



BINDS 成果集

BINDSは、日本の優れたライフサイエンス研究の成果を、医薬品等の実用化に繋げることを目的とした国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の事業です。

タンパク質や遺伝子の解析、病気のモデル動物の作製といった病気の原因を探る研究、化合物の作用評価(試験)・選択、改良といった医薬品候補を探す研究、薬効と安全性の確認など、創薬に繋がるライフサイエンス分野のハイレベルな研究者が、自分の研究を進めると共に、他の研究者にそれぞれの知識や技術を提供し、多くの成果を創り出しています。

●全国に広がるBINDSの支援機関



日本の優れた先端技術が詰まったBINDSの成果をご紹介します。

目次

医薬品の研究開発の流れ…………… P2

医薬品の研究開発に必要な
ライフサイエンス研究…………… P4

医薬品の研究開発に必要な設備・技術類…………… P6

構造解析ユニット(構造解析領域)…………… P8

構造解析ユニット(タンパク質生産領域)…………… P10

ケミカルシーズ・リード探索ユニット
(ライブラリー・スクリーニング領域)…………… P12

ケミカルシーズ・リード探索ユニット
(構造展開領域)…………… P14

バイオロジカルシーズ探索ユニット…………… P16

インシリコユニット…………… P18

プラットフォーム機能最適化ユニット…………… P20

COVID-19への迅速な対応…………… P22

NEXT STEP…………… P23

医薬品の研究開発の流れ

試行錯誤により薬を発見してきた歴史から、病気の原因に基づいて薬を作り出す研究へ

医薬品の実用化と、たとえば「タンパク質の3次元的な構造を調べる新しい技術の確立」といった、一見関係がなさそうに見える基礎的なライフサイエンス研究は、どう繋がっているのでしょうか。

薬の開発の歴史的な流れ

人類最初の薬は植物を主体とする伝統薬です。伝統薬は病気を癒し、苦痛を取り除く神秘の力を持つものとして、太古から受け継がれてきた人類の財産です。その最初の記述は紀元前3千年に遡りますが、実際にはそれ以前から存在していました。その一方で、なぜそれらの薬に病気を治す力があるのかについて、科学的に説明が可能となったのは、この20～30年のことです。

19世紀以降の近代科学の発達にともない、伝統薬から有効成分を単一の化学物質（化合物）として分離できるようになり、後にはそれらの化学構造を正確に決めることも可能となりました。20世紀の中頃から、分子生物学などのいわゆるライフサイエンスが急速に発展し、病気の原因も“身体のどこかの不具合”というだけでなく、生体に関わる分子（生体分子）の構造や、量的な異常といった分子のレベルで説明できるようになりました。薬についても、有効成分としての化合物が、病気の発症や進行に関わる生体分子と物理的に結合し、その機能を適切に調節することで効果を発揮することが理解されるようになりました。

ライフサイエンス研究の成果を医薬品等の実用化につなげる

病気の原因が詳しくわからなかった時代には、化合物を動物に投与するなどして、望む効果が得られるかどうか、試してみる以外に良い方法はありませんでした。一方、現代の医薬品の開発では、病気の原因を根源まで遡り「この病気はある生体分子の量や構造の異常から起きる。だから、それらの異常を正常化できる化合物を見つけて薬にすれば、病気は治せる。」といった仮説を組み立て、それに沿って研究を進めていきます。

例えば、スマートフォン（スマホ）の動作が突然おかしくなったときに、前者がスマホを使い始めたばかりの人が片っ端から設定をいじってみようなもの、後者はスマホを使い慣れた人が原因を調べて不具合を修正しようなもの、と考えれば、圧倒的に後者の効率が高いことがイメージできると思います。

このような大きな進歩が可能となったのは、病気の原因が分子のレベルでわかるようになったことによります。元をたどれば、ライフサイエンス研究によって生命の仕組みについての膨大な知識が蓄積されたおかげです。基礎的なライフサイエンス研究の成果は、このような形で医薬品の実用化を支える基盤となっているのです。

はじめに

薬は、病気を治すために（人の）身体に投与する化学物質（化合物）です。

食品も人体に入って、様々な影響を起こしていますが、その作用は非常に緩やかです。

薬は少量の物質を一時期に体内に入れ、劇的に病気を治す、特別な化学物質です。

より効果が強く副作用の少ない医薬品が日々開発されていますが、それには、どんな研究（創薬）が行われているのでしょうか。

創薬研究の流れ

創薬研究はライフサイエンス研究の成果を基にして、薬の開発に関わる諸領域の知識・技術を駆使して医薬品を作り出す研究です。通常、下図の流れに沿って進めます。

基礎研究

生命の仕組みを解明するライフサイエンス研究や、その成果を活用した、病気の原因の分子レベルでの特定を含みます。そして、病気の発生や進行に重要な役割を果たしている生体分子を薬作りのターゲット（創薬標的）として選びます。

創薬標的を適切に制御することで、疾患モデル動物や、組織・細胞などの病的な状態が改善されるかどうかを確かめることが創薬標的の検証です。実験で期待する改善効果が得られれば、その「創薬標的の機能を適切に制御できる化合物」が薬になる可能性が示されたことになります。

応用研究

創薬標的の機能を適切に制御できる化合物を作りだすことがゴールです。まず、創薬標的の機能の変化を試験管内で測定する方法（評価系）を確立し、多数の化合物の評価を行って、望ましい作用（活性）を示す化合物（ヒット化合物）を見つけだします。これを「スクリーニング」といいます。

通常、ヒット化合物自体は、そのまま薬にはなりません。ヒット化合物を「動物実験で病気の改善効果が得られる化合物」にまで構造を改良するのが創薬化学です。有望な化合物が得られれば疾患モデル動物を用いて病気の改善効果を確認めます（薬効薬理）。

開発研究

人に医薬品候補化合物を投与する臨床試験を実施して、有効性と安全性を確認します。前臨床開発では臨床試験の準備として、医薬品候補化合物の有効性をさらに詳しく調べます。臨床試験は人の健康に直接かわることなので、有効性はもちろん、化合物の安全性も慎重に評価します。実際に医薬品として使うには、高品質の化合物を安定に供給する製造方法と品質管理方法も確立しなければなりません。

