式会社への導出
平成 26年9月18日
東京大学創薬オープンイノベーションセンター

1. 発表のポイント:
◆腎臓病等の治療薬創製につながる候補物質(リード化合物)を塩野義製薬へ提供(提供)
◆政府の「健康・医療戦略」に基づき、日本発の新薬創製につながるガザミアの協力を結集して発見
◆日本の創薬研究における産学連携の好例であり、今後の日本の創薬

2. 発表概要:
東京大学創薬オープンイノベーションセンターおよび開大学院薬学部長兼教授、開大学院理学系研究科の藤木理教授らと東北大学大学院薬学部長教授らは、この度、創薬の共同研究を通じて得られた成果薬候補等の治療薬の開発につながる候補物質(リード化合物)として社に導出(提供)しました。これを受け、同社は、臨床開発段階に本リード化合物に関する構造最適化研究を開始し、精力的に進めて約20万種の医薬品候補化合物群で構成される東京大学の大型化合物ライブラリーと塩野義製薬の大型化合物ライブラリーとの間で、分子構造解析により新たな見出しました。そのオクタキシンに結合している様子をX線結晶構造解析により明らかにし、更に優れた化合物を論理的に設計・創出することに成功し、塩野義製薬株式会社への創薬リード化合物の導出は、東京大学および塩野義製薬株式会社との共同研究の成果として、アカガミアで得られた評価したことに由来するものと見られます。

WO 2014/13312 A1

慢性腎臓病等の治療薬の開発につながるリード化合物を塩野義製薬株式会社へ導出

ベンチャー設立事例



株式会社スカイシーファーマ
2015年4月1日設立
所在地:札幌市
代表者:小上 裕二
社員数:3名
北海道大学創薬科学研究教育センター、金沢大学とは共同研究契約締結済。
自閉症スペクトラム障害の治療薬開発

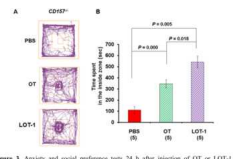
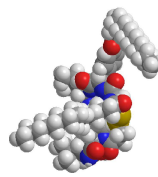


Figure 3. Activity and social preference tests 24 h after injection of OT or LOT-1.

- 金沢大に対する創業支援として本研究は実施された。
- オキシトシン誘導体であるLOT-1を合成し、動物実験においてオキシトシンよりもLOT-1が長時間にわたり有効である可能性を見いだした。
- さらなる開発を進めるため創業ベンチャーであるスカイシーファーマを設立した。

制御拠点／臨床医薬につながる成果

制御拠点京大の連携研究の成果

京大・萩原正敏教授(制御拠点)らの成果

2015 H27年度 2016 H28年度 2017 H29年度 2018 H30年度 2019 H31年度

HPV性疣贅

中間体→原薬 ~9月

原薬安定性試験

原薬→貼付剤 ~2月

製剤安定性試験

医師主導治験 単回投与 P1/2 安全性を評価 症例数:13例

医師主導治験 連続投与 P1/2 安全性/有効性を評価

企業主導治験 有効性評価 連続投与 P2b/3

● 承認申請

FIT039

FIT039は、宿主の蛋白質リン酸化酵素であるCDK9を特異的に阻害してウイルスmRNA合成を妨げ、HPV・単純ヘルペスウイルス・サイトメガロウイルス・アデノウイルスなどDNAウイルスの増殖を抑制する。(Clin Invest. 124 (8):3479-3488)

創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業 情報拠点／ミッション

創薬等支援技術基盤プラットフォーム
Platform for Drug Discovery, Informatics, and Structural Life Science

この事業について | 事業実施体制 | 支援メニュー | PDISニュース | タンパク質情報

事業実施体制

ホーム > 事業実施体制

本事業は、プログラムスーパーバイザーのもとに、3つの「拠点」が配置され、それぞれの拠点が生命構造科学に関連する技術支援を行うとともに、その技術を日々高度化しています。

解析拠点情報

解析拠点は、タンパク質の構造解析に供する試料の調製、タンパク質の立体構造解析及び計算科学を活用したバイオインフォマティクス、次世代シーケンサを使った各種ゲノム解析等に関する技術や施設及び設備等を一貫して提供し、外部研究者等のタンパク質立体構造解析及びゲノム解析研究を支援します。

