



生命科学・創薬研究 支援基盤事業(BINDS)成果集

2022年度～2026年度



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



生命科学・創薬研究 支援基盤事業 (BINDS) 成果集

Contents

第1章	生命科学・創薬研究支援基盤事業 (BINDS)	1
第2章	BINDS の貢献 (事例紹介)	2
第3章	生命科学・創薬研究支援基盤事業 (BINDS) について	5
第4章	PS、PO 紹介	7
第5章	各研究課題	12
構造解析ユニット		
	生命科学と創薬研究に向けた相関構造解析プラットフォームによる支援と高度化	13
	山本 雅貴	
	クライオ電子顕微鏡による分子・細胞構造解析の支援と高度化	14
	吉川 雅英	
	クライオ電子顕微鏡による生体高分子構造解析の支援と高分解能化・高速化・自動化を目指した高度化	15
	難波 啓一	
	クライオ電子顕微鏡によるタンパク質等構造解析と細胞内微細構造観察の支援 ～生命科学・創薬研究・国際的人材育成への貢献	16
	望月 俊昭	
	生命分子動態機能解析システムによる創薬標的探索をめざした研究支援	17
	村田 和義	
	高分解能単粒子解析、電子線結晶構造解析及びAI測定の高度化と支援	18
	米倉 功治	
	抗体を用いた膜タンパク質構造研究支援	19
	岩田 想	
	高難度糖タンパク質生産のための糖鎖細胞工学による支援と立体構造認識抗体作製の高度化	20
	加藤 幸成	
	エピジェネティクスの基盤原理解明と創薬のためのヒストンおよび再構成クロマチンの生産	21
	胡桃坂 仁志	
	コムギ無細胞系とAirIDを基盤とした複合体生産・探索・解析技術の支援と高度化	22
	澤崎 達也	
	創薬ターゲットおよびバイオ医薬候補品の高品質生産の支援	23
	高木 淳一	
	高難度膜タンパク質等の調製と構造解析可能なグリッド調製の支援	24
	濡木 理	
	疾病関連膜タンパク質の生産および構造解析支援	25
	村田 武士	
	RNAターゲット創薬のためのRNA分子設計・共結晶化・試料調製支援と高度化	26
	近藤 次郎	
発現・機能解析ユニット		
	生体試料を用いた大規模機能ゲノミクス解析支援及びヒト免疫機能評価基盤の高度化	27
	桃沢 幸秀	
	先端的1細胞オミックス・エピトランスクリプトーム解析の支援と高度化	28
	油谷 浩幸	
	空間オミックス解析の支援	29
	大川 恭行	
	超微量・高深度な定量プロテオーム解析のワンストップ支援と高度化	30
	大槻 純男	
	マルチオミックス・ヒューマンバイオロジー解析基盤の高度化と支援	31
	木下 賢吾	
	先端エピゲノミクス・1細胞解析支援	32
	白髭 克彦	
	ロングリード1分子エピゲノム解析の支援	33
	辻村 太郎	
	メチロームおよび多重エピゲノム解析の支援	34
	三浦 史仁	
インシリコ解析ユニット		
	構造生物学データを活用しAIと連携した分子動力学シミュレーション研究	35
	池口 満徳	
	ウェットデータとドライデータの統合解析による分子モデリング支援	36
	河野 秀俊	
	分子設計、超分子モデリング、シミュレーションを用いたバイオマーカーの探索および創薬技術支援	37
	ダーロン ミケランジェロ スタンドレー	

スーパーコンピュータ資源及び大規模シミュレーションとAIに基づく創薬・生命科学の支援	38
関嶋 政和	
分子シミュレーションによる生体高分子の機能の予測と解析	39
寺田 透	
ライフサイエンス研究加速のためのバイオインフォマティクス研究	40
富井 健太郎	
標的タンパク質の構造情報を駆使した創薬分子設計技術の高度化と創薬支援	41
広川 貴次	
AIとFMO法を融合したインシリコスクリーニングと分子間相互作用解析支援	42
本間 光貴	
ヒット化合物創出ユニット	
グリーンファルマ創薬構造解析による支援高度化の推進	43
大戸 茂弘	
海洋微生物抽出物ライブラリーを活用した中分子創薬の支援と高度化	44
武田 弘資	
創薬モダリティ開発加速及び機能制御分子探索のための物理化学的解析支援	45
津本 浩平	
産学連携により臨床試験を目指すワンストップ創薬支援	46
萩原 正敏	
大村天然化合物ライブラリーの拡充と創薬研究ネットワークを基盤としたリード創出	47
廣瀬 友靖	
分子標的中分子ペプチド創出の支援	48
藤井 郁雄	
クライオ電子顕微鏡等の立体構造・物理化学解析を基軸とした統合的創薬支援	49
前仲 勝実	
ゲノム・オミックス・タンパク質構造情報を活用したアカデミア発の創薬支援	50
山本 雅之	
モダリティ探索ユニット	
中分子天然物・天然物模倣ライブラリー構築支援と高機能化	51
市川 聡	
特異な構造を有する新規ケミカルスペースの開拓と創薬展開	52
岩淵 好治	
生体高分子間相互作用を阻害する分子技術の高度化と創薬化学支援	53
鈴木 孝禎	
精密合成技術に基づくハイブリッド型ニューモダリティ創製の創薬支援	54
竹本 佳司	
ヒット化合物の迅速高機能化技術の高度化による生命科学・創薬研究支援	55
細谷 孝充	
多様なモダリティを実現する有機合成の高度化と生命科学・創薬研究の支援	56
横島 聡	
薬効・安全性評価ユニット	
組織・時期特異的な複数遺伝子編集マウス作製技術開発	57
浅原 弘嗣	
染色体工学技術を用いたヒト化モデル動物・細胞による創薬支援	58
香月 康宏	
遺伝子改変疾患モデルマウスの「全方位型」作製支援	59
高橋 智	
疾患モデルマウスの作製とゲノムエンジニアリング技術の開発	60
中山 学	
ゲノム、エピゲノム編集疾患モデル動物の作出支援	61
畑田 出穂	
エネルギー代謝可視化を利用した病態モデル作出から薬効試験の臨床予測向上と支援	62
山本 正道	
新規薬効成分の薬物動態解析と体内動態特性予測の支援	63
楠原 洋之	
in vivo薬物動態・安全性評価支援と生体模倣評価系の高度化	64
中川 晋作	
連携・融合ユニット	
企業ノウハウとアカデミア支援経験に基づく創薬リード創製支援	65
小島 宏建	
創薬サイエンス研究支援基盤の統合による創薬イノベーションの加速	66
辻川 和丈	
1細胞／微小組織マルチオミックスのオールインワン解析による生命科学の支援	67
由良 敬	
BINDS司令塔・調整機能活動サポート班	
BINDS司令塔・調整機能の活動サポートを通じた事業横断的な支援体制の構築と 事業マネジメントスキームの確立を目指す取組み	68
西山 真	



ライフサイエンスと創薬

ライフサイエンス研究は、我々自身を含む生物の営みによる複雑かつ精緻な生命現象を解き明かす非常に興味深い研究領域であるとともに、疾患の予防・診断・治療法開発等を通じた健康寿命の延伸、環境・エネルギー問題への新たな解決策の提供、農業への貢献等を通じ、人類の福祉や産業競争力の向上に資する重要な研究分野です。ライフサイエンス研究の研究力向上のためには研究基盤力の強化が必要であり、そのための必要な要素の1つとして基礎研究があります。

昨今、国家的課題となっている創薬力向上の観点から、創薬プロセス、特にシーズ創出において基礎研究が果たす役割は大きくなっています。創薬プロセスは、疾患メカニズム研究やゲノム解析等を通じた創薬標的(原因タンパク質等)の探索、医薬品として活用できる生体機能(mRNA修飾等)の解明、化合物の探索といった基礎研究に広く支えられています。例えば、分野横断的なチームを構成し、異分野の最新の知見を融合することにより、創薬研究が加速することが期待されます。

基礎研究から実用化までの流れ



実用化に向けて



国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)は、医療分野の研究開発及びその環境整備の中核的な役割を担い、「医療分野の研究成果を一刻も早く実用化し、患者さんやご家族の元にお届けすること」を目指しています。AMED事業の1つである生命科学・創薬研究支援基盤事業(BINDS)では、共用ファシリティをベースに、医薬品のモダリティの多様化や各種技術の高度化に対応したライフサイエンス研究支援基盤の拡充として、創薬研究のみならず広くライフサイエンスの発展に資する基礎研究を推進する基盤の構築、クライオ電子顕微鏡等の共用ファシリティのDX(デジタルトランスフォーメーション)の推進等による基盤の高度化、さらには、新しいモダリティ(核酸医薬、中分子医薬、改変抗体など)に対応した基盤の拡充に取り組んできました。また、重点プロジェクト設定などの事業内の連携、企業等との連携促進、AMEDの他事業との双方向連携等を戦略的に推進してきました。

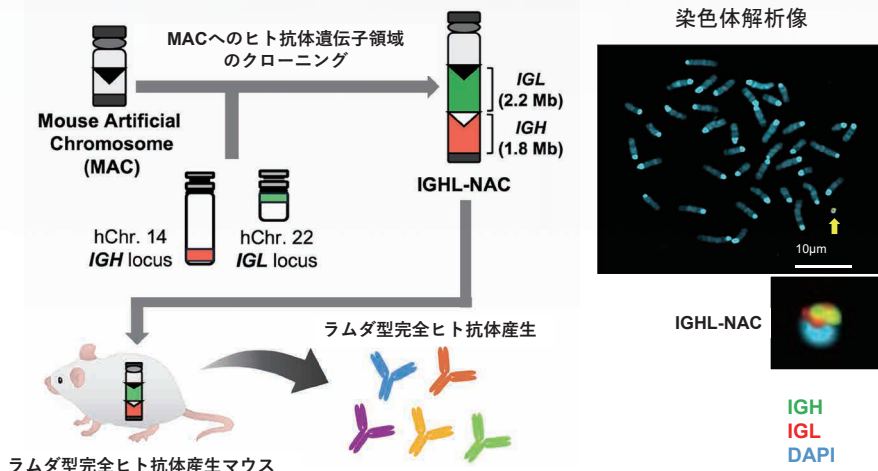
BINDSの7ユニットのうち、ヒット化合物創出ユニット、モダリティ探索ユニット、薬効・安全性評価ユニットの3ユニットは、主として創薬等の実用化につなげるための領域横断的な支援機能と位置付け、構造解析ユニット、発現・機能解析ユニット、インシリコ解析ユニットの3ユニットは、大型機器・先端技術等の整備・高度化によるライフサイエンス研究支援基盤としての役割を担ってきました。この6つのユニットによる機能強化を図るとともに、ユニット間を繋ぐ7つ目の連携・融合ユニットを加え、PSPOを中心とした研究者参加型のBINDS司令塔・調整機能を設置することで、事業内外の種々の連携や医薬品等の実用化に向けた活動を推進してきました。その結果として、BINDSにおいて成果が得られています。

ラムダ型完全ヒト抗体産生マウスの作製に成功

香月 康宏 (鳥取大学染色体工学研究センター 教授)

Yasuhiro Kazuki

ヒトが産生する抗体にはカッパ(κ)型抗体とラムダ(λ)型抗体があります。ヒトでは一般的に、カッパ抗体が約6割、ラムダ抗体が約4割の割合で存在します。このようなヒト抗体を産生する動物を作製することは、抗体医薬品を開発する上で非常に重要です。これまでに私たちは独自の染色体工学技術を用いて、カッパ型完全ヒト抗体遺伝子全長を保持するマウス (TC-mAbマウス) の作製を行い、抗体医薬品シーズの作製を行ってきました。しかし、ラムダ型完全ヒト抗体遺伝子全長を保持するマウスはこれまでに作製されていませんでした。本研究では、独自の染色体工学技術を活用することで、ヒト抗体重鎖遺伝子全長、ラムダ軽鎖遺伝子全長をマウスに導入することで、ラムダ型完全ヒト抗体産生マウスを作製しました。本ラムダ型完全ヒト抗体産生マウスは、抗原特異的な抗体産生誘導が十分に行われることから、新たな抗体医薬品の創出に役立つことが期待されます。

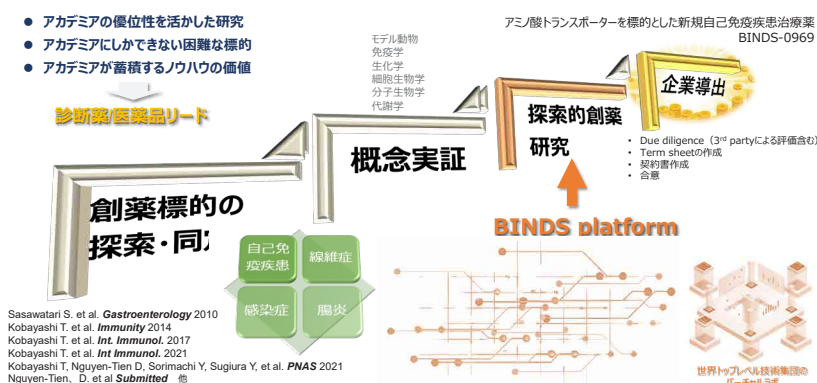


BINDSで実現するアカデミア創薬 ～自己免疫疾患の新規治療薬リードの企業導出成功～

反町 典子 (東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻 教授)

Noriko Toyama-Sorimachi

全身性エリテマトーデス (SLE; Systemic Lupus Erythematosus, 指定難病49) は全身に強い炎症症状を呈し、QOL (Quality of Life) が著しく低下する自己免疫疾患です。この疾患には根治療法が存在しないため、アンメットニーズが非常に高く、新規治療法の開発が急務とされています。免疫異常として抗核抗体などの自己抗体産生を伴い、I型インターフェロン (IFN-I) が病態形成に重要な役割を果たすため、IFN-I産生の抑制が有望な治療戦略の一つと考えられています。私たちは、免疫細胞のエンドリソーム膜に局在する多機能アミノ酸輸送体SLC15A4の機能を阻害すると、IFN-I産生が抑制されSLEの病態が改善することをメカニズムと共に明らかにし (Kobayashi T. et al. *Immunity*, 2014)、SLC15A4を標的とした阻害剤探索をBINDS支援のもとに推進し、医薬品リード候補化合物を取得、グローバルメガファーマへの超大型導出に成功しました。BINDS拠点である東京大学創薬機構と大阪大学薬学研究科が連携して化合物合成展開・薬物動態解析と毒性試験を推進し、薬効評価を私たちが行うことでアカデミア創薬が実現し、グローバルメガファーマが高く評価するほどの物性を示す化合物の取得に至ったことは、BINDSの創薬研究プラットフォームとしての実力を示すものです。



高難度蛋白質の生産支援が「歯生え薬」の創出に貢献

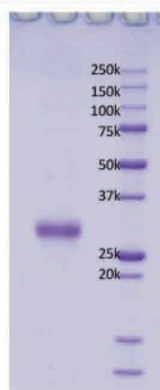
高木 淳一 (大阪大学蛋白質研究所 教授)

Junichi Takagi

乳歯が抜けたのに永久歯が生えてこない、あるいは歯の本数が正常より少ない、という人は「先天性無歯症」という病気である可能性があります。これは歯の発生を司る因子の遺伝的異常に起因するので、基本的に治療法はありませんでした。京都大学の高橋克博士は、USAG-1という蛋白質の作用を抑えることで歯の発生を促すことができることを発見し、USAG-1の中和抗体を作ってこれを「歯生え薬」にする計画を立てました。ところが中和抗体を作ろうにも、抗原であるUSAG-1がどうしても生産できません。我々のグループではBINDSの支援を通して高品質のUSAG-1蛋白質を精製することに成功し、これを用いて

高橋博士らは極めて強力な中和抗体を作製しました(図)。これを起点としてトレジェムバイオファーマというベンチャー企業が立ち上がり、その開発品であるTRG035は厚生労働省により稀少疾患用医薬品に指定され、現在医師主導治験が始まっています。

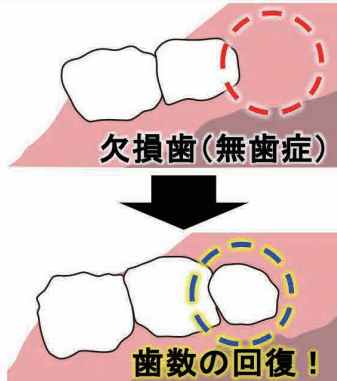
USAG-1蛋白質
を高度に精製



中和抗体を樹立



中和抗体を無歯症マウス
に投与

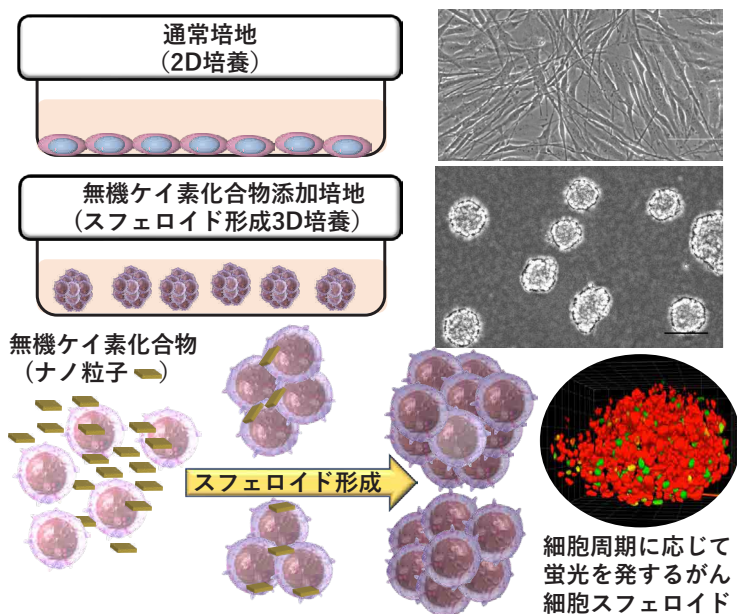


産学官連携による革新的3次元細胞培養技術の開発と試薬化

辻川 和文 (大阪大学大学院薬学研究科 特任教授)

Kazutake Tsujikawa

わが国の死亡者数のトップを占める癌に対し、抗癌剤や分子標的治療薬、免疫チェックポイント阻害薬が開発、臨床使用されています。しかし癌死亡者数は減少しておらず、新たな作用機序をもつ治療薬の創製が切望されています。癌の創薬研究では、癌細胞を培養皿上で2次元培養して利用してきました。しかし癌組織では、癌細胞同士が接着して塊で生存、増殖しています。よって生体同様に癌細胞を3次元の塊(スフェロイド)で培養できる技術が求められています。無機ケイ素化合物の生命科学研究への利用を目指す企業と大阪大学BINDS支援の基盤技術の融合は、化合物を培地に低濃度で添加して培養すると、癌細胞スフェロイドが効率よく形成されることを発見しました。産学官連携により製品化された安価で簡便、有用な癌細胞スフェロイド形成剤は、癌治療薬の新規創製に繋がると期待され、令和7年に内閣府オープンイノベーション大賞文部科学大臣賞を受賞しました。

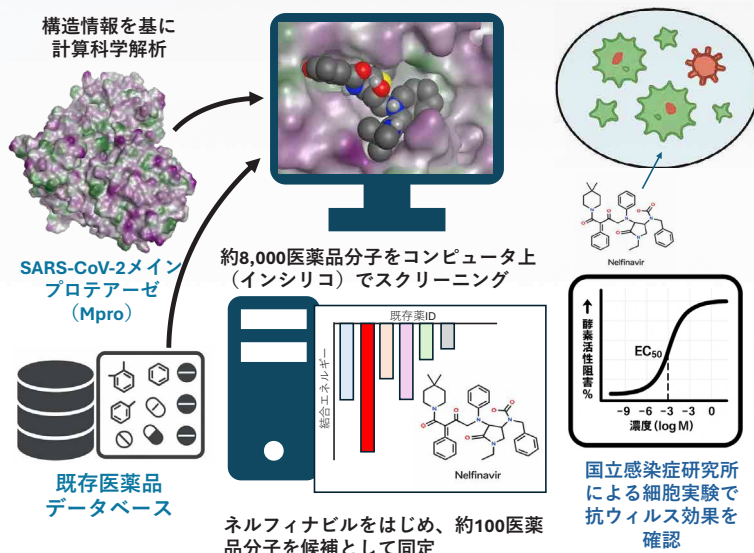


インシリコスクリーニングの活用による 新型コロナウイルス治療薬の探索

広川 貴次 (筑波大学医学医療系生命医科学域 教授)

Takatsugu Hirokawa

2020年、BINDSインシリコユニットでは、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)に対する治療薬を、すでに承認されている医薬品の中から探す研究を行いました。これは「ドラッグリポジショニング」と呼ばれる方法で、既存薬の新しい使い道を見つけることを目的としていました。研究では、ウイルスの主プロテアーゼ(Mpro)の立体構造をもとに、約8,000種類の薬を分子ドッキング解析により調べ、どの薬が酵素に強く結合するかを計算しました。その結果、抗HIV薬のネルフィナビルがMpro阻害薬の候補として、また天然成分セファランチンがスパイクタンパク質への吸着を防ぐ候補として見つかりました。どちらの化合物も細胞実験で抗ウイルス効果を示し、ネルフィナビルは臨床試験にも進みました。この研究は、構造情報と計算科学を組み合わせたインシリコ創薬の有効性をはっきりと示したものであり、その成果はiScience誌(2021年、第24巻、第4号、論文番号102367)に掲載されました。



BSL3病原体の観察に対応したクライオ電子顕微鏡の整備

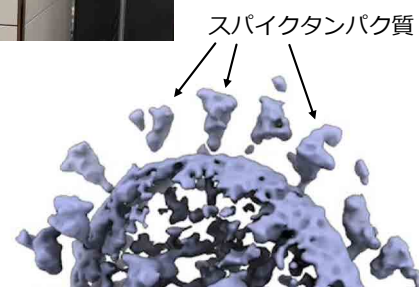
福原 秀雄 (北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所 准教授)

Hideo Fukuhara

ヒトの生活圏が拡大するとともに、野生動物が潜在的にもつ新たな感染症と出会う可能性が高まっています。これら病原体のかたち(構造)を詳細に知ることは、薬剤やワクチンの合理的な設計に役立ちます。近年、クライオ電子顕微鏡の開発により、病原体に限らず生体高分子の構造が迅速に決定できるようになりましたが、非常に高価で複雑な機器のため、感染性をもつ病原体を取扱う施設に設置するには多くのハードルがありました。私たちはBINDSとOxford大学、高エネルギー加速器研究機構、電子顕微鏡メーカーのサポートを受け、独自の除染システムを構築することでBSL(バイオセーフティレベル)3までの病原体を取扱うことができるクライオ電子顕微鏡を整備しました。これにより、病原体の感染性をなくすための化学的な不活化処理を行っていない新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の構造を、世界に先駆けて観察しました。



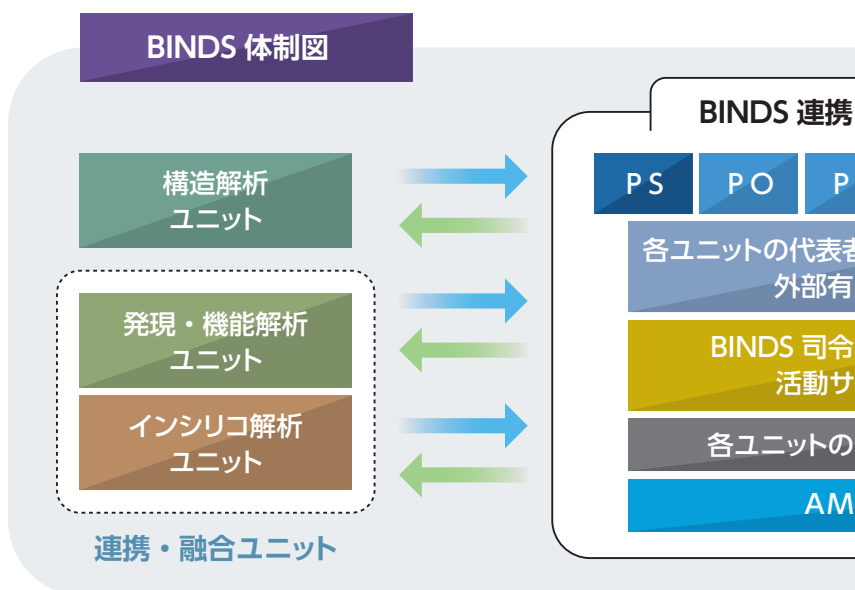
BSL3クライオ電子顕微鏡



不活化せずに解析したSARS-CoV-2

BINDSは、我が国の幅広い生命科学関連研究に立脚し、その中の優れた研究成果を創薬研究などの実用化研究に繋げることを目的とした事業です。例えば、構造解析に係る大型機器としては、クライオ電子顕微鏡、放射光施設、中性子線構造解析施設等を備え、化合物ライブラリーについては、製薬企業由来ライブラリー、ドラッグ・リポジショニングに資する既存薬ライブラリー、中分子創薬ライブラリー、天然物ライブラリー等の特徴のあるライブラリーを整備しています。また、創薬研究の臨床応用に資する疾患モデル細胞・動物の提供、生体模倣評価系(スフェロイド、オルガノイド等)の整備、さらに、新規モダリティ探索に資する核酸・ペプチド合成、創薬標的核酸の構造解析、AI技術を活用したインシリコスクリーニング、生命現象を追究するオミックス解析、バイオインフォマティクスなど、最先端の生命科学・創薬研究を推進するための高度な研究支援を行っています。

BINDS 体制図



構造解析ユニット

放射光施設、XFEL、クライオ電子顕微鏡、NMR等を活用したタンパク質やRNAの構造解析により、創薬標的分子の機能解明を支援しています。

発現・機能解析ユニット

空間オミックス解析、一細胞解析、メタボローム解析等による生命現象の解明や、創薬標的探索や創薬標的妥当性の検証を支援しています。

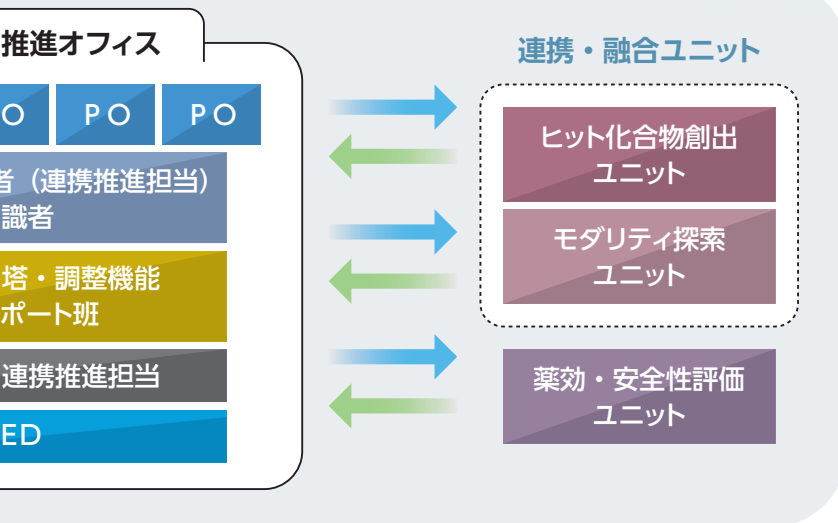
インシリコ解析ユニット

計算科学を駆使して、インシリコスクリーニング、Hit to Lead研究、最適化研究を支援しています。

コンサルティング・支援申請の流れ

外部研究者

利用者登録・
コンサルティング申請事務局チェック
(BINDS 司令塔・調整機能活動サポート班)支援実
コンサルティ



本事業は、7つの研究領域別ユニットから構成され、プログラムスーパーバイザー(PS)のもと、4名のプログラムオフィサー(PO)が事業の運営を担う体制となっています。これに、各ユニットの代表者(連携推進担当)、外部有識者、BINDS司令塔・調整機能活動サポート班及びAMED事務局が加わった「BINDS連携推進オフィス」を設置し、BINDS事業の司令塔として重点プロジェクトの設定を通じてユニット横断的な支援の仕組みを体系的に整備し、課題間／ユニット間連携を強力に推進して、高度な研究成果の創出を目指しています。

連携・融合ユニット(発現・機能解析ユニット+インシリコ解析ユニット)

1細胞／微小組織試料について、DNA／RNA解析、プロテオーム解析、メタボローム解析及びバイオイノマトイクス解析のオールインワン解析を支援しています。

連携・融合ユニット(ヒット化合物創出ユニット+モダリティ探索ユニット)

スクリーニング系の構築、ライブラリーの提供、ヒット化合物の同定、ヒット化合物の問題点の抽出とその解決のための誘導体の合成、リード化合物の創出、最適化研究までをシームレスに支援しています。

BINDS司令塔・調整機能活動サポート班

各種情報の収集・解析、ワンストップ支援窓口運営、HP・イベント・広報等の様々な支援活動を通じて、BINDS事業の円滑な発展に貢献しています。

ヒット化合物創出ユニット

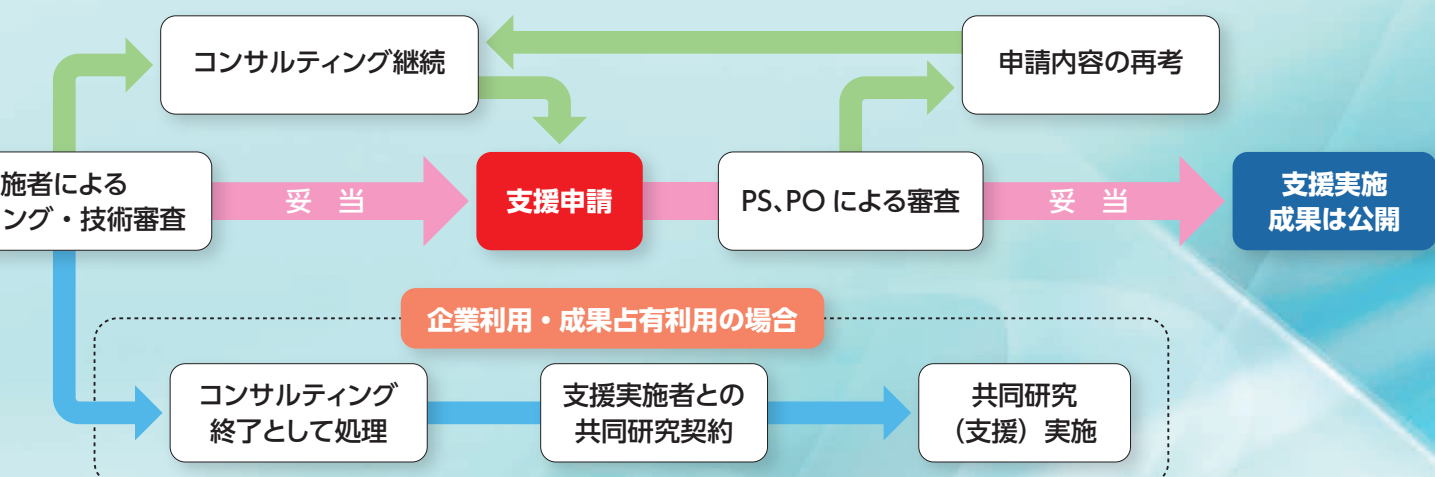
製薬企業由来・天然物・中分子等の特徴のある化合物ライブラリーの提供、薬理評価系・HTS系構築等によるケミカルシーズ探索を支援しています。

モダリティ探索ユニット

医薬品の候補になり得る低分子、核酸、ペプチド等の誘導体合成、in vitro ADME評価を行うことにより、リード化合物の探索と最適化研究を支援しています。

薬効・安全性評価ユニット

生体・生体模倣評価系による薬効評価、薬効評価に用いる疾患モデル動物の提供、in vivo ADME評価を支援しています。



研究支援から国家基盤へ ～BINDSが拓いた道と次なる展望～

井上 豪 大阪大学大学院薬学研究科 教授

AMED BINDS (創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業、2017～2021年度)は、国費により整備された大型装置や先端解析技術を全国の研究者に開放し、日本のライフサイエンス研究を支える国家的研究基盤となりました。5年間に約3,000件もの支援を実施し、構造生物学や創薬科学のみならず、基礎医学・薬学・生理学・分子生物学など幅広い分野の発展に大きく寄与しました。

続く第Ⅱ期 (生命科学・創薬研究支援基盤事業、2022～2026年度)では、わずか56名のPI (Principal Investigator) が事業開始後約3年半で3,000件を超える支援を担い、量的拡大から質的転換へと進む中で、ユニット間の連携強化および事業間連携の深化という新たな挑戦が始まっています。私はこの変革期にプログラムスーパーバイザーとして参画し、BINDSが単なる機器共用事業を超えて、真の「国家的研究基盤」へと進化していく過程を間近に見てきました。特に実感するのは、創薬研究への貢献こそが、AMEDの枠組みの中でBINDSが果たすべき最も重要な使命であり、その存在意義を示すものとの認識が深まりつつあることです。

創薬研究は、標的分子の立体構造解明、相互作用解析、作用機序の理解から始まります。こうした研究を個別支援の積み重ねで実施することには限界があります。そこで、第Ⅱ期では複数ユニットが横断的に連携して1課題を支援する「Fast Track Project (FTP)」を立ち上げました。発現・精製から構造解析、in silico解析、薬物動態評価に至るまでを一気通貫で支援する仕組みです。FTPは被支援者と支援者が共に課題設計から参画する「共創型支援」を実現し、支援の質を飛躍的に高めました。そこには、これまで接点のなかった研究者同士が互いの専門性を理解し合い、若手研究者が全国規模のネットワークを築く新たな文化も生まれつつあります。

また、COVID-19の経験を踏まえ、次なる感染症に備えた事業間連携体制を強化し、司令塔機能を担う「連携推進オフィス会議」を設置するとともに、本会議を通じてワクチン・新規モデルリチ研究開発事業 (SCARDA) との連携に協力を頂けるPIを募りました。2022年のMpoxの世界的な流行時には、この会議を通じて大阪大学・高木淳一教授らがClade 2b由来の膜タンパク質6種類をわずか28日で発現・精製し、迅速なタンパク質生産の支援を実現しました。さらに、2024年にWHOがClade 1bに対する緊急事態を再宣言した際には同教授らが21日間で複数抗原を提供し、東北大学・加藤教授らによる抗体クローン取得や検査キット (プロトタイプ) の開発に結びつきました。これらの成果は、BINDSが「研究支援事業」を超えて、国家危機対応の研究インフラとして機能し得ることを示す象徴

的な事例となりました。

BINDSの強みは、全国に分散配置された装置群と、それを活用する熟練研究者のネットワークです。北海道大学から沖縄科学技術大学院大学まで、クライオ電子顕微鏡、X線結晶構造解析装置、中性子解析装置、NMR、質量分析機器などが整備され、地方でも世界水準の解析が可能となりました。地域格差を超えて若手が最先端科学に触れられる環境が整い、構造情報、オミックス解析、計算科学、化合物探索を統合して支援する「連携支援」も増加しつつあります。

近年はAIや計算科学の進歩により、データ駆動型の創薬研究が始動しています。インシリコ解析ユニットでは、ゲノム・プロテオーム・メタボロームを統合解析し、疾患関連性スコアリングから標的を抽出して構造解析に接続する仕組みが構築されつつあります。今後はAMEDの「研究開発データの取扱いに関する基本方針」および「データマネジメントプラン (DMP)」等に基づき、より体系的なデータの整備が進み、AI学習資源としての価値を高め、データサイエンスとAI創薬の発展が加速されると思われます。また、疾患ゲノム、プロテオミクス、化合物スクリーニング情報を集約する「統合データ基盤」の整備は、今後の重要課題と考えます。

さらに、今後の焦点は、支援体制の持続性と自立性の確保にあります。支援件数の増加により、事業内での一件当たりの投入資源は限界に近づいており、財源の多様化が不可欠です。民間企業や他事業からの支援依頼を一元的に管理し、得られた収益は、例えば人材育成や装置更新に再投資するといった循環型モデルの構築が望まれます。

BINDSはこれまで、ライフサイエンス研究に必要な装置を運用し得る高度人材を多数輩出してきましたが、今後は企業人材の博士号取得支援や再教育プログラムをさらに充実させることで、社会人教育の拠点としての機能を高め、国益に資する人材育成基盤としての価値を一層発揮していくことが期待されます。

BINDSは今、「支援」から「共創」へ、そして「国家基盤」へと進化の段階にあります。全国の研究者が相互に連携し、データと技術を共有することによって、研究の効率化と質的向上を実現し、近い将来、国内外の研究者が集う「知と技術のハブ」として、我が国の創薬とライフサイエンスを牽引し、科学の成果を社会へ還元する中心的存在となることを確信しています。

最後に、文部科学省ご担当各位をはじめ、日々の運営を支えてくださった事務局の皆様、そして東京大学の西山真先生をはじめとするサポート班の皆様に、心より感謝申し上げます。

Profile

1994年大阪大学大学院工学研究科博士課程修了、学位取得 (博士 (工学))、大阪大学工学研究科の助手 (1994年)、講師 (1999年)、准教授 (2002年)、教授 (2008年) を経て、2018年から現職。JST さきがけ (2001-2004年)、日本結晶学会評議員 (2003年-)、日本蛋白質科学会会長 (2026-2027年)、BINDS (第Ⅰ期) PO、(第Ⅱ期) PS、日本学術会議連携会員、JST OPERA 領域統括などを兼務

BINDS、それは創薬の未来をつなぐ力

内田 渡 東北大学 オープンイノベーション (OI) 事業戦略機構
副理事 (OI 事業戦略担当) 副機構長
統括クリエイティブマネージャー (CM) 特任教授

今日の創薬研究は、科学技術の急速な進展とともに大きく進化してきました。ゲノム解析、構造生物学、AIによるデータ解析と予測など、科学技術の進歩は目覚ましく、それに伴って研究のあり方そのものが多様化しています。いまや、ひとつの研究室や機関だけで創薬が完結する時代ではありません。高度化した要素技術が分業的に連携し、互いの専門性を補い合いながら、ひとつの成果を生み出す時代に入っています。そのため、創薬研究も、従来の「自前主義」から、複数の研究者・機関が協力し合う「水平分業型」へと大きく舵を切っています。

私がBINDS(生命科学・創薬研究支援基盤事業)に参画したのは、2022年4月からのことです。「科学技術の進展を的確に捉え、その先を見据えた創薬研究基盤をいち早く整える」という思いを胸に、この事業に関わり始めました。アカデミアが培ってきた生命現象の深い理解や、独創的なシーズ・技術は、日本の創薬力を支える源泉です。けれども、それらの知見や技術をどのように企業や社会へとつなげていくか、この「橋渡し」が、いま最も重要なテーマになっています。

それでは、こうした創薬研究の転換期において、BINDSが果たすべき役割とは何でしょうか。

ご存知のように、アカデミアは、生命現象の解明や新しい病態機構・分子標的の発見、疾患バイオマーカーの同定、創薬シーズ(疾患関連分子、天然物、化合物、抗体など)の探索、さらには構造解析・オミックス解析・AI創薬支援といった先端技術の開発、そして若手研究者の育成などを通じて、「未知を切り拓く知の源泉」として重要な役割を担っています。

一方、BINDSは、X線結晶解析装置やクライオ電子顕微鏡、高感度NMR、ゲノミクス・プロテオミクス解析装置などの先端機器の整備と全国的な共用化を推進し、専門家による測定・解析支援やデータ品質保証、標準化とデータ基盤整備、さらに産学連携による橋渡し支援を行っています。すなわち、BINDSは「創薬研究力のボトムアップと社会実装の推進を担う社会的インフラ」であり、アカデミアの「知」と産業界の「力」をつなぐ存在として機能しています。

そして、これらアカデミアの創意とBINDSの支援インフラがうまく噛み合うことで、研究成果の深化や創薬可能性の向上、リスクの低減、研究効率の向上といった好循環が生まれます。高額機器や専門的な技術を共有することで、研究の壁を越えられる環境が整い、研究者が産業界と交流することで、

人材と知識の循環が促されます。その結果として、国家的な創薬エコシステムの形成につながり、日本の創薬力が確実に底上げされていく、私はそう信じています。すなわち、BINDSの使命は、アカデミアの支援にとどまらず、「知をつなぎ、社会へ導くこと」にこそあると考えます。

私自身、製薬企業で長年にわたり新薬創製に携わってきた経験を活かし、現在はプログラムオフィサー(PO)の一員として活動しています。標的探索からスクリーニング系の高度化、ヒト情報に基づく検証研究による予見性の向上、そして企業への橋渡しに横たわる「死の谷」への対応、こうした課題に取り組む中で、アカデミア発の優れた成果を社会実装へ導く難しさとやりがいの両方を感じてきました。支援の現場では、研究者の情熱に触れるたびに、創薬の本質は「挑戦の連続」でもあることを実感しています。

しかし同時に、BINDSから生まれた多くの優れたシーズや化合物が、論文発表に留まり、実用化へと結びついていない現実もあります。研究成果を社会実装へと導くまでには、依然として多くの壁が存在します。だからこそ、今後は、「知の源泉」と「社会実装」という両輪を連続的に結びつける新たな仕組みが必要だと感じています。例えば、ユニット間の更なる融合化を進め、産学連携のスピードと柔軟性を高め、国際的な標準化にも挑んでいく。これらの取り組みは容易ではありませんが、まさに新たな挑戦への出発点でもあります。

BINDSでの日々を通じて痛感するのは、創薬研究とは「つくる」ことだけでなく、「つなぐ」ことでもあるということです。研究者、支援者、企業、それぞれの「知」と「力」がつながることで初めて、社会を変えるイノベーションが生まれてくるのではないのでしょうか。

これからも、これまでの経験とBINDSで得た学びを糧に、研究を担う皆さまと共に、日本から世界へ発信できる革新的な創薬の実現に向け、力を尽くしていきたいと思います。

Profile

1984年東北大学大学院薬学研究科修了。同年4月アステラス(旧山之内)製薬(株)入社。2011年執行役員・薬理研究所長、2014年研究本部長、2015年上席執行役員・研究本部長。

2018年12月より東北大学・OI戦略機構・統括CM・特任教授。2022年10月より東北大学・副理事・副機構長。

2021年7月より寿製薬(株)・社外取締役、2022年10月よりアリヴェックス(株)・社外取締役を兼職。1998年オックスフォード大学(Visiting Scientist)。薬学博士(東北大学)。