臨床試験の結果が良ければ前臨床開発時の試験の結果とまとめて、厚生労働省に承認申請を行います。審査にパスすれば医薬品として承認され、実用化ができるようになりますが、ここに至るまでには、通常は10～15年という長い期間が必要とされます。

基礎研究

理論・知識の探求

応用研究

実用化に向けた研究

開発研究

実証

実用化

基礎研究・
創薬標的特定

創薬標的検証

スクリーニング

創薬化学

薬効薬理

前臨床開発

臨床試験

BINDSが支える研究領域

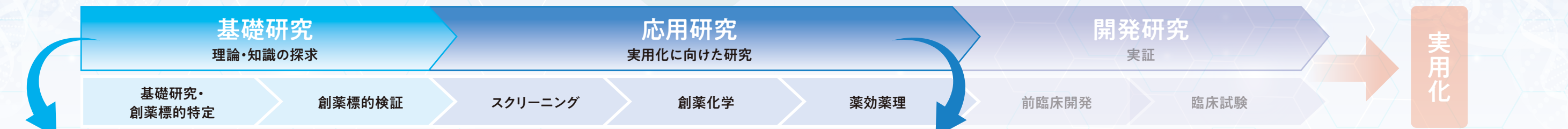
医薬品の研究開発に必要なライフサイエンス研究

病気に効くらしい化合物を見つけ、メカニズムを調べる研究の流れから、
病気を調べて、効果のある薬を作り出す研究へ



医薬品の研究開発に必要な設備・技術類

ライフサイエンス研究に必要な設備・技術は、日々進化しています。コンピューターが進歩し、人では不可能な高速計算が可能になり、より高速で、高精度な実験ができるようになっています。BINDSにある設備・技術を紹介します。



どんな技術があるの？

遺伝子解析

遺伝子は、あらゆる生物に存在する遺伝情報（設計図）です。遺伝子の本体となるDNA（デオキシリボ核酸）の配列を決定するのが遺伝子解析です。酵素を使ってDNAを断片的に複製し、その断片から配列を決めていくのがシーケンサーです。次世代シーケンシング（NGS）は数千から数百万ものDNA分子を同時に配列決定できる技術です。1990年のヒトゲノム（ヒトDNAの全配列）の完全解析を目指した国際的プロジェクト「ヒトゲノム計画」では、解析完了まで13年かかりましたが、このNGSを用いれば1週間程度で解析が完了します。患者と健康な人のDNA配列を比較することで、病気の原因を探ることもできます。

トランスクリプトーム解析

生体が遺伝子の情報を利用する時には、遺伝子の特定の領域が転写（Transcript）されて、mRNA（メッセンジャーRNA）が作られます。このmRNAの情報の総体をトランスクリプトームといいます。1つの細胞や、ほんのわずかな組織から、トランスクリプトーム解析を行うことができ、生体内での遺伝子の発現状況を網羅的に把握することができます。

ノックアウトマウス

遺伝子操作により特定の遺伝子を欠損（無効化）させたマウスのことです。遺伝子の配列は決定しているものの、その遺伝子から作られるタンパク質の機能が不明な場合、その機能を推定することができます。また、この機能を欠損した患者に対する治療法を研究することもできます。

タンパク質生産、複合体調製・結晶化

創薬標的となるタンパク質の3次元構造を解明できると、タンパク質に作用する薬を見つけるのに役立ちます。そのために、純度の良いタンパク質を生産する必要があります。細胞膜上にある膜タンパク質や、細胞の核内にあるタンパク質、糖鎖等の付いたタンパク質、糖鎖が付かないタンパク質など、標的とするタンパク質の性質や使用目的に応じて、微生物や動物細胞、

あるいはタンパク質を作るのに必要な細胞内成分のみを用いた方法で、効率のかつ大量に標的タンパク質を生産する様々な技術があります。

標的タンパク質のどの部分に化合物が相互作用すると、期待した効果が発揮できるのかを知るためには、タンパク質と化合物が結合した複合体を調製する必要があります。解析方法によっては結晶化を行います。

NMR、X線結晶構造解析、クライオ電子顕微鏡

上記で生産された標的タンパク質や、タンパク質と化合物の複合体の3次元構造を解析することで、タンパク質の機能や化合物が効果を発揮する仕組みを理解することができます。さらに、より相互作用が強力になる化合物のデザインなどを行うこともできます。構造の解析方法として、NMR、X線結晶構造解析、クライオ電子顕微鏡等の技術があります。NMR（核磁気共鳴）法は、強い磁場中に置かれた原子核から出てくる信号を観測し、分子の構造を解析する手法です。X線結晶構造解析では、見たい物質の大きさよりも短い波長であるX線をタンパク質の分子が規則正しく配列した結晶に当てて得られたデータから3次元構造を解析します。電子顕微鏡は電子線を使い、光学顕微鏡では見えない原子レベルの観測が可能です。クライオ電子顕微鏡では、タンパク質を結晶化することなく溶液を凍結させた状態で電子顕微鏡像を記録し、そのデータを解析することで3次元構造を調べることができ、2017年にノーベル化学賞を受賞しました。

構造バイオインフォマティクス

上記の方法では解析できないような場合、コンピューターシミュレーションで、タンパク質の立体構造のモデル作りや、タンパク質と化合物との結合部位・複合体構造の予測などを、これまでの情報のデータベースを利用して行うことができます。またクライオ電子顕微鏡画像データなど、大量のデータを保存していつでも利用できるよう仕組みもあります。

どんな技術があるの？

スクリーニング

例えば、ある病気を治すためには、Xという酵素の働きを止めることが必要とわかったとします。酵素Xの働きを止める化合物を調べるためには、酵素Xの働きを測定するシステムを作る必要があります。このような測定システムを「評価系」と言います。評価系を使って化合物の作用を調べ、ふるいにかけることをスクリーニングと言います。簡便・短時間でできる評価系ほど、調べる化合物の数を増やすことができ、その分効果のある（ここでは酵素Xの働きを止めることのできる）「ヒット化合物」もたくさん得られます。BINDSでは、簡便・短時間・低コスト・少ない化合物量でできる評価系を作る、スクリーニングをするための機器を提供する施設が整備されています。