4領域から構成されます
タンパク質の構造と機能を「解析」し、構造に基づく薬剤設計を進めるための

- ▶ 生産領域：タンパク質の発現、精製、結晶化、構造解析技術
- ▶ 解析領域：世界最高水準の放射光施設（Spring-8、Photon）

制御拠点情報

制御拠点は、創薬シーズ等の探索のために、化合物ライブラリーとスクリーニングの技術基盤や施設及び設備等と、化合物の最適化や新規骨格の構築等を行う合成技術の基盤等を一貫して整備して外部研究者等に提供します。

2領域から構成されます
タンパク質の機能を「制御」する化合物の探索と改変により、創薬を進めるための

- ▶ ライブラリー・スクリーニング領域：化合物ライブラリーの提供とスクリーニング機器の供用
- ▶ 合成領域：ヒット化合物の

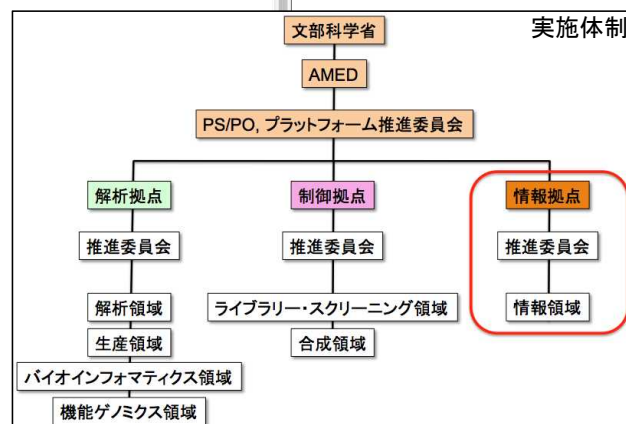
情報拠点情報

情報拠点は、タンパク質3000プロジェクト及びターゲットタンパク研究プログラム並びに平成23年度創薬等支援技術基盤プラットフォームの成果からなるデータベースやソフトウェアを管理・運用します。また、それらを継続的に更新し、内容の拡充や高度化を行います。

1領域から構成されます
ゲノムとタンパク質の配列および構造の「情報」を、創薬に役立てるための

- ▶ 情報領域：タンパク質とゲノム解析用のデータベース・ツールの提供、ゲノムとタンパク質の複合情報検索技術

情報拠点のミッション：
情報拠点は、タンパク質3000プロジェクト及びターゲットタンパク研究プログラム並びに平成23年度創薬等支援技術基盤プラットフォームの成果からなるデータベースやソフトウェアを管理・運用します。また、それらを継続的に更新し、内容の拡充や高度化を行います。



情報拠点／支援と高度化

情報拠点における「支援」

- ・既存構造生物学関連データベースの継承・更新・運用
- ・既存構造生物学関連ツールの継承・更新・運用
- ・これらデータベース・ツールを用いたワンストップサービス支援および個別支援
- ・成果の外部発信と各拠点の下支え（中間評価指摘事項）

目標

データベース・ツールの継承
個別対応
成果外部発信と下支えのしくみ実装

情報拠点における「支援に資する高度化」

- ・他分野の生命情報を取り込み、多種多様なデータベースが活用形態の差異を意識することなく利用できる「構造生命科学データクラウド」を構築する。
- ・広範な生命科学の研究分野で構造生物学の先端研究成果が活用できる支援基盤をつくる。

目標

データクラウドの稼働と利用

eg. 構造決定ターゲットを絞り込む
病気原因遺伝子のタンパク質構造変異を解析する
遺伝子に見つかった変異のタンパク質構造と機能への影響解析
ある遺伝子がコードするタンパク質の構造はどの程度決まっているか

情報拠点／支援実施状況(データベース／広報)

国家プロジェクト等で開発してきた6個のツールと11個のデータベースを継承。また、構造生命科学に有用な167個のツールと83個のデータベースを収集成果集約と解析ツール開発例

TP Atlas (遺伝研): ターゲットタンパク研究の35課題につき、タンパク質やその構造などの情報や論文情報を引き出せる「ターゲットタンパク研究成果DB」。技術開発課題の成果を纏めたAT Atlasも構築。