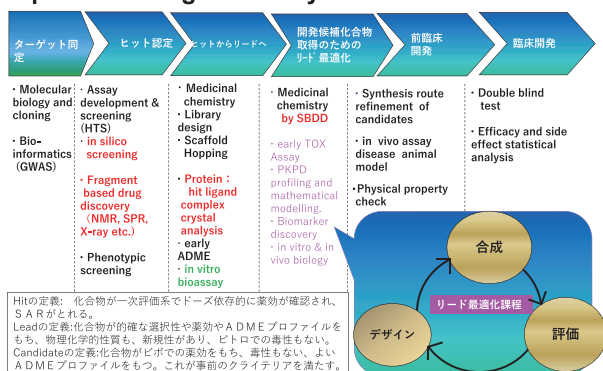
科学のアカデミアソーシングの重要性と人材育成

上村 みどり 特定非営利活動法人情報計算化学生物学会
CBI研究機構
量子構造生命科学研究所 所長

私はBINDS(第I期)からBINDS事業にPOとして関わっており、BINDS(第I期)の最大のミッションは、米国、中国に明らかに遅れをとっていたCryo-EMをなんとか国中の研究機関に入れ、それらを活用した研究環境を文部科学省と協力して作ることでした。そして、BINDS(第II期)のミッションは機器整備ではなく、連携してプロジェクトにつなげることにあるのではないかと考えています。アカデミアの研究者はDrug Discoveryの経験がない方がほとんどであり、専門領域においてはそれぞれ第一線の研究者ですが、創薬に関しては初心者に近いという状況のなか、なかでもBINDS内連携を目的としたFast Trackプロジェクトは、第II期の目玉でありこれを通じて薬剤開発について一から学んでいただくことを目的として従来の支援、高度化に加えて創薬のプロジェクトとして設立されたシステムです。もちろん企業においても人材育成は大切で、会社の将来は人で決まると言っても過言ではありません¹⁾。国の将来も同じように人材で決まると考えています。

薬剤の研究は、それを必要としている患者様にお届けできるまで20年余りの歳月を要し、世の中のお他製品の開発とは比較できないような長い期間、数知れないハードルがあり、それを乗り越えないと製品にはなりません。途中までずとうまく行っても、上市後に有害事象により撤回することもあります。それぞれの専門家が尽力して上市しても、その後まで気を許すことができません。そして、特徴的なのはさまざまな専門家による総合力が必要となることです。私は企業の創薬部門の中でも最上流に位置するDrug Discovery部門で低分子薬開発に30年以上業務を行ってきましたが、疾患ターゲットの構造を扱う段階は創薬過程のごく初期です²⁾。最初の創薬段階でさえ、ターゲットのバリデーションからヒット探索、ヒットからリード化合物そして、リード最適化、開発候補化合物選定に至るまで本当に面白いのですが、通常なかなかすんなりとはいきませんが、これまでのBINDSの環境と人材資源を動かせばこの初期段階はアカデミアでも可能だと思います(下図参照)。BINDSが

Pipeline of Drug Discovery



Profile

東京工業大学(現東京科学大学)大学院総合理工学研究科生命科学専攻博士課程修了(理学博士)後、日本学術振興会奨励研究員を経て帝人へ入社し、生物医学総合研究所にてDrug Discovery業務に従事。その間、1991年から1年間米国スク립ス研究所へ留学。2022年より現職。専門は、X線結晶化学、構造生物学、Structure Based Drug Design。現在、日本学術会議連携会員、文部科学省ライフサイエンス委員会委員、日本結晶学会評議員等を歴任。

そのきっかけになれば、患者さんとその家族に一日も早く効く薬を届けることがアカデミアソーシングとして実施できるのではないかと思います。前提として、アカデミア創薬にも患者さんとその家族に一刻も早く薬を届けたいという精神は必要であると思います。加えて、BINDS内連携によりこの総合的取り組みが可能であることは非常に大きいと思います。Fast Trackプロジェクトには若手枠というのがあり、PI(Principal Investigator)と同等に研究できる若手人材育成を目指しています。BINDS(第II期)でさまざまなPIのもとにサイトビジットしてお聞きするのは、優秀な人材が大学に残らないということです。これはかと思える優秀な学生がいるのにアカデミアに残らないのは我が国として少子化と同じくらい深刻な問題です。科学技術なしにどうやって我が国が将来繁栄することができるでしょうか?それには、若手研究者に自由な発想に基づいて自由に利用可能な研究費とさらなるプロモーションの機会を与えることでしょう。そうすれば、卒後企業に勤めたとしてもアカデミアに戻ってきたいという人材は少なからずいるはずであり、企業での経験はむしろ彼らに奥行と幅を与えることになるでしょう。これは文部科学省のライフサイエンス委員会でも議論されましたが、すでに地位を確立した著名な科学者に集中して研究費をファンディングするのではなく、本当に優秀な若手研究者の多くに少額ずつであっても必要な研究費を与えて育成するほうがはるかに効率がよいことです。しかし、そこではやはり、経験のあるメンターが必要であり、ノウハウだけでなく、大所高所からの経験に基づく進むべき指針を与え、教育することが大切になります。メンターとなりうるPS、POであるべきです。BINDS(第II期)Fast Trackプロジェクトででたオリジナリティーあふれる萌芽を、AMEDの別の事業につないでいけるように育成し、そこで、また、次の創薬ステージへと進むことのできるようにAMEDの事業間連携も大切な理由です。BINDSからうまれたオリジナリティーあふれる創薬の芽が育成されてアカデミアをシーズとする創薬の一端となることができたいと思います。それらの挑戦はまだ、始まったばかりです。

References

(1) 上村みどり「思いを託すことのできる人財の育成」

高分子学会誌、502、66(2017)

<https://main.spsj.or.jp/danjo/message/1709.pdf>

(2) 上村みどり「創薬研究におけるX線結晶学の強み」

日本結晶学会誌、65 (1)51(2023)

https://www.jstage.jst.go.jp/article/jcrsj/65/1/65_51/_article/-char/ja/

BINDS (第Ⅱ期) を振り返って

清水 謙多郎 東京大学 特任教授、日本女子大学 特任教授

Profile

1985年東京大学理学系研究科情報科学専門課程博士課程修了、東京大学理学部助手、電気通信大学助教授などを経て、1996年より東京大学大学院農学生命科学研究科助教授、1998年教授、2023年退職後、日本女子大学理学部特任教授、東京大学名誉教授・特任教授。

支援と高度化はBINDSを特徴付ける二本柱であり、車の両輪に喩えられます。ただし重要なのは、質の高い支援は、高度化研究とそれを推進する研究者の力量によって初めて可能になるという点です。支援件数は2025年9月の時点で3,600件を超えており、その規模の大きさに加えて、生命科学の最先端を切り拓く支援が多数実施されてきました。これは、研究者の高い水準と堅実な取組みに支えられたものであり、BINDSに尽力された方々に改めて深い敬意を表します。

BINDSのもう一つの大きな特徴は、課題間の連携です。発足以来、その数と規模は着実に拡大し、特にユニットをまたぐ連携は全体の8割以上を占めています。異分野の知見や技術を融合することで、単独では到達し得ない成果が数多く生み出されてきました。こうした連携は、多角的な支援や高度化研究の加速につながり、BINDS全体の成果に大きく寄与しています。

人材養成は、BINDSにおける極めて重要な活動です。言うまでもなく、人材養成にはさまざまな形態があります。基礎的な技術の講習会や学生の指導に加え、外部研究者を長期にわたって指導している課題もあれば、実践的なトレーニングを集中して何日にもわたって行い、現場で役立つスキルを身につけさせている課題もあります。研究手法が複雑化していく中で、より専門性の高い人材を、二段目、三段目と継続的に育てていくことが一層重要性を増しています。人材養成で特にコアとなるのは、BINDSの各分野を引き継ぎ、発展させていく次世代の人材の育成です。実際に、BINDS (第Ⅰ期) 以前から代表者は同じであっても、多くの新しい研究者が参加し、体制が持続的に更新されています。このことは次世代の担い手を確保するうえで極めて重要であり、今後につながる強固な基盤を形作っています。

BINDSの成果として、データベースやソフトウェアの開発は極めて重要です。多数のデータベースやソフトウェアがBINDSの課題担当者により開発され、BINDS内で共有され、利用されています。データベースとして一般に公開されているものやGitHub¹⁾のようなプラットフォームで公開されているものも少なくありません。こうしたデータベースやソフトウェアは、支援や連携の基盤となると同時に、BINDS事業の成果としてアピールできるものです。

ここで、特筆すべきこととしてAIの活用が挙げられます。BINDS (第Ⅱ期) では、構造解析、化合物デザイン、スクリーニング、分子シミュレーションのサンプリング、RNA分子設計・構造予測、PROTAC設計など、さまざまな分野でAIが利用されるようになってきました。膨大な化合物データから有望な候補をスクリーニングする手法は、従来の手法では困難な探索を可能にしています。クライオ電子顕微鏡像の自動分類やノイズ低減にディープラーニングを導入することで、解析の自動化や効率化が進み、解析精度が向上しています。また、ゲノム変異と疾患関連性を結びつけるAI予測解析は、統計遺伝学的解析や機能注釈と組み合わせることで、創薬標的探索を効率化する手段として活用されつつあります。AIの発展は著しく、本事業が始まったころ、CNN(畳み込みニューラルネットワーク)、GAN(敵対的生成ネットワーク)、トランスフォーマといった技術を利用したソフトウェアが登場していましたが、現在では、このBINDS (第Ⅱ期) の期間中に、視覚言語モデル(VLM)や拡散モデルといった最新のアプローチが研究に組み込まれるようになりました。

AIは研究現場に浸透しており、生成AIの普及によって、プログラミングの役割や研究ワークフローの在り方も変化しています。実験データ解析の自動化やカスタマイズが手軽にプログラムできるようになっています。プログラムの再利用も格段に容易になりました。今後は、AIに「何を求めるか」を的確に伝えるスキル、生成された結果を検証・活用するスキルが研究者に一層求められると思います。

BINDSは、支援と高度化の両輪を駆動力とし、膨大かつ質の高い支援を支える基盤整備、ユニット間を越えた連携、持続的な人材養成、そしてデータベース・ソフトウェア資産の開発によって、日本の生命科学研究・創薬研究を大きく前進させてきました。その中で、AI技術は単なる補助的なツールにとどまらず、研究の進め方そのものを変革する基盤技術へと成長しつつあります。BINDSの活動は、これまでに不可能と考えられていた課題を解決し、これからの生命科学研究・創薬研究の道を切り拓くものであり、国際的にも先導的なモデルとなり得るものであると思います。

1) Webベースのソフトウェア開発のプラットフォーム

BINDSへの尊敬と感謝、そしてその先へ

反町 典子 東京大学大学院理学系研究科 教授
東京大学理学部生物化学科 教授
東京大学医科学研究所国際ワクチンデザインセンター
教授 (兼任)

原稿依頼を受けて何を書きたいか、何を書くべきか思案した結果、どうしても記載したい2つの項目に辿り着きました。もしお読みいただけて、少しでも日本の生命科学研究・創薬研究の未来を考えるきっかけとなるのであれば大変嬉しく存じます。

1. BINDSの素晴らしさを語らせてください

BINDS (第Ⅱ期) よりPOを務めさせていただいておりますが、私がBINDSと関わらせていただいたのはもともとずっと前で、長きにわたって阻害剤探索のご支援をいただいております。基礎免疫学研究に従事してきた私は、まさか自分に創薬研究ができるとは思っておらず、はじめて阻害剤探索のご相談のためにBINDS拠点の1つである東京大学創薬機構の先生方と面談した際は、全くのド素人の質問を無邪気に繰り出し、今から思うと創薬機構の先生方は驚かれたり呆れたりされていたのではないかと思います。それでもあきらめることなく丁寧に異分野研究者にも理解できるように、アッセイ系組み立ての考え方から化合物創り込みの過程を御指導いただくことで、少しずつ自分たちの創薬リテラシーが向上していくことを実感しました。幸運にもグローバルメガファーマへ化合物を導出するという成功体験を得ましたが、それに際してはdue diligenceのプロセスから契約完了、化合物の輸出に至るまで、創薬機構の先生方がきめ細やかに伴走して下さり、こうした一貫した支援がなければ導出成功には至りませんでした。

そんな経緯もあってBINDS事業運営に携わらせていただくことになりましたが、BINDSは第Ⅰ期から第Ⅱ期を通じて、生命科学研究と創薬研究を支えるプラットフォームとして、大きく成長を遂げたと実感しています。支援数の伸びだけではなく、生命科学研究領域におけるBINDSの知名度と存在感が格段に上昇し、様々な研究事業がBINDSの協力を必要とするようになっています。実際BINDS (第Ⅱ期) で実現した感染症対策事業の1つであるSCARDAとの連携では、次なるパンデミックへの備えに直結する素晴らしい成果が得られ、関係者一同で大きな手ごたえと期待を共有しています。

BINDS拠点研究者は、ご自身がもつ高度に専門化した解析技術に対してプライドを持ち、強い責任感から依頼された解析に対して必ず結果を被支援者の先生方にお戻しします。ご自身の研究も推進しながらこうした支援ができるということは、文章で綴るのは簡単ですが、実際は非常に大変な作業です。そのうえでBINDS (第Ⅱ期) では、すでに3年半で3,000件を優に超える支援数を達成してくださった拠点の先生方と、それを支えるAMED事務局の皆様に対しては、私は常に尊敬と感謝の気持ちを抱いています。

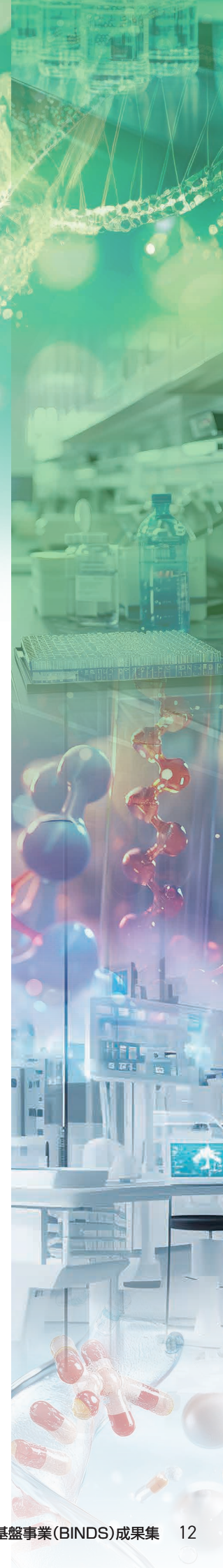
Profile

1989年東京大学大学院医学系研究科修士課程修了(保健学修士)、1995年 大阪大学にて学位取得 博士(医学)、1989年 (財)東京都臨床医学総合研究所免疫研究部門 常勤研究員(宮坂昌之先生/烏山一先生)、2000年 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 講師、その後国立国際医療センター研究所プロジェクト長、東京大学医科学研究所客員教授を経て 2025年より現職。科学研究費委員会専門委員免疫学会理事、AMED SCARDA POなどを兼務

2. 日本の生命科学研究におけるBINDSの絶対的な必要性を語らせてください

BINDSの存在は、自身では習得が困難な高度かつ最先端の実験技術や個人の研究費では賄いきれない高額な解析技術を、誰もが自身の研究に取り入れることを可能にしています。その結果、日本の科学研究全体の質の向上が図られることとなります。昨今、日本の科学研究費は頭打ちとなり、また人口減少にも起因する若手研究者の減少も相まって、日本の生命科学研究や創薬研究におけるグローバルな競争力の低下が深刻な問題となっています。残念ながら短期的に科学研究費の大幅な増額は見込めず、マンパワーの補充も難しい状況下、円安も手伝って研究にかかるコストは上昇する一方です。科学力をひとたび衰退させてしまうと取り返しがつかないことになり、科学立国として明るい未来を描くことは不可能です。現状可能な最善の方法は、これまでの生命科学研究の進め方を根本的に見直すことで有限の予算とマンパワーを最大有効活用する、ということです。そのために、今各省庁が進める様々な科学研究事業において、プラットフォーム化やエコシステム化が進められようとしています。BINDSはそうした動向に先行して、いち早く世界的にも高く評価される基盤技術プラットフォームの構築に成功したと言えます。BINDS拠点研究者は生命科学研究における課題を共有し、強い責任感・義務感のもとに自身が有する高度な解析技術を惜しみなく提供し、個々の研究者のコスト低減に協力しながら成果を残します。さらには、異なる専門技術を持つ拠点研究者が複数連携し、製薬企業のようなバーチャル研究所となってアカデミア創薬を強力に下支えしています。そこには日本の深刻な医療貿易赤字や新薬パイプラインの先細りを危惧し、アカデミアで創薬シーズを育て日本の創薬力回復の後ろ盾となるという強い想いがあります。また、その中で人材交流と育成を様々な工夫のもとに行うことで、BINDSの精神と高度な技術を受け継ぐ次世代の若手人材が輩出されてきていることは心強い限りです。もちろんすべてがBINDSだけで可能になるわけではなく、BINDSが受け持つ汎用性の高い基盤技術プラットフォームに加え、それぞれの学術領域に特化した高度かつ特殊な技術プラットフォームを重複することなく準備していくことが重要で、こうしたプラットフォームを今後日本がどのように維持・発展させられるかが、日本の科学力の未来を決める重要な要素の一つと言えるでしょう。日本はまだ世界に負けない、そんな強い気持ちで日々事業に向き合っています。

第5章 各研究課題の紹介



生命科学と創薬研究に向けた相関構造解析プラットフォームによる支援と高度化

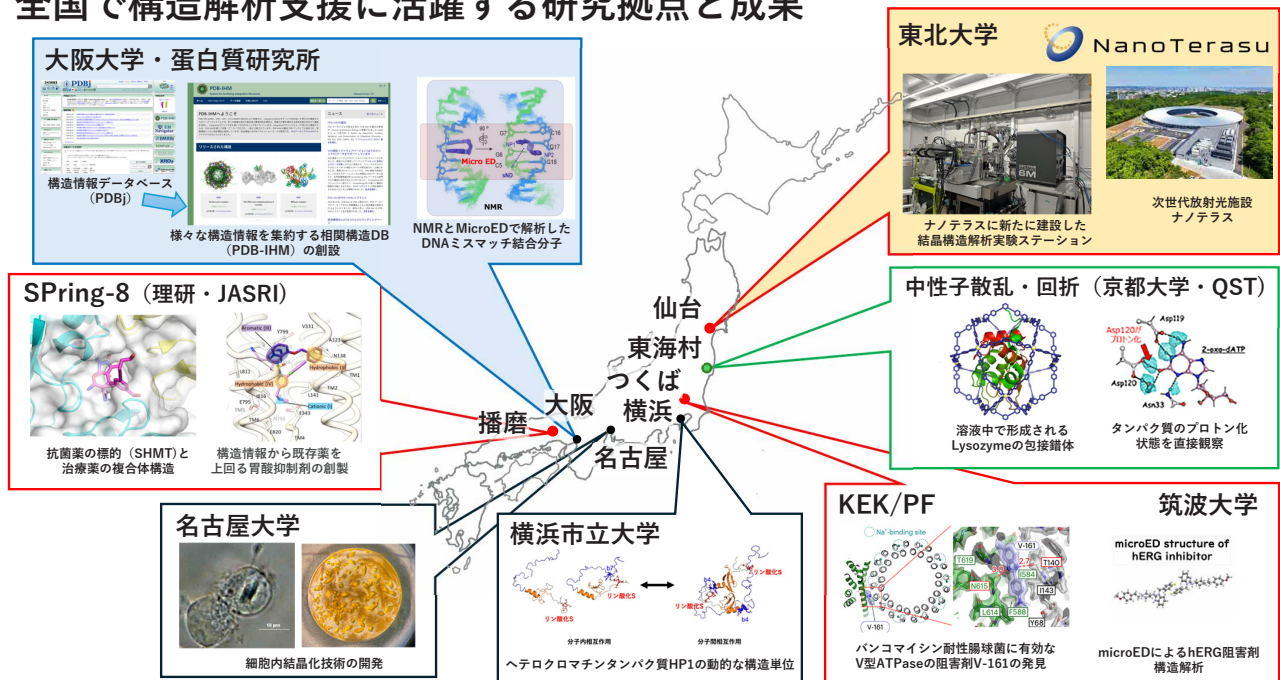
山本 雅貴 理化学研究所放射光科学研究センター 利用技術・システム開発研究部門 部門長

研究分担者	長谷川 和也 (高輝度光科学研究センター) 南後 恵理子 (東北大学) 千田 俊哉 (高エネルギー加速器研究機構)	岩崎 憲治 (筑波大学) 梅名 泰史 (名古屋大学) 加藤 貴之 (大阪大学)	池上 貴久 (横浜市立大学) 杉山 正明 (京都大学) 玉田 太郎 (量子科学技術研究開発機構)
-------	---	---	--

タンパク質がどのように働くのかを、立体構造やその変化から明らかにする「構造生物学」は、生命の仕組みの理解や創薬研究に欠かせない研究分野です。BINDSの構造解析ユニットでは、さまざまな最先端の技術を活用し、生命科学や創薬に役立つ構造解析の支援を進めています。たとえば、小さく絞った強い放射光X線で分子の構造を調べるX線結晶構造解析、極短いX線パルスでタンパク質の動きをとらえるX線自由電子レーザー (XFEL-SACLA)、タンパク質が集まって働く仕組みを調べるクライオ電子顕微鏡 (CryoEM) や小角X線散乱 (BioSAXS)、タンパク質分子の間に働く力を調べるNMRなどがあります。さらに、これらの研究で得られた情報を集めて整理しているタンパク質構造データベース (PDBj) も活用しています。構造解析ユニットでは、これまで困難だった解析を可能にするため、技術の高度化を進めてきました。たとえば、ミクロンサイズの微小結晶を解析する技術や、創薬の標的となるタンパク質と薬剤候補化合物の結合状態を効率よく調べるための自動化技術の開発などです。また、より多くの構造情報を得るために、中性子を使った解析技術の導入や、次世代放射光施設ナノテラスでの新しい結晶構造解析実験ステーションの建設も進めました。こうした取り組みにより、これまでに500件を超える構造解析支援を実施して来ました。これまで捉えるのが難しかった巨大な分子複合体構造をCryoEMで解析し、XFEL-SACLAやBioSAXSではタンパク質の動きを明らかにしています。創薬研究では、X線結晶構造解析により、薬の候補化合物とタンパク質の複合体構造を高分解能で明らかにしました。たとえば、新しい抗菌薬の標的となる酵素セリンヒドロキシメルトランスフェラーゼ (SHMT) と抗ガン剤の候補化合物との結合状態の解析や、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) に有効な薬剤候補化合物V-161の発見など、創薬に直結する成果が得られています。また、CryoEMによる解析では、SARS-CoV-2のさまざまな変異株に有効な抗体医薬の開発につながる構造情報も明らかにしました。

構造解析ユニットでは、これらのさまざまな構造解析技術を統合的に組み合わせた「相関構造解析支援」と、得られたデータの体系的な蓄積を進めています。多角的な構造情報を統合して活用することで、タンパク質の構造と動きの関係をより深く理解し、病気の仕組みの解明や新しい医薬品の開発に貢献しています。

全国で構造解析支援に活躍する研究拠点と成果



クライオ電子顕微鏡による分子・細胞構造解析の支援と高度化

吉川 雅英 東京大学大学院医学系研究科生体構造学分野 教授

研究分担者

ラドスティン ダネフ (医学系研究科 教授)
伊藤 弓弦 (理学系研究科 准教授)

滝沢 由政 (定量生命科学研究所 准教授)
齋藤 知恵子 (医学系研究科 特任准教授)

クライオ電子顕微鏡 (Cryo-EM) とは、タンパク質などの生体試料を急速凍結し、 -180°C に保ったまま電子顕微鏡で観察することで、生体分子や細胞構造を観察する手法です。この手法が普及するまで最もよく使われていたX線結晶解析の場合には、結晶化することが必須でしたが、Cryo-EMIによって、結晶化が必要無くなり、膜蛋白や、細胞内の巨大なタンパク質複合体などの観察が可能になりました。本課題では、Cryo-EMIによる観察の支援と、その手法の高度化を行っています。

一つの成果は、Cryo-EMをより広く使用することを目標とし、高価な300 kV電子顕微鏡に頼らず、日本電子製200kV加速電圧のCRYOARM 200を用いた高解像度解析技術の開発に注力しました。その結果、テスト試料であるアポフェリチンの構造解析において、 $1.24 \text{ \AA}$ の解像度を達成し、高価な300 kV電顕 (Krios G4) と同等の性能を示すことに成功しました。これにより、単粒子解析のコスト削減と、日本製装置の競争力強化に貢献しています。

また、生化学的な手法では取り出すことが困難な細胞内の複雑な構造 (オートファジー、ゴルジ体など) を、その場 (in situ) で観察する技術を確立しました。具体的には、Cryo-FIB-SEM (集束イオンビーム走査型電子顕微鏡) を利用して、細胞を厚さ100~300 nm程度の薄膜 (ラメラ) に削り出すワークフローを確立しました。また、トモグラフィのデータ収集の効率化も行い、この技術により細胞内構造の高解像度化を実現しました。

具体的な支援や高度化の成果としては、尿路上皮のバリア機能の構造解析: 尿路上皮のバリア機能に重要な役割を果たすウロプラキン複合体が、UPIa、UPIb、UPII、UPIIIaの4つのサブユニットからなるヘテロ六量体構造を形成していることを解明しました (図1)。複合体内部には脂質が存在し、脂質を安定化することで尿路上皮の透過性バリア機能に寄与している可能性が示されました。また、次世代ゲノム編集ツールの改良: ゲノム編集ツールとして期待される小型のAsCas12fについて、ガイドRNAと標的DNAを含んだ複合体の立体構造を決定しました (図2)。これにより、遺伝子編集活性が向上する変異体のメカニズムを解明し、構造情報に基づいてガイドRNAを短縮した改変RNAの開発ができます。

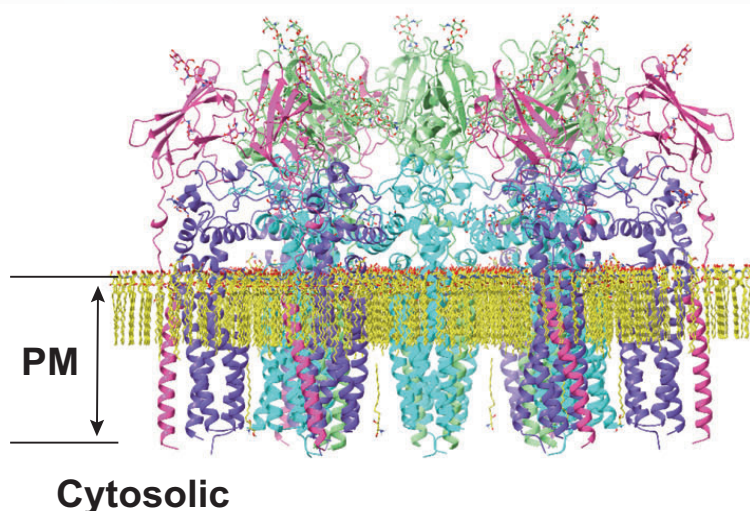


図1. 小田賢幸 (山梨大学)
尿路上皮のバリア:ウロプラキン複合体の構造

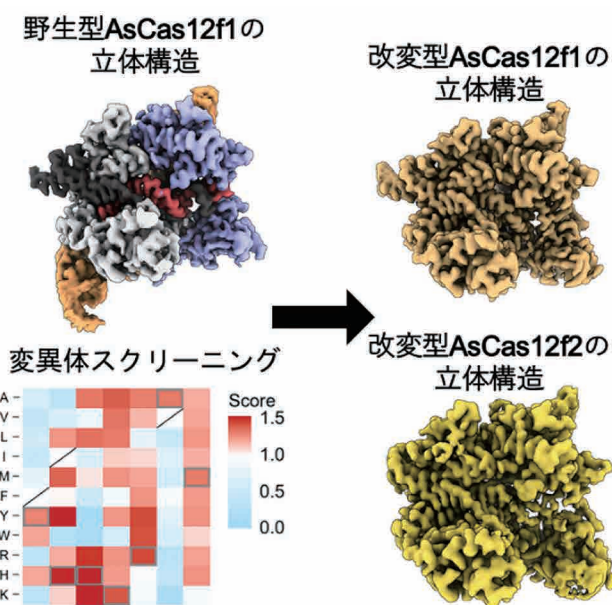


図2. 濡木理 教授 (東京大学)
クライオ電子顕微鏡を用いたAsCas12fの構造解析

クライオ電子顕微鏡による生体高分子構造解析の支援と高分解能化・高速化・自動化を目指した高度化

難波 啓一 大阪大学大学院生命機能研究科 特任教授（常勤）

研究分担者 浅原 時泰（大阪大学大学院薬学研究科）

奥野 恭史（京都大学大学院医学研究科）

あらゆる生物の生命の仕組みは、細胞内外で働く数多くのタンパク質が担っています。それらはお互いに情報・物質・エネルギーのやり取りをしながら、生命活動に必要なさまざまな分子を取り込み、合成し、分解しています。それぞれが持つ固有の機能に応じた役割を分担し、精密に連携して重要な仕事をしています。タンパク質はアミノ酸が数十から数千も繋がった鎖状分子（ポリペプチド）が折り畳まって複雑な立体構造を形成した高分子です。サイズは数ナノメートルから数十ナノメートルで、1ミリメートルの数万分の1程度ですが、アミノ酸の配列によって決まる複雑な立体構造により数千から数万の構成原子が立体的に配置して、高機能触媒や情報伝達処理システム、輸送装置や動力発生装置など、まるでデバイスや機械のように高度な働きをして生命を支えています。タンパク質の動作に不具合が起こると病気や疾患につながります。よって生命の仕組みを知るためや病気を治すためには、タンパク質の立体構造を解析してその原子の立体配置を見ることはとても重要です。タンパク質はヒトだけでも数万以上の種類があり、それらが形を変えつついろいろな組合せで結合したり解離したりすることで仕事をするため、見るべき構造の数は数億にもなります。わずかに数マイクログラムの水溶液試料を準備するだけで立体構造を解析できるクライオ電子顕微鏡が重要な役割を果たすのはこの場面です。

透過型クライオ電子顕微鏡を用いた画像撮影と画像解析では、タンパク質の水溶液を薄い膜にして急速凍結し、数千枚の画像を撮影します。そこに写っている数十万から数百万のタンパク質の分子像を解析することにより高分解能の立体構造を得ることが可能です。10年ほど前までは1枚ずつ手動で撮影していたため1日200枚程度が限界で、数日かけて1,000枚程度を撮影するのがやっとでした。その後、撮影が自動化されても1日1,000枚の撮影が限度でしたが、企業と連携して撮影方法の工夫により30倍もの高速化を実現し、数年前には1日かかったデータ収集時間をわずか1時間にまで短縮することに成功しました（図1）。こうして数多くの構造を短期間で解析することが可能になり（図2）生命機能の研究や医薬デザインによる創薬がスピードアップしました。

クライオ電子顕微鏡では細胞外に取りだして単離精製したタンパク質の構造だけでなく、細胞内の構造も観察できるようになりました。電子顕微鏡用グリッド上に細胞を乗せて急速凍結し、低温観察できる走査型電子顕微鏡内で収束イオンビームによる切削加工により凍結細胞の薄片を作成します。クライオ電子顕微鏡でこの薄片から数多くの傾斜像を撮影して立体像（トモグラム）を再構成し、さらに細胞内に数多く存在するリボソーム等のタンパク質粒子像を数多く集めて解析すると高分解能の立体構造が得られます。それをもとに細胞内での配置や向きを決めて細胞内で働く様子を観察できるようになりました（図3）。

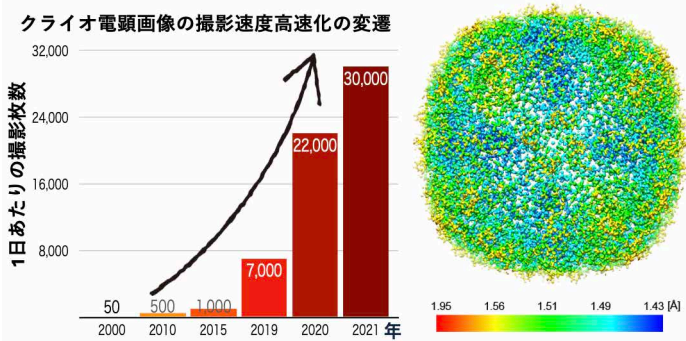


図1. 撮影速度の高速化(左)により、2019年に24時間で撮影した980枚の電顕像から世界最高分解能(当時)の1.53Åを達成したアポフェリチンの立体構造解析を2022年にはわずか1時間で撮影した1,280枚の電顕像で1.49Å分解能(右)を達成。アポフェリチンは鉄貯蔵タンパク質フェリチンの中が空の球殻構造タンパク質。分解能1.5Åはタンパク質構成原子の一つひとつが区別できるほどの高い解像度。



図2. 撮影速度の高速化により達成された年毎の構造解析成果の数

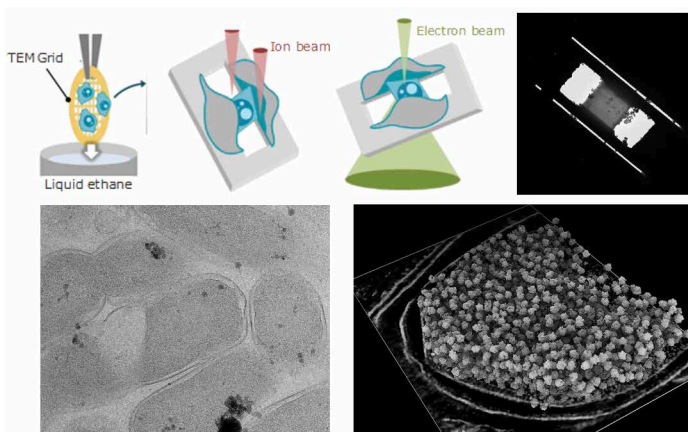


図3. 細胞(この例ではサルモネラ菌)を急速凍結してイオンビームで切削加工した薄片の傾斜像をクライオ電子顕微鏡で撮影して得られた立体像（トモグラム）を解析することにより、細胞内のリボソームの立体構造とその配置や向きまでも高い分解能で可視化できるようになった。

クライオ電子顕微鏡によるタンパク質等構造解析と細胞内微細構造観察の支援 ～生命科学・創薬研究・国際的人材育成への貢献

望月 俊昭 沖縄科学技術大学院大学イメージングセクション リサーチサポートリーダー

研究分担者

谷 一寿 (筑波大学計算科学研究センター 教授)

研究参加者

ホール マルゴジャタ (沖縄科学技術大学院大学 イメージングセクション リサーチサポートスペシャリスト)

沖縄科学技術大学院大学と筑波大学から構成される本チームは、クライオ電子顕微鏡によるタンパク質構造解析(単粒子解析)と細胞内構造解析の支援を行っています。顕微鏡における観察支援に限らず、短期集中型のワークショップと、最大4週間、マンツーマンで行う長期滞在型支援により単粒子解析を試料作成から解析までの一連の作業を習得する技術提供も行ない、単粒子解析の裾野を広げるとともに、若手人材育成、教育活動にも貢献しています。

東京大学への支援として、細胞内小器官(オルガネラ)の構造解析を行いました。ミトコンドリアなどオルガネラ構造解析には、集束イオンビーム走査型電子顕微鏡(FIB-SEM)を用いて細胞断面を連続的に撮影し、得られた画像から目的のオルガネラを抽出、3次元再構成を行う必要があります。これまでは得られたモノクロ画像において手作業で目的物を抽出、再構成していましたが、本研究において、深層学習と人間による対話型画像解析プラットフォームPHILOWの開発により、画像からの目的構造抽出を圧倒的に正確かつ高速化することに成功しました(図1)。その結果、ミトコンドリア全体の内部膜(クリステ)立体構造を高精度で初めて可視化、定量的に解析することができました。今回、この手法により優性遺伝性視神経萎縮症の発症との高い関連が知られるミトコンドリア内膜に局在するOPA1タンパク質のクリステ形成制御における役割を解明することができました。今後、この方法によりミトコンドリアをはじめとするオルガネラの形態異常を引き起こすような疾患の原因解明や、医療や産業への応用が期待されます。

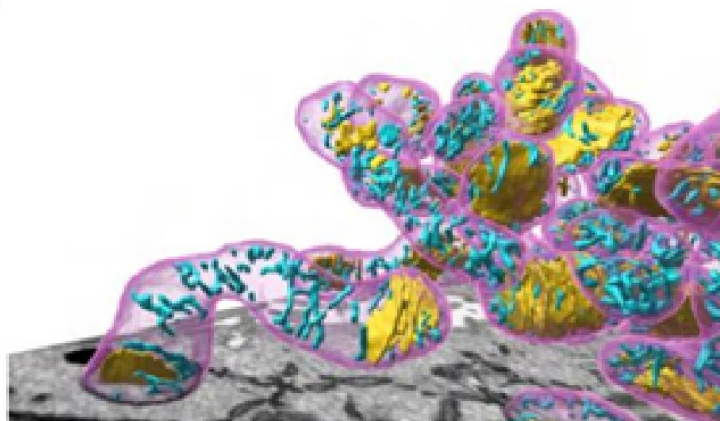


図1. 抽出されたミトコンドリア(マゼンタ)、チューブ状クリステ(シアン)、ラメラ状クリステ(イエロー)

茨城大学への支援として、リビア砂漠由来の紅色硫黄細菌 *H. halophila* の光合成複合体についてクライオ電子顕微鏡による構造解析を行いました。本菌は塩分濃度35%以上、pH 10.7という極限環境に棲息しており、その適応機構の解明を目的としました。解析の結果、光捕集複合体LH2と光捕集・エネルギー変換複合体LH1-RCが強固に連携し効率的な光合成を行うことを解明しました。特に新規のLH1-LH2共複合体は、LH1リングがLH2リングを取り囲む二重リング状円筒構造を形成していました(図2)。さらに、色素分子が複体内外で広範なネットワークを形成し、エネルギー伝達効率がほぼ100%に達することが示されました。これらの特徴は、本菌が高塩濃度・高アルカリ環境に適應する分子基盤であると考えられます。本成果に基づき、塩耐性やアルカリ耐性因子の遺伝子改変を行うことで、硫化水素を含む排水処理などの生物工学的利用における光合成系の効率・安定性の向上が期待されます。

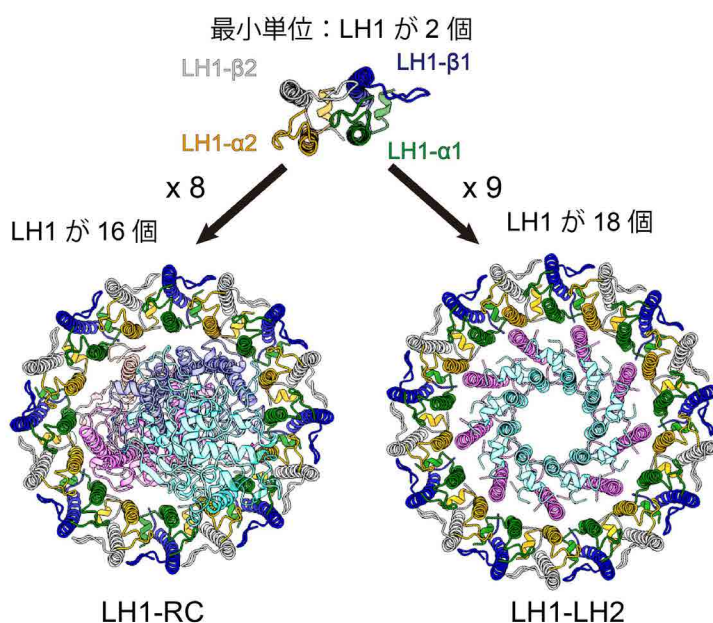


図2. 可視化されたコア光捕集反応中心複合体(LH1-RC)と光捕集共複合体(LH1-LH2)の立体構造。

生命分子動態機能解析システムによる 創薬標的探索をめざした研究支援

村田 和義 自然科学研究機構生命創成探究センター (ExCELLS) 特任教授

研究参加者

加藤 晃一、奥村 久士、内橋 貴之、内山 進、Raymond N. Burton-Smith、Yuan-E Lee、平賀 健太郎、矢木 真穂、谷中 冴子、Christian Ganser、兒玉 篤治、伊藤 暁、Mounia Lahfa

人類が直面する未解決の疾病や未知の感染症に対応するためには、実情に即した創薬開発が求められます。創薬の主な標的であるタンパク質の立体構造情報は、近年、クライオ電子顕微鏡(クライオEM)の登場により大きく進展しました。クライオEMは、天然に近い状態で微量の試料から構造解析が可能であり、創薬標的探索は最適な手法です。一方、この解析は生体から抽出したタンパク質の粒子像を多数平均化することで得られるため、主要な機能に関わる構造変化や糖鎖修飾といった柔軟な構造については、重要性が高いにもかかわらず解析が困難です。さらに、創薬標的となるタンパク質は、生体内で動的な分子間相互作用ネットワークの中で機能しているため、クライオEMによる単粒子解析のみではその全体像を把握することはできません。

そこで本チームでは、令和3年度末に導入した世界最高性能の300kVクライオEM[TITAN Krios G4]を中核に、本機構が運用する高磁場NMR、Native MS、生体分子相互作用計測装置、高速AFM、スーパーコンピュータなどを統合した「生命分子動態機能解析システム」に組み込み、タンパク質の高分解能構造解析から柔軟な動的構造まで複合的に解析する研究支援を行っています(図1)。さらに、トモグラフィー試料作製装置[Aquilos2]を活用し、クライオEMトモグラフィーによる細胞内での「その場」構造解析を進めることで、より実態に即した創薬標的タンパク質の機能構造解析を推進しています。

ここでは、これまでの成果の一例として、アルツハイマー型認知症の発症に深く関与するアミロイド線維タンパク質の動的柔軟構造解析を紹介します。アルツハイマー型認知症は、脳の神経細胞の中でアミロイドタンパク質の線維化と蓄積が進むことで発症すると考えられています。予防薬や治療薬の開発には、アミロイド線維の詳細な分子構造の解明に加え、その線維化メカニズムの理解が不可欠です。

本研究では、「生命分子動態機能解析システム」を用いて、複合的な動態構造解析を実施しました。クライオEMにより、アミロイドタンパク質がらせん状に配向した線維の立体構造を解析しました。高磁場NMRでは、線維内部におけるアミロイドペプチドの分子内相互作用を明らかにしました。さらに、スーパーコンピュータを用いた動力学シミュレーションにより、アミロイドペプチドが立体構造を形成していく過程を解析しました。加えて、高速AFMを用いて、アミロイド線維が実際に伸長していく様子を時間的な変化とともに観察しました(図2)。