ライブラリー

スクリーニングを行うには、何万何十万という数の化合物が必要です。既に決まった濃度の溶液になっている化合物のストックがあると、化合物の溶液を調製する手間も省けてとても便利です。そのような化合物溶液のストックをライブラリーと言います。BINDSでもできるだけ「ヒット化合物」が得られるように、低分子、中分子、企業化合物、天然物、海洋天然物、ペプチドなど、様々な種類のライブラリーを整備しています。

インシリコスクリーニング

上記のようなスクリーニング以外に、コンピューター上でスクリーニングする方法があります。これをin vivo（生体内で）やin vitro（試験管内で）に対応して作られた用語であるin silico（コンピューター {シリコンチップ} の中で）を使って、インシリコスクリーニングと呼びます。標的タンパク質の3次元構造や、どの部分（ポケット）に化合物が入ると効果があるかといった情報と、ライブラリーの化合物の構造情報をあらかじめコンピューターに入れておけば、ポケットにピッタリ収まる化合物を探し出すことができます。in vitroやin vivoよりも低コスト、短時間でできる利点があり、インシリコスクリーニングである程度化合物を絞った後にin vitroのスクリーニングをすることもあります。またライブラリーにない化合物でも、例えば化合物Aのこの部分を少しだけ大きくするともっと効くかもしれないという予測もできるので、構造展開（次項）の手助けにもなります。

構造展開

ヒット化合物が、そのまま薬になることはまずありません。水に溶けにくい、体内ですぐに壊れてしまう、といった課題に対し、創薬化学の手法を用いて、効果を高めつつ、水に溶けやすく体内で安定になるような構造に変えながら、バランスのとれた、より安全な薬にしていけることを構造展開と言います。

ADMET

化合物が生体内で吸収・分布・代謝・排泄されることを英語の頭文字を使ってADMEと言います。これに毒性の頭文字も足してADMETと言います。まずはin vitroで、ヒット化合物や構造展開した化合物の溶解性や安定性、心臓毒性作用などを評価し、課題となる項目が構造展開により解決できたかを確認します。構造展開とADMETのサイクルを繰り返します。

標的タンパク質同定

何が標的タンパク質かわからないが、効果のある化合物が偶然見つかった、という例も少なくありません。この場合、その化合物に印をつけ（プローブ化し）て、タンパク質と混ぜ、印のついた（化合物と結合した）タンパク質を探すことで標的タンパク質を同定（それが何か、何と同じかを調べること）できます。

抗体生産

抗体は、標的タンパクと結合して何らかの効果を示すことで薬の候補となります。また、抗体と標的タンパク質の結合を利用して標的タンパク質を測定します。BINDSでは様々な手法で抗体を生産する施設が整備されています。

疾患モデル動物作製

疾患モデル動物を用いた薬効薬理評価

化合物が病気に効くかどうかを確かめるためには、その病気を発症している動物に投与して、病気が治るかを調べる必要があります。遺伝子改変の技術などを使って疾患モデル動物を作製することができます。

動物を用いた薬物動態・安全性評価

化合物を動物に投与して血中濃度を測定することで、体内にどの程度吸収されたかを調べたり、in vitroで効果を示す濃度と比較して、どのくらいの量を投与すれば効くのかを予測するのが薬物動態評価です。動物に投与した際の毒性・有害性を確認するのが安全性評価です。

〔 BINDSの成果 〕 構造解析ユニット（構造解析領域）

基礎研究

理論・知識の探求

応用研究

実用化に向けた研究

開発研究

実証

実用化

より詳しいタンパク質の構造がわかれば、そのタンパク質の動きをより正しく理解できるようになり、そのタンパク質に関わる病気の解明や薬の開発に繋がります。

BINDSには、タンパク質の詳しい立体構造や動き方を調べる（構造生物学）ための、X線結晶構造解析、クライオ電子顕微鏡、NMR等の技術があります。

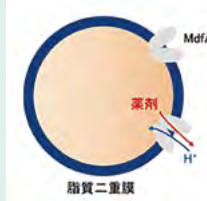
薬剤耐性の原因、薬剤を細胞の外に出すタンパク質のメカニズムを解明

高エネルギー加速器研究機構 千田俊哉代表、京都大学 岩田想代表、東京大学 寺田透代表らのグループ

病原菌等に薬が効かない「薬剤耐性」の要因は、細菌の膜上にある多剤排出トランスポーターというタンパク質が、抗菌剤等を細菌の外に汲出して薬の効果を無効化するためですが、これらのタンパク質がどのように薬を認識して細菌外に出すのか、具体的なメカニズムは不明でした。この研究では、生化学実験・結晶構造解析・輸送活性実験・分子動力学シミュレーション*など、多数の手法を組み合わせることで、代表的なトランスポーターの一つ「MdfA」の立体構造を解析し、その構造がどのように変化するかを明らかにして、薬剤分子の汲出しメカニズムを示しました。

細菌にはMdfAと類似した薬剤排出トランスポーターが多数あり、それぞれの解明が今後の課題です。

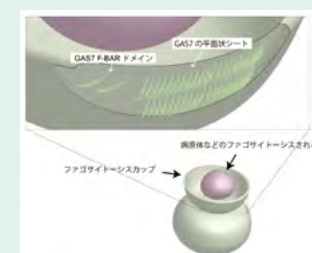
多数の手法（具体例）：タンパク質と結合する抗体と共に結晶化し複合体で解析する、構造変化を引き起こすきっかけを分子動力学法シミュレーションで検証する、変異体を作成し薬剤輸送の活性を調べるなど。



免疫細胞が大きな異物を取り込む際に作るカップの仕組みを解明

奈良先端科学技術大学院大学 末次志郎らのグループ、
〔支援〕理化学研究所 山本雅貴代表、大阪大学 中川敦史代表ら

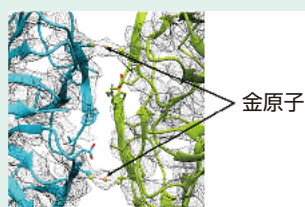
マクロファージなどの免疫細胞が、細菌やウイルスなどの病原体や異物を、細胞内に取込み分解する「ファゴサイトーシス（食作用）」は、生物の身体の重要な防御機構です。この時、細胞表面の膜から「ファゴサイトーシスカップ」というものを形成し、この中に病原体や異物を包んで細胞内に取り込み消化します。これまで、異物としては巨大な病原体等が取込まれるカップがどのように形成されるかは不明でした。この研究では、細胞の膜上でタンパク質を集集させ、ブロックのように膜形状を形成させるタンパク質「GAS7」に注目し、立体構造解析、超解像イメージング*により、GAS7の平面状での集集がファゴサイトーシスに必要不可欠であることを示しました。この成果を応用すると、過剰なファゴサイトーシスを抑え、免疫反応を制御するような、新戦略も考えられます。