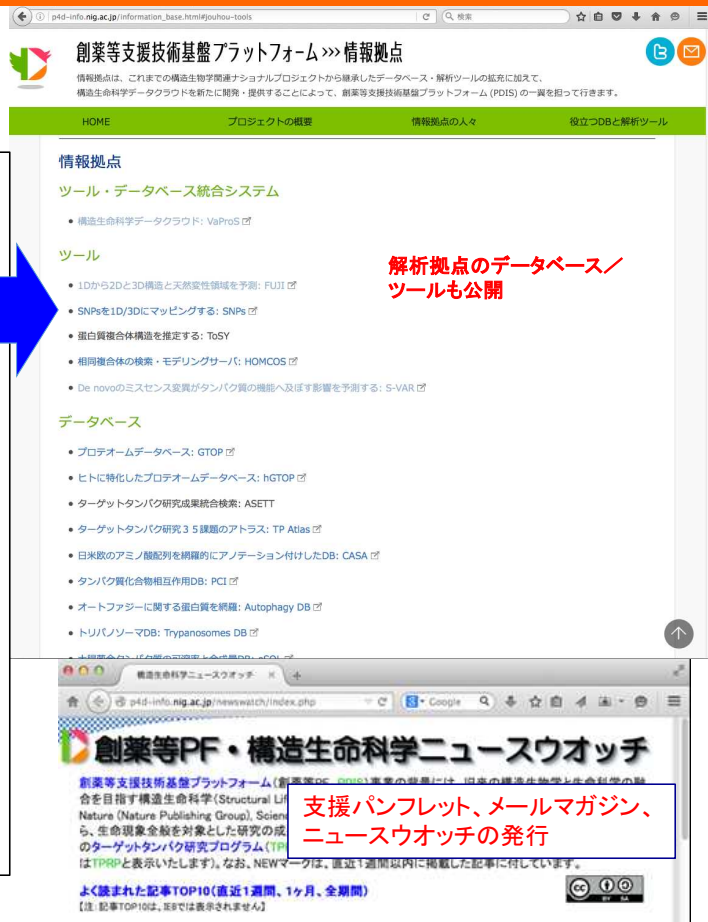
アミノ酸配列から構造・機能推定FUJI DB (遺伝研): 配列の特徴分析に加え立体構造や天然変成(disorder)領域の予測も行い、分かりやすく表示。さらに配列の類似性のみならず立体構造情報も考慮して機能予測。(FUJI=Functionally Annotated Japanese Protein Structural Information)

共同研究によるDB構築例

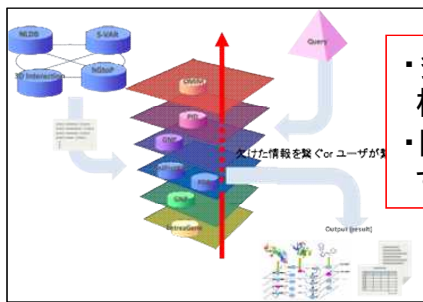
eSQL (東大 上田先生一遺伝研): Solubility database of all *E.coli* proteins: 大腸菌の全てのタンパク質について、シャペロンの効果も含めて、凝集の度合い(可溶性)と合成量をまとめたDB。

オートファジーDB (東工大 大隅先生一遺伝研): キーワードや相同性でオートファジー関連のタンパクとそのホモログを網羅したDB。日々更新される関連論文リストの閲覧も可能。

Trypanosomes DB (東大 北先生一遺伝研): トリパノソーマ症治療のターゲットである原虫の酵素群ならびに酵素群阻害剤の情報や関連論文などの情報を集約。



情報拠点／高度化実施状況(データクラウドVaProSの開発)



・多種多様なデータベースを連結し、同時検索することが可能であることを示した。
・同時検索によって、有用な情報を抽出することが可能であることをしめた。



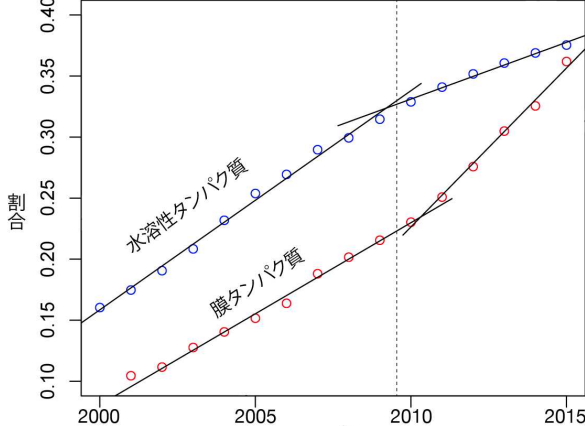
データクラウドの技術実証実験が成功 1ヶ月1000件以上のアクセスを実現(成果指標)