これらの複合的解析により、アミロイド線維形成の分子メカニズムを明らかにし、アルツハイマー型認知症予防薬や治療薬の創出に向けた構造基盤を提供することができました。

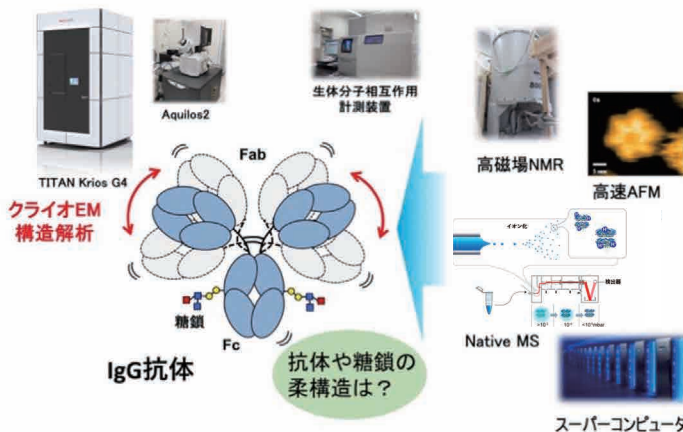


図1. 生命分子動態機能解析システムによる複合的な解析により柔軟構造を含む生体分子の動態機能を解明。

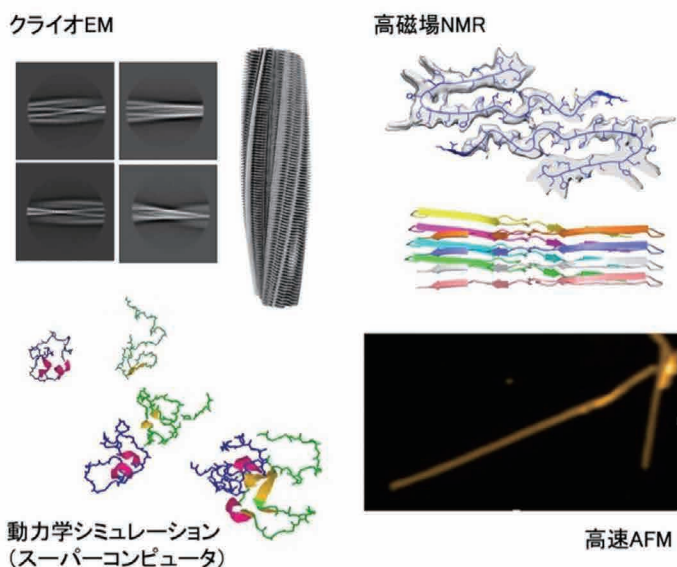


図2. 生命分子動態機能解析システムにより動態構造解析されたアミロイド線維タンパク質。

高分解能単粒子解析、電子線結晶構造解析及びAI測定の高度化と支援

米倉 功治 東北大学多元物質科学研究所 教授

研究分担者 眞木 さおり (理化学研究所放射光科学研究センター)

当グループは、クライオ電子顕微鏡の技術開発を通して、試料調製から構造モデルの構築まで、一貫した支援を行っています。理研放射光科学研究センターと東北大多元研に導入した加速電圧300kVのハイエンド国産クライオ電子顕微鏡 (CRYO ARM 300とCRYO ARM 300II) 2台を用いて、高分解能単粒子解析と電子線三次元結晶構造解析を中心に実施しています。遠隔測定、AI制御による自動かつ高精度な測定により、スループットと品質を両立する解析が可能です。これらに加え、X線自由電子レーザー (XFEL) による化合物の微小結晶構造解析、クライオFIB-SEMとミクロトームによる試料加工、クライオ電子線トモグラフィー解析なども組み合わせ、様々な形態の高難度試料に対応しています。以上のような活動から高度化した技術を速やかに支援にまわし、先端的かつ独自の構造解析を実現しています。

タンパク質溶液を急速凍結し、透過電子顕微鏡 (TEM) で集めた多数の透過像の画像解析から、タンパク質分子の三次元構造を再構成する単粒子解析では、さまざまな支援実績と成果が得られています。この内、鉄を貯蔵する機能を持つアポフェリチンの高分解能構造解析から、水素の化学結合の種類を判別する精度が得られ、電荷に関わる情報を抽出できました (図1; Maki-Yonekura, Kawakami et al., *Commun. Chem.*, 2023)。タンパク質中の水素原子、電荷、化学結合の極性は、構造の安定化に重要な役割を果たすと共に、酵素触媒作用、エネルギー伝達、基質や薬剤との結合など、さまざまな機能と性質に大きな影響を及ぼしますが、実験的に測定することは困難です。上記の結果は、クライオ電子顕微鏡の単粒子解析によって、試料の化学的性質・機能の理解を一層深める可能性を示すものです。

X線に比べ電子線は試料と4-5桁も強く相互作用します。X線回折にはサイズが満たない微小結晶から回折点が得られ、原子分解能で構造決定できることも多くあります。この電子線三次元結晶構造解析 (3D ED、マイクロEDとも呼ばれる) は有機化合物の結晶微粉末にも利用でき、その基礎技術開発を進めてきた当グループでは多くの支援実績を積み重ねてきました。一方、電子線の透過力から微小であるが厚い結晶の解析には適しません。そこで、XFELを用いた構造解析手法を開発しました (Takaba, Maki-Yonekura et al., *Nat. Chem.*, 2023; Takaba, Maki-Yonekura et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2024)。この技術を応用することで、他の手法では構造決定に至らなかった新規合成ペプチドなどの構造解析に成功しています (図2; Morimoto et al., *Chem. Sci.*, 2025等)。これらの試料の創薬への応用が期待されています。

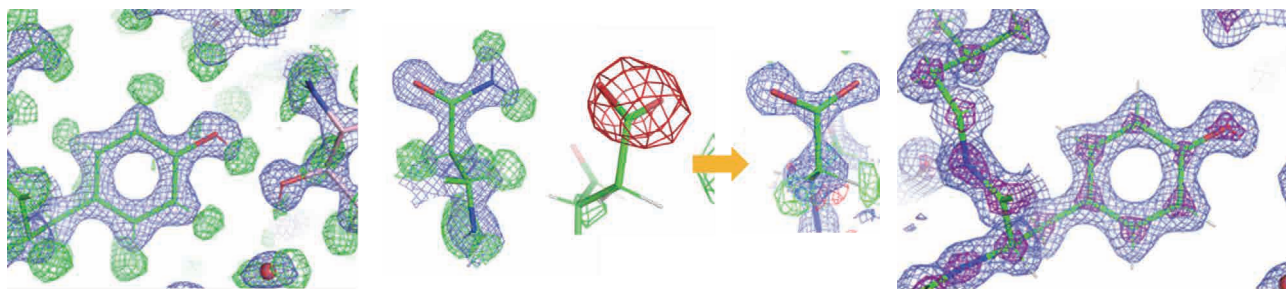


図1. タンパク質中のアミノ酸の詳細構造。緑と赤の網目は実験データとモデルとの重み付け差フーリエマップで、それぞれ水素原子と負電荷に対応 (Maki-Yonekura, Kawakami et al., *Commun. Chem.*, 2023)。

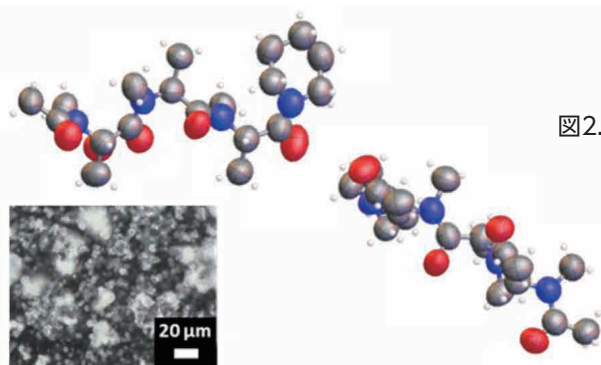


図2. 新規合成ペプチドの微小平板結晶粉末 (左下挿入図) から、電子回折から得た格子情報とXFEL回折を組み合わせ決定した構造 (Morimoto et al., *Chem. Sci.*, 2025; Takaba, Maki-Yonekura et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2024)。

抗体を用いた膜タンパク質構造研究支援

岩田 想 京都大学大学院医学研究科 教授

研究分担者 野村 紀通 (京都大学大学院生命科学研究所 准教授)

私たちの体はウイルスや細胞内の異常と常に向き合っています。膜タンパク質は様々な生命現象において重要な基盤を担っています。今回ご紹介する3つの研究は、いずれも「膜タンパク質の仕組みを分子レベルで理解し、病気の克服につなげる」という共通の目的をもっています。

まず、B型肝炎ウイルス(HBV)の研究です。HBVは世界で約2.9億人が持続感染しており、肝硬変や肝がんを引き起こす大きな原因です。感染の入口となる分子(感染受容体)は、肝細胞膜にある胆汁酸トランスポーターNTCPです。私たちはクライオ電子顕微鏡を用いてNTCPの立体構造を解明し、HBVがどのようにNTCPに結合して、それを足場にして細胞に侵入するのかを可視化しました。ウイルス表面のタンパク質の一部(preS1領域)がコンパクトに折りたたまれて、それがNTCPのトンネル構造に深く差し込まれるようにして強固に結合する仕組みを発見しました。この知見は、HBV感染を防ぐ新しい薬の設計に直結します。

次に、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の経口治療薬の研究です。現在の治療薬は点滴が必要だったり、他の薬との飲み合わせに制限があるなど課題が残っています。そこで私たちは、35万種類以上の化合物を調べ、ウイルスの増殖を強力に抑える新規化合物CIM-834を見出しました。CIM-834は動物実験で経口投与による治療効果を示し、標的がウイルスの膜タンパク質M proteinであることも突き止めました。M proteinはウイルス粒子形成の要です。クライオ電子顕微鏡を用いてCIM-834とM proteinとの結合様式を明らかにした結果(図1)、CIM-834がM proteinの構造変化を抑制することで、ウイルス粒子の組み立てを阻害する仕組みであること、そして既存薬とは全く異なる標的と作用機序を持つことがわかりました。この成果は今後のパンデミックに備える上でも大きな意味をもちます。

最後は、小胞体へのATP供給の謎を解いた研究です。小胞体はタンパク質の品質管理や脂質合成などを担う重要な小器官で、多量のATPを必要としますが、自らATPを作れません。長年「ATPはどうやって小胞体に運ばれるのか」が謎でした。私たちは膜タンパク質SLC35B1がATP/ADP交換輸送体として働くことを証明し、その仕組みを原子レベルで明らかにしました(図2)。ATPが分子のキャビティを通り、段階的に小胞体内部へ届けられる様子を可視化できたのです。これは小胞体ストレスに関連する糖尿病や神経疾患などの新しい治療法開発にもつながる成果です。

これら3つの研究は、一見異なるテーマに見えますが、共通して「生命現象の基盤を分子構造から理解し、未来の医療に活かす」という方向性を持っています。ウイルス感染の防御、新しい創薬標的の発見、細胞のエネルギー供給の仕組み解明。どれも人類の健康に直結する重要な成果であり、膜タンパク質構造生物学の力の可能性を伝えるものです。

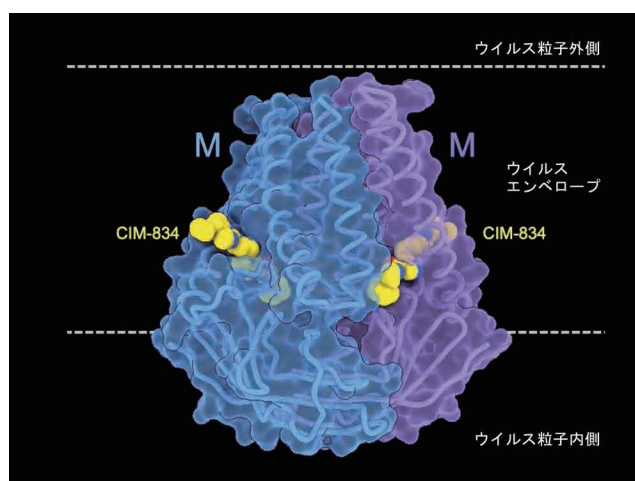


図1. 新規化合物CIM-834が結合した状態の新型コロナウイルスMタンパク質の立体構造

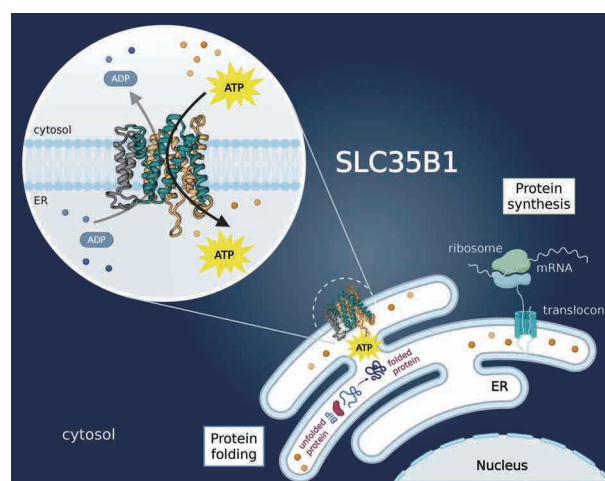


図2. 小胞体にATPを輸送する膜タンパク質SLC35B1の立体構造(ER: 小胞体、cytosol:細胞質)

高難度糖タンパク質生産のための糖鎖細胞工学による支援と立体構造認識抗体作製の高度化

加藤 幸成 東北大学大学院医学系研究科 教授

東北大学・加藤課題では長年、抗体の研究と支援を続けてきました。抗体とは、体の中で病気を防ぐ働きをするタンパク質で、研究や薬の開発にも欠かせない道具です。ここでは、その支援の歩みを簡単に紹介します。

2012年、私は創薬支援の全国プロジェクトPDIS¹に参加しました。当時30代後半で、まだ若手研究者でしたが、ここでの経験が研究人生を大きく変えました。最初は抗体の需要が少なく、依頼もほとんど来ませんでした。学会などで「抗体はいりませんか?」と聞いても、多くの研究者からは「企業に頼めばよい」と言われる状況でした。確かに研究費があれば企業に依頼するのが簡単で、抗体を作る技術も企業が整えていました。

しかし時代が進み、2017年に始まったBINDSという新しい支援事業の頃には、抗体医薬品が注目され、多様な応用研究が進みました。その結果、抗体支援の依頼が急増し、全国から合計200件ほどの相談を受けました。抗体の改良や、大量生産、動物実験に使うための抗体など、内容も高度化しました。支援依頼が増えたため、必要に応じて企業を紹介することも行いました。

現在進んでいるBINDS第II期では、単に抗体を作るだけでなく、研究者が最終的に何を目標しているのかを理解し、特許や企業への技術移転なども視野に入れたコンサルティングを重視しています。抗体を使った新薬開発は知的財産の戦略が非常に重要であり、その点での助言も欠かせません。実際に、支援した抗体が企業に導入された例もあります。

これまで東北大学で作った抗体は1万種類を超えます。しかし、研究が終わると抗体が失われてしまうことも多く、それを防ぐため「抗体バンク」を作って保存してきました。現在はさらに進めて、抗体の遺伝子情報を保存する「抗体遺伝子バンク」を構築中です。これにより抗体を永久に保存でき、将来の研究にも役立ちます。特にがん細胞だけを認識する特殊な抗体(CasMab)のデータを蓄積し、AIを用いた新しい抗体開発へとつなげていく計画です。

東北大学・加藤課題では独自の研究成果も多数あります。たとえば、難しいタンパク質を精製するための特殊な「タグシステム」、がんに特異的な抗体を作る「CasMab法」、細胞を利用した「CBIS法」、糖とペプチドの両方を認識できる抗体を作る「GpMab法」などです。さらに、糖鎖を扱う技術や、世界的に研究が遅れているGPCRという膜タンパク質に対する抗体開発にも精力的に取り組んでいます。

このように、東北大学・加藤課題の抗体研究は、基礎研究から応用研究、さらには医薬品開発まで幅広く貢献してきました。今後も抗体を用いた研究や新薬開発を支えるため、地道ながらも重要な抗体研究を続けていきます。

研究室HP

<http://www.med-tohoku-antibody.com/index.htm>

1: 創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業(これまで実施されてきた構造生物学分野のプロジェクト成果を継承・発展させ、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)



図1. 研究室にはたくさんの計測機器(フローサイトメーター)があり、多くの抗体作製を実施。



図2. 研究室の培養室にはたくさんの培養機器(インキュベーター)があり、多くの抗体生産を実施。

エピジェネティクスの基盤原理解明と創薬のためのヒストンおよび再構成クロマチンの生産

胡桃坂 仁志 東京大学定量生命科学研究所 教授

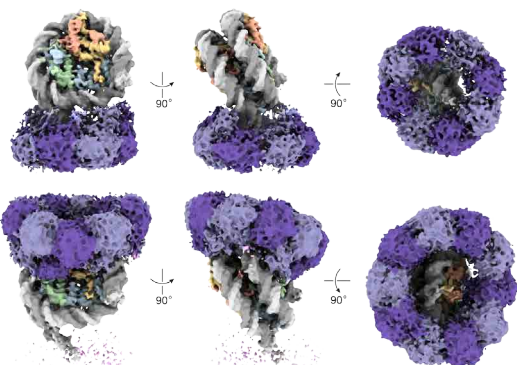
研究分担者 林 剛介 (名古屋大学 准教授)

真核生物では、生命の設計図であるDNAはヒストンタンパク質に巻き付き、「ヌクレオソーム」という構造を形成します。そして、ヌクレオソームが数珠のようにつながって折りたたまれたものが「クロマチン」であり、DNAはクロマチン構造を形成して細胞核内に収納されています。クロマチンは一つの決まった形ではなく、状況に応じてダイナミックに変動します。このクロマチンの構造変化が、遺伝子の読み取り(転写)やDNAの複製、修復、組換えが正しく進行することに役立っていると考えられています。このようなダイナミックに変動するクロマチン上で働く様々なタンパク質の仕組みを理解するには、クロマチンとそれに結合するタンパク質を複合体として調製し、構造と機能を調べる必要があります。私たちは、様々な種類のクロマチン-タンパク質複合体の調製法を確立し、その構造や機能を明らかにするとともに、多くの研究者にクロマチン試料を供給してきました。ここでは、DNA損傷修復と転写制御に関わる代表的な2つの成果を紹介します。

まず、放射線や活性酸素などによって引き起こされるDNAの二重鎖切断損傷を修復する仕組みの一つに相同組換え修復があります。その中心で働くのがRAD51というタンパク質です。RAD51は、切断されたDNA領域周辺に結合し、結合したDNAと相同なDNA領域を見つけ、両者を正しく対合させることで修復を進行させます。しかし、これまでRAD51によるクロマチン上でのDNA修復の仕組みは明らかになっていませんでした。私たちは、ヌクレオソーム上でRAD51が形成する様々な構造状態を試験管内で再構成し、その立体構造をクライオ電子顕微鏡構造解析によって明らかにしました。構造解析の結果、RAD51が2種類のリング構造およびフィラメント構造を形成してヌクレオソームに結合する様子が明らかになりました(図1)。本研究で明らかになったRAD51によるクロマチン構造中の二本鎖DNA切断部位の認識機構は、RAD51の変異によって引き起こされるがんに対する新たな治療法の確立や創薬研究に有益な知見を提供すると考えられます。

次に、試験管内で再構成したクロマチンとクロマチン結合タンパク質との複合体の調製および構造解析法の確立に加えて、細胞内からクロマチン複合体を調製するための新たな手法として、クロマチン免疫沈降法とクライオ電子顕微鏡解析法を組み合わせた「ChIP-CryoEM」法を確立しました。この手法を用いて、細胞内からゲノムDNAの読み取り装置であるRNAポリメラーゼII複合体の複数の状態の立体構造を世界に先駆けて明らかにすることに成功しました(図2)。本手法を用いることで、今後、これまで未解明であった細胞内での様々なクロマチンとクロマチン上で機能するタンパク質との複合体の立体構造や機能が新たに明らかになることが期待されます。

A. RAD51 リング構造とヌクレオソームの複合体



B. RAD51 フィラメント構造とヌクレオソームの複合体

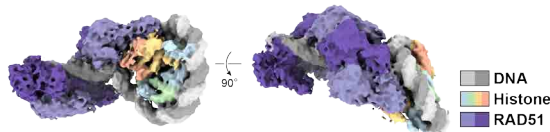


図1. RAD51-ヌクレオソーム複合体のCryo-EM構造。
(Shioi T., et al, *Nature*, 2024)

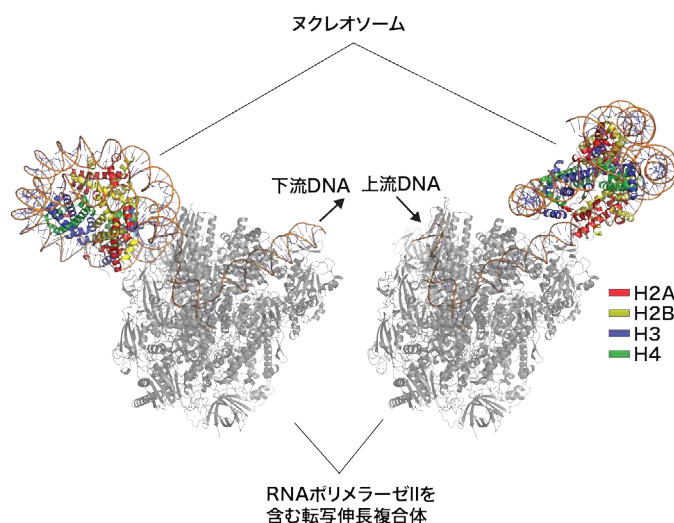


図2. ChIP-CryoEM法を用いたRNAPII複合体の立体構造の解明。
(Kujirai T., et al, *Nat. Commun.*, 2025)

コムギ無細胞系とAirIDを基盤とした複合体生産・探索・解析技術の支援と高度化

澤崎 達也 愛媛大学プロテオサイエンスセンター センター長 教授

研究分担者

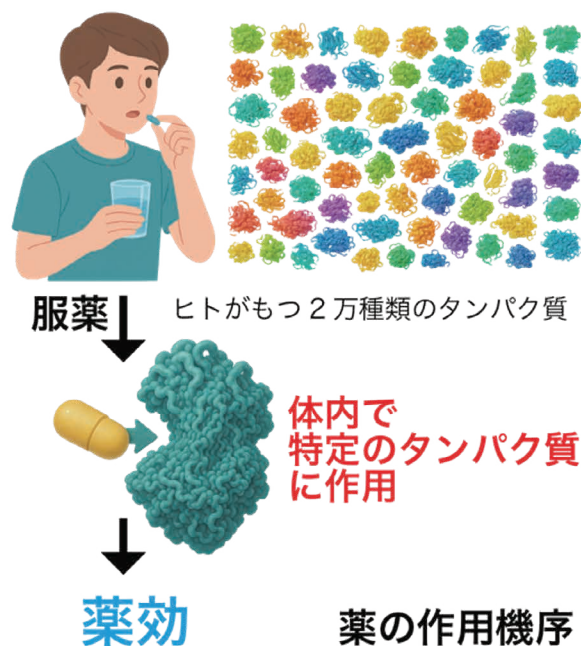
竹田 浩之 (愛媛大学プロテオサイエンスセンター 准教授)
小澤 龍彦 (富山大学学術研究部工学系 准教授)

宮川 拓也 (京都大学大学院 生命科学研究科 准教授)

コムギ無細胞タンパク質合成技術とは：私達の研究グループでは、コムギの種子にある胚芽から液を取り出し、その液を使って試験管の中でタンパク質を作る技術を開発してきました。このように、生き物の中で起きているしくみを試験管の中で再現する技術を「無細胞技術」といいます。つまり、私たちの方法は「コムギ胚芽の液を使って、試験管内でタンパク質を作る技術」であり、正式には「コムギ無細胞タンパク質合成技術」と呼ばれています。私達はこの技術を使いヒトが持つ2万種のタンパク質を合成したセットを作製し「ヒトプロテインアレイ」と名付けました。

ヒトのタンパク質を作ることができる理由：タンパク質には小さなものから大きなものまで、いろいろな種類があります。たとえば、大腸菌などの微生物が持つタンパク質は比較的小さいのですが、ヒトのタンパク質は大きなものが多いのが特徴です。コムギ無細胞タンパク質合成技術は、大きなサイズのタンパク質を作るのが得意です。そのため、この方法を使うと、ヒトが持つタンパク質も試験管の中で合成することができるのです。

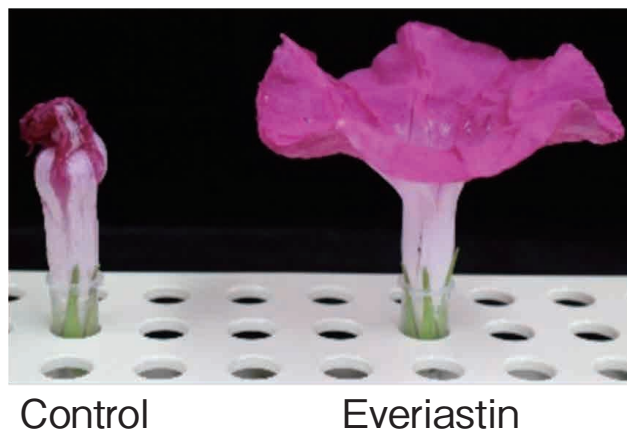
ヒトの全タンパク質を使うと何が出来る？：ヒトの遺伝子はおおよそ2万種類あります。私たちはこのコムギ無細胞技術を使って、ほとんどすべてのヒトのタンパク質を作ることに成功しました。では、ヒトのすべてのタンパク質が手に入ると、どんなことができるでしょうか？その一つが、薬の副作用を調べることです。薬は、体の中の特定のタンパク質と結合することで病気を治す働きをします。しかし、副作用は、薬が予想していなかった別のタンパク質にも結合してしまうことで起こります。そこで、ヒトの全タンパク質を使えば、薬を開発する段階で、1) 想定外のタンパク質に結合してしまう薬を見つけて除く、2) 狙ったタンパク質だけに結合する薬を選び出す、といったことが可能になります。これにより、より安全で副作用の少ない薬を作る道が開けるのです。



花の寿命を延ばす薬 Everlastin (エバーラスチン)

私たちの研究グループでは、人の病気を治す薬だけでなく、植物のための薬も開発しています。たとえば、アサガオは朝に咲いて、夕方にはしぼんでしまい、次の日の朝日を見ることはできません。

花が枯れるのは、偶然ではありません。それは、植物の中であらかじめ決められた「プログラム」によって起こる現象なのです。私たちは、その枯れるスイッチの正体を探し、EPH1というタンパク質が関係していることを突き止めました。このEPH1が働くと、花は「もう寿命だ」と判断してしぼんでしまうのです。そこで私たちは、EPH1の働きを止める薬(阻害剤)を探しました。そして見つけたのが、Everlastinという物質です。Everlastinをアサガオの花に与えると、驚くことに、花がしぼむことなく翌日も咲き続けたのです。つまり、私たちは花の寿命を延ばすことに成功したのです。この成果をもとに、アサガオ以外にも色々な花が長く鑑賞できるような技術として応用できるよう、研究を進めています。



Control

Everlastin

Tatsuya Sawasaki

創薬ターゲットおよびバイオ医薬候補品の 高品質生産の支援

高木 淳一 大阪大学蛋白質研究所 教授

研究分担者

有森 貴夫 (大阪大学蛋白質研究所 准教授)
坂本 健太郎 (大阪大学蛋白質研究所 特任助教)

三原 恵美子 (大阪大学蛋白質研究所 特任研究員)
的場 京子 (大阪大学蛋白質研究所 特任研究員)

我々のグループの特徴は、医薬の標的となる、あるいは医薬そのものとなる蛋白質を「高品質かつ迅速につくる」ための高度な技術(独自の組み換え発現システムや精製ツール)を有する点にあります。これらを駆使し、医薬品の候補となる化合物をスクリーニングしたい研究者に対してそれが結合する高難度の標的蛋白質を用意したり、アカデミア研究者が見つけた新しい抗体医薬候補品を動物実験のために大量生産したりという支援を行っています。しかしこれらの「ものづくり支援」ととどまらず、自らが革新的な医薬を生み出すための基盤技術の開発とその応用にも総力を挙げて取り組んでおり、以下にその一端を紹介します。

【抗体医薬を脳内にデリバリーする技術の開発】

抗体医薬は様々な疾患で治療法の常識を書き替えてつありますが、中でも最近、神経毒性のあるA β タンパク質を除去する抗体レカナマブがアルツハイマー病に対する医薬として承認されたことは世界に衝撃と希望を与えました。しかし脳の血管には血液脳関門(Blood-Brain Barrier, BBB)と呼ばれる特殊な構造が存在し(図1a)、抗体を始めとする物質の透過を制限していて、投与されたレカナマブはごく一部しか脳内に移行しないため効果が限定的なことが問題視されています。我々のグループは、任意の蛋白質の土台に望みの分子に結合する「環状ペプチド」を提示する技術、LassoGraft technologyを開発していますが、これをレカナマブに応用し、BBBに存在するLy6c1という分子に結合する性質を与えることに成功しました(図1b)。こうして作られた改変型レカナマブはLy6c1を介してBBBの細胞に結合し、これを通り抜けることで脳内に移行できます(図1a)。実際にマウスを用いた実験で、血中投与後のレカナマブの脳内濃度を数十倍高められることが確かめられました(図1c)。この方法はどんな抗体に対しても応用できるため、様々な中枢疾患抗体医薬の投与量(すなわちコスト)を低減できることが期待されます。

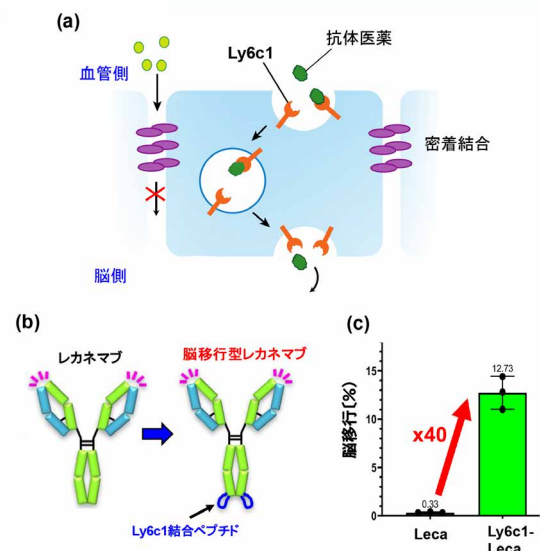


図1

【がん細胞にしか結合しない抗体の認識メカニズム】

抗体はまたがんに対する医薬としても中心的な役割を果たしています。とくに近年めざましい発展を遂げているCAR-T細胞療法という治療では、がん細胞上の分子に結合する抗体を提示する免疫細胞を使ってがんを退治します。しかしここで使う抗体が正常細胞にも結合してしまうと重大な副作用が起きてしまうので、がん細胞上の分子にしか結合しないような特別な抗体を用いることが重要です。我々の共同研究者はそのような「がん特異的抗体」を開発してCAR-T療法に応用していますが、その抗原であるインテグリン $\alpha 4\beta 7$ (図2a)やHER2(図2b)は正常細胞にも存在するため、なぜこれらの抗体ががん細胞にしか反応しないのかは謎でした。我々は、これら2つの抗体とそれぞれの抗原の複合体の立体構造を解明することにより、どちらのケースにおいても抗原が特殊なコンフォメーションを取ったときにだけ抗体が結合すること、そしてその「特殊なコンフォメーション」ががん細胞特有のものであること、を明らかにしました。変異蛋白質や化学修飾を受けた蛋白質などでなくても、「構造が変化した抗原」が治療抗体の標的として有効なことを示した成果です。

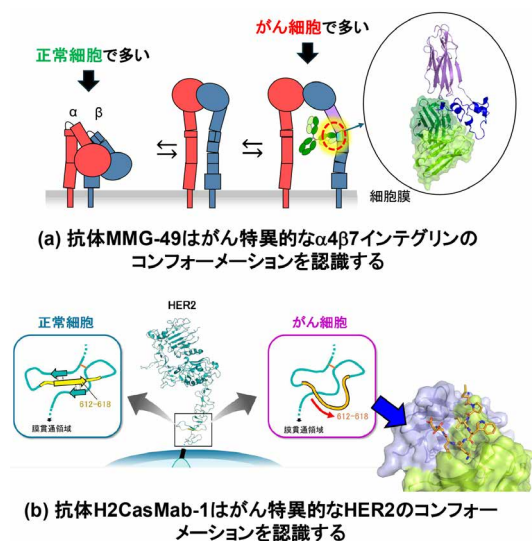


図2

高難度膜タンパク質等の調製と構造解析可能なグリッド調製の支援

濡木 理 東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻 教授

研究分担者

木瀬 孔明 (東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻 特任准教授)

志南谷 渉 (東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻 助教 (現在 慶應義塾大学医学部准教授))

生命を維持するために欠かせないタンパク質は、細胞内外で複雑な形をとりながら働いています。タンパク質の働きは「アミノ酸配列」だけでなく、その折り畳まれた「立体構造」に大きく依存しています。近年、クライオ電子顕微鏡の技術革新により、これまで観察が困難だったタンパク質複合体や膜タンパク質の精密な構造が次々に明らかになってきました。構造を理解することで、病気に関わる仕組みを分子レベルで解き明かし、薬がどこに作用するのかを可視化できるようになります。さらに、構造情報をもとにタンパク質を改良・設計する「タンパク質エンジニアリング」により、新しい医薬品や治療ツールの開発が進んでいます。つまり、タンパク質構造解析は、生命現象の理解から創薬に至るまで、現代医学を大きく前進させる基盤技術といえます。

私たちは、最先端のクライオ電子顕微鏡を使い、副甲状腺ホルモン受容体 (PTH1R) と低分子薬 PCO371、細胞内の情報伝達に関わる G タンパク質の複合体の立体構造を解明しました (図1)。通常、この種の受容体 (GPCR) は細胞の外側から分子が結合することでスイッチが入り、細胞内に情報を伝えます。しかし PCO371 は細胞の外側ではなく内側に入り込み、これまで知られていなかった新しい結合部位を利用して受容体を直接作動することがわかりました。しかも、この薬は副作用の原因になる経路を刺激せず、必要なシグナルだけを選んで活性化する特性を持っていました。これは「バイアス型作動薬」と呼ばれる新しいタイプの薬の一例であり、効果を保ちながら副作用を減らせる可能性を示しています。本成果は、細胞内を狙った革新的な薬の設計につながり、これまでにない創薬アプローチを切り拓くと期待されます。

Cas9 はガイドRNA と複合体を形成して標的 DNA を切断する「はさみ」として動くタンパク質で、ガイドRNA の配列を自由に設計できることから、遺伝子治療や創薬へ利用され始めています。しかし Cas9 は分子サイズが大きく、細胞への導入効率が低いという課題がありました。そこで私たちは、Cas9 の約 1/3 の大きさであるが編集活性が低いという特徴を持つ AsCas12f に注目し、クライオ電子顕微鏡により AsCas12f とガイドRNA、標的 DNA の複合体の立体構造を決定しました (図2)。その結果、1 分子のガイドRNA に 2 分子の AsCas12f が結合して二量体として機能することが明らかになりました。さらに Deep mutational scanning と呼ばれる変異体スクリーニング法と構造情報に基づいた改変を行うことで、Cas9 に匹敵する高い編集活性を持つ改変型 AsCas12f の開発に成功しました。改変型 AsCas12f はウイルスベクターに容易に搭載できるサイズであるため、遺伝子治療応用に向けた革新的な小型ゲノム編集技術として期待されます。さらに私たちは、DNA を切ることによる安全性の課題を解決するために、「切らない」次世代ゲノム編集ツール・プライムエディターの開発も行っています。

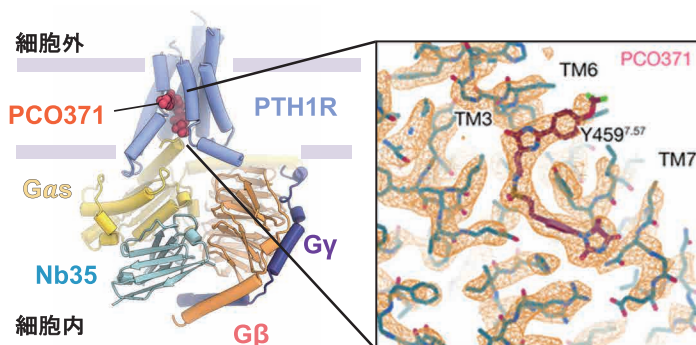


図1. PCO371とPTH1Rの結合

AsCas12f-ガイドRNA-標的DNAの構造

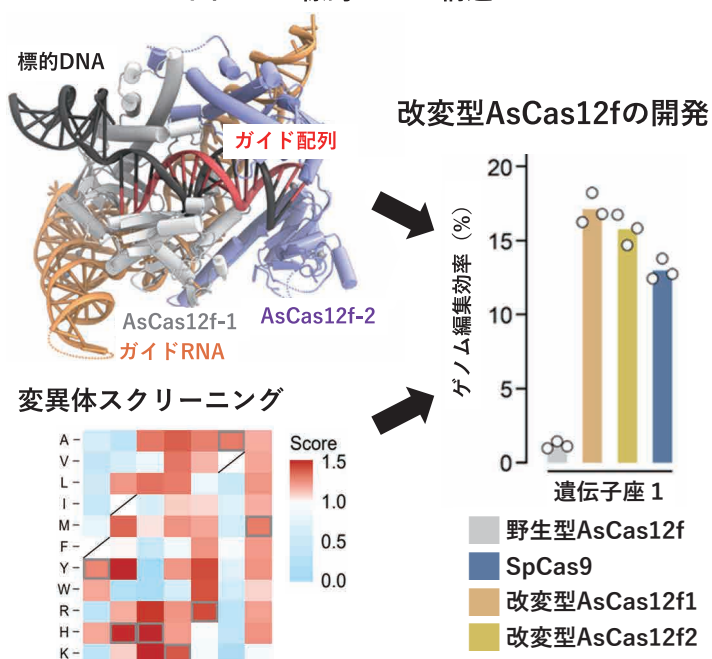


図2. 構造情報を活用した小型ゲノム編集ツールの開発

疾病関連膜タンパク質の生産および構造解析支援

村田 武士 千葉大学大学院理学研究院（量子構造創薬センター）教授（センター長）

研究分担者

川崎 政人（高エネルギー加速器研究機構（KEK））
岩田 茂美（宇宙航空研究開発機構（JAXA））

白水 美香子（理化学研究所（RIKEN））

概要：本事業では、生命活動に欠かせない膜タンパク質を対象に、試料の作製から構造解析までを一貫して支援する7つの技術（ST1～ST7）を整備し、全国の研究者に広く提供しています（図1）。膜タンパク質は薬の約60%が作用する重要な分子ですが、ヒト由来のものは不安定で壊れやすく、安定した試料を作ることが難しいという課題がありました。千葉大学ではこの課題を克服するため、独自の理論をもとに膜タンパク質を安定化させる「耐熱化設計技術（ST1）」を開発し、これまでに多くの膜タンパク質の改良に成功しています。

また、独自の抗体を利用した迅速精製技術（ST2）や、薬剤候補化合物との結合を評価する技術（ST3）、標的膜タンパク質の立体構造を認識する機能性抗体作製技術（ST4）、X線結晶構造解析およびクライオ電子顕微鏡による構造解析技術（ST5:KEKとの連携）を発展させてきました。さらに、JAXAおよびRIKENと連携し、高分解能結晶化技術（ST6）や無細胞合成技術（ST7）も導入することで、多様な研究ニーズに応えられる基盤技術を構築しています（図1）。これらの技術を全国の研究者に広く公開し、創薬研究における課題であった「膜タンパク質の生産と構造解析の難しさ」を克服することで、アカデミアから新しい医薬品を生み出す体制の確立を目指しています。

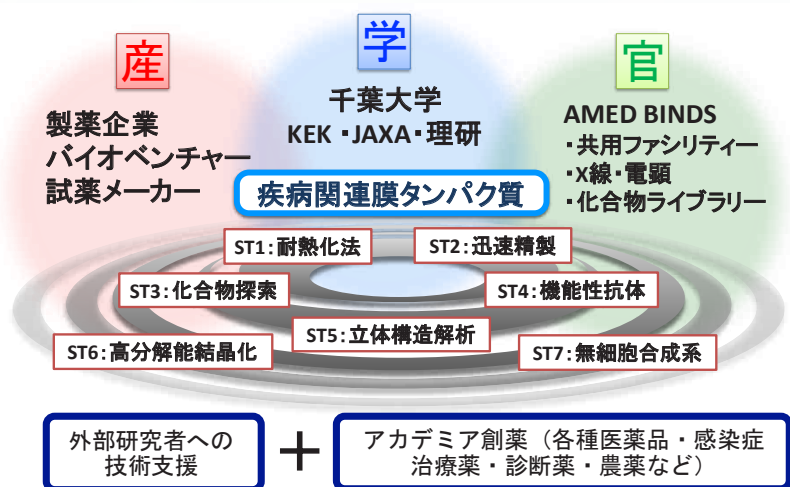


図1. 本事業の概念図

成果：これまでに100件を超える技術支援を実施し、多くの研究者が膜タンパク質の発現・精製・構造解析に成功しました。ST1ではヒスタミン受容体やオレキシン受容体など7種類の受容体の耐熱化設計を支援し、安定性の向上に貢献しました。ST2ではナノディスクを用いた再構成法や抗体レジン提供を通して迅速精製法を普及させました。ST3では表面プラズモン共鳴法による薬剤候補化合物の結合評価や抗体親和性測定を支援しました。ST4では標的に特異的な構造認識抗体を複数作製し、研究者へ提供しています。ST5では未解明であったロドプシンのX線構造を決定し、F型ATP合成酵素変異体やP-gp-薬物複合体などのクライオ電子顕微鏡構造を決定しました。ST6ではゲルチューブ法などによる結晶化支援、ST7では無細胞合成技術によって複数の膜タンパク質の立体構造解析を支援しました。

さらに高度化研究では、得られた膜タンパク質の構造情報を基に、新しい抗菌薬の候補化合物を設計する研究を進めています。特に薬剤耐性腸球菌のNa⁺輸送性V-ATPaseを標的に、構造解析とAI技術を組み合わせて化合物探索を行い、創薬応用への展開が始まっています（図2左）。また、薬剤とタンパク質との結合自由エネルギーを超高速で計算できる新しい理論手法を開発し、従来法の約5万分の1の計算量で結果を得ることに成功しました（図2右）。これらの成果は、大学や研究機関、製薬企業との連携を通じて共有されており、日本発の新しい創薬基盤の構築に貢献しています。

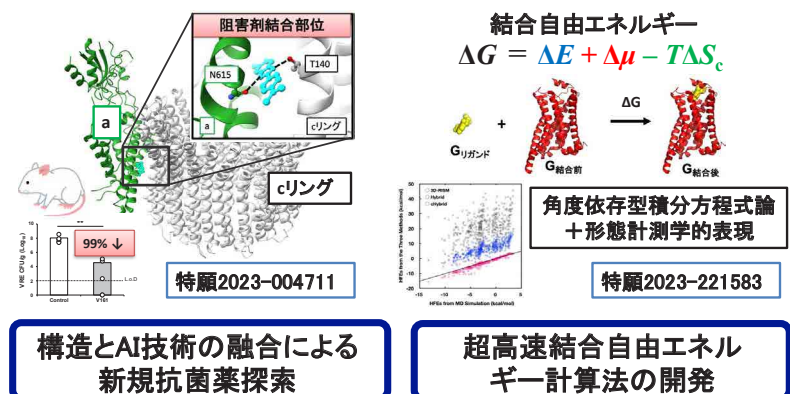


図2. 本事業の代表的な成果

RNAターゲット創薬のためのRNA分子設計・共結晶化・試料調製支援と高度化

近藤 次郎 上智大学理工学部物質生命理工学科 教授

医薬品は一般的に酵素や受容体といったタンパク質を標的としています。しかし近年、タンパク質の情報をコードするmRNAや、タンパク質合成を制御するノンコーディングRNAが創薬の新たなターゲットとして注目されています。また、アンチセンス核酸医薬品やmRNAワクチンといったRNAでできた医薬品の実用化も進んでいます。このように、RNAの特定の立体構造に結合することでその機能を制御する「RNAターゲット創薬」と、RNA自体を体内に投与して治療効果を得る「RNA創薬」の両方が急速に進展している一方で、RNAの立体構造情報は極めて少なく、構造に基づく医薬品設計 (Structure-Based Drug Design) を行うための基盤が未整備でした。