タンパク質から変形立方体ケージ（網かご状構造）を作製

大阪大学 中川敦史代表、筑波大学 岩崎憲治らのグループ

この研究では、天然には存在しないタンパク質の構造体を作ります。「TRAP」というタンパク質に変異を入れ、金原子でホッチキスの様に留めることで、熱や変性剤に強く、還元剤で分解できない人工的なケージの作製に成功しました。さらにクライオ電子顕微鏡による単粒子解析法*により、変形立方体構造も解明しました。このようなケージは、体内での薬剤の輸送などに使う、ナノサイズのカプセル開発に繋がります。



*分子動力学 (MD) 法：原子や分子の位置、動きと動きをシミュレーションで調べる手法。

*超解像イメージング：光学顕微鏡の解像度は、観察に使う光の波長に制約されますが、観察像が1分子のタンパク質由来である場合、1分子ずつの観察操作を繰り返すことで、光の波長の限界を超えた精度で観察できる技術。

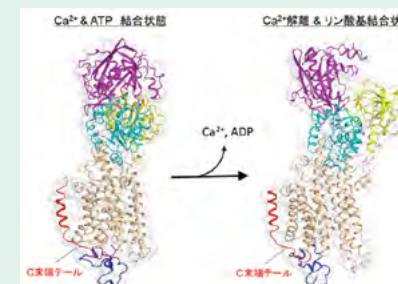
クライオ電子顕微鏡でヒト由来

東京大学 吉川雅英代表らのグループ

細胞内のカルシウムイオン濃度は、様々な細胞の機能のON-OFFスイッチとなります。細胞小器官「小胞体」のタンパク質「SERCA2b」はこのカルシウムを細胞内に取り込むポンプという重要な役割をしています。

カルシウムポンプの高分解能構造を決定

この研究では、高純度のSERCA2bの試料を調製し、ハイエンドのクライオ電子顕微鏡を利用して、カルシウムが結合している状態、離れた状態の詳細な構造を解析しました。



タンパク質結晶から自動でデータ収集するシステムを開発

理化学研究所 山本雅貴代表らのグループ



©RIKEN

世界最高性能の放射光を利用できる大型放射光施設「SPring-8（理研）」のこのビームラインを利用したX線結晶構造解析により、創薬ターゲットをはじめとして、日本初の多くのタンパク質の構造解析に成功しています。この研究では、これまでに開発した測定技術を組合せ、自動（無人）でタンパク質の結晶から解析に必要な高品質データを収集するシステム（ZOOと命名）を開発しました。結晶を作る

のが難しいタンパク質でも、小さな結晶ができれば、容易に（専門的な知識がなくても）SPring-8を利用して、タンパク質の詳しい構造を知ることができるようになりました。現在では、現地（兵庫県播磨科学公園都市）まで行かずに、遠隔地からSPring-8のビームラインを利用した構造解析ができるようになりました。

生体に近い室温でのタンパク質の構造解析法を開発

理化学研究所 山本雅貴代表らのグループ

X線結晶構造解析では、タンパク質の結晶がX線で壊れるのを防ぐため、約-170℃の凍結結晶を測定しており、実際の生体内での立体構造とは違うと指摘されていました。また、創薬研究に必要な、タンパク質と薬の候補化合物が結合した複合体構造を調べるには、結晶試料に手作業での複雑な繰返し操作が必要で、時間がかかりました。この研究では、作成した流路幅が数μm～数百μmの微小な流路をもつデバイスを使うことで、タンパク質の複合体構造を、簡単な操作で半自動的に、室温で測定する方法を開発しました。実際に室温と凍結条件で測定した複合体構造は異なっていました。薬を作用させるタンパク質の構造がより正確にわかるようになり、創薬候補化合物探索のスピードアップに繋がります。



*単粒子解析法：タンパク質溶液を薄い層に入れて瞬間凍結した氷片（タンパク質分子が様々な方向で凍結している）を試料にした大量の投影画像から、3次元構造を再構成する手法。

〔 BINDSの成果 〕 構造解析ユニット (タンパク質生産領域)

基礎研究 理論・知識の探求

応用研究 実用化に向けた研究

開発研究 実証

実用化

タンパク質の詳しい構造を調べるには、見たいタンパク質を測定に必要な量・純度で作らなければなりません。X線構造解析では、タンパク質を結晶化する必要もあります。

BINDSには、作るのが難しいタンパク質を、より高い純度で大量に作る技術や、結晶化する技術があります。

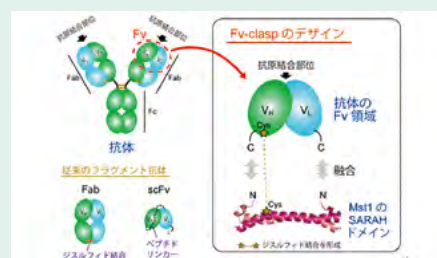
創薬研究

新しい小型抗体フォーマットを開発

大阪大学 高木淳一代表らのグループ

バイオ医薬品として注目されている抗体とは、Y字型の大きなタンパク質です。特定の分子(抗原)にだけ結合する性質を利用して、他のタンパク質を結晶化するのにも利用されます。その際、抗体の一部だけ(フラグメント抗体)を利用することもあります。この研究では、抗体の抗原にだけ結合する部分を、別のタンパク質「Mst1」の一部(ドメイン)と融合させ、生産性、安定性が