The screenshot shows the VaProS web interface. It features a search bar at the top, a navigation menu, and a main content area displaying search results. The results include a list of proteins with their accession numbers and names. Below the list, there are several network diagrams showing interactions between proteins. A red callout box on the right says 'ムコ多糖病の原因タンパク質が、他の疾病原因タンパク質と直接相互作用することがわかった。' (Mucopolysaccharidosis-causing proteins were found to interact directly with other disease-causing proteins). Another red callout box at the bottom left says 'リゾソーム病原因全タンパク質の相互作用ネットワークが抽出でき、それらが直接相互作用していることがわかった。' (Interaction networks for all lysosomal disease-causing proteins were extracted, and it was found that they interact directly). A 3D molecular model of a protein is shown at the bottom center, with a red callout box saying 'ムコ多糖病変異' (Mucopolysaccharidosis mutation). Other callouts identify specific disease groups: 'パーキソリンバ腫' (Parkinson's disease), 'コルネリア デランゲ症候群' (Cornelia de Lange syndrome), 'ニューロンセロイド脂膜炎' (Neuron ceroid lipofuscinosis), '立体的構造既知' (Known 3D structure), '立体的構造未知' (Unknown 3D structure), and 'ステージ・ウェバー症候群／毛細血管奇形' (Sturge-Weber syndrome / capillary malformation).

情報拠点／データクラウドVaProSによる知識の発見

ヒトのゲノムにコードされている全タンパク質の立体構造は、どこまでわかっているか？

ヒト全タンパク質の構造カバー率年次変化(残基単位)



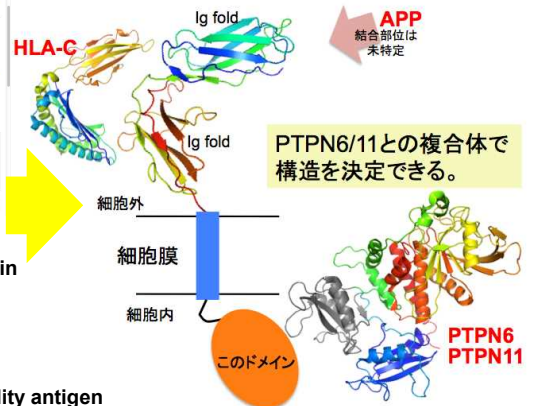
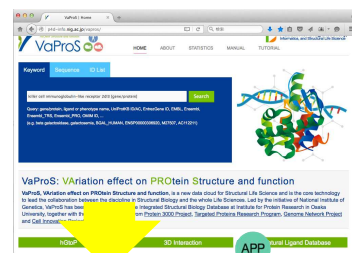
- 2015年度現在で、約40%。
- 水溶性タンパク質の構造既知度が減速気味。
- 膜タンパク質の構造既知度が加速。

このような知識が、どのような役に立つのか？
例) データクラウドにもとづく戦略創出の可能性

どのタンパク質の構造を決定すると影響が大きくなるか？
どの構造を決定すると、解析割合に最大の効果を出せるか？

データ
解析

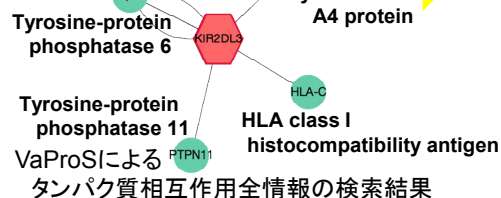
killer cell immunoglobulin-like receptor