そこで我々は、RNAを対象とした立体構造解析技術を高度化させる取り組みを行いました。まず、薬剤標的となるRNA構造モチーフを切り出して二重らせん中に導入し、小型で安定なモデルRNA分子を設計する手法を確立し、独自の結晶化スクリーニング技術を組み合わせることでRNAの結晶化成功率を大幅に向上させました。また、RNAに特化した構造決定法も開発しました。RNAの分子骨格であるリン原子の異常分散を活用する「Native P-SAD法」では、高エネルギー加速器研究機構Photon Factoryとの共同研究で小型RNAの構造決定に成功しました。RNAのミスマッチ塩基対に導入した重金属イオンの異常分散を活用する「メタロ塩基対法」では、C-Cミスマッチ塩基対に金イオンを導入することでRNAの構造を決定することを可能にしました (図1)。さらに、合理的なRNA二重らせんモデルを大量に生成するプログラム「4MRNA」を開発し、これまでRNAへの適応が難しかった分子置換法で複雑なRNAの構造を決定することを可能にしました。

これらの技術を活用して、我々はアカデミア・製薬企業・非営利法人などからの支援依頼を受けて構造解析研究を実施し、多数の成果を挙げました。例えば、RNA中のG塩基に選択的に結合する低分子化合物「G-clamp」の構造を解明する支援では、疾病に関連するマイクロRNAの前駆体に存在する薬剤標的構造モチーフをもとに小型で安定なモデルRNA分子を設計・結晶化し、G-clampの結合様式を詳しく観察することに成功しました (図2)。この成果は、マイクロRNAのプロセッシング阻害を狙った創薬のための重要な基盤となります。それ以外にも、光照射により標的RNAと共有結合を形成する光架橋型アンチセンス核酸医薬品や、RNA中にアミノ酸を1残基導入することでトロンビンに対する親和性を向上させたRNAアプタマー医薬品など、多様なRNAの立体構造を解明しました。

将来のデータ駆動型創薬を見据えた取り組みとしては、リボソーム由来のRNA構造モチーフを分類・整理した立体構造モチーフデータベース「NA3DMotif」も公開しました。これを活用することで、創薬標的とするRNAの選定や立体構造の予測が可能になると期待できます。

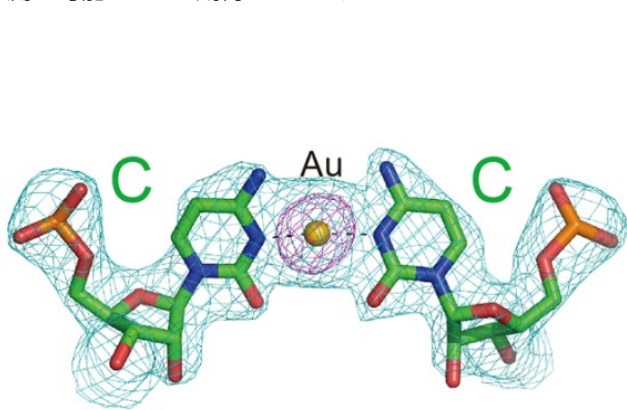


図1. 「メタロ塩基対法」による構造決定に活用した金イオン仲介塩基対。金イオンは2つのシトシンによるミスマッチ塩基対に挿入されている。

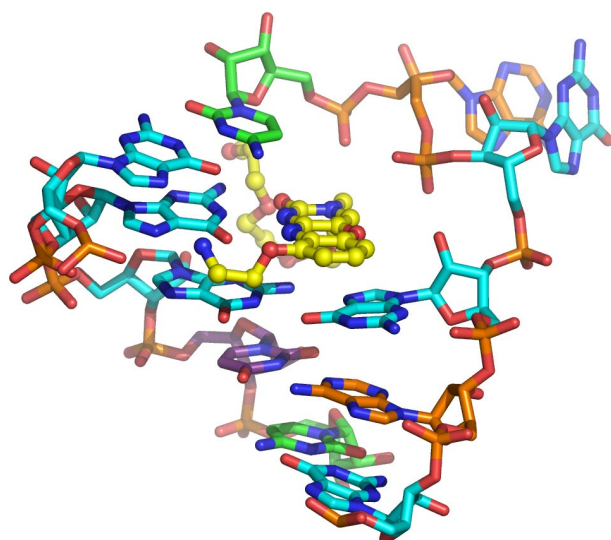


図2. グアニンを特異的に認識してマイクロRNA前駆体に結合するG-clamp

Jiro Kondo

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

桃沢 幸秀 理化学研究所生命医科学研究センター チームディレクター

研究分担者 山本 一彦 (理化学研究所生命医科学研究センター チームディレクター)

次世代シーケンサー(NGS: Next Generation Sequencer)の登場により、DNA解析は「量・質・速さ」の各面で大きく向上しました。従来主流だったサンガー法では、384穴プレートを用いても1回の解析で得られるデータ量は数万塩基ほどで、ヒト全ゲノムの解読には数年と高額な費用を要し、解析には数百ng~ μ gの高濃度DNAが必要でした。一方、NGSでは1回の解析で最大600億塩基以上のデータ取得が可能となり、ヒト全ゲノムの解析時間は1~2日、必要なDNA量も数ng~数十ngと大幅に削減されました。

シーケンス技術は1980年代から広く使われ、遺伝性疾患の原因遺伝子の解析や病原体の同定などに活用されてきました。2005年以降のNGSの普及により、全ゲノム解析や全エクソーム解析、個々の細胞の遺伝子発現や変異の解析(シングルセル解析)などが日常的に行われるようになりました。さらに、加齢に伴い血液中の細胞に遺伝子変異が蓄積するクローン性造血という現象では、微細な変異の高精度な検出に、免疫細胞のT細胞受容体(TCR)の配列を解析するTCRレパトア解析では、免疫応答の多様性や仕組みの理解に活用されています(図1)。

このように、NGSは分子レベルでの生命現象の解析において、基礎研究から臨床応用まで幅広く利用され、研究の選択肢を大きく広げる鍵となっています。

BINDSで展開された研究の一つに、食道がんの抗がん剤抵抗性メカニズムの解明を目指す挑戦的なプロジェクトがあります(Commun. Biol., 2025, 東京科学大学, 中川ら)。この研究では、食道がん組織から、がんの構造と機能を模した微小な三次元構造体(オルガノイド)を作製しました。抗がん剤抵抗性と感受性の2タイプ存在するオルガノイドそれぞれからDNAやRNAを抽出し、NGSを最大限活用して、がん細胞の複雑な振る舞いを多層的に解析することで抗がん剤抵抗性に関わる遺伝子や細胞の特徴を調べました(図2)。

まず、食道がん組織とオルガノイドのタンパク質をコードする領域(エクソン)全体のDNA配列を読み取る「全エクソーム解析」で、がん細胞に潜む遺伝子変異を特定しました。次に、オルガノイドのRNAの種類と量を測定して活性化された遺伝子を俯瞰する「バルクRNA解析」では、がんの分子的特徴を、各細胞の遺伝子発現を読み解く「シングルセルRNA解析」では、細胞間の違いや進展に伴う変化を捉えました。

その結果、抗がん剤抵抗性オルガノイドでは、抗酸化ストレス応答に重要なNRF2標的遺伝子の発現が増加していることが明らかになりました。さらに、JAKキナーゼ阻害剤フェドラチニブは、抗がん剤抵抗性オルガノイドを効果的に死滅させることも示されました。

3つの解析手法を組み合わせることで、抗がん剤抵抗性獲得過程や中心となる細胞集団を高解像度で捉えることができ、抵抗性のメカニズム解明、バイオマーカーの発見、治療候補薬の同定を可能としました。今回の研究は、がん治療の未来に新たな光を投げかけるものです。



NGSの発展により、多様な手法による解析が可能に

図1

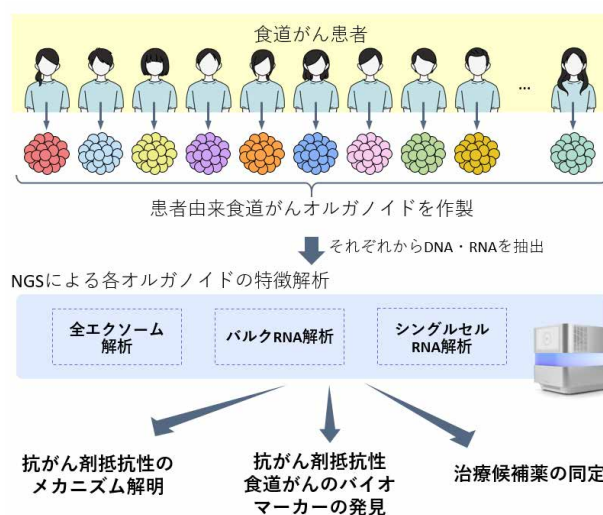


図2

先端的1細胞オミックス・エピトランスクリプトーム解析の支援と高度化

油谷 浩幸 東京大学先端科学技術研究センター シニアリサーチフェロー

研究分担者 野村 征太郎 (東京大学医学部附属病院 特任准教授)

上田 宏生 (東京大学先端科学技術研究センター 特任講師)

様々な生命現象の解明には単一細胞における遺伝子発現やクロマチン解析および細胞の空間的位置情報を保持したオミックス情報解析に加えて、DNAやRNAにおける塩基レベルの化学修飾解析(エピゲノム・エピトランスクリプトーム解析)が不可欠となっています。本課題では、それら解析技術の高度化、さらにその技術を用いた研究支援を提供しています。

空間オミックス解析技術として、遺伝子発現解析には次世代シーケンシング技術をベースとした手法、マルチプレックスRNA in situ hybridizationをベースとした手法があり、目的によって使い分けが必要です。タンパク検出には多重免疫染色をベースとした手法を提供しており、技術を高度化するとともに支援にも提供して成果が出ています。

ナノポアを用いたロングリード解析からhmC (DNA) やm6A (RNA) などの化学修飾を塩基レベルで検出する手法を開発、高度化・支援を進めており、RNA生物学への貢献が期待されます(エピトランスクリプトーム解析)。

(1) 概日リズムと妊娠(一細胞解析)

概日リズムは光や食事などの環境因子に同調して約24時間周期で現れる自律的振動であり、生体の恒常性維持に重要な機構です。マウス妊娠母体における概日リズムの破綻が胎児に与える影響をシングルセル解析した結果、母体胎盤の脱落膜細胞において血管新生関連遺伝子の発現が低下し、胎児の代謝異常が惹起されることがわかりました。

(2) 心臓の肉芽腫(一細胞・空間オミックス解析)

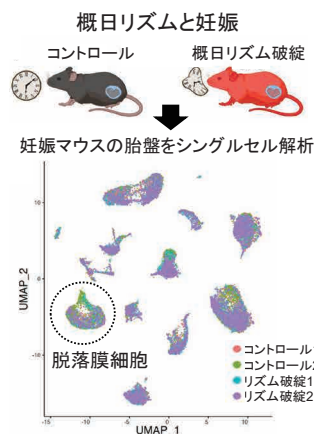
サルコイドーシスという疾患は、臓器内に免疫細胞が集簇して肉芽腫という組織を形成します。肉芽腫が心臓に生じると心臓の収縮能低下や不整脈発症につながります。そこで我々は、心サルコイド組織のシングルセル解析・空間オミックス解析(多重免疫染色)を進め、肉芽腫の中心部に存在するFBP1陽性のマクロファージを発見しました。FBP1は糖代謝の制御に関わっており、ペントースリン酸回路を亢進させて肉芽腫形成を促進していること、FBP1の抑制により肉芽腫を退縮できることも示しました。

(3) 心筋梗塞後の代償性心筋細胞(空間解析)

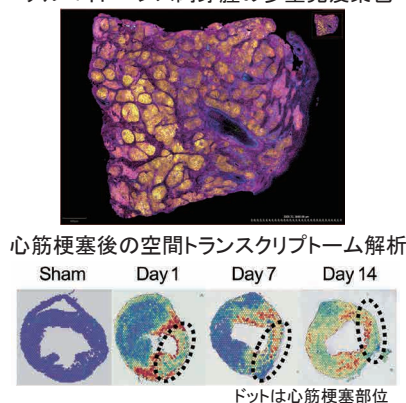
心臓組織へ血液を運ぶ冠動脈が閉塞すると心筋梗塞を発症します。心筋梗塞になると心臓で空間的な配置の違う様々な細胞が病態の形成・代償に関与すると考えられます。そこで我々は空間オミックス解析によって、心筋梗塞病変の周囲に存在する特殊な代償性心筋細胞の存在を同定しました。この細胞ではメカノセンシング経路が活性化しており、その中心的な遺伝子CSRP3を制御した遺伝子治療により心筋梗塞の病態を改善できることを示しました。

(4) がん組織のエピゲノム多様性(一細胞・空間解析)

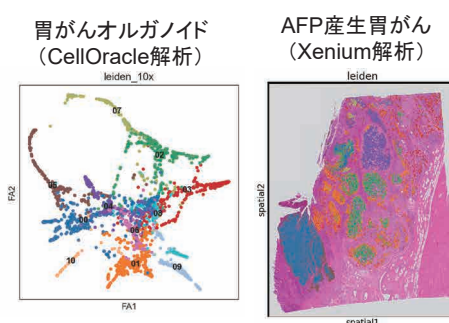
我々は胃がんオルガノイドを用いた1細胞マルチオーム解析、FFPE臨床検体を用いた空間オミックス解析で胃がんの組織検体を解析し、多様な組織型の違いを遺伝子発現レベルで明らかにし、前駆細胞から異所性に分化する細胞群を検出しました。エピゲノム不均一性を反映した細胞集団が識別され、間質細胞、免疫細胞と腫瘍細胞が形成する微小環境の形成に関する新たな知見が得られています。



サルコイドーシス肉芽腫の多重免疫染色



胃がんエピゲノム多様性



空間オミクス解析の支援

大川 恭行 九州大学生体防御医学研究所所長 教授

研究分担者 沖 真弥 (熊本大学生命資源研究・支援センター 教授)

生体を構成する多細胞システムは、細胞間の相互作用によって恒常性を維持しています。この恒常性が破綻すると、臓器や個体レベルで機能不全を引き起こします。近年、1細胞レベルで細胞状態の変化を捉える技術が発展していますが、変化した細胞がどのように周囲の細胞へ影響するのか、あるいは組織環境の変化が細胞状態を変化せしめるのかを推定することは困難でした。

私たちは、組織の位置情報を保持したまま網羅的に遺伝子発現情報を取得できる2種類の空間オミクス技術を開発し、生命現象や疾患メカニズムの解明、薬効評価を支援しています。

① **SeqFISH**：組織構造を保持したままmRNA分子を可視化し、組織を構成する細胞の種類・状態・分布を1細胞解像度で解析する技術です。これにより、組織形成や疾患における細胞間相互作用の変化を明らかにできます。本支援事業では本技術をさらに発展させ、生体に投与した核酸医薬を分子レベルで検出する解析系を構築しました。加えて、核酸医薬が取り込まれた細胞の挙動や遺伝子発現変化を同時に解析することで、薬効を精密に評価しています(図1)。

② **PIC**：さまざまな種類の細胞が含まれる組織の中から、特定の細胞タイプに限定した遺伝子発現を検出できる技術です。技術的には、組織切片を染色したのち、標的となる細胞にUVを照射してシーケンス解析を行うと、照射された細胞だけの遺伝子発現データを取得できます。図2上では、老齢の魚類の表皮幹細胞にUV照射してPIC解析を行った結果、ある薬剤を投与した個体では細胞の若返りに関係する遺伝子が顕著に活性化していることを解明しました。また、図2下ではウイルス感染によって形成された細胞内凝集体にUV照射してPIC解析を行った結果、凝集体にG4という特殊な高次構造をもつRNAが多く含まれることがわかりました。これらの結果は、細胞の若返りを促進する薬剤や、ウイルス感染を防ぐための薬剤開発に活用できます。

空間オミクス技術はがん、炎症組織などにおける病変細胞や老化細胞に特化した遺伝子発現解析も可能ですので、今後のがん研究、個別化医療、創薬への応用に高い期待が寄せられています。

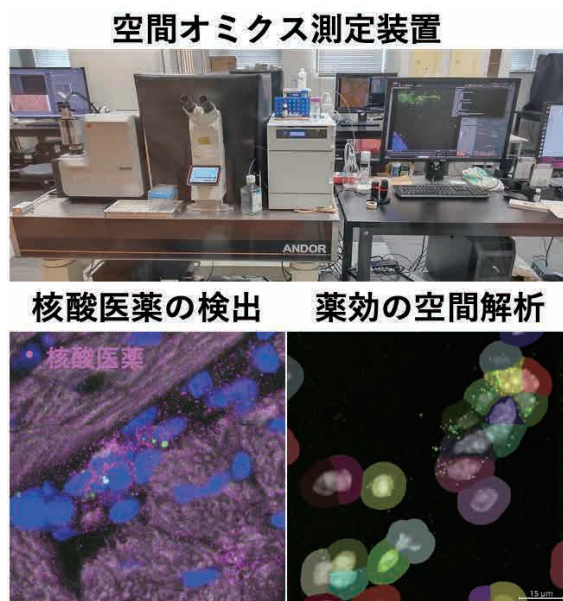


図1

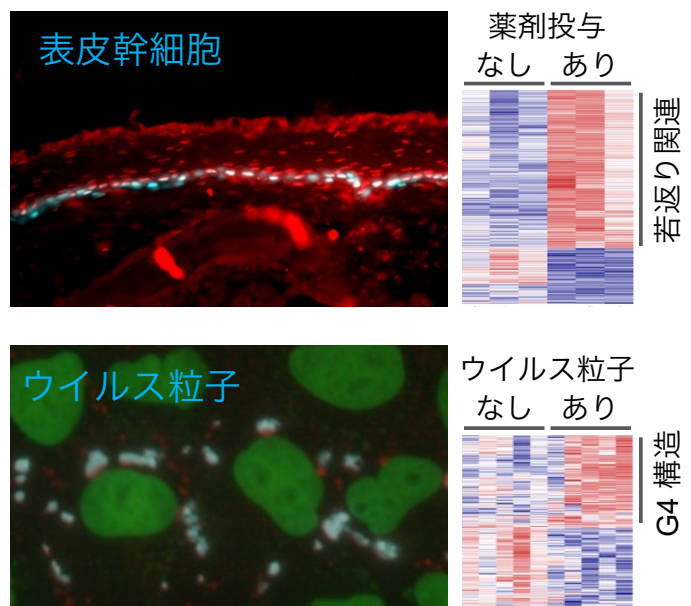


図2

超微量・高深度な定量プロテオーム解析の ワンストップ支援と高度化

大槻 純男 熊本大学大学院生命科学研究部 教授

創薬研究において、薬の標的となる物質のほとんどはタンパク質です。そのため、タンパク質を詳細に分析し、その性質や状態を把握することから得られるデータは極めて重要になります。しかし、タンパク質はアミノ酸配列に加えて翻訳後修飾、高次構造、相互作用などの多様性を持っています。一方、解析は抗体に大きく依存しており、この依存が解析のボトルネックとなっています。質量分析はタンパク質の多様性を質量として計測することで、単一の計測法から抗体を用いずにタンパク質の情報を得ることができる有用な解析法です。その一つがタンパク質を網羅的に同定し、その発現量を計測するプロテオーム解析です。プロテオーム解析手法の拡張により翻訳後修飾や相互作用などの網羅解析も可能となります。加えて特定のタンパク質に注目し超高感度な定量解析や修飾、相互作用も可能となります。しかし、質量分析に高度な技術が必要とし、解析法が多様なため専門的な知識と技能が不可欠です。そこで、本支援では最適な支援計画、プロテオーム解析に関する試料調製、分析、データ解析をワンストップで統合支援を行い、多くの創薬研究者に質量分析で得られる高度なタンパク質解析データを利用してもらうことを目指しています(図1)。加えて、研究者の多様な解析ニーズに対応するプロテオーム解析技術の開発による高度化を行ってきました。

これまでの支援により、以下の論文公表された成果に貢献しています。感染症領域ではインフルエンザウイルスの翻訳後修飾による新規増殖機構の解明、抗インフルエンザ薬の新規薬効メカニズムの解明。がん領域では、神経膠芽腫の悪性化に関わるタンパク質や再発検出マーカーの同定、多発性骨髄腫治療薬の耐性に関わるタンパク質群の同定、膀胱がん治療の標的タンパク質の同定。また、医療SDGsの観点で残余血液成分を活用した間葉系幹細胞の増殖効果の解明。その他、加齢に伴う心機能低下の抑制に関わるタンパク質、皮膚のはりを制御するタンパク質、うつ病の新規標的タンパク質の同定に貢献してきました。

高度化ではプロテオーム解析の基本性能を向上する技術開発を行いました。90分の質量分析測定により1万種類以上のタンパク質を同定し、その発現量情報を得ることに成功しました。また、効率よくタンパク質を可溶化しトリプシン消化をおこなう新カクテルを開発しました。本開発品は、プロテオミクス用可溶化剤として市販化されました。近年の創薬研究では1細胞オミクスが活用されており、今後、1細胞プロテオーム解析のニーズが高まると予想されます。我々のチームでは既存の装置を用いチューブの油中液滴内で1細胞の前処理を行うWinO法を開発しました(図2)。本技術により2,000細胞の個々の細胞のプロテオーム情報を得ることに成功しています。他にも難溶性サンプルを溶かす超強力な可溶化剤の開発や低分子とタンパク質の相互作用を網羅的に解析する技術の開発を進めています。これらの開発技術を近い将来に支援で活用することにより、多くの創薬研究者に有用なタンパク情報を提供し創薬研究の加速に貢献することが期待されます。

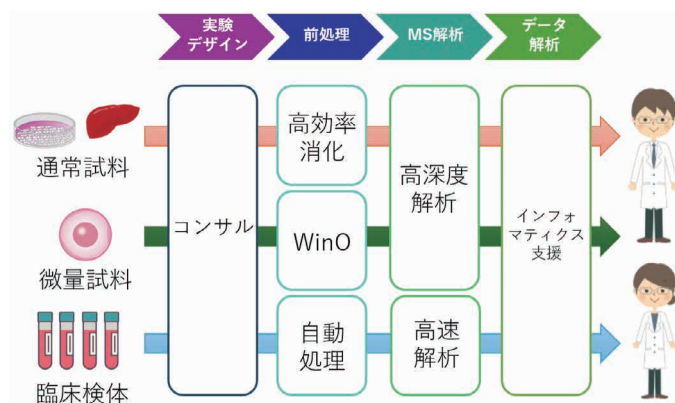


図1. 質量分析を用いたプロテオーム解析のワンストップ支援

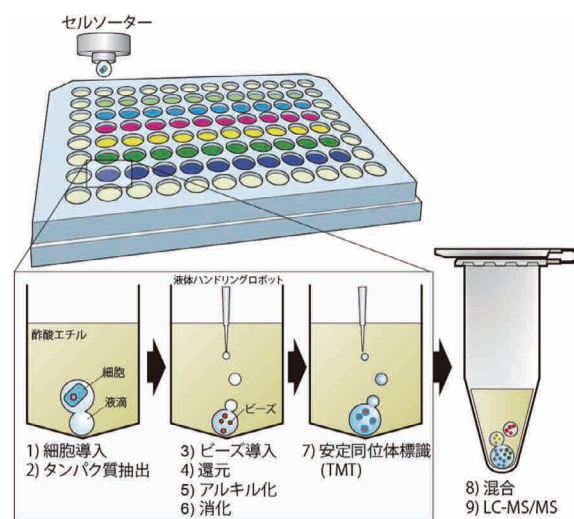


図2. WinO法による1細胞プロテオーム解析前処理

マルチオミックス・ヒューマンバイオロジー 解析基盤の高度化と支援

木下 賢吾 東北大学大学院情報科学研究科／東北メディカル・メガバンク機構 教授／筆頭副機構長

研究分担者

菱沼 英史（東北大学未来型医療創成センター）
平塚 真弘（東北大学大学院薬学研究科）

勝岡 史城（東北大学東北メディカル・メガバンク機構）

私たちの研究グループは、BINDSの枠組みのもと、「ヒューマンバイオロジー」を対象とする解析支援と技術高度化を一体的に推進しています。病気の原因となる遺伝子変異や代謝異常を理解するには、ゲノムやメタボローム、細胞機能など多階層のデータを統合的に解析する必要があります。そこで私たちは、大規模データを活用した統合解析基盤を整備するとともに、多様な研究背景を持つ研究者に向けた支援体制を発展させてきました。

具体的には、(a) 日本人集団に特化したゲノム解析、(b) メタボローム解析、(c) in vitro層別化代謝評価、(d) ヒト細胞ライブラリの提供を中核とし、さらに (e) 一細胞レベルの遺伝子発現、DNAメチル化、ChIPシーケンス解析などの多層的オミックス手法を組み合わせ、支援を展開しています。支援活動を通じて得られた課題やニーズをもとに解析技術を高度化し、再び支援へと還元することで、研究基盤そのものを進化させる循環を構築しています。

私たちの大きな強みの一つは、東北メディカル・メガバンク(ToMMo)の15万人規模の一般集団データを対照群として活用できる点です。疾患群で観測される変異や代謝物の特徴を、一般集団における頻度や分布と比較することで、疾患特異的なシグナルを高精度に抽出できます。これは、ヒューマンバイオロジーの多様性を踏まえた病態理解を可能にする最先端のアプローチです。

さらに、東北大学病院との連携により、メタボローム解析やプロテオーム解析を活用したバイオマーカー探索を支援の一環として進めてきました。その結果、血液中の代謝物やタンパク質を高精度に測定し、がんや代謝疾患に特徴的な分子シグナルを同定しました。これにより、疾患の早期診断や予後予測に資する候補マーカーが得られ、研究支援と医療応用の双方に直結する成果が生まれています。加えて、薬物代謝に関わるシクロムP450(CYP)遺伝子群について、日本人集団に特化したバリエーションライブラリを整備し、多くの研究者に支援として提供してきました。ToMMoのデータを基盤にバリエーション酵素を網羅的に解析し、その機能的影響を評価することで、個別化医療に資する日本人特有のリファレンス資源を構築しています。これは、臨床試験や薬剤応答性研究の基盤として重要な成果です。

このように、支援と高度化を循環させながら、ゲノムからメタボローム、細胞レベルまでを統合する多層的解析を推進しています。その成果は、基礎研究から臨床応用、創薬に至るまで幅広く貢献し、国内外の研究コミュニティを支える共通基盤となっています。生命科学と情報科学を繋ぎ、学際的なヒューマンバイオロジー分野の発展を支える新しい人材育成と研究支援の形を追求しています。

ヒューマンバイオロジーの課題

- ・ コントロール群準備が困難
- ・ 日本人集団での基礎データ不足
- ・ 情報解析人材の不足

本事業の提案とその効果

- ・ 15万人一般住民データの活用
- ・ 統合解析支援による解析促進
- ・ 支援を通じたOJTでの育成

基盤データ/技術

ToMMo

15万人の一般住民コホート

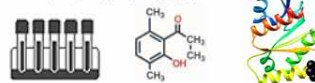


- ・ 健康調査データ
ベースライン調査(2013~)
二次調査(2017~)
- ・ 生体試料
血液、尿、唾液...
細胞ライブラリ5千人

- ・ 解析情報
全ゲノム 12万人
アレイデータ16万人
メタボローム8万人



- ・ 薬剤代謝酵素ライブラリ
- ・ メタボローム解析
- ・ プロテオーム解析
- ・ クライオ電顕



解析人材育成

デジタルコンテンツによる学習の支援



支援

高度化



情報人材育成

支援と高度化の好循環によるOJT研究者育成

支援と高度化の循環で
現場ニーズと最先端技術を結び
ヒューマンバイオロジーの発展を推進

先端エピゲノミクス・1細胞解析支援

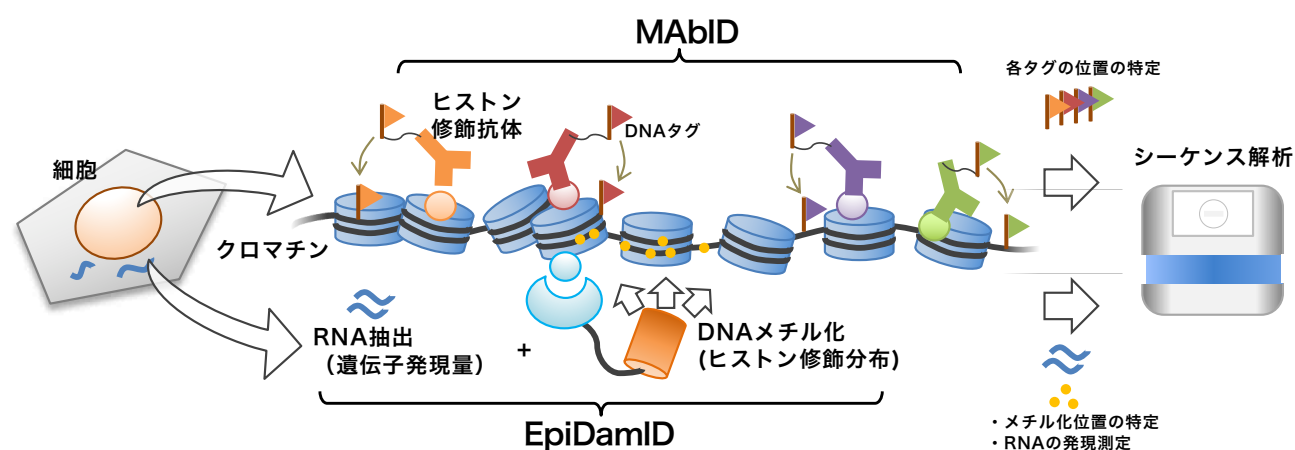
白髭 克彦 東京大学定量生命科学研究所 所長／教授

研究分担者 木村 宏 (東京科学大学総合研究院)

中戸 隆一郎 (東京大学定量生命科学研究所)

人体を構成する多様な細胞は全て同一の遺伝情報(ゲノム)を持ちますが、それぞれが異なる遺伝子の組み合わせを発現することで細胞種ごとの固有の性質を持つようになります。これらを詳しく解析するためには、各細胞での全遺伝子のオンとオフの制御メカニズム(エピゲノム)や、全遺伝子のRNA発現量(トランスクリプトーム)といった細胞が持つ全情報を取得することが重要で、これらの手法をオミクス解析と言います。従来はオミクス解析を行うためには数万個以上の細胞が必要で、1度に得られる情報は特定のオミクス情報に限られていました。我々のグループでは、“より少ない細胞”から“複数のオミクス(マルチオミクス)情報”を同時に取得できる新たな手法を開発しています。「EpiDamID」は、1個の細胞からエピゲノムと遺伝子発現の両方の情報を同時に得ることを可能にしました。この方法では、検出したいエピゲノム(*ヒストン修飾)と結合する性質を持つタンパク質とDNAのアデニンにメチル基を付加する酵素を融合した組換えタンパク質を細胞内で発現することで標的となる修飾付近のDNAをメチル基でマーキングします。また並行してこの細胞からRNAを抽出しておきます。DNA/RNAそれぞれのシーケンス解析によって、付加されたメチル基のゲノム上の位置を特定しヒストン修飾の分布を、同時にRNAから各遺伝子の発現量を解析することができます。「MAbID」では、ヒストン修飾を認識する抗体に短いDNAタグをつけておき、これを細胞核中で標的修飾の近傍ゲノムに差し込むことで、シーケンス解析によってヒストン修飾があるゲノム領域をマッピングします。さまざまなヒストン修飾ごとに異なるDNAタグを付加した抗体を用意し、複数のヒストン修飾抗体で同時に反応を行うことで、最小で1個の細胞から、最大で6種のエピゲノム情報を得ることに成功しました。これらの新たな方法を利用することで、幹細胞など生体内にわずかしかな存在しない細胞からより多くのマルチオミクス解析を行うことを可能とし、細胞の発生や分化の制御メカニズムの解明、がん研究や再生医療などへの応用が期待されます。

*ヒストン修飾：DNAはヒストンというタンパク質に巻き付いた状態で核内に収納されており（この構造をクロマチンという）、ヒストンにアセチル化、メチル化、リン酸化などの修飾基が付くと、クロマチン構造が変化し、遺伝子の発現が制御（増減）される。



ロングリード1分子エピゲノム解析の支援

辻村 太郎 京都大学高等研究院ヒト生物学高等研究拠点 (WPI-ASHBi) 特定准教授

ゲノムDNAには、遺伝子のみならず、遺伝子の転写発現を制御する配列など、さまざまな機能配列がコードされています。このうち、遺伝子発現制御ゲノム領域は、「エピゲノム制御」、すなわち、エピジェネティックな化学修飾制御や、3次元ゲノム構造を通じた他のゲノム領域との相互作用の制御などを受けて、機能を発揮します。ゲノムDNAに変異が入ると、これら遺伝子や遺伝子発現制御ゲノム領域の機能に影響を与え、生物種差、個体差、さらには細胞のガン化などの疾患を生み出す要因となります。そのため、これら遺伝子や機能領域の配列を明らかにし、エピゲノム状態を詳細に明らかにすることが医学・生命科学の重要な課題となっています。

ロングリードシーケンシング(LRS)は、近年登場したゲノム解析技術で、これらゲノム機能の解明を大いに推進すると期待されています。従来のショートリードシーケンス(SRS)では1分子あたり300塩基を解析できるのみですが、LRSでは1-10万塩基の1分子解析が可能です。これにより、SRSでは難解読とされていたセントロメアなどのゲノム領域が、LRSで解読可能となりました。また、遺伝子転写産物であるmRNAの完全長配列の解析も容易になり、異なるアイソフォームを明らかにできます。また、LRSではDNAの化学修飾情報も取得できます。そのため、ゲノムDNA1分子の長距離にわたる化学修飾パターンを明らかにし、各領域間の相互作用をも詳細に知ることができます。これらLRSの解析技術を、たとえば、ガン細胞ゲノムに適用することで、ガン化の機構を明らかにし、新たな治療・予防戦略に繋がれると期待されます。

そこで、本課題では、LRSの解析技術を活用し、さまざまな医学・生命科学の課題について、ゲノム・エピゲノムの制御機構の解明を支援しました。特に、3次元ゲノム構造解析、全長mRNA解析、長距離1分子DNA化学修飾解析を中核的な解析技術として位置付け、それらを組み合わせながら多様な課題に取り組みました(図1)。例として、本支援により、セントロメア転座を伴う腫瘍細胞において、転座ポイントが正確に決定され、さらにDNA化学修飾解析から、セントロメア内の染色体分配を担う領域である動原体結合領域が推定されました。これにより、セントロメア転座による染色体異常の形成機構について理解が深まりました(Shiraishi et al. 2025 bioRxiv)。

また、これら解析技術の高度化として、単一細胞解析への発展や、情報解析技術の発展に取り組みました。例えば、3次元ゲノム構造解析について、単一細胞解析手法を開発したほか、1分子解析によって、エピジェネティック化学修飾状態とゲノム領域相互作用の間に種々の関連を見出しました(図2)。これら高度化技術により、疾患などにおけるエピゲノム制御の解明がさらに進展すると期待されます。

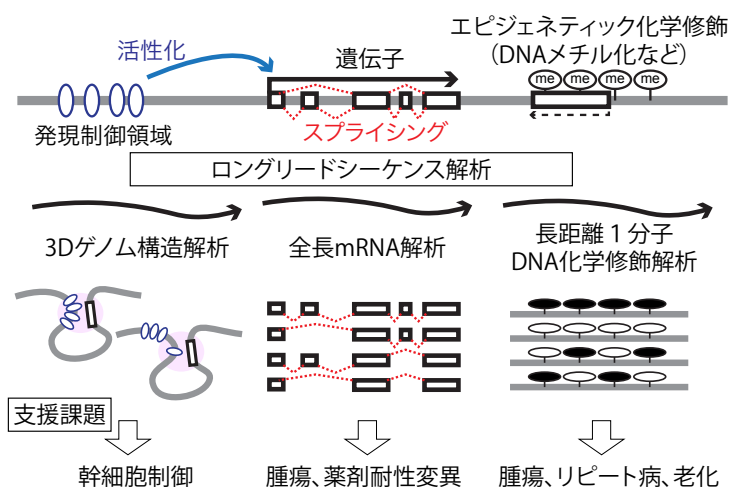
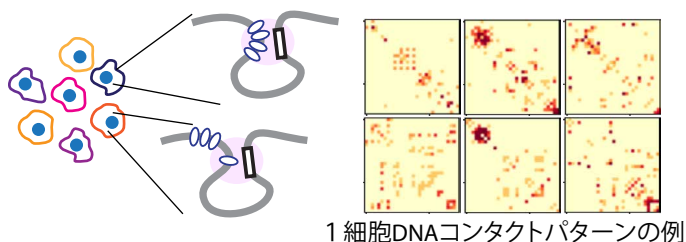


図1. 研究課題の概要

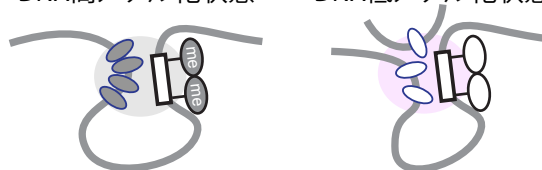
単一細胞解析手法の開発



1細胞DNAコンタクトパターンの例

DNAメチル化と3Dゲノム構造の1分子同時解析

DNA高メチル化状態 DNA低メチル化状態



同一ゲノム領域がDNAメチル化状態に応じて異なる相互作用パターンを示す

図2. 3Dゲノム構造解析の高度化

メチロームおよび多重エピゲノム解析の支援

三浦 史仁 東京大学大学院新領域創成科学研究科 特任教授

生命科学・創薬研究支援基盤事業(BINDS)において、私たちは「限られたサンプルからでも高感度にエピゲノム情報を取得できる技術基盤の整備」を目標として研究支援を展開してきました。その成果は、病理組織学や臨床検体解析に直結する新技術の開発と実用化に結びついています。

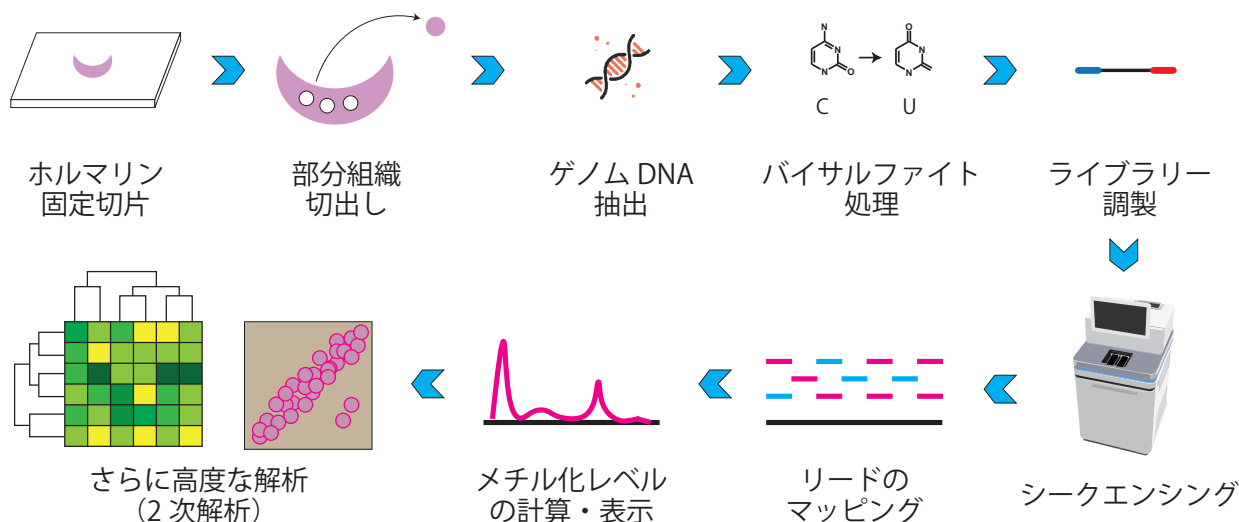
まず、メチローム解析では、ホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)組織から高品質DNAを回収できるHiTE法を開発しました。これにより、従来は困難であった固定標本を対象とする「空間メチローム解析」を支援に投入することが可能となりました。実際に、免疫染色やレーザーマイクロディセクションで切り出した組織片からメチロームを測定し、神経細胞や腫瘍組織におけるDNA脱メチル化や障害修復の過程を明らかにしました。この成果は、病理学的な情報と分子レベルのエピゲノム情報をつなぐ道を拓いたといえます。さらに、これらの技術は共同研究の枠組みを通じて複数の研究機関に提供され、臨床試料や貴重なアーカイブ標本の解析に広く活用され始めています。

次に、1本鎖DNA解析技術として確立したSDL-TOPO法は、超微量のサンプルから高効率にライブラリー調製を可能にする革新的手法です。すでに論文化され、研究用試薬として上市もされています。血中セルフリーDNA(cfDNA)の解析や古代DNA解析など多様な分野に応用されており、BINDSで生まれた基盤技術が広く利用され始めています。その利点は「わずかなDNAからでも正確な解析を可能にする」点であり、これまで解析が困難であった領域に新しい可能性を開いています。

この1本鎖DNA解析技術の応用の一つ、cfDNAの分析では、特に50塩基前後の超短鎖cfDNA(uscfdDNA)に注目し、新規支援メニューとして追加しました。これまでの予備的な計測から、がんや自己免疫疾患患者において、治療前後でuscfdDNAの動態が変化することが観察されており、uscfdDNAが疾患バイオマーカーとなり得る可能性が示されています。

一方で、多重エピゲノム解析については基盤開発を進め、抗体様分子とDNAメチル基転移酵素を組み合わせることで、特定のエピゲノム情報をDNA上に書き込む新しい概念を実証してきました。今後、複合的なエピゲノム解析の基盤となることが期待されますが、本事業期間中には基盤的な技術検証に重点を置き、次の展開に向けた準備を進めました。

これらの技術開発と支援実績により、BINDS事業を通じて得られた成果は「血液1滴からのDNA解析」や「固定標本からの遺伝情報復元」といった形で社会や研究現場に還元されつつあります。今後も、この基盤技術を広く共有し、創薬や疾患研究に役立てていくことを目指します。



本課題で提供している技術の概略 ホルマリン固定された組織から目的の部位を切り出した後にDNAを抽出します。このDNAから独自技術により「メチローム解析」のためにシーケンシングライブラリーを調製します。