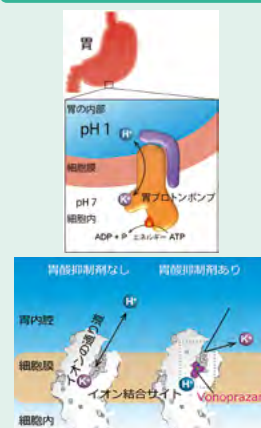
高く、結晶化しやすい、新たなフラグメント抗体「Fv-clasp」を開発しました。この方法はどんな抗体にも応用できます。X線結晶構造解析のためのタンパク質の結晶化だけでなく、安定性を利用して抗体医薬での応用も期待できます。



世界初「酸」を胃の中に

汲出すプロトンポンプの構造を解明

名古屋大学 大嶋篤典代表、阿部一啓らのグループ



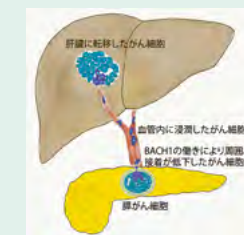
胃の内部はpH 1という非常に強い酸性状態にさらされています。これは消化にとって重要ですが、胃酸の出過ぎは胃潰瘍の原因となります。この強酸性状態は、「酸(プロトン、H⁺)」を胃の中に汲み出すタンパク質「胃プロトンポンプ」によって作り出されるので、このタンパク質は胃酸抑制剤(胃薬)のターゲットになります。

この研究では、胃プロトンポンプと胃酸抑制剤との結合状態をX線で構造解析し、この薬がイオンの通り道を塞いで胃酸を抑制する仕組みを原子レベルで解明しました。また、胃プロトンポンプが、胃の内部にH⁺を放出する仕組みが明らかになり、我々の胃の中が、どうしてこんなに強い酸性になっているのかが理解できました。

すい臓がん細胞の転移を促進するスイッチを発見

東北大学 五十嵐和彦らのグループ、(支援) 東北大学 加藤幸成代表ら

がんは複数の遺伝子が変異し、細胞が異常に増殖してできますが、がんの転移には、遺伝子変異は関わらないとされ、その仕組みは不明な部分が多く残されています。この研究では、転移しやすいすい臓がん細胞では、転写因子「BACH1タンパク質」の働きが活発になっていることを、新規作成した検出抗体で見出しました。逆にBACH1の働きを低下させると、転移能力が下がりました。BACH1の活性化状態がすい臓がん患者の治療経過の指標にもなり、治療ターゲットにもなります。

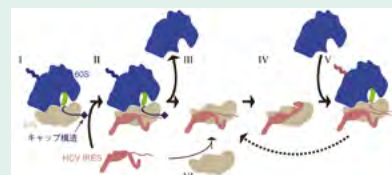


ウイルスが宿主細胞の翻訳装置を乗っ取る仕組みを解明

理化学研究所 白水美香子代表、伊藤拓宏、横山武司らのグループ

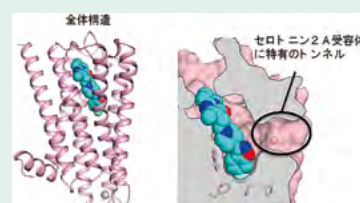
C型肝炎ウイルス(HCV)は、自分のRNAを、感染した生物の細胞内の翻訳装置リボソームに読み取らせ、増殖に必要な多数のタンパク質を効率良く合成します。この研究では、クライオ電子顕微鏡による立体構造解析や蛍光顕微鏡による1分子観察などの最先端計測技術により、ヒトタンパク質を合成している最中のリボソームに、HCVのRNA配列の「IRES」と呼ばれる部分が結合し、HCVのゲノムを優先的に読み取らせていることを明らかにしました。この乗っ取り機構は、HCV以外の近縁ウイルスにもあると考えられ、ウイルスの感染力の原因になっているといえます。

HCVのIRESが翻訳装置リボソームを乗っ取る過程の模式図
翻訳中のリボソーム(I)にHCVのIRESが結合し(II)、翻訳後に(III)乗っ取ってウイルスタンパク質を合成させる(IV・V)。



治療薬の標的の構造を解明し、副作用を防ぐ

京都大学 岩田想代表らのグループ



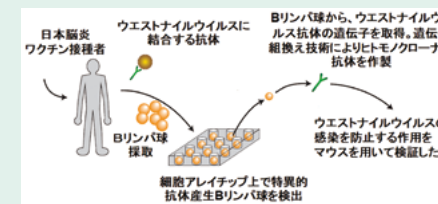
セロトニン2A受容体の全体構造(左)と断面図(右)

統合失調症やパーキンソン病の治療薬は、脳にあるドパミンD2受容体とセロトニン2A受容体という2種類のタンパク質の機能を抑制(不活性化)し、効果を発揮します。しかし、他の類似受容体にも結合してしまい、眠気、体重増加などの副作用を起こします。この研究では、精製や結晶化が困難なセロトニン2A受容体を昆虫細胞を用いて生産し、安定化させた後で、X線結晶構造解析により、立体構造を解明しました。薬の結合部位の詳細な構造情報がわかることで、他の受容体に結合せず、副作用を抑えた薬の開発に繋がります。

日本脳炎ワクチンを接種した人から、別のウイルスの抗体を取得

愛媛大学 澤崎達也代表、富山大学 小澤龍彦らのグループ

ウエストナイルウイルスは、蚊に刺されて感染が広がる日本脳炎と似た病状を起こすウイルスで、アミノ酸配列の80%程度が同じです。この研究では、日本脳炎ワクチンを受けた人に、抗ウエストナイルウイルス抗体もできることを利用して、「細胞アレイチップ」を使い、免疫細胞のBリンパ球から僅か1週間程度でヒトモノクローナル抗体ができる新手法「ISAAC法」で、国産初の抗ウエストナイルウイルスヒトモノクローナル抗体を樹立しました。この抗体は、マウスでウイルスの感染を防止する効果が確認されました。ISAAC法では、他にも様々なヒト・マウス・ウサギのモノクローナル抗体作製に成功しています。