PTPN6/11との複合体で構造を決定できる。

PTPN6
PTPN11

さまざまなデータを組み合わせることが可能になることで得られる新しい知識が、研究の方向を決めるデータを生みだすことがわかった。

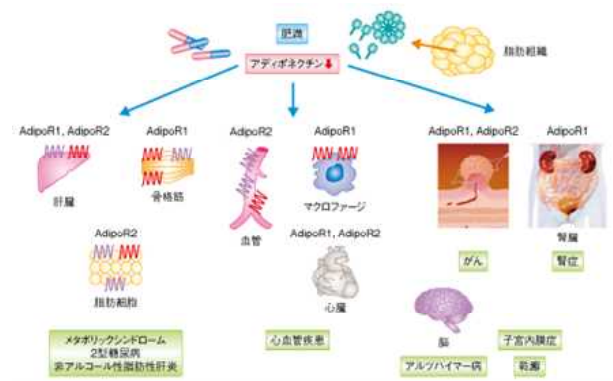
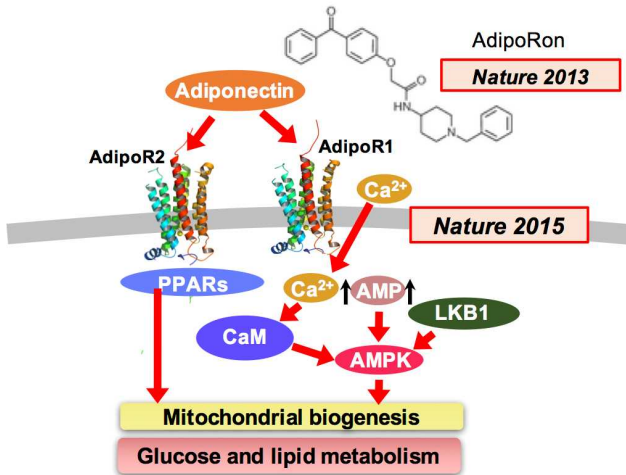


情報拠点／支援による顕著な成果

22件の支援と64件のコンサルティング、これらから生まれた論文成果(一部)

- リード化合物ドッキング:** Takai, T., Higaki, K., Aguilar-Moncayo, M., Mena-Barragan, T., Hirano, Y., Yura, K., Yu, L., Ninomiya, Garcia-Moreno, H.M.I., Sakakibara, Y., Ohno, K., Nanba, E., Mellet, C.O., Fernandez, J.M.G., Suzuki, Y. (2013) A bicyclic 1-deoxygalactonojirimycin derivative as a novel pharmacological chaperone for GM1 gangliosidosis. *Molecular Therapy*, 21(3), 526-532.
- リード化合物ドッキング:** Inoue, K., Yura, K., Kanai, M., Matsumura, M., Fujii, S., Yuasa, M., Mori, S., Kagechika, H., Hashimoto, Y., Tanatani, A. (2015) Design and synthesis of 4-benzyl-1-(2H)-phthalazinone derivatives as novel androgen receptor antagonists. *Eur J Med Chem*, 102, 310-319.
- 低分子ドッキング:** Kawabata, T., Nakamura, H. (2014) 3D flexible alignment using 2D maximum common substructure: Dependence of prediction accuracy on target-reference chemical similarity. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 54, 1850-1863
- 疾患関連タンパク質解析:** Tian, S., Ohtsuka, J., Wang, S., Nagata, K., Tanokura, M., Ohta, A., Horiuchi, H., Fukuda, R. (2014) Human CTP:phosphoethanolamine cytidyltransferase: Enzymatic properties and unequal catalytic roles of CTP-binding motifs in two cytidyltransferase domains. *Biochem Biophys Res Commun*, 499, 26-31.
- 薬剤設計:** Nakayama, J., Yokohata, R., Sato, M., Suzuki, T., Matsufuji, T., Nishiguchi, K., Kawai, T., Yamanaka, Y., Nagata, K., Tanokura, M., Sonomoto, K. (2013) Development of a peptide antagonist against fsr quorum sensing of *Enterococcus faecalis*. *ACS Chem. Biol.* 8, 804-811.
- 遺伝子変異と立体構造:** Nishi, H., Nakata, J., Kinoshita, K. (2016) Distribution of single-nucleotide variants on protein-protein interaction sites and its relationship with minor allele frequency. *Protein Science*, 25, 316-321.
- タンパク質低分子相互作用:** Kuppuraj, G., Kruse, D., Yura, K. (2014) Conformational behavior of flavin adenine dinucleotide (FAD): Conserved stereochemistry in bound and free state. *Journal of Physical Chemistry*, 118, 13486-13497.
- 遺伝子変異病態予測:** Terui, H., Akagi, K., Kawame, H., Yura, K. (2013) CoDP: predicting the impact of unclassified genetic variants in MSH6 by the combination of different properties of the protein. *Journal of Biomedical Science*, 20, 25.
- 遺伝子変異病態予測:** Terui, H., Tachikawa, T., Kakuta, M., Nishimura, Y., Yatsuoka, T., Yamaguchi, K., Yura, K., Akagi, K. T (2013) Molecular and clinical characteristics of MSH6 germline variants detected in colorectal cancer patients. *Oncology Reports*, 30(6), 2909-2916.
- 遺伝子変異病態予測:** Hijikata, A., Yura, K., Ohara, O., Go, M. (2015) Structural and functional analyses of Barth syndrome-causing mutations and alternative splicing in the Tafazzin acyltransferase domain. *Meta Gene*, 4, 92-106.
- ホモロジーモデリング支援:** Hoshina, S., Yura, K., Teranishi, H., Kiyasu, N., Tominaga, A., Kadoma, H., Nakatsuka, A., Kunichika, T., Obuse, C., Waga, S. (2013) Human Origin Recognition Complex Binds Preferentially to G-Quadruplex-Preferable RNA and Single-Stranded DNA. *Journal of Biological Chemistry*, 288(42), 30161-300171.
- ホモロジーモデリング支援:** Yoshida, M., Yura, K., Ogura, A. (2014) Cephalopod eye evolution was modulated by the acquisition of Pax-6 splicing variants. *Scientific Reports* 4, 4256.
- ホモロジーモデリング支援:** Kamijyo, A., Yura, K., Ogura, A., (2015) Distinct evolutionary rate in the eye field transcription factors found by estimation of ancestral protein structure. *Gene*, 555, 73-79.
- ホモロジーモデリング支援:** Takahashi, K., Yoshida, K., Yura, K., Ashihara, H., Sakuta, M. (2015) Biochemical Analysis of Phytolacca DOPA Dioxygenase. *Natural Product Communications*, 10, 717-719.
- 機能部位予測:** Kato, Y.S., Yagi, T., Harris, S.A., Ohki, S., Yura, K., Shimizu, Y., Honda, S., Kamiya, R., Burgess, S.A., Tanokura, M. (2014) Structure of the microtubule-binding domain of flagellar dynein. *Structure*, 22, 1628-1638.