構造生物学データを活用しAIと連携した分子動力学シミュレーション研究

池口 満徳 横浜市立大学大学院生命医科学研究科 教授

研究分担者・参加者 木寺 詔紀、寺山 慧、浴本 亨、井上 雅郎（横浜市立大学大学院生命医科学研究科）
森次 圭（大阪公立大学大学院理学研究科生物化学専攻）

本グループでは、分子動力学(MD)シミュレーションと人工知能(AI)を組み合わせた解析技術の開発と応用を進めています。これらの手法を活用することで、生命現象を担うタンパク質の構造や動作の仕組みを原子レベルで理解し、創薬研究に活かすことを目指しています。あわせて、創薬研究に役立つ高精度なシミュレーション環境の整備や、AIによる分子設計手法の高度化にも取り組んでいます。

支援研究では、まず東京大学の清水先生のグループと協力し、新型コロナウイルスのMタンパク質の機能解析を行いました。Mタンパク質はウイルス中の膜タンパク質で、類似タンパク質がイオンチャネルとして機能することから、その可能性が注目されていました。電子顕微鏡で得られた構造をもとに、脂質二重膜中でのMDシミュレーションを実施したところ、イオンの透過は確認されず、Mタンパク質がイオンチャネルとして働く可能性は低いことが明らかになりました。この結果は、ウイルス構築メカニズムの理解に新しい知見を与えるものです(図1)。

さらに、東京大学の栗原先生のグループとは、希少疾患の原因となるエンドセリンA受容体の変異を解析しました。この変異は、受容体の活性の過剰を引き起こします。MDシミュレーションによって、変異が受容体内のイオンロック様構造を不安定化させ、リガンド結合部位を狭めることで活性が向上することを明らかにしました。これにより、疾患発症の分子機構が理解され、将来的な治療戦略の設計にもつながる知見が得られました。

一方、高度化研究では、これらの支援研究で得られた知見を基盤として、AIとシミュレーションを融合した創薬支援技術の開発を進めました。新型コロナウイルスの創薬ターゲットであるメインプロテアーゼに対して、重み付きアンサンブル法を用いて基質が結合・解離する過程を詳細に解析し、分子認識がどのような順序で起こるかを明らかにしました。また、AIによる分子自動設計システムを改良し、分子の物性や結合能を高い信頼性で予測しながら、新しい候補化合物を効率的に生成できるようにしました。さらに、水分子の分布とエネルギーを統計力学的に解析する手法とAIを組み合わせ、実験値とよく一致する結合自由エネルギーの予測法を構築しました。これにより、従来困難であった水和効果を含む高精度な相互作用予測が可能となりました(図2)。

これらの研究成果は、実験と計算を融合した創薬研究の方向性を示すものであり、「データ駆動型の創薬支援プラットフォーム」の実現に貢献しています。

【用語】分子動力学(MD)シミュレーション：スパコンなどを用いて、原子の運動方程式を数値的に解くことで、分子運動を解析する方法

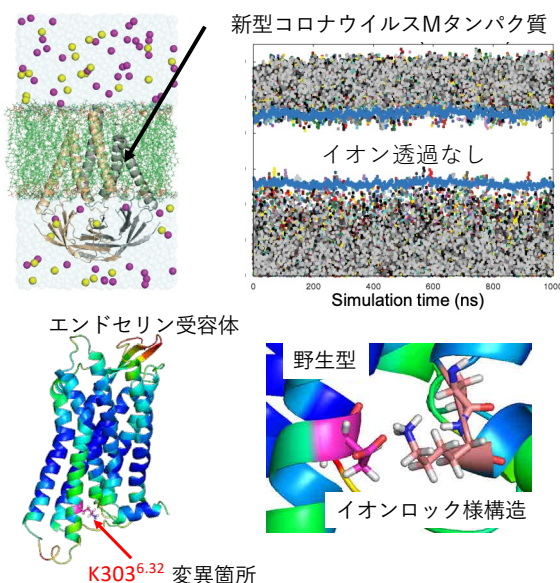


図1

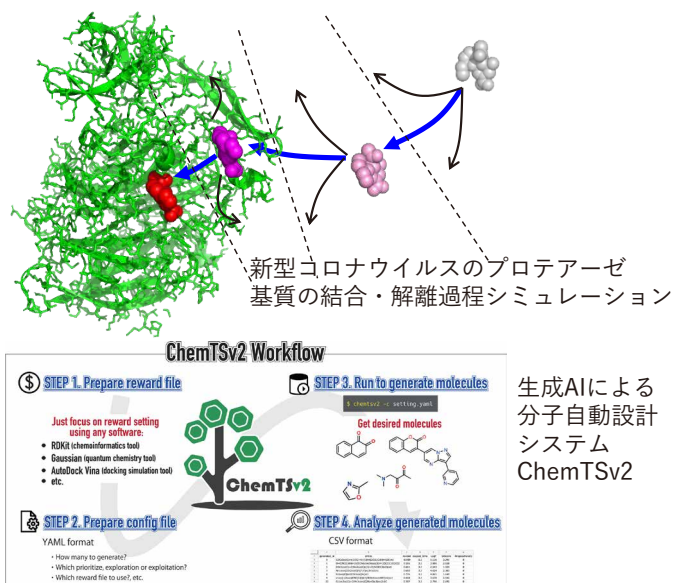


図2

生成AIによる
分子自動設計
システム
ChemTSv2

ウェットデータとドライデータの統合解析による分子モデリング支援

河野 秀俊 量子科学技術研究開発機構量子生命科学研究所 副所長

研究参加者

櫻庭 俊、松本 淳、石田 恒、Kumar, Amarjeet、Chan, Wai Soon
(量子科学技術研究開発機構量子生命科学研究所)

インシリコ解析によるトリプルネガティブ乳がん治療標的の構造予測

研究の背景と目的

BRCA遺伝子 (Breast cancer susceptibility gene) に変異を持たない乳がん細胞、特にトリプルネガティブ乳がん (TNBC) は、ホルモン療法や分子標的薬が効きにくく、治療選択肢が限られています。支援依頼者は、天然化合物であるグリセオリンIががん制御因子として利用できる可能性について、培養細胞やマウスを用いた実験研究を進めてきました。その結果、グリセオリンIがミトコンドリアの超分子複合体と結合してがん制御効果を示すことを発見しましたが、どのように結合するのか、なぜがんを抑えられるのかといった詳細なメカニズムは分かっていませんでした。そこで私たちは、コンピュータシミュレーションを用いた構造モデリング支援を実施し、グリセオリンIがミトコンドリアの呼吸鎖複合体Iという巨大なタンパク質にどのように結合するかを明らかにすることを目指しました。

研究方法

ヒトの複合体Iは45個以上のタンパク質から構成される巨大な膜タンパク質複合体であり、実験的な構造解析が困難です。そこでまず、すでに構造が分かっている羊の複合体Iを「お手本」として、コンピュータ上でヒトのタンパク質の立体構造を予測しました (相同性モデリング)。次に、グリセオリンIの化学構造を分析し、複合体Iのどの部分に結合しやすいかを推定し、分子ドッキング計算という手法を用いて、実際にその部位へ結合できるかどうか、どのような向きや位置で結合するか、結合の安定性はどの程度かを詳しく調べました。

研究成果

インシリコ解析の結果、グリセオリンIがいくつかの結合ポケットに安定に結合することを見出しました。支援依頼者と議論を重ねた結果、グリセオリンIの結合位置を特定 (図1) し、複合体I阻害のメカニズムを分子レベルで説明することに成功しました。グリセオリンIが複合体Iに結合すると、ミトコンドリアでの酸素を使ったエネルギー産生 (酸化リン酸化) が阻害されます。すると、がん細胞は生き延びるために、酸素を使わない解糖系という別の経路に切り替えます。この解糖系では大量の乳酸が産生され、細胞周囲が酸性環境になります。この環境がDNA修復遺伝子の働きを抑制し、BRCA遺伝子変異がない細胞でも、変異を持つ細胞と同様のDNA損傷修復能力低下状態 (「BRCAness」) が作り出されます。この状態になったがん細胞は、PARP阻害剤やATR阻害剤といった薬剤に対して合成致死性を示し、これらの併用により効果的にがん細胞を死滅させることができます。

社会的インパクト

本成果は国際科学誌Science Signaling (2024) に共著論文として掲載され、治療選択肢が限られていたトリプルネガティブ乳がん患者への新しい併用療法戦略開発への道を開きました。また、実験では困難な巨大タンパク質複合体の構造情報を計算科学で補完できることを実証し、今後の創薬研究におけるインシリコ解析の重要性を示しました。

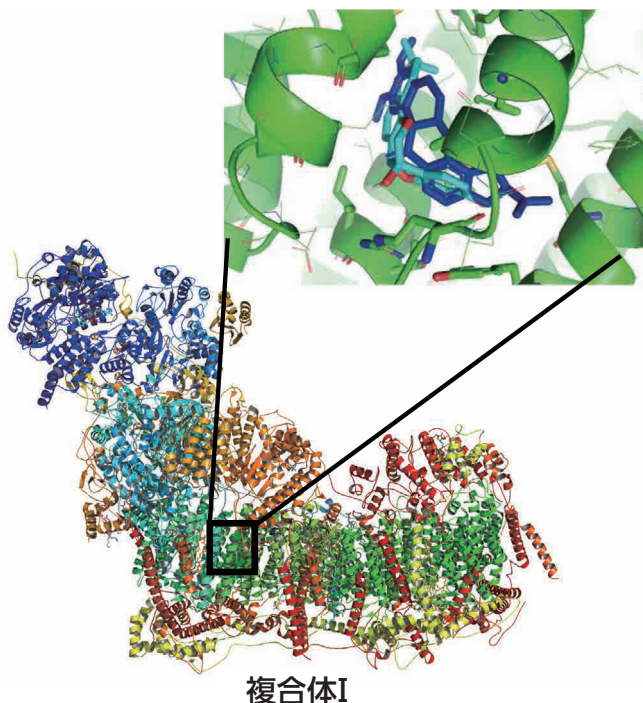


図1. グリセオリンI (シアン) のヒトの複合体Iに対するドッキングポーズ。青は既知のミトコンドリア阻害化合物ロテノン分子。

分子設計、超分子モデリング、シミュレーションを用いたバイオマーカーの探索および創薬技術支援

ダーロン ミケランジェロ スタンドレー 大阪大学微生物病研究所 教授

私たちの研究室は、単一細胞シーケンスと免疫レパートリー (BCR/TCR) 解析を統合し、免疫応答を解釈するスケーラブルなAI手法を開発しています。抗体やT細胞受容体のパラトープ (抗原結合部位) を生物学的「シグネチャ」とみなし、疾患状態の分類や抗原特異的応答の定量化、さらには天然に存在する治療用抗体候補の提示を行う機械学習モデルを訓練しています。

最近では、FACTSパイプラインおよびMyImmuneエンコーダーを用い、数千万規模の配列を疾患や年齢などの生物学的構造を保持したまま解析し、臨床レベルの精度で免疫プロファイルを予測することに成功しました (図1)。本プロジェクトは、ディープラーニング・構造解析・高速シーケンスを統合することにより、免疫レパートリーから迅速かつ解釈可能なバイオマーカー仮説を導くものです。トランスレーショナルな成果として、審良静男研究室 (大阪大学 微生物病研究所) との共同により、RNase Regnase-1 の新規小分子阻害剤を発見し、生細胞内で免疫シグナルを増強することを確認しました (図2)。構造解析はBINDS共同研究として、栗栖源嗣先生 (大阪大学蛋白質研究所) および山本雅貴先生 (SPRING-8) と実施しました。本成果は、計算的レパートリー解析と構造生物学を融合することで、免疫調節剤や創薬標的の発見を加速できることを示しています。

今後は、臨床データとAI解析を接続し、個々の免疫応答に基づく精密医療の基盤技術へと展開していく予定です。

FACTS による単一血液サンプルからの多疾患検出性能

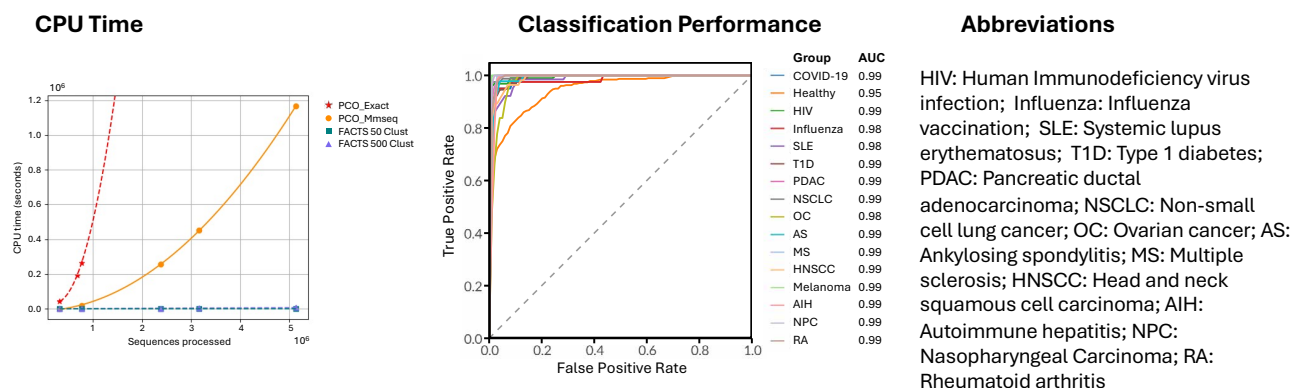


図1. FACTSパイプラインの性能評価。ROC曲線およびCPU時間比較を示す。

Regnase-1 阻害剤による免疫細胞活性化と構造解析

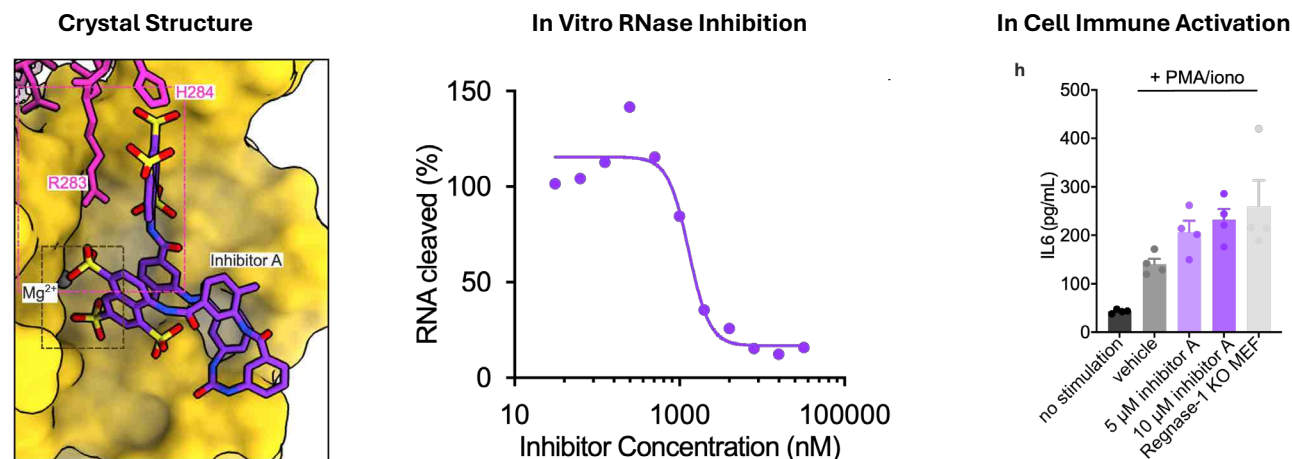


図2. Regnase-1 阻害剤の構造解析および生細胞活性化試験結果。

スーパーコンピュータ資源及び大規模シミュレーションとAIに基づく創薬・生命科学の支援

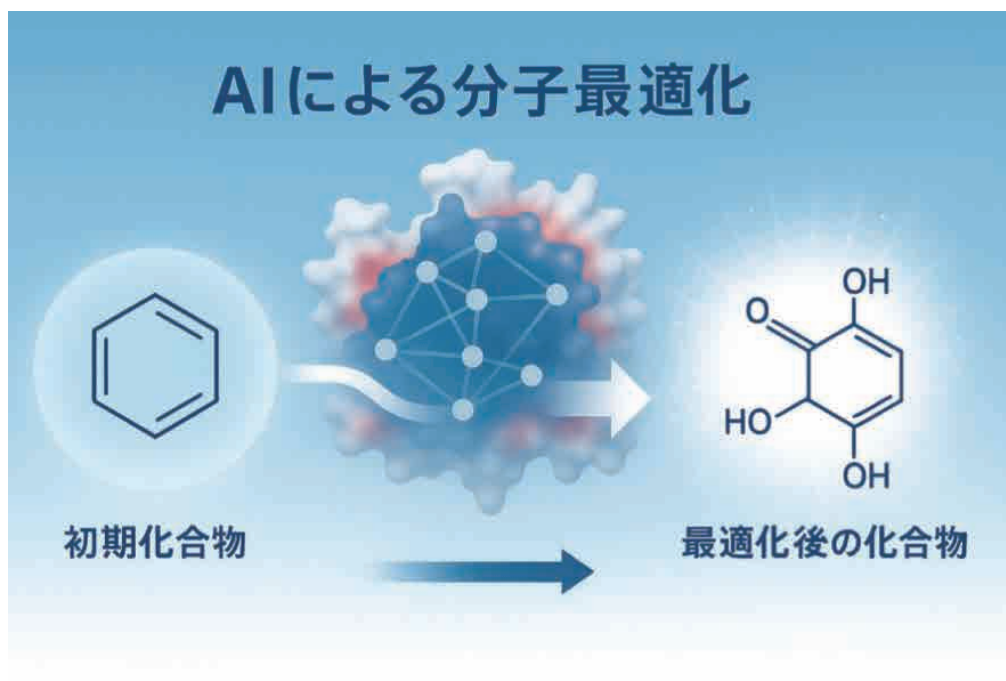
関嶋 政和 東京科学大学情報理工学院 准教授

創薬研究では、膨大な化合物の中から有効な候補を見いだすために、分子設計、評価、最適化を往復する長いプロセスを要します。私たちは生命科学・創薬研究支援基盤事業(BINDS)の支援のもと、この一連の作業を計算機上で統合し、AIと物理シミュレーションの両輪で実験を支援する手法の開発の加速を目指してきました。

まず、分子設計の自動化を担う「Mothra」を開発しました。薬効や毒性、合成容易性といった複数の指標を同時に満たす分子をAIが提案できる多目的生成モデルで、限られた時間で探索できる化学空間の幅を大きく広げました。次に、提案分子の結合特性をより確からしく判定するため、ドッキングから得られる水素結合や静電相互作用のエネルギー情報を学習する「IEV2Mol」を導入しました。構造が異なる分子でも類似の結合様式を再現できるようになり、設計と評価の往復が滑らかになりました。さらに「DiffInt」では、結合の要となる水素結合ネットワークを明示的に扱い、タンパク質ポケットの三次元形状を踏まえた分子生成を可能にしました。AIが生み出す分子の“物理的らしさ”が向上し、実験段階へ進める候補の質が上がっています。また、「CrypToth」は明確なポケット形状が見られない化合物結合部位を推定することで、新たな創薬標的を発掘します。

一方、抗体医薬の領域では、言語モデルを活用して抗体配列から結合親和性と安定性を同時に最適化する「ALLM-Ab」を構築しました。少量の実験結果を活用してモデルを段階的に賢く更新する活性学習を取り入れ、効率的な配列改良を実現しました。これにより、AI設計の枠組みは低分子から高分子へと拡張しました。また、設計した分子の妥当性を物理で裏づけるため、自由エネルギー摂動計算を改良した「PairMap」を開発しました。分子変換の途中に最適な中間構造を自動で挿入し、これまで不安定だった大きな構造変化でもエネルギー差を安定して算出できるようにしました。生成→評価→最適化の各段階が連結し、設計サイクルの回りが一段と速くなりました。

これらの技術群は、BINDSが整備した計算資源、データ、共同研究環境の上に築かれています。今後は、分子生成AI、抗体最適化、エネルギー評価を一つのワークフローに束ねた「創薬AI統合プラットフォーム」として展開し、AIが分子を設計し、物理が確かめ、実験が検証する循環を高速に回します。迅速で再現性の高い創薬研究を、社会にひらかれた形で前進させていきます。また、相互作用や膜透過性といった基礎物性の理解を並行して深め、条件設定や設計原理をモデルに還元させる体制を整えました。これにより、AIの提案理由が物理量で説明できる場面が増え、研究の再現性と解釈性が高まっています。さらに、得られた手法やデータは順次オープン化・標準化を進め、教育・人材育成の教材としても活用することで、次世代の研究者が同じ土俵から挑戦できる環境を整備していきます。



分子シミュレーションによる生体高分子の機能の予測と解析

寺田 透 東京大学大学院農学生命科学研究科 教授

研究分担者 森脇 由隆 (東京科学大学総合研究院難治疾患研究所 准教授)

当グループでは、立体構造予測、分子動力学 (MD) シミュレーション、量子化学計算など、様々な分子シミュレーション法を駆使して、タンパク質や核酸など生体高分子の機能の多面的な予測・解析を行っています。ここでは、鉄錯体輸送体の基質認識および輸送機構に関する研究と、ストリグラクトン合成酵素の立体選択性制御機構に関する研究の成果を紹介します。

鉄錯体輸送体 Yellow Stripe 1 (YS1) は、 Fe^{3+} を結合したムギネ酸 (Fe(III)-DMA) (図1A) を細胞内に輸送することで、植物の根における難溶性の鉄イオンの吸収に重要な役割を果たしています。低温電子顕微鏡により、YS1 と Fe(III)-DMA の複合体構造が決定されました。YS1 はコアドメインと足場ドメインからなり、コアドメインが足場ドメインに対して、エレベーター型機構で移動することで、Fe(III)-DMA を輸送と考えられています。YS1 は Fe(III)-DMA を H^+ と共輸送することから、プロトン化と輸送機構の関係を明らかにするために、コアドメインの膜貫通領域に存在する3つの酸性残基 (D446, D490, D494) (図1B) の、すべてのプロトン化状態の組み合わせについて 500 ns の MD シミュレーションを行いました。この結果、Fe(III)-DMA は、D494 のみがプロトン化した状態に結合し、残りの D446, D490 がプロトン化すると足場ドメインの一部がコアドメインから離れ、コアドメインの移動を誘起することが示唆されました (図1C)。本研究は、理化学研究所の山形上級研究員らのグループと共同で行いました。

植物ホルモンの一種であるストリグラクトンは、4つの環構造 (A環、B環、C環、D環) を持っていますが、合成の最終段階では、A環、D環のみを持つ前駆体の 18-oxo-carlactonoic acid から B環、C環が形成します (図2A)。この反応をフラスコで行うと、環の立体配置が異なるストリゴール型とオロバンコール型が、それぞれ 56%、44% 生成することが知られています。一方、この反応を触媒する酵素 SISRF はオロバンコール型のみを生成することから、この酵素の立体選択性制御機構を明らかにすることを目指しました。本研究ではまず、AlphaFold を用いてストリグラクトン合成酵素の立体構造を予測し、基質との複合体のモデリングを行いました。続いて、このモデルに対して MD シミュレーションを行ったところ、酵素内で基質はオロバンコール型の生成に有利なコンフォメーションに固定されていることが示されました (図2B)。一方、基質のみを水溶液中の環境で MD シミュレーションを行うと、ストリゴール型、オロバンコール型の両方のコンフォメーションが現れました (図2C)。QM/MM 法を用いて触媒機構の解析を行った結果、遷移状態1—中間状態—遷移状態2を経由して触媒反応が進行することが明らかとなりました。この過程の活性化エネルギーの最大値は 14.6 kcal/mol となり、反応が常温で進行するという実験結果と一致する結果が得られました。本研究は、神戸大学の杉本教授らのグループと共同で行いました。

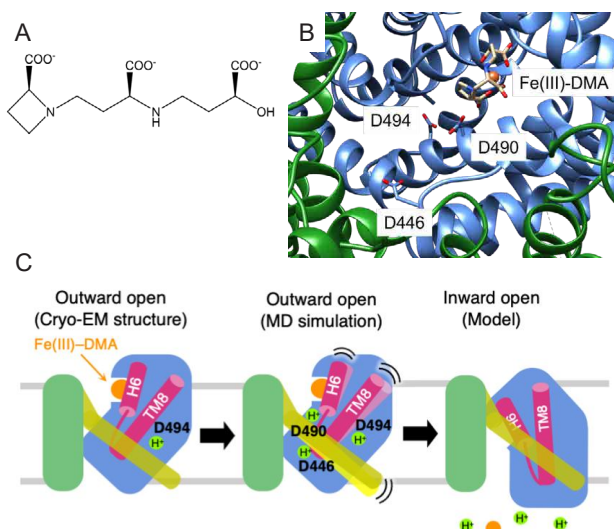


図1

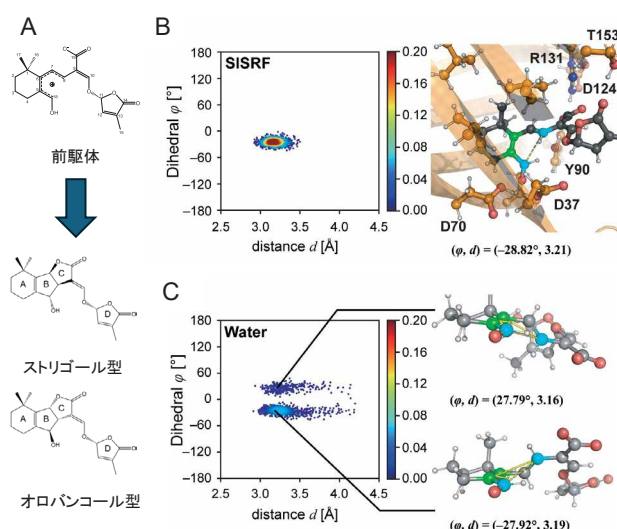


図2

ライフサイエンス研究加速のための バイオインフォマティクス研究

富井 健太郎 産業技術総合研究所人工知能研究センター 上級主任研究員

研究分担者

池田 和由 (理化学研究所計算科学研究センター ユニットリーダー)
深沢 嘉紀 (宇都宮大学バイオサイエンス教育研究センター 准教授)

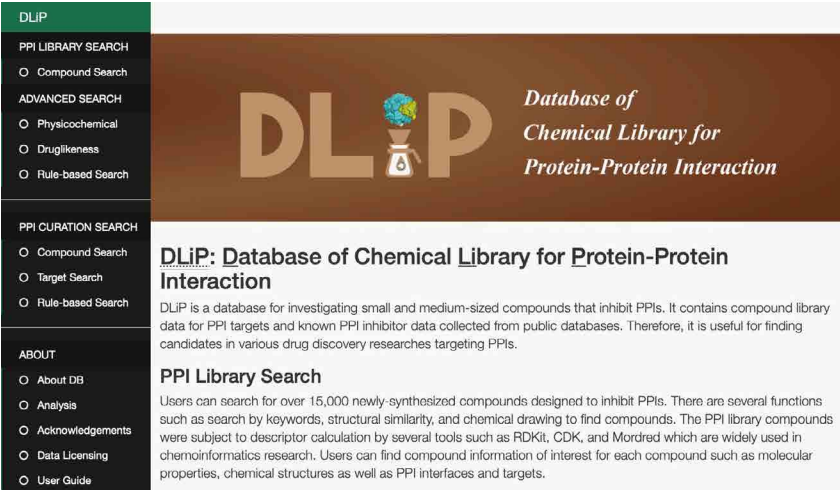
創薬研究をはじめとするライフサイエンス研究の様々な課題に対し、バイオインフォマティクスの技術を用いて、主に、1) 構造未決定のタンパク質に関する構造・機能解析、2) 医薬品や農薬候補などの探索、3) 実験観測データに基づくタンパク質構造の推定及び解析、の三方向の支援を行っています。

1) では、AlphaFoldなどのような強力な分子構造の予測技術や開発技術を利用した、遠縁タンパク質間の配列・構造の保存性や、分子間相互作用の有無の予測などにより、対象タンパク質の機能を推定し、研究の加速に寄与しています。2) では、対象タンパク質の立体構造情報や、基質との相互作用情報などに基づき、医薬品や農薬候補化合物のインシリコスクリーニングを行うとともに、基質結合状態の推定などを通して研究の推進に寄与しています。3) では、低温電子顕微鏡の中～低解像度の観測データに基づく立体構造の推定や、決定された立体構造に基づくシミュレーションの実施などにより、立体構造情報が得られることで初めて明らかとなる分子の機能解明に寄与しています。

また、このような支援をより強力なものとするために、バイオインフォマティクス技術の開発を行なっています。この一環として、タンパク質と基質の相互作用について、結合部位推定のためのデータベースPoSSuM (Pocket Similarity Search using Multiple-sketches; <https://possum.cbrc.pj.aist.go.jp/PoSSuM/>)と、タンパク質間相互作用(PPI) 阻害化合物データベースDLiP (<https://skb-insilico.com/dlip>)の開発と公開を行っています。

タンパク質の立体構造データベースProtein Data Bank (PDB)の成長に伴い、現在のPoSSuMは、およそ1,000万の結合(候補)部位の網羅的な類似性比較に基づく、億単位の類似部位ペアを収載するデータベースとなっています。PoSSuMは、そのサブセットとして、承認済の経口薬やプロドラッグなどの結合部位類似性データセットPoSSuMds (PoSSuM drug search)を備えています。さらに、抗体と抗原の相互作用類似性検索のためのPoSSuMAGと、AlphaFoldによるヒトタンパク質予測構造モデルの基質結合候補部位と既知基質結合部位の類似性検索のためのPoSSuMAF (<https://possum.cbrc.pj.aist.go.jp/PoSSuMAF/>)を新たに開発し、公開しています。DLiPでは、新たに大環状合成中分子ライブラリーを加え、これを活用し特定のPPI標的に対して、深層学習と組み合わせた反復スクリーニング(iterative screening)も実施しています。

これに加え、タンパク質表面の点群特徴(表面原子を点の集まりとして表した形の特徴)とタンパク質配列の言語表現(多数の配列からタンパク質「らしさ」を学ぶAI表現)を統合したAIにより、結晶特有の偶発的な接触を系統的に除外し、相互作用解析のスクリーニング効率の向上に向けた開発を行っています。



DLiP

PPI LIBRARY SEARCH

- Compound Search

ADVANCED SEARCH

- Physicochemical
- Druglikeness
- Rule-based Search

PPI CURATION SEARCH

- Compound Search
- Target Search
- Rule-based Search

ABOUT

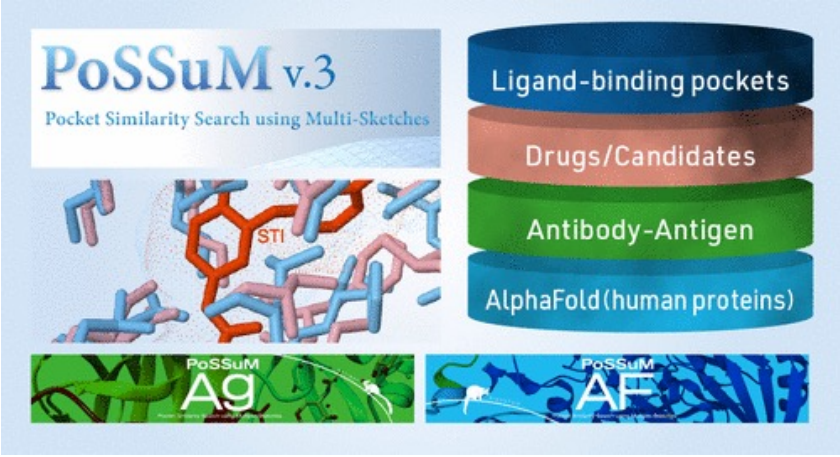
- About DLiP
- Analysis
- Acknowledgements
- Data Licensing
- User Guide

DLiP: Database of Chemical Library for Protein-Protein Interaction

DLiP is a database for investigating small and medium-sized compounds that inhibit PPIs. It contains compound library data for PPI targets and known PPI inhibitor data collected from public databases. Therefore, it is useful for finding candidates in various drug discovery researches targeting PPIs.

PPI Library Search

Users can search for over 15,000 newly-synthesized compounds designed to inhibit PPIs. There are several functions such as search by keywords, structural similarity, and chemical drawing to find compounds. The PPI library compounds were subject to descriptor calculation by several tools such as RDKit, CDK, and Mordred which are widely used in cheminformatics research. Users can find compound information of interest for each compound such as molecular properties, chemical structures as well as PPI interfaces and targets.



PoSSuM v.3
Pocket Similarity Search using Multi-Sketches

Ligand-binding pockets

Drugs/Candidates

Antibody-Antigen

AlphaFold (human proteins)

PoSSuM A9

PoSSuM AF

標的タンパク質の構造情報を駆使した創薬分子設計技術の高度化と創薬支援

広川 貴次 筑波大学医学医療系生命医科学域 教授

研究分担者・参加者 吉野 龍ノ介（筑波大学医学医療系生命医科学域）
今井 賢一郎、本野 千恵、小関 準（産業技術総合研究所細胞分子工学研究部門）

本研究では、構造に基づく創薬の次世代化を目指し、「創薬標的タンパク質の拡大」と「Hit to Lead(ヒット化合物からリード化合物への展開)の自動化・高速化」に取り組みました。標的拡大の分野では、AlphaFold2によるタンパク質構造予測と分子動力学(MD)シミュレーションを組み合わせ、これまで見つかっていなかった新しい機能部位を探索しました。特に、タンパク質間相互作用部位やアロステリック部位など、創薬が難しい領域への応用を進めました。Hit to Leadの自動化では、タンパク質の動的構造変化とAI技術を融合し、化学者が手作業で行ってきたリード化合物設計を自動化するシステムの開発を進めました。MD解析によるポケット探索、反応点予測、AIによる化合物生成を統合し、より高活性な化合物を効率的に提案できる仕組みを構築しました。さらに、疾患関連変異を三次元的に解析し、「3D変異クラスタ」を基点とした新たな創薬ターゲット探索にも取り組みました。

支援研究の成果として、Gタンパク質共役型受容体的一种であるスフィンゴシン1リン酸受容体1(S1PR1)に対し、持続的活性を示す新規拮抗薬KSI-6666の作用機構を解明し、その成果を Nature Commun. 誌(Maruyama et al., 2024)に報告しました。立体構造情報に基づくメタダイナミクス解析により、KSI-6666が結合ポケット近傍のメチオニン残基と相互作用し、受容体からの解離を遅らせることが明らかになりました。さらに、細胞実験や変異解析から、この相互作用がS1PR1の可逆的阻害に関与することを確認し、動物実験ではこの「擬似可逆的阻害」が持続的活性の原因であることを示しました。本研究は、炎症性疾患に対する新規薬の設計と作用機構を明らかにした重要な成果となりました。

高度化研究①のHit to Lead自動化では、Leadポケット探索および構造展開反応点予測のためのモジュールとして開発した SINCHO(Site Identification and Next Choice)法の成果を JCIM 誌に発表し(Kudo et al., 2024)、GitHubでプログラムを公開しました。SINCHOで推定されたポケットの物性値(分子量・疎水性環境)を化合物生成AI の報酬関数に組み込むことで、より合理的な化合物提案が可能になりました(図1)。現在、プロトタイプが完成し、公知のHit to Lead過程を再現するベンチマークを達成しています。さらに、支援研究の2課題で本システムを活用し、化合物提案と実験検証を進めています。

高度化研究②の新規機能部位探索では、疾患関連変異が機能部位周辺に集まる傾向に着目し、これを「3D変異クラスタ」として解析することで、未発見の機能部位(クリプティックサイトやアロステリックサイト)の探索法を確立しました(図2)。AlphaFold2構造を基に得られた579個のクラスタに対し、結合サイト予測やAI手法を用いて100個の有望クラスタを抽出しました。さらに、独自のクリプティックサイト予測法 CrypToth を開発し、混合溶媒MDシミュレーションと位相幾何学的解析を組み合わせ、ホットスポット領域を高精度に評価しました。その結果、難易度の高い9種類中7種類のタンパク質で正確にクリプティックサイトを検出し、従来法を上回る性能を示しました。この成果は JCIM誌(Koseki et al., 2025)に掲載され、新たな創薬標的の同定への応用が期待されています。

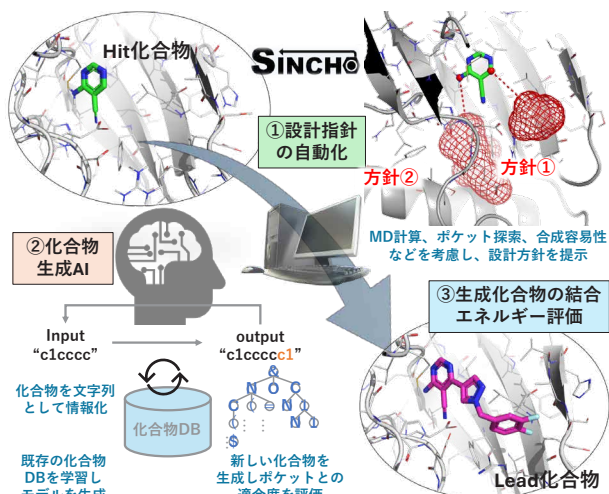


図1. 未知の機能部位探索法CrypToth

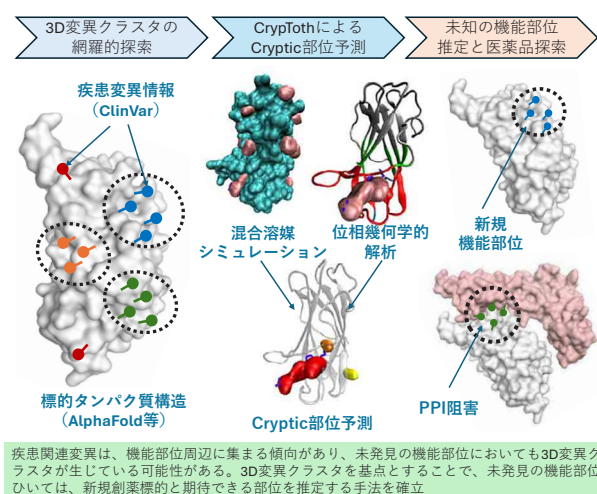


図2. AIと構造によるHit-Lead自動化システム

AIとFMO法を融合したインシリコスクリーニングと分子間相互作用解析支援

本間 光貴 理化学研究所生命医科学研究センター チームディレクター

医薬品の設計を行う上では、人工知能(AI)と分子シミュレーションを密接に連携させることが重要になっています。AIについては、病気の原因となる創薬ターゲットに対する効果と特異性、薬物動態、毒性等のプロファイルの予測AI、新規な医薬品候補構造を生成するAIを開発しており、応用を進めつつあります。

分子シミュレーションについては、FMO法を用いた量子化学計算にもとづく創薬分子設計基盤を構築しています。FMO法は、タンパク質等の生体高分子の第一原理量子化学計算を高速化する手法であり、自動計算プロトコルの開発と富岳、TSUBAME等のスーパーコンピュータを組み合わせ7万個を超える量子化学計算結果を得ています。それらのデータは、世界初のタンパク質の量子化学計算値データベースであるFMO DBに登録して公開しています。

FMO DBでは、2025年からユーザーインターフェイスの改善及びPDBjと連携した実験的に決定した構造データと計算結果の相互リンクができるようになり、利便性が大きく向上しました。また、分子動力学計算によって得られる動的構造、核酸等のタンパク質以外の生体高分子に対するFMO計算結果も登録可能となりました。

FMO DBの膨大な量子化学計算データは、様々な用途に応用されつつあり、特にAIの学習データとしての利用を行っています。我々のグループでは、量子化学による電荷、エネルギー、力をAIで予測できるFMO-AI力場の開発を行っています(図1)。特に創薬モデルターゲットとして注目されている核酸、中分子については、従来の分子力場が苦手としており、FMO-AI力場へのニーズが高くなっています。我々は、エネルギーと力を同時学習できる手法を開発し、タンパク質(Trp-Cage)、RNAや環状ペプチドにおいて高い予測精度を実現しました。

FMO法の応用としては、高精度で相互作用エネルギーを計算できる利点を生かした生体高分子とリガンドの分子メカニズムの解明があります。翻訳因子であるeIF4Aは、RNAの特定の配列に結合した構造に結合する阻害剤RocA、PatAが知られています。我々は、分子動力学計算とFMO計算を併用して阻害剤は、RNAのプリン型塩基の場合に相互作用が強くなることを示しました(図2)。

FMO DBからの転移学習 (Trp-Cage) によるFMO-AI力場構築

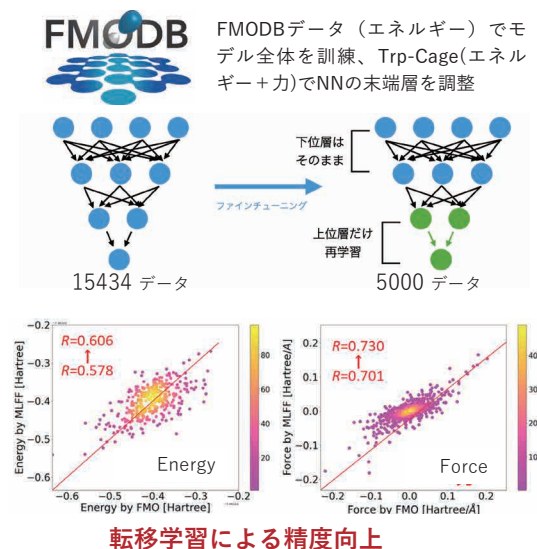


図1

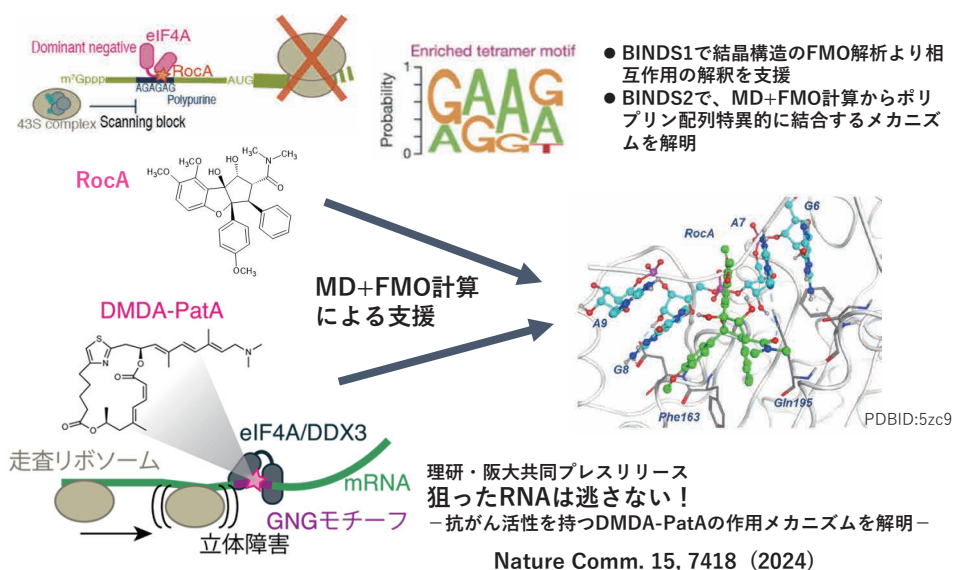


図2

- BINDS1で結晶構造のFMO解析より相互作用の解釈を支援
- BINDS2で、MD+FMO計算からポリプリン配列特異的に結合するメカニズムを解明

理研・阪大共同プレスリリース
狙ったRNAは逃さない！
ー抗がん活性を持つDMDA-PatAの作用メカニズムを解明ー
Nature Comm. 15, 7418 (2024)