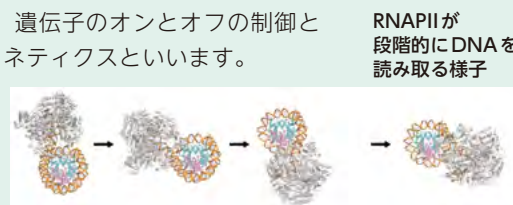
ライフサイエンス研究

生物の遺伝子読み取りの仕組みを解明

東京大学 胡桃坂仁志代表、理化学研究所 白水美香子代表、関根俊一らのグループ

生物の細胞内では、DNAはヒストンというタンパク質に巻き付いた「ヌクレオソーム」の形が数珠状に連なる構造(クロマチン)で染色体に収納されています。遺伝情報を読む役割のRNAポリメラーゼ(RNAPII)が、どのように作用するのか不明でした。この研究では、RNAPIIがヒストンからDNAを引き剥がしながら読み取る姿(構造)を、クライオ電子顕微鏡を用いて

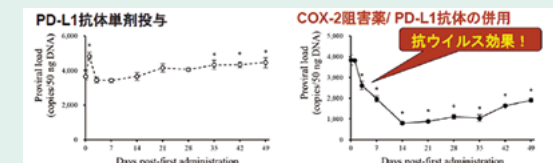
初めて解明しました。ヌクレオソーム構造の変化は、遺伝子のオンとオフの制御と関連しており、これをエピジェネティクスといいます。エピジェネティクスは生物の発生や病気と深く関係しており、この成果は、その理解に繋がる基礎となるものです。



ウシの疾病に有効となる抗ウイルス効果の確認に成功

北海道大学 今内寛らのグループ、(支援) 東北大学 加藤幸成代表ら

牛白血病の主な原因は、牛白血病ウイルス(BLV)の感染です。BLVはレトロウイルスで有効なワクチンや治療法がありません。本研究では、牛白血病の病態進行には、がん細胞の免疫回避が深く関係しており、免疫チェックポイント阻害薬(抗PD-L1抗体:免疫回避に関わるタンパク質をブロックする)と生体活性物質PGE2産生阻害剤(COX-2阻害薬)とが、生体内で抗ウイルス効果を発揮することを解明しました。



〔 BINDSの成果 〕 ケミカルシーズ・リード探索ユニット(ライブラリー・スクリーニング領域)

基礎研究
理論・知識の探求

応用研究
実用化に向けた研究

開発研究
実証

実用化

化合物が薬として働くには、病気の原因となるタンパク質と結合する必要があります。化合物とタンパク質との結合を一斉に試験するのがスクリーニングです。

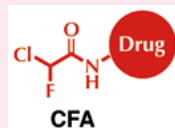
スクリーニングに使う、多様多量の化合物を保管しているのが化合物ライブラリーです。BINDSでは、公的ライブラリーを整備・提供しています。

創薬研究

抗がん剤の機能を高める新しいドラッグデザイン

九州大学 大戸茂弘代表、王子田彰夫らのグループ

一般に薬剤分子は、病気を引き起こす原因となるタンパク質と結合して、その機能を阻害することで効果を発揮します。化学反応によって標的タンパク質と結合する薬を「コバレントドラッグ」と言います。コバレントドラッグは薬効が強力な持続的な反面、標的以外のタンパク質と反応することで副作用を引き起こす可能性が問題視されてきました。この研究では、標的でないタンパク質と反応しにくい、新しい反応基としてCFA基を発見し、抗がん剤の開発に応用しました。このCFA基の最大の特徴は、タンパク質との反応が可逆的なことです。開発したCFA基を持つコバレントドラッグは、マウスへの経口投与試験で既存の肺がん治療薬と同程度の強い薬効を発揮する一方で、より低い毒性を示しました。今後CFA基は、がん以外の治療薬開発への応用が期待されます。



長崎県内各地から収集した海洋微生物の抽出物ライブラリー

長崎大学 武田弘資代表らのグループ

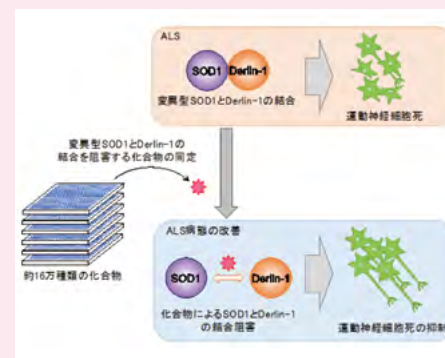
長崎大学では、長崎県の豊富な海洋資源を創薬に活用するために、大学オリジナルの海洋微生物抽出物ライブラリーの構築を進めています。大規模な海洋微生物サンプリングを行い、単離した微生物を培養して抽出物を調製し、独自のライブラリーを構築しました。これまでに約1,000種の抽出物を調製し、「支援」に活用しています。



ALS発症機構に基づいた治療薬の開発

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、運動神経細胞にダメージを受ける神経系の病気で、効果的な治療薬・治療方法は確立されていません。原因の一つに「SOD1遺伝子」の変異が知られています。これまでに、変異したSOD1が細胞の小胞体にある「Derlin-1」タンパク質と結合すると、Derlin-1が正常に機能しなくなり、異常なタンパク質が蓄積し、運動神経の細胞死が起きることがわかりました。この研究では、約16万種類の化合物の中からSOD1とDerlin-1の結合を阻害する化合物の探索に成功。さらに改良した化合物では、細胞死の抑制やALS病態の改善を示しました。ALSの発症メカニズムに基づいた効果的な治療薬・治療方法の開発に繋がると期待されます。

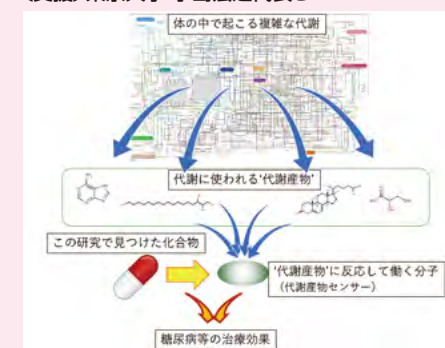
東京大学 小島宏建代表、一條秀憲らのグループ



代謝産物センサーを標的とした新しい代謝疾患治療薬開発

生命は栄養などを取り入れ、それを体の一部に使ったり、エネルギーに使ったりしています。これら一連の反応を代謝と言います。代謝の作用がうまく働かないと糖尿病や肥満などの生活習慣病が発症し、さらにはがん、心筋梗塞など様々な病気の原因になります。この研究では、代謝の過程でできる数々の代謝産物のうち、特定の代謝産物に反応して働く分子(代謝産物センサー)を見つけ、そこに作用する化合物も見つけました。まだ動物実験のレベルですが、糖尿病で高くなった血糖値を低下させる作用が見られています。これまでの研究成果を踏まえると糖尿病を改善するだけでなく、代謝の異常から生じる他の疾患を含めて幅広い治療効果をもたらす画期的な薬になることが期待されます。