拠点間連携 アディポネクチン受容体(東大・門脇 教授)



(ライフサイエンス 新着論文レビューより転用)

AdipoRon投与による高脂肪食や過食による糖尿病の改善。運動持久力の増加。糖尿病モデルマウスの寿命を延伸

- アディポネクチン受容体を活性化する経口投与の可能な低分子化合物AdipoRonの発見(制御拠点、バイオインフォ領域)。
- アディポネクチン受容体の構造決定(生産、解析領域合同支援)

* 将来的な化合物の最適化
* 5年以内に臨床第1相試験を目指し、研究を推進中

肥満、メタボリックシンドローム、など生活習慣病を改善。寿命の延長効果を発揮し健康長寿の実現に貢献できる可能性

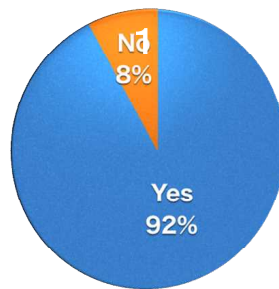
解析拠点(理研:生産領域、バイオインフォマティクス領域、解析領域)、制御拠点(東京大学)による連携支援例

拠点間連携 統合的な支援が実施できる体制整備

拠点間や領域間の交流会の開催を通じて連携強化を図った結果、研究者間のネットワークが形成され、統合的な連携支援がボトムアップで進むようになってきた。2015年のアンケート調査で得られた支援ネットワーク図が示すように、研究者同士のネットワークが充実してきている。領域内外、拠点間の連携も増え、統合的支援を実施できる体制が確立しつつあると言える。また、一度採択された課題であれば、“追加支援”という制度を利用して支援を追加することで包括的な支援を受けることが可能。

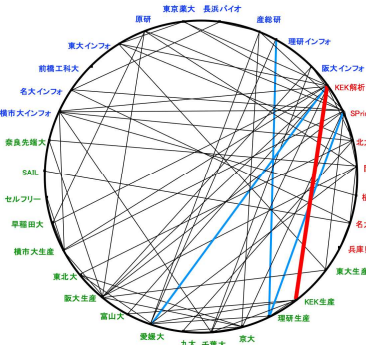


PDIS事業を通じて新たな研究者と知り合ったか?



支援を通じて、平均10人以上の研究者と新たに知り合っている。

解析拠点実施者間の支援ネットワーク



各実施者の支援業務における繋がりを示す図。解析領域(赤)、生産領域(緑)、バイオインフォ領域(青)の各研究者の間に多くの繋がりができ、領域間支援が盛んな様子が見て取れる。黒は、1-5件、水色線は5-10件、赤は10件以上の支援で各実施者が繋がっていることを示している。

連携促進のワークショップは、これまでに15回開催

拠点間の連携	39件
領域内の連携	55件
拠点内(領域間)の連携	84件