グリーンファルマ創薬構造解析による 支援高度化の推進

大戸 茂弘 九州大学大学院薬学研究院 特命教授

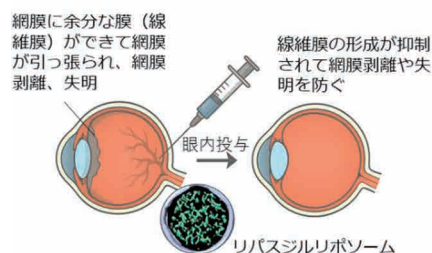
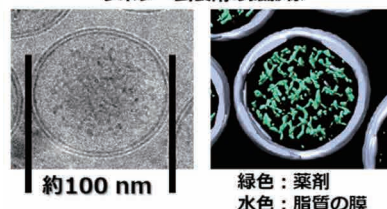
研究分担者

西田 基宏、松永 直哉、真柳 浩太、王子田 彰夫、大嶋 孝志、津田 誠、小柳 悟、Caaveiro Jose、山下 智大
(九州大学大学院薬学研究院)

九州大学薬学研究院では、化合物スクリーニング支援、ヒット化合物の最適化および動物での動態解析と製剤化、疾患モデルを用いた解析(慢性的な痛みとかゆみ、心循環、がん、炎症)、創薬に特化した構造解析支援(クライオ電子顕微鏡)、さらに感染症治療薬探索と評価系の支援を通じて、九州および中国・四国地域を中心に、全国の研究者と連携し、基礎から応用に至るまで幅広い研究を展開し、医薬品開発の未来を切り開いています。支援・高度化研究によって得られた、代表的な成果を紹介します。

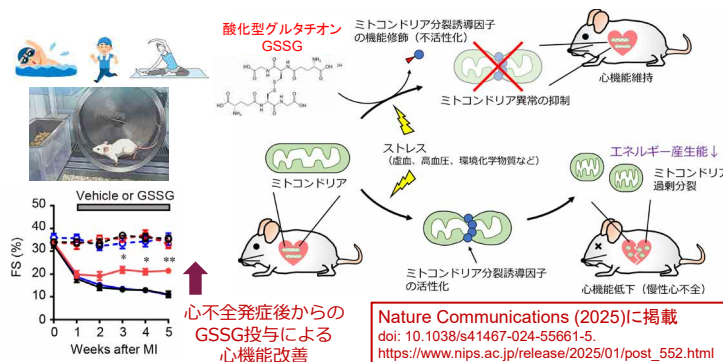
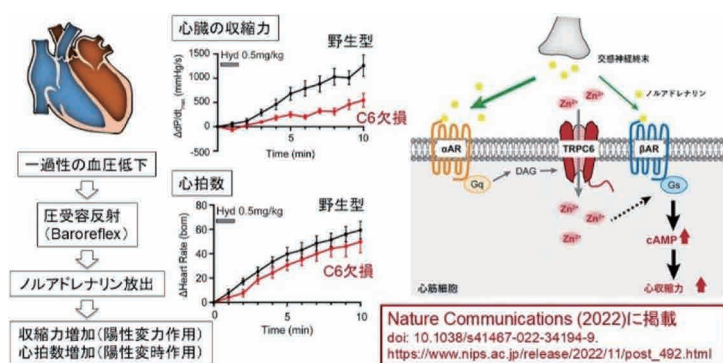
増殖性網膜硝子体疾患による失明を防ぐ新たな薬の開発(松永直哉、真柳浩太、大戸茂弘らの支援) 本研究では、目の病気の中でも治りにくい「網膜の線維化」を防ぐ新しい方法を開発しました。加齢黄斑変性症や増殖性硝子体網膜症では、網膜の細胞が性質を変えて硬い膜を作り、視力を大きく下げてしまいます。これまでの治療では、この線維化をうまく抑えることができませんでした。私たちは、リパスジルという薬が細胞の変化(上皮間葉転換:上皮細胞が、形や性質を変えて「間葉細胞」に変わる現象)を止める働きを持つことに注目しましたが、この薬は目の中ですぐに代謝排泄されてしまうという欠点がありました。そこで、薬をナノサイズのカプセル(リボソーム)に閉じ込める工夫をしました。その結果、薬が長く目の中にとどまり、病気のモデル動物で線維化や網膜の剥がれを強く抑えることができました。副作用もほとんどなく、薬がゆっくり放出されることで安定した効果が得られました。つまり、リボソーム化したリパスジルは、将来の目の病気の新しい治療薬としてとても有望だと考えられます(九大医学研究院への支援成果がIOVS, 2025に掲載)。

クライオ電子顕微鏡によるリパスジル
リボソーム製剤の撮影像



心不全の新たなメカニズムを解明した二つの新発見(西田基宏らの支援・高度化) 心不全は、5年生存率が未だ50%と悪いと、新規治療薬の開発が求められています。一つ目の研究では、京都大学と大阪大学との連携により、心臓の筋肉の力を高める亜鉛イオン(Zn^{2+})の働きを解明しました。心筋細胞にあるTRPC6チャンネルという細胞膜タンパク質から Zn^{2+} が心筋細胞内に入ると、血圧低下に対する代償応答(心臓のポンプ機能増加)が良くなることを、動物実験で明らかにしました。このTRPC6チャンネルを活性化する薬剤は、画期的な強心薬の開発につながることを期待されます。

二つ目の研究では、静岡県立大学と生理学研究所との連携により、健康によいとされる自発的な運動によって体内で増加する酸化型グルタチオン(GSSG)が、マウス心筋梗塞後の慢性心不全の予後を改善することを発見しました。またGSSGを投与すると、心機能が維持され、ミトコンドリアの機能と形が回復します。これは、GSSGがDrp1というタンパク質に結合し、心不全時に起こるその異常な活性化を抑えるためです。この発見は、慢性心不全に対する新しい治療薬開発につながることを期待されます。



海洋微生物抽出物ライブラリーを活用した中分子創薬の支援と高度化

武田 弘資 長崎大学先端創薬イノベーションセンター センター長 教授

研究分担者

田中 義正、石原 淳（長崎大学先端創薬イノベーションセンター 教授）
安田 二郎（長崎大学高度感染症研究センター 教授）

我が国で最も島嶼地域が多く、海洋県として知られる長崎県は、本土側にも複雑な海岸線を多く有し、その総延長は北海道に次いで全国第2位である(図1)。これは海洋生物の多様性が高いことを物語っている。長崎大学ではこの特性に着目し、多様な海洋資源を創薬に活かす活動を進めている。

かつて薬の多くは天然物に由来するものだったが、化合物の合成技術の進歩により、今や人工的に合成した低分子化合物が薬の候補物質の主役となっている、また最近では、抗体製剤が新薬開発の中心に躍り出てきた。しかし当然ながらどちらも万能ではなく、新たな薬の候補物質の探索が今も続けられている。そのなかで再び注目されているのが天然化合物である。

天然化合物の分離源としては、陸生生物に限らず海洋生物にも古くから関心が寄せられてきた。長崎大学では、水産学部や薬学部が中心となって過去二度にわたる大規模な海洋微生物の収集が行われ、18,000株を超える海洋微生物株が保存されている。そこで2016年より、その株の再培養を開始するとともにフィールドワークによる新規株の収集も開始し、培養した微生物より調製した抽出物(エキス)から構成される長崎大学海洋微生物抽出物(NU-MME)ライブラリーの構築に着手した。現在では、1,040種の抽出物がライブラリー化されている(図2)。

このライブラリーからは、これまでに知られていないまったく新しい化合物が得られる可能性がある反面、ヒットした抽出物から目的の活性を有する化合物を単離し、同定するまでに多くの労力と時間がかかることが難点である。それに対して本課題では、NU-MMEライブラリーの提供とスクリーニング支援に加え、ヒット抽出物からの活性化合物の単離・同定までをシームレスに支援する形で本ライブラリーを創薬支援活動に活用してきた。これまでに40以上の創薬課題に本ライブラリーを供し、そのうち28課題でヒット抽出物が得られ、先行している11課題では化合物の同定まで至っている。一例として、マダニによって媒介され、致死率が高いものの未だ有効な治療薬の見つかっていない重症熱性血小板減少症候群を引き起こすウイルスを阻害する化合物を本ライブラリーから見出し、論文として報告している。

NU-MMEライブラリーは、一つ一つの抽出物サンプルが多様な化合物を含んでいるため、スクリーニングに供するサンプル数自体は少なくても結果的に多くの化合物を効率良くスクリーニングすることになり、比較的スループットの低い(=多くの作業段階が必要で手間と時間がかかる)評価系でもヒットを得られる可能性があることも特徴である。とりわけ、アカデミア創薬に多い培養細胞系を用いた評価系などでも比較的気軽に創薬スクリーニングを行えるため、アカデミアにおける創薬研究の裾野を広げることにもつながることが期待される。

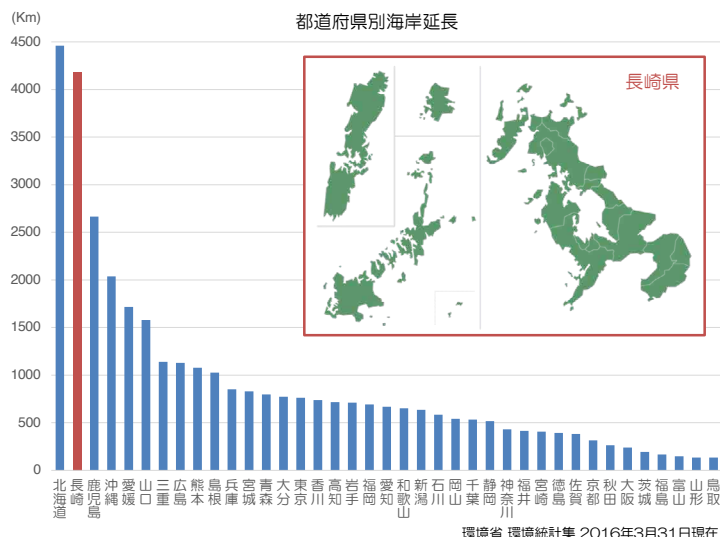


図1. 長く複雑な海岸線を有する長崎県



図2. NU-MMEライブラリーの構築と活用

創薬モダリティ開発加速及び機能制御分子探索のための物理化学的解析支援

津本 浩平 東京大学大学院工学系研究科 教授

研究分担者

長門石 暁 (東京大学大学院工学系研究科)
中木戸 誠 (東京大学大学院工学系研究科)

松長 遼 (東京大学大学院工学系研究科)

【私たちのミッション】

新しい医薬品を開発する際に、病気に関与する体内のタンパク質に対して高い特異性(無関係なタンパク質は作用しない性能)をもって薬効を示す研究が盛んに行われています。私たちの研究グループでは、その開発中の候補薬剤がターゲットとしているタンパク質に本当に作用するのかを解明する研究支援を行っています。

【どんな技術を使うのか】

私たちは、薬剤がタンパク質に作用する直接的な証拠を、その作用メカニズムと共に明らかにすることができる『物理化学的な相互作用解析技術』を使います。『物理化学的』とは、作用メカニズムを複数の観点から数値化することです。薬剤がタンパク質に結合する強さ、エネルギー、スピードなどを数値化します。これらの数値を物理化学パラメーターと呼び、この物理化学パラメーターを指標に候補薬剤の相互作用に関する質を評価しています。その結果、薬剤がターゲットタンパク質に対してどのように作用しているのかを知ることができるのです。

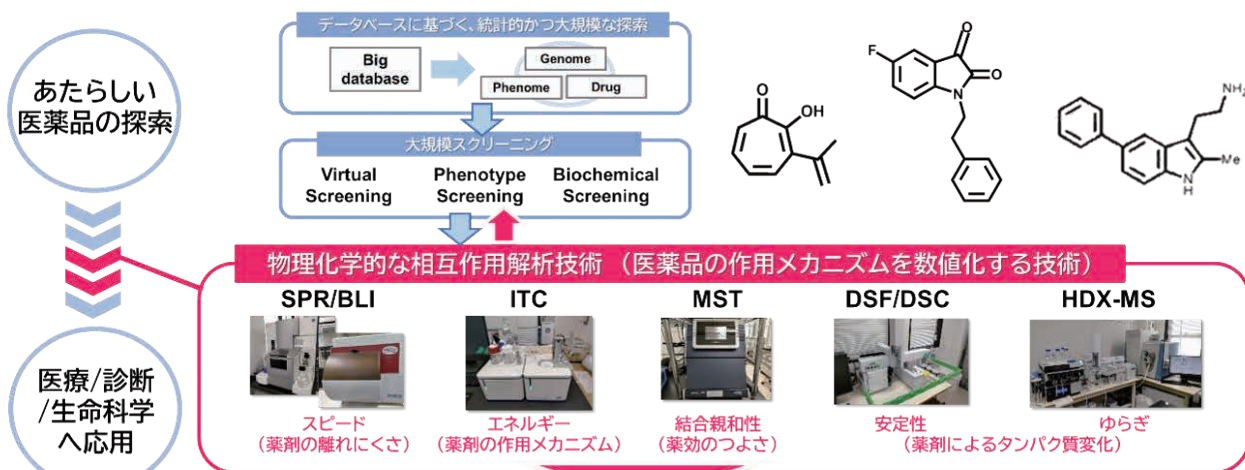
【主な研究成果：その1】がん細胞同士が集まる機能を止める低分子阻害剤の発見 (Protein Sci. 2023; 32(9):e4744.) がん細胞の表面に存在するP-cadherinと呼ばれるタンパク質は、お互いに結合し合って集合する機能があります。そこでP-cadherinの結合機能を止めることができる低分子化合物を、SPRやHDX-MSを使って見つけることに成功しました。

【主な研究成果：その2】黄色ブドウ球菌の増殖に必要な養分をブロックする抗体の開発 (J Biol Chem. 2022; 298(6):101995.) 黄色ブドウ球菌はMRSAと呼ばれるような薬剤耐性菌となって院内感染や重篤疾患を引き起こす病原菌です。私たちは次世代型の抗体医薬と呼ばれる小型抗体VHHに注目し、SPR、ITCを活用して黄色ブドウ球菌の増殖に必要な養分の取り込みをブロックするVHHを見つけました。

【主な研究成果：その3】溶連菌の増殖因子を遮断できる低分子阻害剤の発見 (Sci Rep. 2025; 15(1):19341.) 感染症の1つとしてニュースにあがることの多い溶連菌は、主に抗生物質を使って治療するため、薬剤耐性菌の発生リスクが高い心配があります。そこで溶連菌選択的な薬剤を見つけるために、MSTおよびSPRを使って探索を行いました。その結果、溶連菌の増殖因子となるタンパク質に対して阻害活性を示す低分子化合物を見つけることに成功しました。

【私たちが目指す未来のカタチ】

私たちの技術は、これまで見捨てられてきた化合物から薬効を見出すこと、すでに使われている医薬品が他のタンパク質にも効果を示す発見につながる可能性を秘めています。私たちは、これまで見過ごされてきた化合物や薬剤にも光をあてる創薬技術へ発展させようとしています。



治療薬・診断薬・予防薬の開発、そしてライフサイエンスの発展へ

産学連携により臨床試験を目指す ワンストップ創薬支援

萩原 正敏 京都大学大学院医学研究科 特任教授

画期的な創薬は既存概念を覆す新しいアイデアをもとに新薬の種、すなわち開発シーズを探すことから始まり、それを治験に至る各段階で異なる専門の深い経験をもとにブラッシュアップしなくてはなりません。また“マルチモダリティ”という言葉が創薬分野で多用されるようになり、低分子薬に加え、抗体医薬、核酸医薬品、遺伝子治療、遺伝子細胞治療など、治療モダリティの多様化が進んでいますが、各モダリティ単独での弱点や限界も見えつつあります。そのため、各モダリティの併用で相乗効果をあげる「複合モダリティ」創薬が、新しい創薬戦略として発展してくるかもしれません。いずれにせよ、アカデミアで見出された開発シーズを臨床試験にまで進めるには多額の資金を要し、大手製薬企業やスタートアップとの連携が必要です。それゆえ京都大学では、企業が提携に値すると考えるような堅固なアカデミアシーズ創出のため、産学連携による治療法開発基盤整備に注力してきました。本拠点では「医学・生命科学研究支援機構 (ISAL)」を中心に、創薬・ライフサイエンス研究に関わる高度な研究設備・解析支援を提供し、スタートアップの起業や医師主導治験実施まで支援できる仕組みを整えました (図1)。さらに本活動で培った経験は大学院教育などを通じて創薬人材の育成に還元しています。

この仕組みの活用例が非オピオイド鎮痛化合物ADRIANA (治験化合物名ENDOPIN) の開発研究です。米国ではフェンタニルなど麻薬性鎮痛薬 (オピオイド) 過剰摂取による死亡者が2022年には年間8万人を超え、オピオイドのような依存性や副作用の無い、新たな鎮痛薬の開発が国家的課題となっています。本研究では、ヒトを含む動物は危機的状況下では痛みが抑制される仕組みに着目、BINDS (東北大学) より技術支援提供されたTGF α シェディングアッセイで化合物スクリーニングを実施、 α 2Bアドレナリン受容体に対する選択的阻害剤としてADRIANAを見出しました。本拠点のマウス行動解析室において、ADRIANAがオピオイドと異なる作用機序を持つ鎮痛化合物であることを最初に示唆した実験が行われました (図2)。現在、ADRIANAは、本学発ベンチャー企業と共同で実用化に向けた開発を行っています。早期臨床試験の段階まで進んでおり、今後は米国で開発を進める予定です。

ADRIANAの開発はアカデミア研究の小さな発見から、本拠点の創薬支援によって、実用化に向けて大きく発展した好例です。現在ADRIANAから更に発展させた次世代鎮痛化合物の開発は、人工知能 (AI) を活用した全く新しい手法で進められています。その他、新規免疫細胞療法、歯の欠損に対する再生治療薬などのアカデミア発創薬の種についても、臨床応用に向け本拠点の支援環境を活用した開発研究が進展しています。

<ADRIANAに関するプレスリリース>

<https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research-news/2025-08-08>

京都大学の研究開発支援基盤をフル活用した ワンストップ創薬サイクルの実現



図1

非オピオイド鎮痛化合物 “ADRIANA”

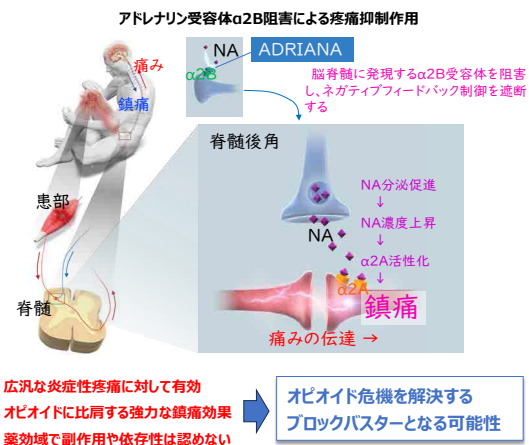


図2

大村天然化合物ライブラリーの拡充と創薬研究ネットワークを基盤としたリード創出

廣瀬 友靖 北里大学感染制御科学府 教授

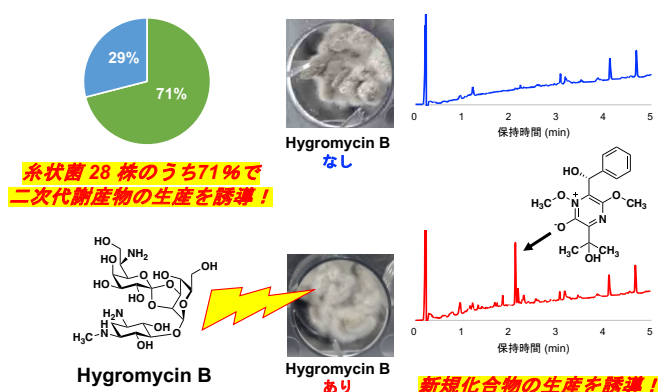
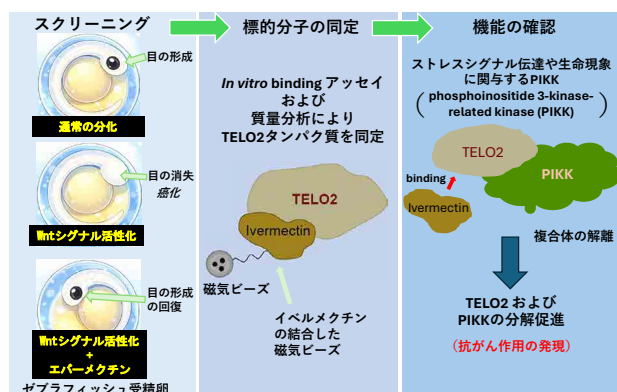
北里大学ではこれまで、低分子から中分子までをカバーする非常に多様性に富んだ「大村天然化合物ライブラリー」を基盤に日本の産官学の研究機関が保有する優れた生物活性評価系とのマッチング、幾つかの創薬シードを発見してきました。見出された創薬シードについて、化合物の大量供給および有機合成法による最適化、作用メカニズム解析のツールを作成支援から創薬リード創出を目的としています。さらに化合物ライブラリー拡充に重要な、天然化合物生産の効率化に繋がる方法論(発酵法および合成法)の確立も目指しています。

抗寄生虫薬イベルメクチンによる抗がん作用を仲介するヒト細胞内標的分子の発見

岩手医科大学と北里大学の共同研究により、抗寄生虫薬であるイベルメクチンと直接結合するヒト細胞内の標的分子を世界で初めて発見しました。Wnt/ β -catenin経路(Wnt経路)は胎児の発生を調節する情報伝達経路ですが、この経路の過剰な活性化は腫瘍化に関与します。実に、大腸がんの90%以上に本経路の異常が認められます。Wnt経路は魅力的な抗がん剤の治療標的であり、世界中で本経路の阻害剤の探索が行われていますが、未だ医薬品として上市されたWnt経路阻害剤はなく、適切な治療標的の同定が求められています。本研究では熱帯魚ゼブラフィッシュの受精卵を用いた岩手医科大学独自の探索方法によって、抗寄生虫薬イベルメクチンにWnt経路に対する阻害作用があることが見出されました。そこでイベルメクチンからアフィニティービーズを作成し、それを用いてイベルメクチンが直接結合するTELO2というタンパク質を同定しました。さらにイベルメクチンがTELO2に結合することによって、Wnt経路の阻害作用を示すことを証明しました。本研究成果は、イベルメクチンの改良によって新たな抗がん剤が開発できる可能性を示すのと同時に、TELO2が新たな創薬標的になり得ることを明らかにしました。(図左下) (*iScience* **2022**, 25, 103912)

カビ由来化合物の生産を誘導する汎用的な添加剤

カビ(糸状菌)は農薬や医薬品のもとになる「シード化合物」を作る能力があります。これらは「二次代謝産物」と呼ばれます。しかし、糸状菌のゲノムを調べると、それらをつくる遺伝子の多くが普段は「休んで」いて、実験室で働いているのはわずか1~2割しかないことが分かってきました。このため、有用な化合物の生産性を向上させたり、まだ見つかっていない有用な化合物を探索するには、「休んで」いる遺伝子を活性化させる新しい方法が必要です。先行研究に薬剤[hygromycin B]がある糸状菌(*Fusarium*属)で二次代謝産物の生産を誘導できることが報告されていましたが、その汎用性については未解明でした。本研究ではHygromycin Bが、糸状菌(特に子囊菌門のユーロチウム綱、クロイボタケ綱、フンタマカビ綱) 28株のうち71%で、ポリケチド・ペプチド・テルペンなど様々な二次代謝産物の生産を誘導できることを確かめました。さらに、Hygromycin Bを加えた糸状菌2種の培養物から、新たな化合物[hannocateol]および[shirazine類]をそれぞれ発見しました。これらの新規化合物は、すでに知られている他の添加剤(HDAC阻害剤など)では誘導されず、Hygromycin Bを100 μ g/gまで加えることで最大100倍以上の生産性向上が確認されました。つまり、Hygromycin Bは、幅広い糸状菌に適用可能な強力な簡便な「眠った(=普段働いていない)二次代謝遺伝子を起こす」ツールであり、新しい有用化合物の発見に大いに役立つことがわかりました。(図右下) (*J. Nat. Prod.*, **2025**, 88, 2394–2405)



分子標的中分子ペプチド創出の支援

藤井 郁雄 大阪公立大学研究推進機構 特任教授

研究分担者 藤原 大佑 (大阪公立大学大学院理学研究科 講師)

道上 雅孝 (大阪公立大学大学院理学研究科 講師)

近年、バイオテクノロジーの進展により、抗体医薬品が大きな注目を集めています。抗体医薬品は病気の原因となるタンパク質分子をピンポイントで狙えるため、効果的で副作用が少ないという大きな特徴があります。しかし一方で、細胞内にある病気の原因タンパク質を標的にできないといった限界があります。その他にも抗体医薬品の大きな分子サイズに起因する様々な問題点が指摘されています。そこで、私たちの研究グループでは、抗体タンパク質よりもさらに小さいペプチドを使った、次世代型のバイオ医薬品を開発しています (図1)。その中核となるのが、「ヘリックス・ループ・ヘリックス (HLH)」という独自の分子構造をもつペプチドです。このHLHペプチドは、従来の抗体医薬品と同等の分子認識能を保持しながら、大きさをおよそ50分の1にまで小型化することに成功しています。

私たちはこれまでに、ファージや酵母の表面にペプチドを提示させる表層提示法を用いて、HLHペプチドライブラリーを構築しました。このペプチドライブラリーには、アミノ酸配列の異なる約10億種類ものHLHペプチドが含まれており、この中から特定の病気に関わるタンパク質に結合するHLHペプチドを探し出します。この手法により、乳がん強く結合するHLHペプチドや、急性骨髄性白血病に関するタンパク質に結合するHLHペプチドを発見しました。これらは将来的に、がん細胞を標的とする新しい治療薬や診断薬の開発につながる可能性を秘めています。

さらに、HLHペプチドを薬の運び屋として利用する研究も進めています。例えば、HLHペプチドに抗がん剤や光感受性物質を結合させた「ペプチド-薬物複合体 (PDC)」を設計し、がん細胞にだけ薬を届ける技術を開発中です。PDCは抗体医薬よりも小さく、体内での拡散が速いことから、より効率的に標的がん細胞に薬を運ぶことが期待できます。

また、分子標的HLHペプチドをmRNAで細胞内で作らせる「mRNA医薬」や、2つの異なる標的に作用する「二重特異性ペプチド」の設計など、新しい応用研究も展開中です (図2)。これらの研究は、宇宙実験を利用した構造解析や、スーパーコンピュータによる分子シミュレーションとも連携し、構造から機能を精密に設計する研究体制を整えています。HLHペプチド研究は、タンパク質同士の結合を精密に制御することで、これまで薬では届かなかった領域に挑む試みです。小さな分子がもつ大きな可能性—それを発見し、医療の未来へとつなげていくことが、私たちのBINDS研究の目標です。

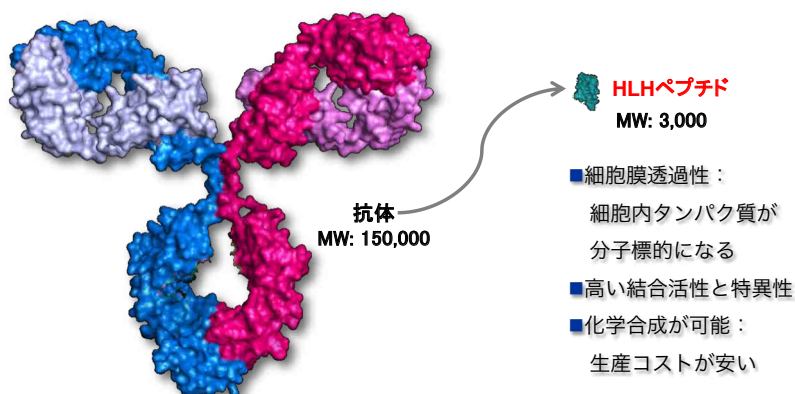


図1. Beyond Antibodies: 抗体から次世代抗体へ。
抗体様分子標的ペプチドの創出。

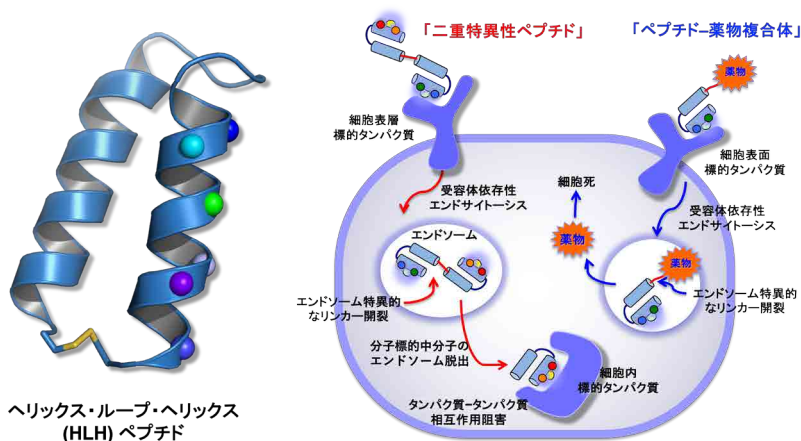


図2. 分子標的HLHペプチドを基盤としたBINDS研究。

クライオ電子顕微鏡等の立体構造・物理化学解析を基軸とした統合的創薬支援

前仲 勝実 北海道大学大学院薬学研究院 教授

本拠点では、創薬研究の基盤構築・開発支援を推進しています。特に、クライオ電子顕微鏡を用いてSARS-CoV-2変異株の構造解明、活性ウイルスを解析するBSL3クライオ電顕体制を世界に先駆けた構築、また、化合物ライブラリーからデング熱や新型コロナに有効な広域抗ウイルス薬の発見、さらに、脊髄損傷の二次損傷を抑制する化合物の医師主導治験の準備を推進など、感染症と難治性疾患に対する治療薬開発を強力に加速しています。

感染症と難病に挑む:北大発の革新的な創薬研究

北海道大学大学院薬学研究院創薬科学研究教育センターは、既存薬・天然物化合物等のライブラリーを用いてスクリーニングによる治療候補化合物の発見からその作用の仕組み解明、最先端電子顕微鏡技術開発まで、多岐にわたる重要な創薬研究を推進しています。

1. 新興感染症への挑戦：広域抗ウイルス薬発見

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)のような新興感染症への迅速な対応は喫緊の課題です。BINDS事業で整備した核酸化合物ライブラリーを用いたスクリーニングを実施しました。その結果、2-チオウリジン(s2U)が広域な抗ウイルス活性を持つリボヌクレオシド誘導体であることを発見し、2023年にPNASで発表しました。

- 標的と活性:s2Uは、デングウイルス(DENV)やSARS-CoV-2(オミクロン亜種を含む)といった一本鎖プラス鎖RNAウイルスが持つ酵素を標的に阻害します。
- 臨床応用への期待:動物試験では、s2Uの投与によりウイルス量が減少し、生存率が改善しました。この成果は、新興・再興感染症に対する広域抗ウイルス薬として、s2Uの臨床応用への可能性を示しています。
- これらの研究を通じて、治療薬候補の開発を進めると同時に、既存薬ライブラリー拡充し、将来のパンデミックに備えた創薬基盤の構築を目指しています。

2. 次世代解析：クライオ電顕施設整備と構造解明

創薬において、ウイルス構造を精密に知ることは必須です。

①変異ウイルスのスパイク蛋白質の構造解明

G2P JapanおよびJX-Virコンソーシアムと連携して、クライオ電子顕微鏡(Cryo-EM)を用いて、新型コロナウイルスの感染の最初の細胞膜への融合を担うスパイクタンパク質の構造を迅速に解析しました。オミクロン株の亜種(JN.1など)の構造を決定し、中和抗体との結合様式も解明しました。この構造情報は、新しい変異株に対応したワクチンや抗体医薬品の合理的な設計に直結し、国際データベースProtein Data Bank等を通じて公開されています。

②BSL3クライオ電顕体制の構築

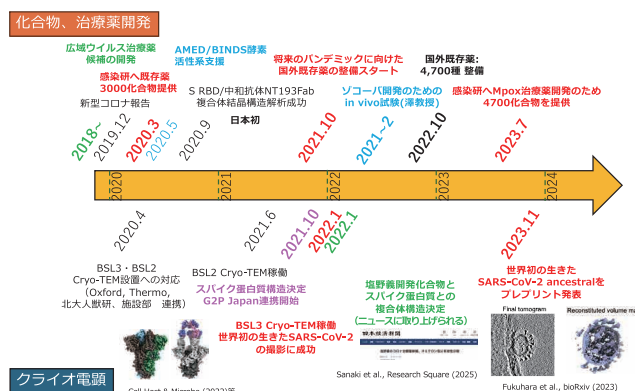
さらに、北大人獣共通感染症国際共同研究所と連携し、BSL3(バイオセーフティーレベル3)施設内にハイエンドのクライオ電顕を導入・運用する体制を構築しました。

- 技術革新:従来の不活化処理を経ることなく、活性のある状態のウイルス粒子の直接観察が可能になりました。
- 意義:薬剤や抗体の作用を、より生体内に近い状態で解析できるようになり、合理的設計の精度が飛躍的に向上します。将来出現しうる新興・再興感染症の病原体にも適用できる、重要な次世代の感染症対策基盤技術です。

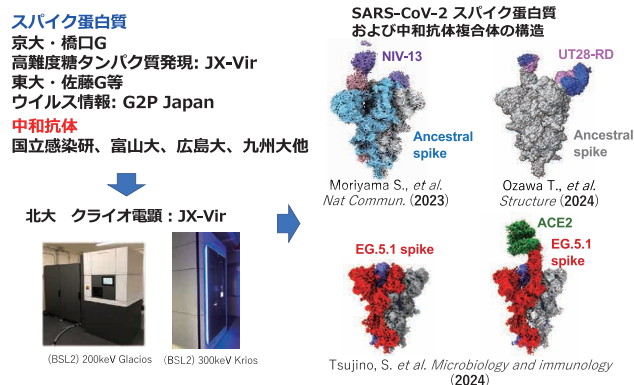
3. 難治性疾患：脊髄損傷治療薬の開発を加速

当センターが支援した北大医学研究院の角家健特任准教授の研究グループは、脊髄損傷後の悪化要因である二次損傷を抑制する治療候補薬剤を、当センターの化合物ライブラリーを活用して同定しました。現在、企業と連携し、医師主導治験を北大病院で実施する準備が進められており、難治性疾患の新しい治療法確立を目指しています。

パンデミック時の北大の創薬開発



SARS-CoV-2治療薬・ワクチン開発のためのクライオ電子顕微鏡解析体制



ゲノム・オミックス・タンパク質構造情報を活用したアカデミア発の創薬支援

山本 雅之 東北大学東北メディカル・メガバンク機構 機構長

研究分担者

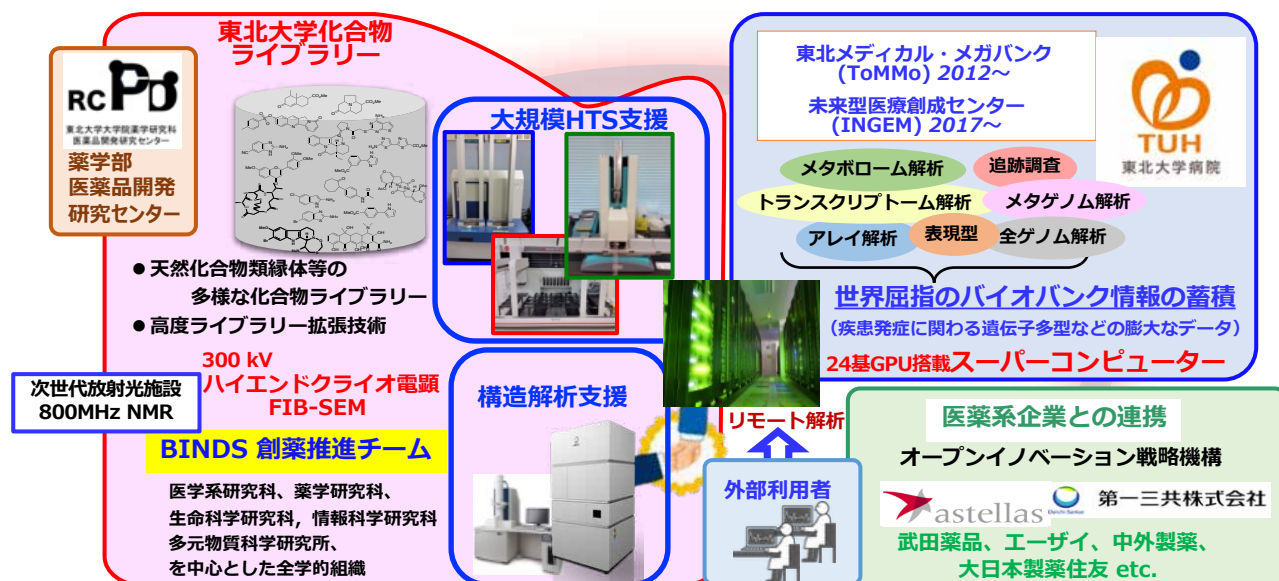
土井 隆行 (東北大学大学院薬学研究科 教授)
斎藤 芳郎 (東北大学大学院薬学研究科 教授)
浅井 禎吾 (東北大学大学院薬学研究科 教授)

小柴 生造 (東北大学未来型医療創成センター 教授)
田中 良和 (東北大学大学院生命科学研究科 教授)
清水 律子 (東北大学大学院医学系研究科 教授)

遺伝子変異情報を活用した創薬(ゲノム創薬)により、新薬開発の成功率が格段に向上することが報告されています。山本グループでは、日本人約10万人分の遺伝子多型情報と約7万人のメタボローム情報が公開されている東北メディカル・メガバンク機構(ToMMo)の日本人多層オミックス参照パネル(jMorp)を活用して、タンパク質の遺伝子多型情報の創薬標的としての活用に向けた研究を行っています。また、創薬標的タンパク質の構造解析のため、透過型クライオ電子顕微鏡にスーパーコンピュータ(スパコン)を直接接続し、産出される膨大な撮像データをリアルタイムで解析できるシステムを構築し、さらに遠隔地からも高セキュリティ環境下でスパコンに直接アクセスできるシステムを導入して、解析環境の高度化に成功しました。さらに、集束イオンビーム走査型電子顕微鏡(FIB-SEM)システムを導入し、*in situ*クライオ電子線トモグラフィ解析を可能としました。これらのシステムを用いて、細胞内のタンパク質品質管理、金属イオン恒常性維持、ストレス応答に関わる種々の重要因子、代謝に関与する因子、各種生理活性化合物とターゲット分子、さらには新規抗菌薬とリボソームの複合体等のハイエンドクライオ電子顕微鏡による高分解能構造を明らかにしてきました。また、構造情報に基づく創薬開発(Structure Based Drug Design)として、ターゲットタンパク質-ヒット化合物複合体の立体構造についてクライオ電子顕微鏡を用いた構造解析を行っています。クライオ電子顕微鏡は、特に結晶化しにくいタンパク質をターゲットとする創薬開発に威力を発揮するので、化合物デザインの精緻化のプロセスが大幅に加速されるとともに、近年注目を集めている中分子医薬品や抗体医薬の開発にも大きく貢献できると考えています。

さらに、山本グループでは、東北大学独自に開発した合成生物学手法をグレードアップし、生合成遺伝子を改変して得られる天然物類縁体や、医薬品モダリティとして重要な役割を担うと期待されている中分子化合物を次々と創製して、東北大学化合物ライブラリーを継続的に拡充しています。そのため東北大学化合物ライブラリーは、ドラッグライクな構造を多数保有した創薬シーズとして独自性が高く、市販品とは異なる広いケミカルスペースを示し、93%以上のスクリーニングヒット率を示すという実績があります。また、化合物構造のデジタルデータをデータベース化してインシリコスクリーニングにも提供できる環境を整えました。加えて、本グループの特徴として、合成化学者との連携の元で構造展開ステップへと容易に発展できるため、ヒット化合物が得られた後も、高次スクリーニングからモデル動物作成支援、そして、動物試験への化合物の提供、コンサルティングの逐次実施などを通して、創薬シーズに適した化合物の獲得に導くユーザーフレンドリーな支援を実施しています。

東北大学 個別化・層別化創薬拠点の概要



中分子天然物・天然物模倣ライブラリー構築支援と高機能化

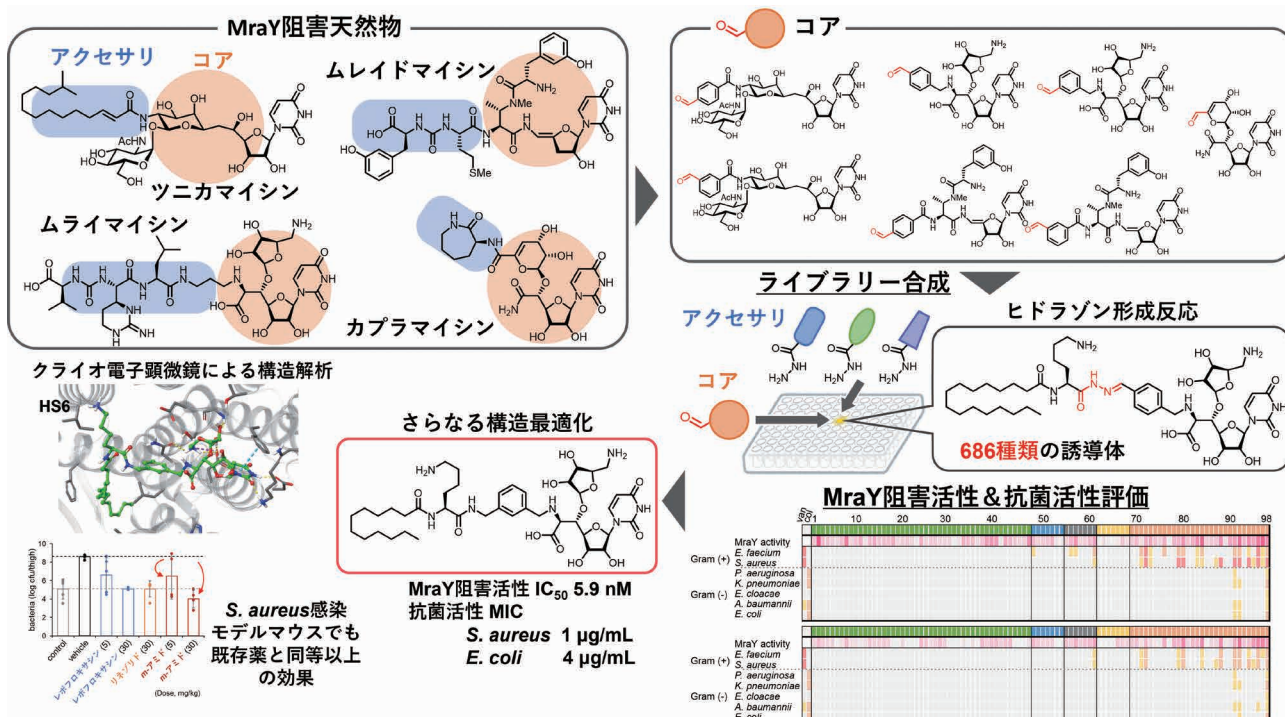
市川 聡 北海道大学大学院薬学研究院 教授

近年、抗生物質が効かない「多剤耐性菌」が世界中で増えており、新しい抗菌薬の開発が急務となっています。その中で、細菌の細胞壁を作るのに必要な酵素MraYが、薬の新しい標的として注目されています。しかし、MraYを妨げる天然物は構造が非常に複雑で、薬として改良するのが難しいという課題がありました。そこで本研究では、「ビルドアップライブラリーのin situ評価戦略」という新しい方法を開発しました。この方法では、天然物の構造を2つの部分に分けます。1つはMraYに結びつく中心部分(コア)、もう1つは薬の効き目や体内での動きを調整する補助部分(アクセサリ)です。これらを安全な化学反応(ヒドラゾン形成反応)でその場で結合させ、複雑な合成や精製を省いて、すぐに薬の効果を調べることができます。