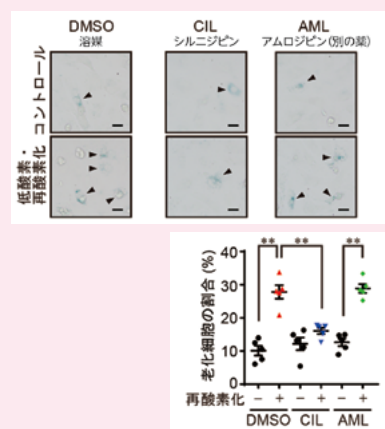
筑波大学 関谷元博らのグループ、
〔支援〕東京大学 小島宏建代表ら



ミトコンドリアの品質を維持する既承認薬を発見

ミトコンドリアは細胞のエネルギー生成装置で、機能が低下すると、重篤な病気を引き起こす原因になります。心筋梗塞などの心疾患の一部では心筋の老化が進んでおり、心筋細胞の早期老化が心不全の悪化の一因となります。この研究では、ミトコンドリアの過度な分裂が、心筋細胞の早期老化の引き金となることを明らかにしました。さらに、心筋梗塞後の心筋細胞では、ミトコンドリアを過剰分裂させる分子を解明。高血圧治療薬シルニジピンに、ミトコンドリアの過剰分裂抑制効果があり、心筋梗塞モデルマウスでは治療効果があることも確認しました。ミトコンドリアの機能保護をコンセプトにした新薬開発が期待されます。

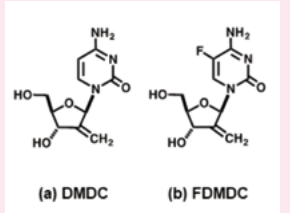
九州大学 大戸茂弘代表、
西田基宏らのグループ



成人T細胞白血病根絶を目指す新たな治療薬の開発

北海道大学 前仲勝美代表らのグループ

成人T細胞白血病(ATL)は、レトロウイルス*であるヒトT細胞白血病ウイルスI型の感染により、免疫のCD4陽性T細胞が腫瘍化する病気です。現在までに確立された治療法がなく、一度発症すると予後が非常に悪いため、新たな治療法の確立や治療薬の開発が期待されています。この研究では、北大オリジナル核酸化合物ライブラリーからヌクレオシドの「DMDC」、およびそのフッ素誘導体「F-DMDC」が、ATL細胞に対して細胞死を誘導することを見出しました。また、これらのヌクレオシドは、免疫不全マウスにがん化しているATL細胞を移植したモデルでも、強いATL腫瘍増殖抑制効果を発揮しました。難治性疾患であるATLに対する新たな治療薬・治療方法の開発に繋がると期待されます。



*レトロウイルス: RNAが遺伝子である「RNA型ウイルス」の一種。RNAを鋳型にしてDNAを合成する「逆転写酵素」を持ち、感染した細胞のDNAにウイルスのRNAを組み込む。ヒトや動物でがんの原因になるものが多い。

ライフサイエンス研究

「BINDSの成果」ケミカルシーズ・リード探索ユニット(構造展開領域)

基礎研究 理論・知識の探求

応用研究 実用化に向けた研究

開発研究 実証

実用化

スクリーニングでヒットした化合物はそのまま薬にはなりません。より薬効が強く、安全性が高くなるように、構造を変化・改良し、医薬品候補化合物にします。

目的のために、どのような構造にするか、その構造をどうやって作るかが研究者の技術です。

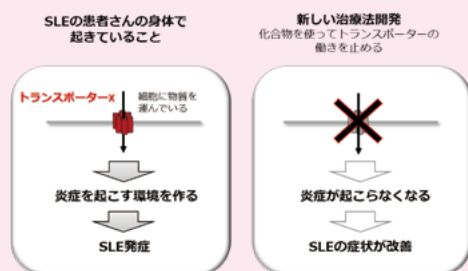
創薬研究

トランスポーターを標的とした新規自己免疫疾患治療薬の探索

国立国際医療研究センター 反町典子らのグループ、〔支援〕東京大学 宮地弘幸代表ら

自己免疫疾患の一つである全身性エリテマトーデス (SLE) は、自分の免疫が自分の身体を攻撃する病気で、主に若年女性に発症します。国内には6~10万人の患者が存在し、関節痛・関節炎、頬の赤疹、胸膜炎や心膜炎、腎障害、中枢神経系障害、血球減少など全身に炎症を呈する難治性の疾患です。治療には、ホルモン剤や免疫抑制剤等が用いられますが、副作用が強く、寛解(症状が一定に抑えられている状態)をもたらすことは困難です。

この研究では、細胞に物質を運ぶ「トランスポーターX」を標的にしたSLE治療薬の開発を目指して、効果がみられた化合物の誘導体(構造を一部変化させたもの)を合成し、より効果の強い化合物を複数見出しています。これからこの化合物を使って、メカニズムの解析を進めるとともに、疾患動物モデルを用いて治療薬としての可能性を検討していきます。



TRPV2阻害による筋ジストロフィー治療薬探索

筋ジストロフィー (MD) は筋繊維の破壊と再生を繰り返しながら次第に筋萎縮と筋力低下が進行していく遺伝性筋疾患です。骨格筋だけでなく心筋の筋力も低下し、拡張型心筋症 (DCM) を合併する患者が多いのが特徴です。これらの症状の進展には TRPV2 チャネル*の細胞膜発現と活性化による持続的な細胞内カルシウム濃度の上昇が大きく関係していることがわかってきました。そこで、このTRPV2 チャネルを創薬標的としてハイスループットスクリーニング (HTS)