この方法を使って、MraY阻害活性を持つ4つの天然物(ツニカマイシン、ムライマイシン、ムレイドマイシン、カプラマイシン)から得られる7種類のコアと98種類のアクセサリ断片を組み合わせ、686種類の新しい化合物を一挙に作成・評価しました。その結果、ムライマイシン由来の化合物が特に強いMraY阻害活性と抗菌効果を示しました。脂に溶けやすい長い鎖や塩基性アミノ酸が、活性を高める重要な要素であることも分かりました。

さらに、より安定な結合に改良した化合物を設計・合成し、強力なMraY阻害活性(IC_{50} 1.7-6.0nM)と、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)やバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)などの多剤耐性菌に対する高い抗菌効果を確認しました。ヒト細胞やマウスに対する毒性も低く、安全性が高いことが示されています。これらの化合物は、グラム陽性菌・陰性菌の両方に対して殺菌効果を持ち、30日間連続で使っても耐性菌が出にくいという特徴があります。マウスの感染モデルでも、既存薬と同等以上の効果を示し、体内でも有効であることが実証されました。電子顕微鏡の観察では、細胞壁の合成を妨げるだけでなく、細菌の膜も破壊する可能性が示されました。さらに、クライオ電子顕微鏡による構造解析では、これらの化合物がMraYの既知の結合部位に加え、新しい部位(HS6)にも結合することが分かり、これまでにないタイプの阻害剤が生まれる可能性が示されました。

この戦略は、がん治療に使われる天然物にも応用できることが確認されており、創薬の幅広い分野で活用が期待されています。現在、この成果は製薬企業との共同研究にもつながっており、実際の新薬開発に向けた取り組みが進められています。



特異な構造を有する新規ケミカルスペースの開拓と創薬展開

岩淵 好治 東北大学大学院薬学研究科 医薬品開発研究センター長・教授

研究
分担者

徳山 英利、吉戒 直彦（東北大学大学院薬学研究科 教授）
重野 真徳、安立 昌篤、尾崎 太郎、笹野 裕介（東北大学大学院薬学研究科 准教授）

榎本 賢（東北大学大学院農学研究科 教授）
有本 博一（東北大学大学院生命科学研究所 教授）

私たちの拠点では、「より良い薬をつくるための“分子づくり”」を進めています。病気を治す薬の多くは、小さな分子（低分子化合物）からできています。私たちは、病気の原因となる新しい分子を見つけ出す研究者を「支援」し、その分子をもとに、より効果的で安全な薬に発展させるための「化学的な設計・合成技術」を磨いています。こうした活動を通じて、東北大学の化合物ライブラリー（さまざまな化合物を集めたデータベース）を充実させ、創薬の未来を切り拓こうとしています。

【生命のしくみを学び、環境にやさしい化学反応をつくる】

カビなどの微生物は、私たちの身のまわりにあるアミノ酸の一つ「トリプトファン(Trp)」を材料として、2つの分子をつなぎ合わせる「二量化反応」という化学反応を行います。こうして作られる天然の化合物の中には、薬や香りの成分、農薬など、さまざまな用途に利用できるものがたくさんあります。一方で、人の身体の中でも、強いストレスがかかると、トリプトファンやチロシン(Tyr)といったアミノ酸が同じように結合し、たんぱく質同士がくっついて“かたまり(凝集体)”をつくることが知られています。実際に、「Tyr-Tyr架橋」は、白内障やアルツハイマー病などの進行と深く関係していることが報告されています。しかし、トリプトファン同士(Trp-Trp)の結合がどのように病気に関係しているかは、まだよく分かっていません。そこで徳山教授らのグループは、生体内で酵素を使って化学反応を起こす「酸化酵素」の働きをまねる触媒を開発しました(図1)。

この触媒は、酵素の中心にある「ヘム鉄」という金属の働きを再現しており、従来の方法よりも幅広い分子に対応できるトリプトファンの二量化反応を実現しました。この新しい技術を使うことで、天然に存在する中分子化合物や、医薬品として注目されるペプチド(短いアミノ酸鎖)の二量化にも成功しています。この反応は鉄と酸素という身近で環境にやさしい原料を使い、副産物として出るのは水だけというクリーンなプロセスです。こうした「持続可能な化学反応技術」は、将来的に新しいタイプの中分子医薬品の開発や、病気のメカニズムの解明につながると期待されています。

【分子のかたちを変えて、より良い薬を生み出す挑戦】

近年の創薬では、薬の働きを決める「分子の形」に注目が集まっています。多くの薬には「ベンゼン環」という六角形の構造が含まれていますが、私たちはより効果的で安全な薬を求めて、ベンゼン環の代わりとなる新しい形の分子を探しています。たとえば、「クネアン」というユニークな三次元構造をもつ炭化水素を使えば、ベンゼン環の代わりになるのではないかと考えました。私たちは、抗炎症薬「ケトプロフェン」にクネアン構造を組み込んだ化合物を合成し、その効果を調べました(図2)。その結果、元の薬よりも効果は弱いものの、同じような生物活性を持つことが確認されました。つまり、クネアンは薬づくりにおける新しい「部品(生物学的等価体)」として利用できる可能性を示しました。この研究は、薬の設計に新しい発想をもたらし、将来的には副作用がより少なく、より効果的な薬を生み出す基盤になると期待されています。

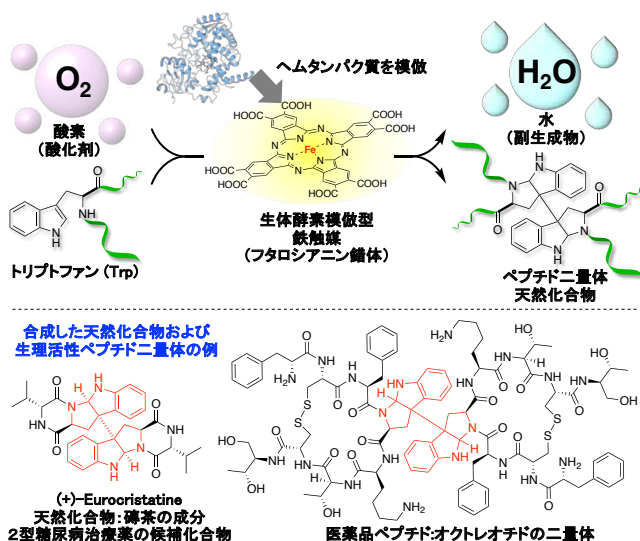


図1

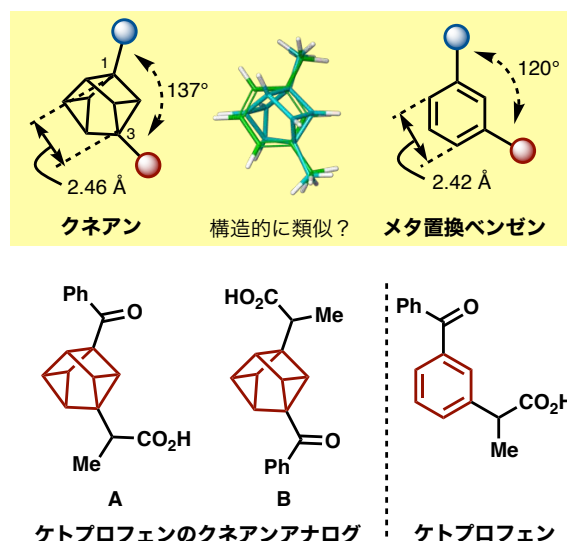


図2

生体高分子間相互作用を阻害する分子技術の高度化と創薬化学支援

鈴木 孝禎 大阪大学産業科学研究所 教授

研究分担者 中谷 和彦 (大阪大学産業科学研究所 特任教授)

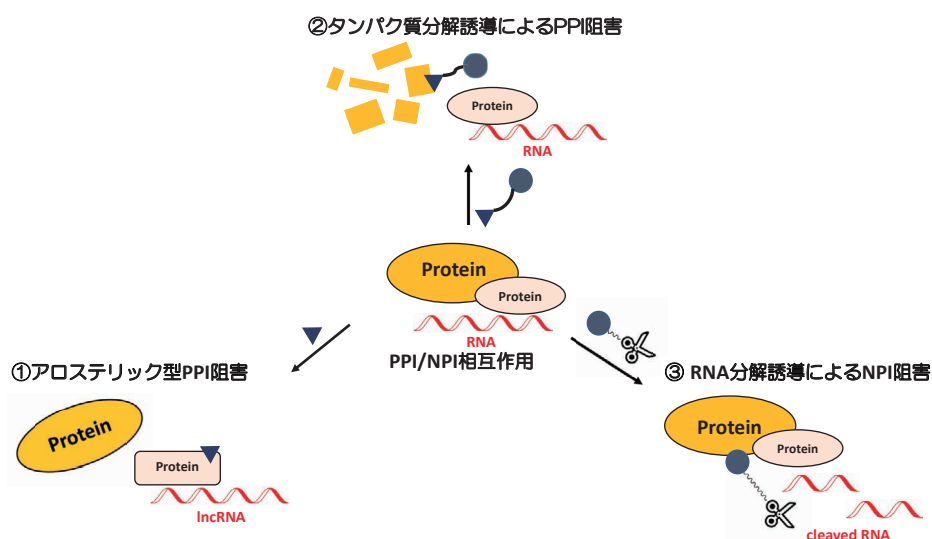
山下 泰信 (大阪大学産業科学研究所 助教)

タンパク質-タンパク質相互作用 (PPI) や核酸-タンパク質相互作用 (NPI) は、疾病を含む様々な生命現象に関与します。したがって、PPI阻害薬、NPI阻害薬は、生命現象を理解するためのツール分子および疾病の治療薬として期待されています。しかしながら、PPI、NPIを効率的に阻害するための一般的な手法は確立されておらず、未開拓の領域です。本事業では、PPI、NPIを阻害する分子技術の構築を行いました。具体的には、①アロステリック型PPI阻害、②タンパク質分解誘導によるPPI阻害、③RNA分解誘導によるNPI阻害の戦略により、生体高分子間相互作用を阻害する分子技術を構築し、新規医薬品モダリティの創出に貢献しました。

①アロステリック型PPI阻害：induced-fit型阻害剤は、速やかに標的タンパク質に結合した後、タンパク質のコンフォメーション変化を経て、より安定な阻害剤-タンパク質結合体を形成するタイプの阻害剤です。Induced-fit型阻害剤によるタンパク質のコンフォメーション変化により、PPIがアロステリックに阻害され得ます (図)。この仮説に基づき、induced-fit型ヒストン脱アセチル化酵素2 (HDAC2) 阻害薬がHDAC2とトポイソメラーゼ1 (TOP1) 間の相互作用を阻害し (図)、強力ながん細胞増殖阻害活性を示しました (Itoh, Y.; Suzuki, T. *et al. J. Med. Chem.* **2023**, 66, 1517.)。Induced-fit型阻害剤は、一般的なアロステリックPPI阻害剤として利用できる可能性を示しました。

②タンパク質分解誘導によるPPI阻害：標的タンパク質のユビキチン化とそれに続くプロテアソーム分解を誘導する小分子化合物は、PROTACsとして、近年、注目を集めています。これらの分子は、標的タンパク質とユビキチンリガーゼ (E3) に同時に結合することで、標的タンパク質をユビキチン結合酵素 (E2) に十分に接近させポリユビキチン化し、プロテアソーム分解へと誘導します (図)。本手法によって、標的タンパク質を分解し、その細胞内存在量を不可逆的に減少させれば、標的タンパク質とそれと相互作用するタンパク質との間のPPIを効率的に阻害することが可能となります。本研究では、PPI阻害を目的としたタンパク質分解誘導剤の創製を目指しました。がん転移の創薬標的であるG9a-HP1相互作用の阻害をG9a PROTACsにより試みました。本研究により新たに見出したG9a PROTACsは、G9aを分解することにより、G9a-HP1相互作用を阻害し (図)、顕著ながん転移抑制活性を示しました (Mukherjee, A., Yamashita, Y.; Suzuki, T. *et al. J. Med. Chem.* **2025**, 68, 18258.)。

③RNA分解誘導によるNPI阻害：近年の分子生物学研究により、多くのRNAが疾患に関与することが分かってきました。本研究では、特定のRNAを選択的に分解する非核酸医薬型RNA分解分子を新たな創薬モダリティとして考案し、RNA分解誘導剤によるNPI阻害を目指しました。基盤技術の確立を目指し、RNA分解酵素RNase Hの触媒機構を基に、二核錯体型RNA分解誘導剤を設計、合成し、活性評価を行った結果、RNA選択的分解活性を示すビスマス錯体を見出しました (Hanatani, Y.; Yamashita, Y.; Suzuki, T. *et al. ChemRxiv*. doi: 10.26434/chemrxiv-2024-chjqg)。本錯体をベースにした特定のRNA分解誘導剤は、新規治療薬として期待できます (図)。



精密合成技術に基づくハイブリッド型 ニューモダリティ創製の創薬支援

竹本 佳司 京都大学大学院薬学研究科 教授

研究分担者

高須 清誠 (京都大学大学院薬学研究科 教授)
秋葉 宏樹 (京都大学大学院薬学研究科 講師)
鎌田 春彦 (医薬基盤・健康・栄養研究所 創薬デザイン 研究センター プロジェクトリーダー)

永木 愛一郎 (北海道大学大学院理学院 教授)
井貫 晋輔 (徳島大学大学院医歯薬学研究部 教授)

私たちは、有効な治療薬がまだ見つからない疾病にも効果を示す化合物(薬の原石)を探索するために、“化合物ライブラリー”と呼ばれる膨大な数の化合物を合成し保管しています。例えば、京都大学薬学研究科では約4万種の化合物を冷蔵保存しています。このライブラリーの価値は、化合物の保有数だけでなく、世界中で自分たちしか持っていないユニークな分子構造を含んでいるかが重要な指標となります。本研究課題では、化合物の多様性(ケミカルスペース)を確保するために、平面性の高い複素環化合物やsp³炭素を含む複雑な3次元構造を有する天然物などの低分子化合物から、標的分子の幅広い表面に結合できるペプチドや糖脂質などを含む中分子化合物、さらには生物製剤といわれる抗体に至るまで、分子量で言うと数百から数十万の広範囲に及ぶ化合物群を研究対象にしています。これまで、ユニークな反応性を示す小員環歪み化合物やアルカロイド、代謝安定性の向上が期待できる重水素置換体、標的分子に対して高い認識能を有する環状ペプチドや複合糖脂質などの合成技術を開発し、多彩な新規化合物を合成することでこの3領域に属する化合物ライブラリーのラインナップを充実させてきました(図1)。

一方、最近の創薬研究で注目されているのが、ハイブリッド分子という新しい概念の治療薬です。例えば、抗体-薬物複合体(ADC)は、巨大分子である抗体と低分子薬剤を結合させた化合物です(図2)。抗がん作用は持つけれども単独では毒性が高くて使用できない“低分子化合物”を、標的分子に選択的に結合できる“抗体”をハイブリッド化することで、毒性が低減され、かつがん細胞を効果的に消滅できることが分かってきました。すなわち、“運び屋”と“諸刃の剣”という異なる機能を有する2つの異なる分子を連結させたハイブリッド分子が次世代の治療薬(ニューモダリティ)として新たなケミカルスペースを形成することが期待されています。そこで、化合物ライブラリーの中から、異なる機能を有する複数の分子を自在にハイブリッド化する合成技術確立することで、化合物ライブラリーの守備範囲を異次元的に拡大し、新たな創薬シーズの探索に利用しています。ハイブリッド化の組み合わせは、抗体-低分子だけでなく、中分子-低分子、低分子-低分子、さらには3つ以上の組み合わせも可能でありそのポテンシャルは無限です。

さらに本事業では、化合物ライブラリーから見出されたヒット化合物の構造改変を行い、薬理活性の向上はもちろんですが、水への溶解性、細胞膜透過性、化学的安定性、生体内での代謝分解の抑制など医薬品としてクリアすべき数々の課題を解決し、薬の原石をダイヤモンドに仕上げる構造最適化も担当しています。これまでこの作業は、試行錯誤や研究者の感を頼りにやっていましたが、コンピュータやAI技術を活用することにより、迅速かつ精密に化合物を分子設計する取り組みにも挑戦しています。

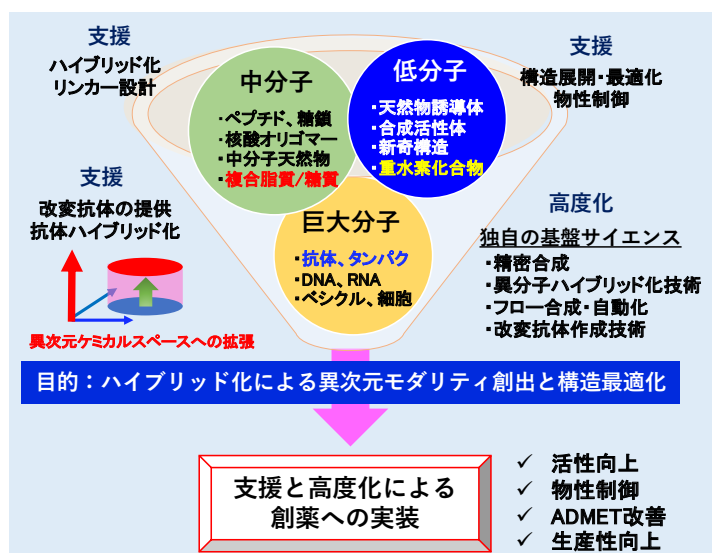


図1. 化合物ライブラリーとハイブリッド分子

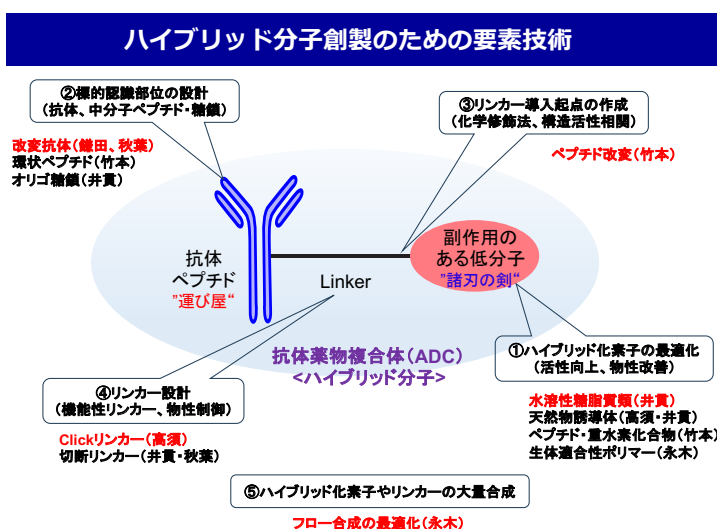


図2. 薬物-抗体ハイブリッド分子

ヒット化合物の迅速高機能化技術の高度化による 生命科学・創薬研究支援

細谷 孝充 東京科学大学総合研究院生体材料工学研究所 教授

近年、生命科学研究や創薬研究などにおいて、多機能分子の重要性が増えています。例えば、複数のイメージング技術に利用できる分子プローブを用いれば、同一個体においてほぼ同時に多面的な解析が可能になります。また、複数の薬剤を導入した抗体薬物複合体(ADC)なども次世代医薬品としての利用が期待されています。2つの分子を確実に連結するために有用な手法が、2022年のノーベル化学賞の対象にもなったクリック反応です。

この研究では、複数回のクリック反応を連続して行える手法を開発し、それを応用して多機能分子を簡単に合成できるようにしました。具体的には、環境の異なる3種類のアルキン(炭素-炭素三重結合)部位を有する化合物をプラットフォームとして用い、これに対してアジド基(N_3)を有する3種類の化合物を順次、連結する手法を開発しました(図1)。このとき、金属触媒など、適切な条件を選ぶことで、選択的に特定のアルキン部位と反応させることができます。この手法を用いることで、タンパク質と共有結合できるHaloTagリガンド、蛍光色素であるローダミン、アビジンというタンパク質と強く相互作用するビオチンといった3種類の機能性部位を、わずか3段階で効率よく一つの分子に集積することに成功しました。また、このトリアルキンプラットフォーム化合物は小さいことから、小分子化合物ライブラリーの構築にも適しており、3種類のアジド化合物と組み合わせるだけで最大で48種類のトリアゾール化合物を合成できます。

シクロオクチンなどの環状アルキン化合物は、通常直線上の構造であるアルキンの炭素-炭素三重結合部位が環内にあるために大きく歪んでいます。そのため、反応性が高く、金属触媒などを用いなくても、アジド化合物と混合するだけでクリック反応が進行し、トリアゾール化合物が生成します。機能性環状アルキンを用いれば、アジド基を導入したタンパク質などを簡単に機能化できるため、よく用いられています。しかし、その反応性の高さゆえに、機能性環状アルキンの合成は容易ではありませんでした。

この研究では、環状アルキンの1種であるジベンゾアザシクロオクチン(DIBAC)の新しい合成法の開発に成功しました。これは、環状アルキン-ジコバルト錯体の性質を利用した分子内環化反応と、脱コバルト化の適切な反応条件を見つけることで実現できました。本手法を用いることで、側鎖部にアジド基を有するDIBAC-ジコバルト錯体を合成でき、銅触媒を用いた機能性アルキンとのクリック反応と、それに続く脱コバルト化により、機能性環状アルキンを簡単に合成できるようになりました(図2)。

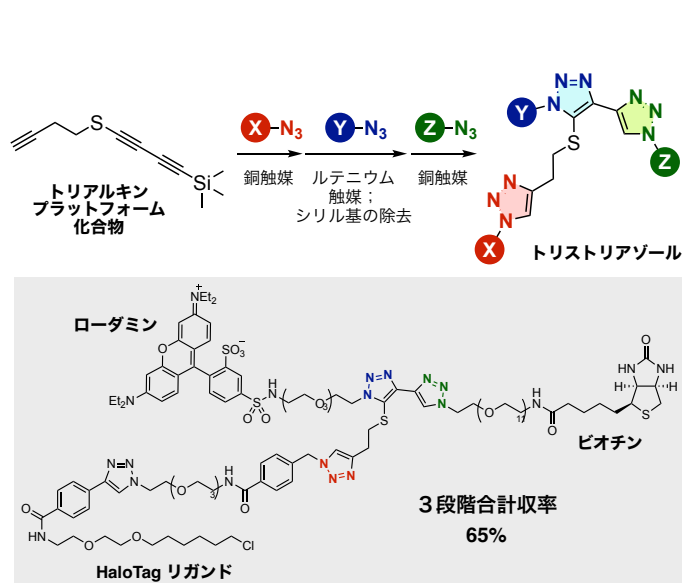


図1

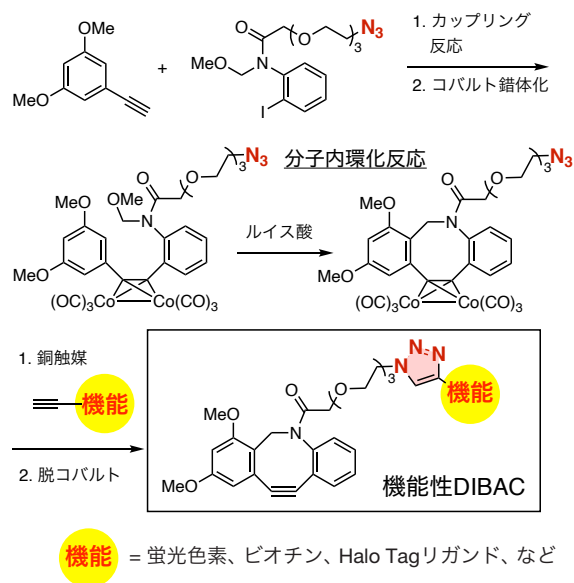


図2

多様なモダリティを実現する有機合成の高度化と生命科学・創薬研究の支援

横島 聡 名古屋大学大学院創薬科学研究科 教授

研究分担者

山本 芳彦 (名古屋大学大学院創薬科学研究科 教授)
布施 新一郎 (名古屋大学大学院創薬科学研究科 教授)

兒玉 哲也 (名古屋大学大学院創薬科学研究科 准教授)

生命現象は生体内の化学反応の集合であり、生命現象の解明やその制御のために、さまざまな分子が開発されてきました。その成果の一つが薬です。その創製のために「有機合成」は重要な役割を果たしています。

有機合成は分子をつくる学問です。入手可能な化合物を出発原料として用い、その化合物に触媒や反応剤を作用させて別の化合物へと変換する、この操作を「反応」と呼びます。続いて、反応により新たに得られた化合物を原料として用いて別の反応を行う。これを繰り返すことで、最終的に目的とする分子を合成する方法を確立します。

目的とする分子を合成するにあたり「どのような反応を用いるか」という問題は、体系化された有機化学の知識をもとに考えることができます。またこれまで報告されてきた反応をまとめたデータベースを活用することもできます。しかしながら、適用する反応が想定通り進行するかどうかは、保証されている訳ではありません。原料として用いる化合物が異なれば、反応の結果も異なります。特に近年の医薬品のように構造が複雑な分子の合成となると、想定通り反応が進行しないことが多々あります。そのような状況を克服するため、新しい反応や合成手法を開発する「有機合成の高度化」が必要なのです。

「有機合成で何をつくるか」は常に重要な問題です。医薬品に限ってみても、低分子化合物、天然物、ペプチド、核酸など、性質の異なる分子群が複数存在し、それぞれの特徴を活かした薬の開発が行われています。このような医薬品の分類を「モダリティ」と呼びます¹。また抗体に化合物を結合させた抗体薬物複合体(ADC)など、異なるモダリティを組み合わせた薬の開発も行われています。これらの分子の創出を、有機合成は担っています。我々はさまざまなモダリティの合成を専門とする研究者の集団であり、BINDSの研究を通して有機合成の高度化を進めています(図1)。

また我々の合成技術は、有機合成を必要とする研究者の支援に活用されています。「生物活性分子の現地合成(田中克典氏:東京科学大学・理化学研究所)」においては、支援依頼者が開発した人工金属酵素により、細胞近傍にてピロリジンアルカロイドの活性本体へと変換される分子の設計・合成を行い、がん細胞の増殖阻害を実現しました(図2)²。他にも、電子顕微鏡で得られた胃プロトンポンプの構造をもとに、生成AIを活用して設計した分子の有機合成を行い、プロトンポンプ阻害活性を持つ胃酸抑制剤候補化合物の創生に成功しました(阿部一啓氏:北海道大学、吉森篤史氏:理論創薬研究所)³。

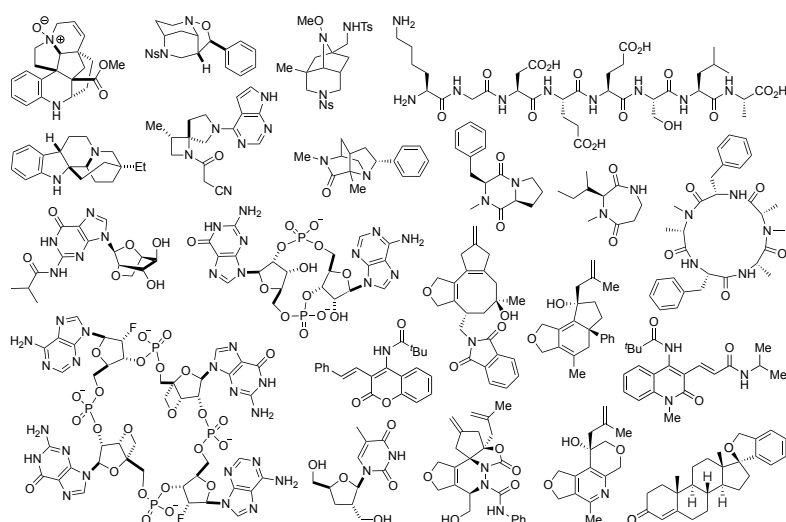


図1. 高度化：多様なモダリティの分子創製

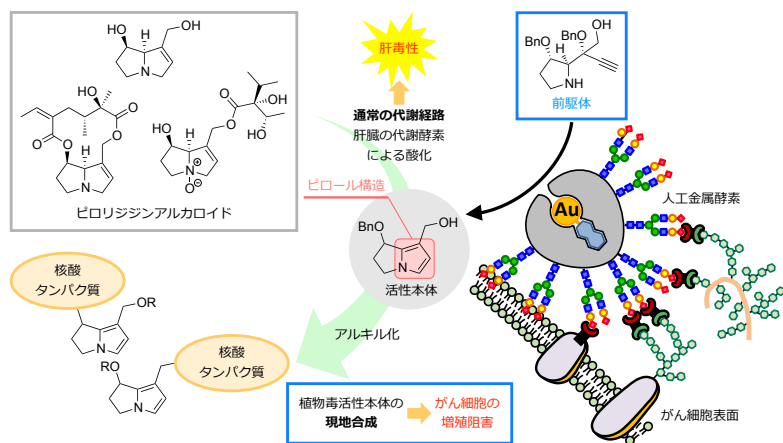


図2. 支援：植物毒活性本体の現地合成

¹ モダリティには、遺伝子治療や細胞治療など、分子を主体としない治療法も含まれる。

² 名古屋大学プレスリリース(2022年9月29日) 植物毒の「現地合成」で癌細胞の増殖阻害に成功

³ 名古屋大学プレスリリース(2023年9月29日) 人工知能で胃酸抑制剤の候補をデザイン

組織・時期特異的な複数遺伝子編集マウス 作製技術開発

浅原 弘嗣 東京科学大学大学院医歯学総合研究科システム発生・再生医学分野 教授

研究分担者

千葉 朋希 (東京科学大学システム発生・再生医学分野 講師)
松島 隆英 (東京科学大学システム発生・再生医学分野 助教)

内田 雄太郎 (東京科学大学システム発生・再生医学分野 助教)

疾患の発症メカニズムを理解し、創薬や治療法の開発へとつなげるためには、生体レベルでの遺伝子機能解析が不可欠です。その中でも、遺伝子改変マウスを用いた研究は、疾患モデルの作製や標的遺伝子の機能解明において極めて重要な役割を果たしています。近年、CRISPR/Cas9システムの登場により、遺伝子改変マウスの作製は飛躍的に効率化し、従来に比べて短期間で目的の変異を導入できるようになりました。しかし、特定の組織や発生時期に限定して遺伝子を改変する条件付き(コンディショナル)ノックアウトマウスの作製には、依然として複数世代の交配が必要であり、多くの時間と労力を要します。

当研究室では、この課題を克服するため、Cre依存的にCas9を発現するマウスと、組織・時期特異的にCreを発現するマウスを組み合わせ、体外受精とトランスポザーゼを用いたトランスジェニック技術を応用しています(図1)。受精卵の段階でガイドRNA発現カセットを導入することで、F0世代から組織・時期特異的なノックアウトマウスを樹立することが可能です。この方法により、従来よりも格段に短期間でコンディショナルノックアウトマウスを作製でき、研究の迅速化に大きく貢献しています。さらに、CRISPR/Cas9によるノックアウトマウスや、loxP配列を導入したfloxedアレルマウス、トランスポゾンを利用したトランスジェニックマウスの作製にも対応し、多様な研究ニーズに応じた遺伝子改変マウスの開発を行っています。遺伝子産物であるタンパク質の発現や局在、相互作用、安定性などを正確に理解することは、生命現象の分子基盤を解明する上で極めて重要です。これを可能にする有効な手法のひとつが、目的遺伝子にエピトープタグやルシフェラーゼタグをノックインしたマウスの作製です。当研究室では、CRISPR/Cas9システムを用いて、目的遺伝子のゲノム座位にFLAGやHAなどの短いエピトープタグ、あるいは高感度な発光を示すHiBiTタグなどを正確に導入したタグノックインマウスを作製しています(図2)。

これらのマウスを用いることで、in vivoでの標的タンパク質の発現動態や細胞内局在の解析が可能となるだけでなく、組織や初代培養細胞を利用したex vivo解析にも応用できます。たとえば、タグ抗体を用いた免疫沈降法や免疫染色によってタンパク質の結合パートナーや局在を同定したり、HiBiTシステムを利用して組織や細胞内でのタンパク質量や分解動態を高感度に定量したりすることができます。これにより、従来は解析が困難であった内在性タンパク質の制御機構を、生理的条件下で直接評価することが可能になります。

さらに、これらのタグノックインマウスは、疾患モデルマウスやコンディショナルノックアウトマウスと組み合わせることで、特定の組織や病態における分子挙動の解明にも応用でき、基礎研究から応用研究まで幅広い発展が期待されます。

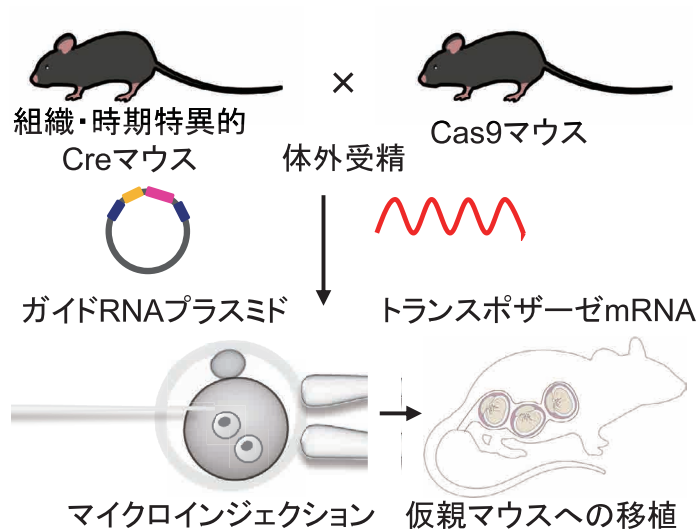


図1

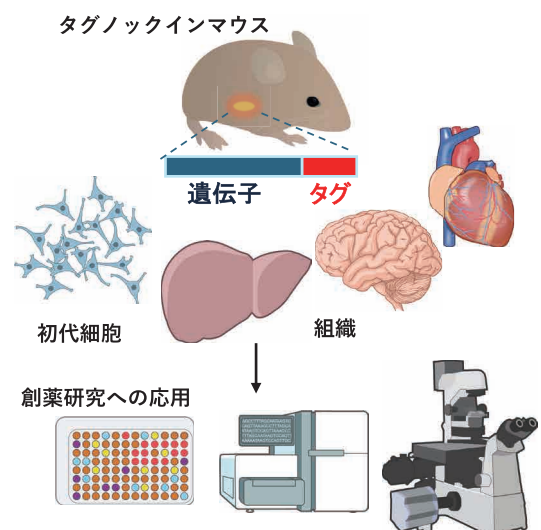


図2

染色体工学技術を用いたヒト化モデル動物・細胞による創薬支援

香月 康宏 鳥取大学染色体工学研究センター 教授

研究分担者 小林 カオル (明治薬科大学 教授)

本事業では独自の染色体工学技術(図1)で開発した薬物動態ヒト化モデル動物・細胞、完全ヒト抗体産生動物、疾患モデル動物を支援に活用することで、ヒトに対する安全性予測の向上、および医薬品開発のスピードアップと成功確率の向上を目指しています(図2)。

【薬物動態ヒト化モデル動物・細胞によるヒト動態予測、ヒト安全性予測支援】

一般的に新薬開発過程における薬物動態・安全性試験は実験動物を用いて進められていますが、実験動物とヒトでは薬物代謝酵素やその関連因子の特性に種差があり、実験動物で得られた結果からヒトでの薬物動態や安全性を予測できない場合が多くなっています。したがって、薬物動態関連遺伝子をヒトと実験動物で置き換えたヒト化動物は、ヒト特異的な薬物動態や安全性を予測する上で大きな役割を果たすと考えられています。

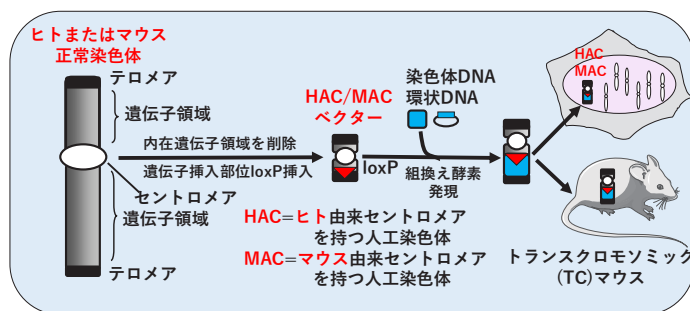
我々はMbサイズの巨大な遺伝子・複数の遺伝子が制限なく搭載可能なマウス人工染色体(MAC)ベクターの開発を試みてきました(図1)。これまでに人工染色体技術を用いて、薬物動態・薬物代謝に最も重要とされるCYP3A遺伝子クラスター、MDR1遺伝子、CYP2C遺伝子クラスター、UGT2遺伝子クラスター、PXR遺伝子等のヒト化マウスやヒト化ラットを作製し、薬物動態・薬物代謝がヒト肝臓・小腸と同等であることを実証してきました。さらに、肝臓や小腸のin vitro細胞モデルとして、薬物代謝酵素等の遺伝子を補足して高機能化したHepG2細胞やCaco2細胞の作製に成功してきました。上記の薬物動態ヒト化モデル動物・細胞を活用してヒト動態予測支援、ヒト安全性予測支援を行い、さらに高度化を行うことでヒトへの外挿性が高い評価系を構築しています。

【完全ヒト抗体産生動物によるヒト抗体取得支援】

癌／感染症／自己免疫疾患等幅広い疾患の治療における抗体医薬品の存在感はますます大きくなっています。歴史を振り返れば、抗体医薬の実用化における最大の障壁は、通常はマウス由来であるモノクローナル抗体のヒトに対する免疫原性でした。我々はこれまでに独自の人工染色体を活用して、無傷のヒトIg遺伝子座を安定的に保持し、ヒト抗体を産生するマウス/ラットを作製しました。独自の完全ヒト抗体産生動物を活用すれば、安全かつ高機能なヒト抗体を取得することが可能であり、ひいてはアカデミア発の次世代抗体医薬品の創出に繋がることが期待されます。

【疾患モデル動物によるメカニズム解明と薬効評価】

独自の人工染色体を活用して、ヒト21番染色体全長(46Mb)を導入したダウン症モデルマウス/ラットおよびデュシャンヌ型筋ジストロフィー(DMD)の原因遺伝子であるヒトジストロフィン遺伝子全長(2.4Mb)を導入したDMDモデルマウスの作製に成功しています。これらは疾患のメカニズム解明や治療薬探索のモデル動物としてユニークな評価系として活用が期待されます。



Plasmid (~20 kb)	Virus (~150 kb)	BAC/PAC (~300 kb)	YAC (~1 Mb)	HAC/MAC Chromosome
10 kb	100 kb	1 Mb	10 Mb	100 Mb

図1. HAC/MACの概略と遺伝子搭載サイズの比較

既存モデルによる支援と高度化による支援メニューのバージョンアップ

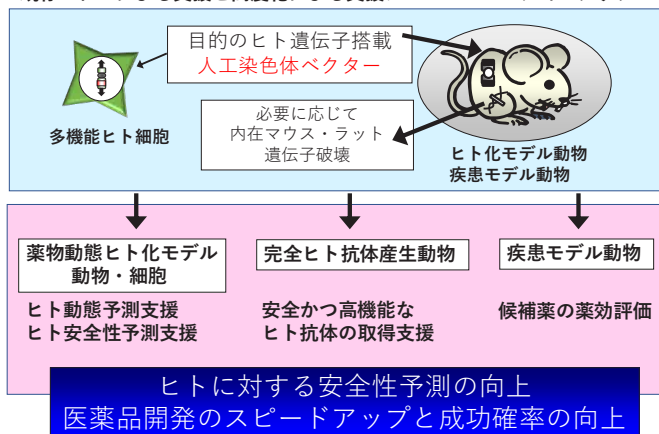


図2. 人工染色体によるヒト化モデル動物・細胞の作製と創薬支援

遺伝子改変疾患モデルマウスの「全方位型」作製支援

高橋 智 筑波大学生命科学動物資源センター 教授

研究分担者

水野 聖哉 (筑波大学生命科学動物資源センター 教授)
久野 朗広 (筑波大学生命科学動物資源センター 助教)

薬の開発のためには、薬がどのような仕組みで効くのかを明らかにするためや、ヒトの病気と同様の症状を示すモデル動物を用いて実際に治療効果があることを確認する必要があります。そのために、遺伝子进行操作した遺伝子改変マウスが使われています。遺伝子改変は、以前は胚性幹細胞(ES細胞)を用いて行われていましたが、2020年にノーベル化学賞を受賞したCRISPR/Cas9などのゲノム編集技術により、動物の受精卵を用いて迅速に改変することができるようになりました。筑波大学生命科学動物資源センターでは、AMED-BINDSの研究を通して、CRISPR/Cas9のゲノム編集技術を改良して薬の開発に必要な様々な遺伝子改変マウス作製の迅速化、効率化を行い、創薬研究を支援しています(図1)。ゲノム編集技術では、どの様に遺伝子を書き換えるかをデザインする必要がありますが、そのデザイン作成を効率化するため、自動でデザインを作成するツールのKOnezumi(Kuno A. Bioinformatics. 2019)およびKOnezumi-AID(Taki T. Int J Mol Sci. 2024)を開発しました。これらのツールを使うことにより、効率的にデザインを作成することができるようになりました。また、実際の作製では受精卵で効率良く遺伝子を書き換えることが重要ですが、その方法として、より効率の良いCas9の開発(Mizuno-Iijima S. Methods. 2020)、エレクトロポレーションによる作製(Tamari T. Biol Open. 2023)、遺伝子の高効率の導入法(Okamura E. Biol Reprod. 2025)を開発して、効率良く遺伝子改変マウスを作製しています。さらに、作製したマウスの遺伝子がデザインした通りに書き換えられているかを確認する必要がありますが、その確認作業は、これまでかなり労力の必要な作業でした。そこで、その作業をAIにより効率的に行うツールDAJINを開発しました(Kuno A. PLoS Biol. 2022)。これをさらに改良したDAJIN2を使うことにより、半自動で目的の遺伝子変異を有しているマウスを選別することができるようになりました。

これらの技術開発を基盤として、新たな作製方法も開発しました。これまでの遺伝子改変マウスの作製技術では、特定の臓器での遺伝子機能を調べるためには、遺伝子を改変した複数のマウスを交配して調べる必要があったため、時間と労力が必要でした。そこで私たちは、新しく開発したdirect-cKO法(Single-step cKO mouse production with PiggyBAC=ScKiP)を用いることにより、交配をしなくてもその遺伝子機能を確認できる方法を開発しました(図2、論文投稿中)。例えば、体全体でその遺伝子を働かなくしてしまうと死んでしまう遺伝子を精巣だけで働かなくしたところ、精子ができなくなることを交配することなしに確認することができました。

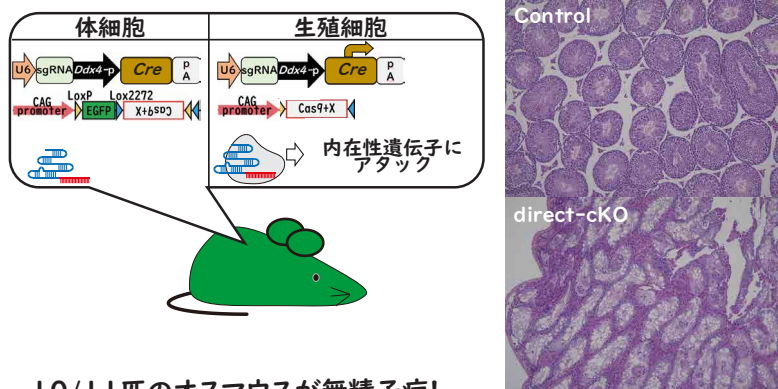
この様にAMED-BINDS研究により様々な技術開発を行い、薬を開発するために必要な遺伝子改変マウスを多くの研究者に供給しています。

筑波大学生命科学動物資源センター



図1. 筑波大学生命科学動物資源センターのAMED-BINDS研究による遺伝子改変マウス作製の効率化、迅速化

ScKiP 法 (Single-step cKO mouse production with PiggyBAC)



10/11匹のオスマウスが無精子症!

図2. Direct-cKO法による生殖細胞特異的遺伝子欠損マウスの作製

疾患モデルマウスの作製とゲノムエンジニアリング技術の開発

中山 学 かずさDNA研究所 先端研究開発部 特任研究員／ユニット長／千葉大学大学院薬学研究院 客員教授

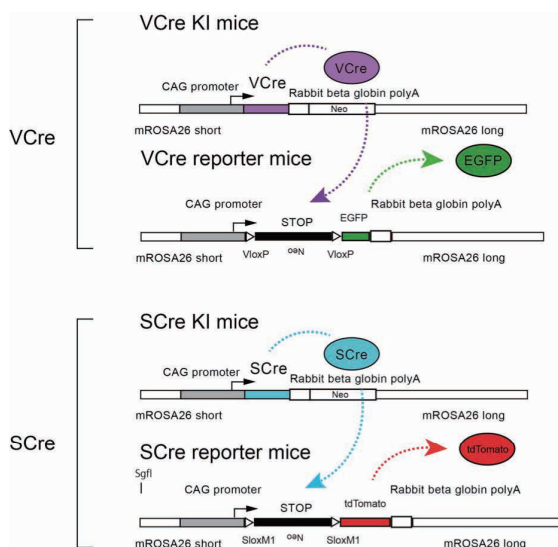
ヒト疾患ゲノム情報に基づいて作製された疾患モデルマウスは、変異と疾患の関連性を直接的に示す証拠となるだけでなく、発症機構の解明を介して創薬標的の発見を加速し、新規治療薬の開発スピードを著しく向上させる重要なツールとなります。公益財団法人かずさDNA研究所は、理研・生命医科学研究センター（IMS）との共同研究により、効率的に遺伝子改変マウスを作製するパイプラインを開発し、近年の6年間で合計388種類の遺伝子改変マウスを作製してきました。DNA組み換え技術の改善や新規技術の開発、より良いES細胞の樹立、キメラ作製技術の改善、CRISPR/Cas9技術の導入、全体の作業効率管理、生物資源・知財管理など様々な工夫を取り入れて、パイプラインの効率化と安定化を図ってきました。その結果、ミスセンス変異ノックインによるアトピー性皮膚炎疾患モデルマウスを始め、多くの疾患モデルマウスを発表してきました。本課題では、このパイプラインを創薬を目指す研究者コミュニティと共有し、それによりパイプラインをよりアクセシブルかつ高度化し、疾患モデルマウスなどの生物資源の安定提供を目指しています。

(1) 支援

第2期BINDS全体の支援では、コンディショナルノックアウトマウスが9件、ノックインマウスが30件、コンディショナルノックインマウスが4件、CRISPR/Cas9による変異導入マウスが5件の合計48件の作製依頼を受けました。順次ターゲティングベクターの作製、ES細胞への形質転換、相同組み換え陽性クローンのスクリーニング、キメラマウス化を進めることができました。48件の支援中、既に31件を完了し、支援依頼者へ遺伝子改変マウスを移送しました。

(2) 高度化

技術の高度化に関しては、RMCE法を用いたES細胞への（～200kbpを含む）BAC導入法の改良に加えて、疾患モデルマウスのパイプラインの改良と迅速化、新規部位特異的組み換え酵素システム（VCre/VloxPとSCre/SloxP）に関する技術開発、及び発現量を高める工夫を加えたノックインマウスに関する新規技術開発を行いました。また、興味ある遺伝子の幾つかでは、CRISPR/Cas9で変異を導入したところ、胎生致死と思われる表現型が現れたために遺伝子組み換えマウスを得ることができませんでした。そこでFLEX switch法での条件的変異蛋白質発現マウスの作製を進めました。このマウスでは、loxPサイトと変異型サイトであるlox2272サイトが決まった向きと順番で配置されています。通常は正常な蛋白質が発現しますが、Cre蛋白質依存的に最初は逆向きに配置されていた変異エクソンが反転して、結果として変異蛋白質が発現します。このように私達はCRISPR/Cas9法では作製が難しい遺伝子でも、複雑で緻密な遺伝子改変マウスの作製を行うことで、多くの研究者に遺伝子改変マウスを提供しています。



新規部位特異的組み換えシステム
(VCre/VloxPとSCre/SloxP)



ゲノム、エピゲノム編集疾患モデル動物の 作出支援

畑田 出穂 群馬大学生体調節研究所 教授

研究分担者

堀居 拓郎（群馬大学生体調節研究所 准教授）
森田 純代（群馬大学生体調節研究所 助教）

金子 武人（大阪公立大学大学院獣医学研究科 教授）

本グループでは合計130種以上の疾患モデル動物の支援を行っています。

群馬大学では、病気の原因解明や新たな治療法の開発に貢献するため、条件付きノックアウト(conditional KO)マウスやエピゲノム編集マウスを作製し、全国の大学や研究機関に提供しています。条件付きKOマウスは、特定の臓器だけで遺伝子の働きを止めることができるモデルであり、疾患の原因となる遺伝子を臓器ごとに調べるために欠かせない重要なツールです。このマウスを作製するには、標的遺伝子のエクソンの両側に「loxP」という配列を同時に挿入する必要があります。しかし、同時挿入を試みるとエクソンが欠失してしまい、成功率が低くなるという問題がありました。そこで群馬大学では、受精卵と2細胞期胚の2段階に分けて配列を挿入する独自の方法を開発し、欠失を防ぐことで、従来の10倍以上の効率で作製できるようになりました(図1)。

また、群馬大学では遺伝子の働きをオン・オフで調整する「エピゲノム」に着目し、エピゲノムの異常によって発症する病気の研究にも取り組んでいます。遺伝子のスイッチを操作する「エピゲノム編集技術」を独自に開発し、この技術を用いて病気を再現する「エピゲノム編集マウス」の作製にも成功しています。これらのマウスは、疾患のメカニズム解明や治療法の検証に役立つモデルとして、全国の研究機関に提供されています。

さらに、複数の遺伝子を一度に改変できる「In vivoゲノム編集技術」を活用し、短期間で子宮体がんモデルマウスを作製することにも成功しました。従来は、複数の遺伝子改変マウスを交配して作るため、完成までに数年を要していましたが、この技術により数ヶ月で作製可能となりました(図2)。加えて、がんの発症を抑える可能性のある「創薬標的遺伝子」を生体内で効率よく検証する仕組みも構築しており、子宮体がんだけでなく膵臓がんなどへの応用も期待されています。

一方、大阪公立大学では、ゲノム編集ラットを作製し、全国の大学や研究機関に提供しています。ラットは、マウスでは研究が難しい分野において非常に有用な実験動物です。マウスに比べて体が大きく、手術などの操作がしやすいことに加え、知能が高く脳の構造もよく理解されているため、心血管疾患の解析や行動・神経機能の研究などに広く活用されています。しかし、ゲノム編集ラットの支援を行っている機関は非常に限られています。そこで、世界に先駆けてエレクトロポレーション法によるラット作製に成功した金子研究者が中心となり、支援体制を整えています。ラットでは、マウスと異なり胚移植に使う偽妊娠雌を市販で購入できないため、移植する胚の選別や偽妊娠雌の自前での準備が必要です。胚に導入した核酸を可視化し、確実に導入された胚だけを選んで移植する仕組みを整えることで、効率的なラット作製を実現しています。

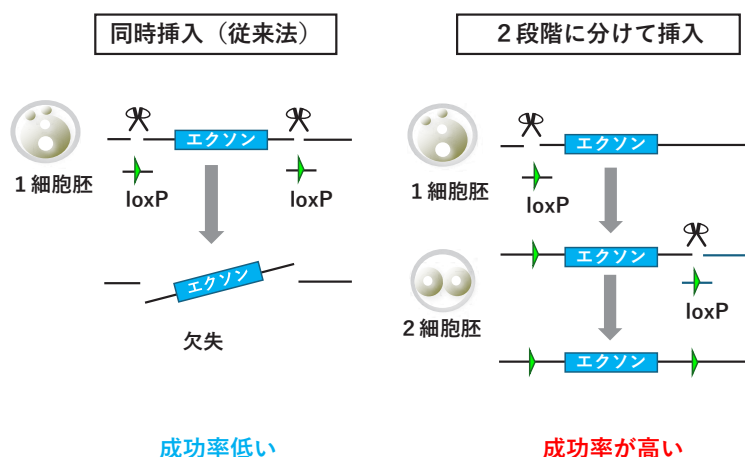


図1. 2段階に分けて条件付きノックアウトマウスの作製を効率化

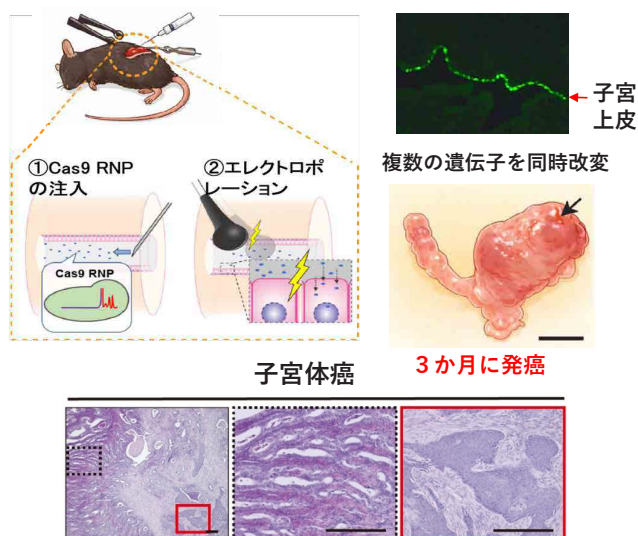


図2. In vivo ゲノム編集による子宮体癌モデルマウス

エネルギー代謝可視化を利用した病態モデル 作出から薬効試験の臨床予測向上と支援

山本 正道 国立循環器病研究センター 特任部長

研究分担者

藤原 祥高 (国立循環器病研究センター)
朔 啓太 (国立循環器病研究センター)

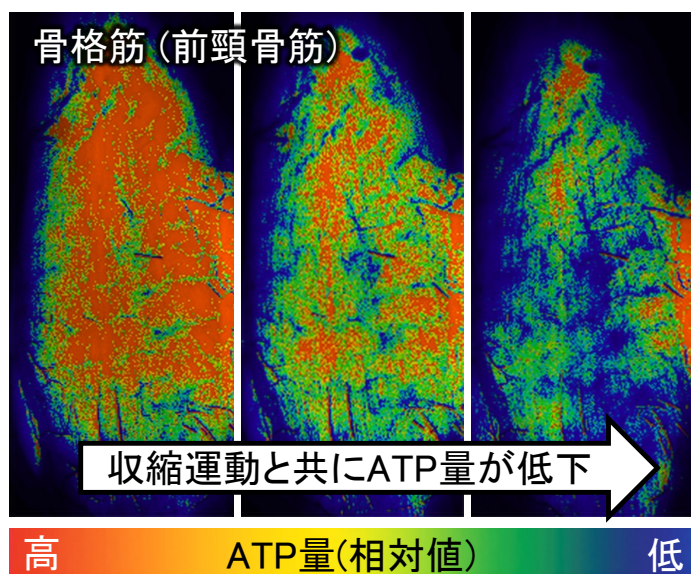
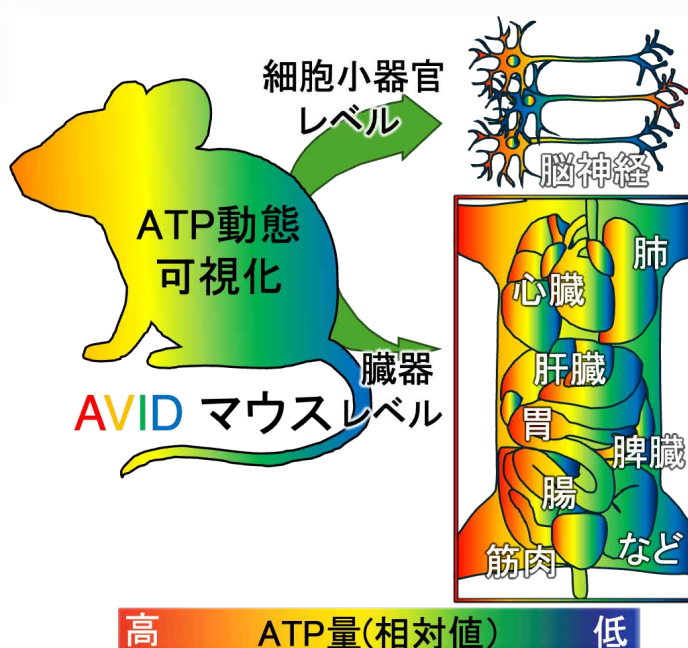
今井 宏彦 (岐阜大学)

私たちは、病気の状態を模倣したモデル動物を用いて、薬の効果を生体内で高精度に評価する新しい方法を開発しています。キーワードは「ATP(アデノシン三リン酸)」という細胞のエネルギー分子です。ATPはすべての生物の生命活動を支える基本分子で、臓器や細胞が健康かどうか、あるいは薬が効いているかどうかを見極める「ベンチマーク」としても注目されています。

私たちは、ATPの量を生きた動物の体の中でリアルタイムに“光”で見えるようにする、世界初の技術「AVIDマウス(ATP Visualization *In vivo* Directly)」を開発しました。このマウスでは、すべての臓器・細胞のATP濃度が時間の経過とともに可視化でき、心臓、脳、肝臓、腎臓、筋肉などさまざまな組織でのエネルギー変化を直接見ることができます。この技術のベースになっているのは、大阪大学(現・山口大学)の今村博臣博士が開発したATPセンサー「ATeam」(PNAS, 2009)を改良した「GO-ATeam」で、私たちはこのセンサーを全身に安定して発現させたマウスやラットの作製に世界で初めて成功しました(特許第6593595号, 図上)。

本研究では、BINDS支援によりこの技術を使って、病気モデル動物(筋ジストロフィーマウスやアルツハイマー病マウスなど)での薬効評価を支援してきました。例えば、京都大学CiRAのグループと筋ジストロフィーに対する細胞移植治療の効果を、筋肉のATP濃度変化と連動して解析することで、運動機能の改善とエネルギー改善の両方が得られることを明らかにしました(Stem Cell Research & Therapy 2024年, 図下)。また、AVIDマウスの技術を包括的に紹介した論文がCell Reports誌に掲載され、国内外の研究者による活用が進んでいます(Cell Reports 2025年, [https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(25\)01017-4](https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(25)01017-4))。

さらに現在は、マウス・ラットに加え、よりヒトに近い大型動物での応用や、ヒトへの外挿も可能にする「超偏極¹³C-MRI」と組み合わせた代謝フラックス解析技術の開発にも取り組んでいます。BINDSの支援によって、こうした基盤技術を多施設で活用可能な研究支援インフラとして整備することができました。



In vivo薬物動態・安全性評価支援と生体模倣評価系の高度化

中川 晋作 大阪大学大学院 薬学研究科附属創薬センター 特任教授

研究分担者

水口 裕之 (大阪大学大学院薬学研究科 教授)
上田 裕子 (大阪大学大学院薬学研究科 特任准教授)
柿沼 千早 (大阪大学大学院薬学研究科 招へい教授)

川井 学 (和歌山県立医科大学 教授)
谷口 高平 (大阪医科薬科大学 講師)

本プロジェクトでは、薬物動態試験と安全性試験について支援しています。薬物は、投与された後、体内に吸収され、血液を介して各臓器に分布します。また吸収された薬物は、主に肝臓で代謝され、腎臓から尿中排泄されます。これら一連の流れを薬物動態と言い、これを解析することで薬効並びに副作用発現の予測に繋がることから、効果的な薬物治療を行う上で重要な試験です。また安全性試験は、薬物が臓器や組織、細胞に与える影響を血液検査や病理組織学的検査等で評価する試験であり、薬物動態試験と合わせて医薬品開発をする上で欠かせない試験です。我々は、これらの試験を実施することで、依頼者による医薬品開発を加速させるべく支援している次第です。これまでの成果としては、56件の支援依頼について様々な支援結果を提供しており、中でも熱中症に対する新薬開発に関する研究は、Nat Communに掲載される等、多くの研究成果が一流雑誌に掲載されています。

一方、高度化研究については、ヒトiPS細胞から分化誘導した腸管上皮細胞をオルガノイド培養することでほぼ無限の細胞増幅を可能とさせ、さらにそれらを単層培養したin vitro腸管評価系の開発を進めています(図1)。経口投与医薬品は最初に腸管において吸収・代謝・排泄を受けますが、この一連の反応は医薬品の体内動態に大きな影響を及ぼすことが知られています。そのため、創薬研究の前臨床段階において、医薬品候補化合物の吸収・代謝・排泄を試験管内で評価し、体内でのふるまいを予測した上で、投与量等を策定することが不可欠です。これまで、そうした予測にはがん細胞株や実験動物等が用いられてきましたが、機能不足や種差が原因で正確な予測が困難であるとされてきました。本ヒトiPS細胞由来腸管オルガノイド単層膜は、高い腸管機能や生体類似性を示し、腸管におけるin vitro薬物吸収・代謝・排泄系としての利用が期待されます。

もう一つの高度化研究は、図2に示す「癌術後組織を用いた生体模倣培養細胞モデルの構築」です。癌はわが国の死亡者数のトップを占める疾患です。よって、この癌の発症、悪性化機序の解明研究と、その研究成果に基づく革新的な癌治療薬の開発が切望されています。これまで癌の研究では、培養皿で簡単に培養でき、かつ増殖性や継代性の利点から主に癌細胞株が使用されてきました。研究では通常癌細胞株を培養皿に接着(2次元)させて増殖させ、解析します。しかし、生体の癌組織は、性質の異なる癌細胞や癌細胞以外の細胞がコミュニケーションを取り2次元ではなく、3次元の固形を形成しています。そのため、性質が類似し2次元で培養した癌細胞を用いた創薬研究では限界があります。その課題を克服するため、多種の術後癌組織を用いて3次元培養する創薬研究基盤を構築しました。オルガノイドと呼ばれる細胞集合体は、生体の癌組織に類似する構造や機能を有します。その培養系は、癌の本態の解明やその研究成果に基づく創薬研究へ応用されています。

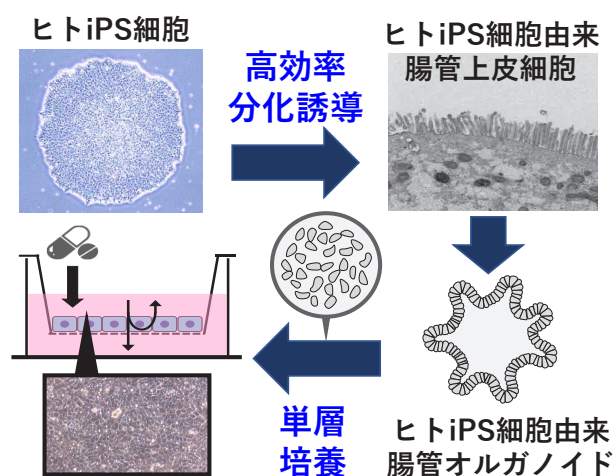


図1. ヒトiPS細胞由来腸管オルガノイド単層膜を用いた in vitro腸管試験系

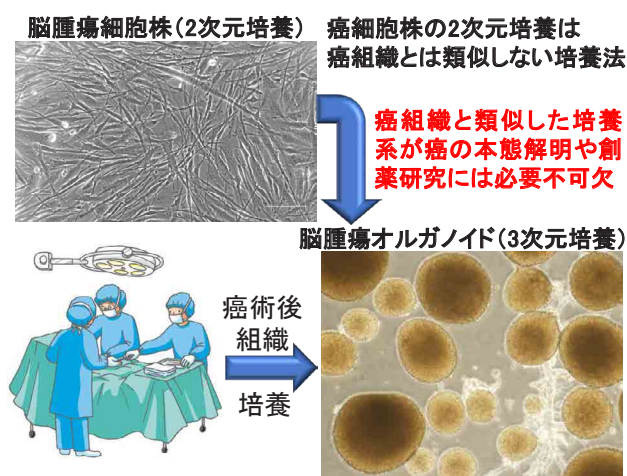


図2. 癌術後組織を用いた生体模倣培養細胞モデルの構築

企業ノウハウとアカデミア支援経験に基づく創薬リード創製支援

小島 宏建 東京大学大学院薬学系研究科附属創薬機構 特任教授

研究分担者 安田 公助 (東京大学大学院薬学系研究科附属創薬機構 特任准教授)

ライフサイエンス研究者が発見した生体機能に関わるタンパク質などの分子や着想した新規アイデアに基づき、低コストな飲み薬につながる可能性を秘めた低分子や中分子(分子量が概ね500超)を探索する研究を製薬企業のノウハウを駆使して支援しています。具体的には、30万を超える化合物サンプルからそのような候補化合物を発見するスクリーニング技術や見つけた候補化合物を薬効、体内動態や物性などがより優れた化合物に最適化する化学合成技術を提供しています。スクリーニングのための試験系の構築から最適化された候補化合物の創出まで数年間にわたり、2022年度からの今期事業では400件超の研究者支援を進めてきています。その過程では、BINDS事業に参画している様々な技術を有する研究者と共に効率的な支援に取り組んでいます。

スクリーニングで得られた活性化合物をもとに企業との共同研究に進んだ案件、特許出願した案件、人類共有の知見として学会や論文発表を行った多数の案件が成果として得られています。公表した案件は弊機構のウェブサイト(https://www.ddi.f.u-tokyo.ac.jp/screening_results/)に掲載しています。弊機構の化合物サンプル群から医薬候補物質を発見することに加え、生体膜を構成するリン脂質の生合成阻害剤を見出して基礎生化学の新知見につなげた案件(山形大学 田村先生 iScience 2024)や花の日持ちを延ばす薬剤発見(図1農研機構 渋谷先生 Nat. Plants 2024)のような農芸分野まで幅広い成果が創出されています。

以下は、疾患モデル動物を用いた薬効検証試験で創薬についてのアイデアの妥当性を示すことができた例です。これらの課題については、現在、企業・公的機関への導出や医師主導治験に向けた支援を進めています。

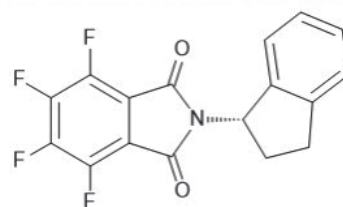


図1. 花卉寿命延長薬Everlastin1と朝顔の花弁

1) 乳がん治療薬(医薬基盤研究所 片桐先生：東京大学 津本先生、楠原先生、大阪大学 中川先生、辻川先生とのユニット間連携案件)

東京大学化合物ライブラリーのスクリーニングで見出され、ヌードマウスに移植したヒト乳がん細胞株のエストロゲン刺激による増殖を静脈内投与により抑制したリード化合物の構造最適化を行いました。その結果、腫瘍形成阻害活性が20倍以上向上し、1日1回の連続経口投与で前記のマウスモデルで乳がんの増殖を強力に抑える注目化合物を得ることができました。

2) カルバペネマーゼ阻害薬(名古屋大学 荒川先生：創薬ブースター事業との事業間連携及び大阪大学 中川先生とのユニット間連携案件)

多剤耐性菌の中でも影響の大きいβ-ラクタム抗菌薬を分解するメタロ型及びセリン型カルバペネマーゼの産生菌による感染症の治療薬の開発を目的として、名古屋大学で見出されたリード化合物の構造最適化を実施しました。その結果、世界最強レベルのメタロ型酵素阻害活性と臨床分離株を含む菌の増殖阻害活性(メロペネムとの併用)を持ち、マウスにおいて緑膿菌臨床分離株の感染阻害効果を示す注目化合物Aを得ました(図2)。さらに、セリン型酵素にも有効なデュアル阻害剤の取得に向けて新たな構造展開を実施中です。

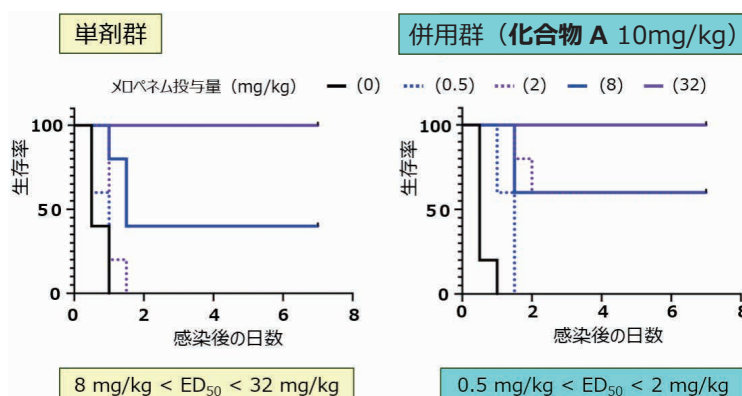


図2. VIM-2産生緑膿菌臨床分離株マウス感染モデル (*P. aeruginosa* AR0248の接種後1, 3, 10, 以後12時間間隔で4回メロペネム単剤または化合物A 10mg/kgと併用投与し7日間観察した。名古屋大学で感染実験を実施しデータを取得)

3) 神経変性疾患治療薬(滋賀医科大学 石垣先生：東京大学 楠原先生とのユニット間連携案件)

前頭側頭葉変性症、進行性核上性麻痺などのタウオパチーは、タウたんぱく質が異常に蓄積し、神経細胞が壊れることが原因で起こります。この発症メカニズムに着目し、mRNAの合成(スプライシング)段階で異常なタウの生成を抑制するアンチセンスオリゴヌクレオチド(ASO)、NK-18が開発されました。このASOをマウスモデルの脳髄腔内に1回投与しただけで、2年もの間異常なタウの生成が抑えられ、異常行動や摂食障害の改善も認められました。脳内のASO濃度を測定したところ、投与2年後でもASOが脳に残っており、薬効の持続は脳からの消失半減期の長さ(36週)にあることが示されました。現在はサルでの検討を進めています。

創薬サイエンス研究支援基盤の統合による 創薬イノベーションの加速

辻川 和丈 大阪大学大学院薬学研究科 特任教授

研究分担者 春田 純一（大阪大学大学院薬学研究科 特任教授）

細菌ヒスチジinkinナーゼ（HK）阻害薬の創製

大阪大学産業科学研究所 内海龍太郎らのグループ

抗菌薬は病原菌による感染症の治療になくてはならない薬剤ですが、抗菌薬が効きにくくなる薬剤耐性菌の出現により、感染症の予防や治療が困難になるケースが増加しています。なかでも、多くの種類の抗菌薬が効かなくなる多剤耐性細菌は感染症の重症化を高めることから世界的な脅威となっています。細菌は様々な環境ストレスに適応するため、二成分情報伝達系（TCS）という機能を有しています。TCSはセンサーヒスチジinkinナーゼ（HK）とレスポンスレギュレーター（RR）から構成され、病原性、増殖、薬剤耐性等に深く関与しています（図1）。また、TCSはヒト細胞には存在しないことから、副作用の懸念が少ない抗菌薬の新しい標的として注目を集めています。

この研究では、TCSを標的としたHK阻害薬の開発を目指しています。大阪大学薬学研究科化合物ライブラリー・スクリーニングセンターにおいて、HKの活性測定系を構築し、保有する化合物ライブラリーを用いたスクリーニングを行い、HKを阻害する化合物を得ることに成功しました。得られた化合物は、バンコマイシン耐性菌に対して同薬剤による耐性の誘導を阻害すること、耐性菌のバンコマイシンへの感受性を高めること、黄色ブドウ球菌の毒素産生を抑制することが確認され、多剤耐性細菌に有効性を示すことが明らかとなりました。現在得られた化合物を基にした誘導体合成展開が行われており、多剤耐性細菌に対する新規感染症治療薬の創製が期待されます。

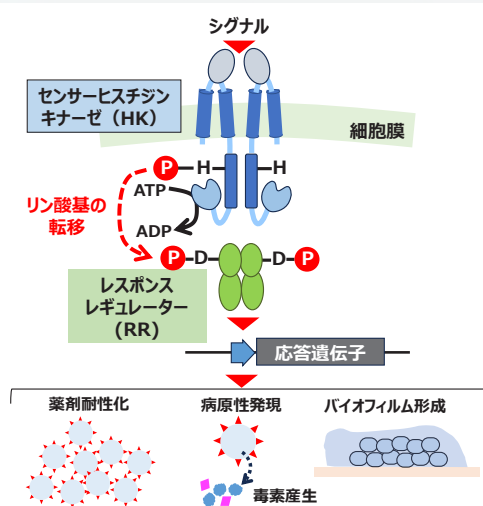


図1. 二成分情報伝達系の概略

cMLCK活性化による心不全治療薬の開発

兵庫医科大学 塚本 蔵らのグループ

心不全は、心臓のポンプ機能が低下し、全身に十分な血液を送り出せなくなる病態です。心不全の原因は、心臓のさまざまな病気（心筋梗塞、弁膜症、心筋症など）や高血圧などが挙げられますが、高齢になるほど発症しやすいため、高齢化が進む日本では心不全患者はその死亡率とともに増加しています。

この研究では、心筋細胞特異的リン酸化酵素である心筋ミオシン軽鎖キナーゼ（cardiac-specific myosin regulatory light chain kinase: cMLCK）を標的とした治療薬の創出を目指しています。cMLCKは心筋型ミオシン調節軽鎖（MLC2v）をリン酸化することで心筋収縮性を制御しており、このcMLCKの活性低下は拡張型心筋症の発症に関与しています。したがって、cMLCKを活性化できれば、心収縮力を増強する治療薬に繋がると期待できます。大阪大学薬学研究科構造展開ユニットにおいてヒット化合物からの合成展開を進め、cMLCKを活性化して心筋細胞のATPを増強させることにより心収縮力を増強する化合物を探索し、有望化合物を取得しました。これらの化合物は拡張型心筋症患者由来のiPS心筋細胞で心収縮力を増強させ、cMLCK活性化による収縮性の回復が示されました（図2）。これらの成果は特許出願するとともに、論文発表しており、海外の心臓専門の企業と心不全患者由来のiPS細胞オルガナを用いた共同研究が進行しています。cMLCK活性化薬は、従来の強心薬と異なり細胞内カルシウム濃度の上昇を介さないため、虚血、不整脈などの副作用を回避できる革新的な心不全治療薬として期待が寄せられています。

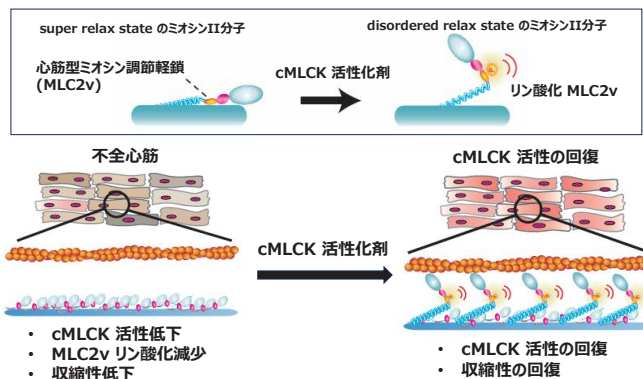


図2. 概念図

1細胞／微小組織マルチオミックスの オールインワン解析による生命科学研究の支援

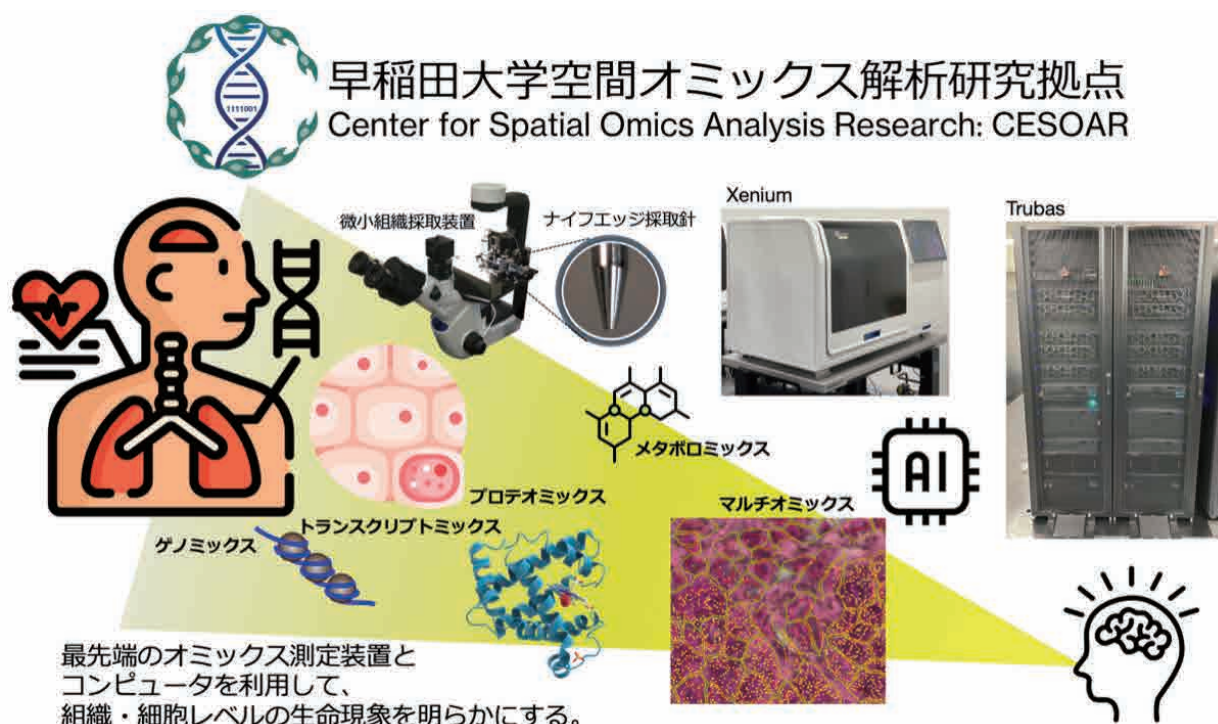
由良 敬 早稲田大学理工学術院 教授

研究分担者・ 参加者	竹山 春子 (早稲田大学 教授)	村松 知成 (東京大学 准教授)	井内 仁志 (早稲田大学 研究員)
	浜田 道昭 (早稲田大学 教授)	細川 正人 (早稲田大学 准教授)	和泉 自泰 (九州大学 准教授)
	馬場 健史 (九州大学 教授)	松永 浩子 (早稲田大学 准教授)	高橋 政友 (九州大学 助教)

生命のしくみを詳しく知るためには、DNA・RNA・タンパク質・脂質・糖・代謝物などの分子がどこでどのように使われているかを知ることが必要です。薬がどのようなしくみで効果を発揮するかは、その輸送や他分子との相互作用を明らかにすることでわかるはずですが、そこで我々の研究ユニットでは、早稲田大学と九州大学が中心になって、ひとつの細胞または非常に小さな組織切片から、DNA・RNA・タンパク質・代謝物の総体を抽出し、それらの全分子を同定する技術を開発してきました。その結果、生体の組織中のどの細胞に、どのタンパク質が存在するかがわかるようになってきました。ヒトゲノムにはおよそ2万個の遺伝子があると推定されていますが、それらのすべてがいつでもどこでも発現しているわけではありません。様々な組み合わせで発現することで、細胞の多様性を生み出していると考えられます。その組み合わせは膨大になりますので、測定されたデータのコンピュータ解析も必要です。早稲田大学と東京大学では、測定データをAIなども駆使して解析・解釈するバイオインフォマティクス研究を実施しています。データの測定とデータの解析が連携することで、生命の未知を切り拓いています。

早稲田大学内に設置された空間オミックス解析研究拠点CESOARでは、組織の切片試料から各細胞での遺伝子発現の様子を明らかにすることができます(Xeniumや微小組織採取装置による測定)。例えば、アルツハイマー病を罹患しているマウスの脳内において、各細胞がどのような遺伝子を発現しているのかを測定し、組織のどの部位でどのようなタンパク質がはたらいているかを見いだすことができます(空間トランスクリプトーム解析)。また、子宮頸がんにおいて、がん化した細胞がどのように変化していくのかを、発現している遺伝子をマーカーとして細胞を分類することで明らかにすることができます。九州大学では、最先端のタンパク質総体の測定技術(プロテオーム解析)と代謝物総体の測定技術(メタボローム解析)を駆使し、CESOARでの解析と連携することで、わずかな試料から多角的な測定ができるようにしています。その結果、脂質に結合するタンパク質総体の解析を実施したり、神経細胞を制御する新しいタンパク質を見いだしたりすることに成功しています。

これらの測定技術から新しい知見を得るためには、コンピュータによる情報解析が不可欠です。従来の解析方法にくわえて、AIを利用した情報解析にも取り組んでいます。RNAやタンパク質の三次元構造やその機能を推定する方法を開発し、発現が明らかになったタンパク質からその機能を推定しています。また、生命科学に関する膨大な文献から情報を自動抽出し、測定結果の解釈に活用する試みも進めています。



BINDS司令塔・調整機能の活動サポートを通じた事業横断的な支援体制の構築と事業マネジメントスキームの確立を目指す取組み

西山 真 東京大学大学院農学生命科学研究科附属アグロバイオテクノロジー研究センター 細胞機能工学研究部門 教授

研究の世界でも「オンリーワン」の成果を目指して、常にチャンピオンの座が競われています。これからも日本が生命科学・医薬研究で存在感を示していくには、絶え間ない技術革新や最新機器への置き換えが必要ですが、個別の大学や研究所が単独でこれ続けることは簡単ではありません。これまでの成果、技術、機器、人材といった資源をつないで、日本中の研究に最大限に役立つ体制を作り、維持していくことがBINDSの使命です。現在、この体制の下に、全国の研究者から広く要請を受け、すでに4,000件近い支援を行っています。

BINDSサポート班では、支援申請への導入、中間状況と完了の確認、成果の報告までを一貫して取り扱う「サポート窓口」の開発と運用に加えて、支援体制を広く全国に知らせる「広報」の2つの方向から、この「つなぐ」役割をがっちりと担っています。サポート班のこれらの活動は、支援申請の獲得にも寄与し、サポート機関のモデルとして高く評価されています。多数の支援・被支援研究者と直接コンタクトをとる立場ならではの、研究者の生の声に触れる機会も多く、研究現場の実感を吸い上げ、これをPS、POや司令塔へフィードバックすることでBINDSのより良い体制づくりにも貢献しています。

BINDSホームページから見えるBINDSサポート班の「つなぐ」ちから



サポート窓口をつなぐ

1. サポート窓口システム開発・運用・保守で2,000名以上の研究者、3,800件以上の支援の円滑進捗を補佐
2. 支援研究者、被支援者からの直接問い合わせへ即時応答、一時対応サービスで支援事業の安定に寄与
3. 申請、審査、中間状況、完了、成果報告・成果公開までを俯瞰、見守りと緊急アラートで連携推進オフィス（PSPOの司令塔・調整機能）を補佐
4. 放射光施設ビームタイム窓口業務で、構造解析ユニットと、またBINDSシステム開発では連携・融合ユニット等、他ユニットとの連携を推進

広報をつなぐ

1. ホームページの企画
2. 各種事業パンフレットの企画、制作、配布と年度毎の更新
3. 研究者、初学者、一般向け等、各層に向け多彩なイベントを企画、開催。3年半で17件のセミナー、講座、シンポジウム等のイベントで5000名以上の視聴者・来場者を獲得。全国の学会大会・年会では16件の展示会ブースの企画、運営や学会内シンポジウムの主催・共催を行ってBINDSの支援を宣伝。イベント・ブースの宣伝資料（ポスター等）もオフィス内で作成して資源の効率利用を実現
4. 支援の対象となる全国の研究者に向け、毎年2万通、これまでに延べ8万通の事業紹介DMを発送、また、5000件以上のメルマガで生命科学・医薬研究分野の最新情報を発信して、研究者コミュニティの充実に寄与

分析をつなぐ

サポート窓口やイベント時アンケート等で受けた研究者の意見、希望を集積、分析して連携推進オフィスへフィードバック。事業推進の方向性検討時などに貢献

その他をつなぐ

Face to Face の情報交換の機会・場所を設定・運営して、事業内外の研究者間交流の促進に寄与



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

Japan Agency for Medical Research and Development

創薬事業部 医薬品研究開発課

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-7-1 読売新聞ビル

TEL : 03-6870-2219 FAX : 03-6870-2244

E-mail : 20-ddlsg-16@amed.go.jp