を実施したところ、弱いながら TRPV2 の働きを阻害するヒット化合物を見出しました。ヒット化合物からの構造展開を実施した結果、活性および経口吸収性が向上した新しい化合物の創出に成功しました。なお、用いた in vitro アッセイの新規プロトコルも本支援によって確立しました。現在、病態モデル動物試験の準備中です。この結果によっては、TRPV2 阻害薬が MD 及び DCM 治療のブレイクスルーとなることが期待されます。

国立循環器病研究センター 岩田裕子らのグループ、〔支援〕大阪大学 辻川和文代表、春田純一代表ら

筋ジストロフィー・心筋症の新規発症メカニズム



*チャネル：細胞膜にある、物質を受動輸送(濃度差による移動)するタンパク質。

ヒト胎盤を透過しない血圧降下薬の研究

東京大学 入山高行らのグループ、〔支援〕東京大学 宮地弘幸代表ら

妊娠高血圧腎症は、妊娠中に高血圧を発症し、肝臓・腎臓・脳神経など全身性の臓器障害を引き起こす深刻な疾患です。妊婦の2~8%が発症し、母児死亡の主原因の一つです。現在は有効な治療法がないため、重篤な状況におちいると、非常に早産の時期、すなわち赤ちゃんがまだ超未熟児であっても妊娠を終了しなければなりません。

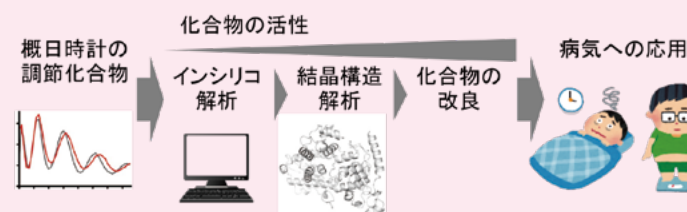
この研究では、妊娠高血圧腎症の主な原因として、生体の電解質(イオン)バランスや血圧を制御するシステムに着目しました。このシステムを標的にした薬が胎盤を透過すると、胎児への副作用が心配されるので、胎盤は透過せずにシステムの異常を改善する治療薬の創出を目指し、これまでに治療薬候補を複数見つけています。一日も早い治療薬創出を目指し検討を進めます。



概日時計タンパク質を制御する低分子化合物の創出

名古屋大学 廣田毅らのグループ、〔支援〕東京大学 宮地弘幸代表、理化学研究所 本間光貴代表ら

睡眠や代謝など生物の一日周期のリズムである概日リズムを制御する体内の仕組みを「概日時計」と呼び、これに関与する時計遺伝子・時計タンパク質が見出されています。概日時計が乱れると睡眠障害や糖尿病などの病気に繋がるため、概日時計を調節する化合物の発見は、生物が一日の時間を測る仕組みの理解や病気の治療に役立ちます。この研究では、既に見つけていたヒット化合物の構造変換(改良)だけでなく、インシリコ(コンピューターの計算化学)の手法を用いて、活性が100倍向上した新しい構造の化合物を見出しました。標的である時計タンパク質との複合体の結晶構造解析を行い、その情報を基に化合物を改良し、活性がさらに10倍も向上した新規化合物を創出しました。この化合物は、睡眠障害や糖尿病など代謝性疾患の治療薬の候補になることが期待されます。

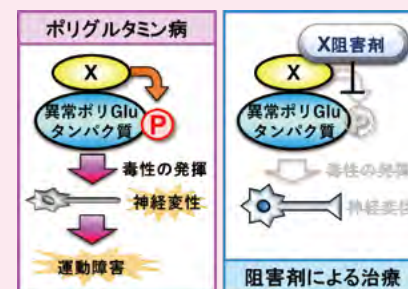


神経変性疾患に関わるタンパク質リン酸化酵素の特異的阻害剤の探索

大阪大学 石谷太らのグループ、〔支援〕東京大学 宮地弘幸代表、九州大学 大戸茂弘代表ら

ポリグルタミン病は脊髄小脳変性症やハンチントン病を代表とする遺伝性の神経変性疾患です。この研究では、ポリグルタミン病発症を制御するタンパク質リン酸化酵素Xを標的とした治療薬の創出を目指しています。これまでに、Xの特異的阻害作用を有する化合物の同定に成功。現在、構造展開ユニットによる誘導体合成を実施中で、薬理活性だけでなく、物性や経口吸収性を向上させた化合物を見出しつつあります。

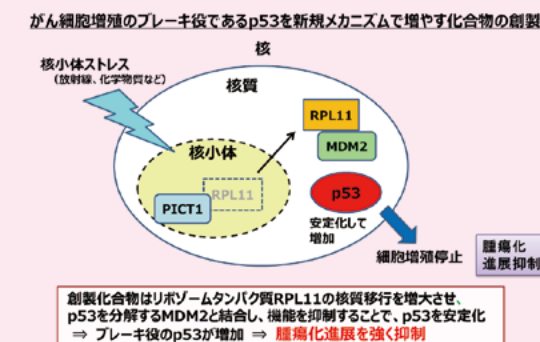
また、リン酸化酵素Xの創薬標的としての妥当性を検証するために、疾患モデルマウスを作成して検討を開始しています。



核小体を起点としてP53経路を活性化する新たながん治療薬戦略

鹿児島大学 河原康一らのグループ、〔支援〕大阪大学 春田純一代表、中川晋作代表、東京医科歯科大学 細谷孝充代表ら

p53 遺伝子は、代表的ながん抑制遺伝子です。核小体のストレス応答制御因子 PICT1 の発現が低い腫瘍患者は、p53 経路を活性化することでがん細胞の増殖を抑制し、5 年生存率が向上することを明らかにしました。この研究では、核小体ストレス応答に着目した新規抗がん剤の創薬研究を進めており、阪大構造展開ユニットによるヒット化合物の最適化研究を実施中です。薬理活性だけでなく、PK プロファイル*の改善を目的とした検討を進めた結果、高活性で経口吸収性が大幅に向上した誘導体を見出すことが出来ました。現在、本化合物を用いた in vivo 薬効試験を実施中です。一方、活性化化合物がどの標的に作用して、核小体に関与する p53 経路を活性化しているかはまだ不明です。これまでに、短期間で目的のプロープ*化合物を創製することが出来ました。現在、本プロープ体を利用した標的タンパク質探索を検討中です。



* PK プロファイル：薬物動態プロファイル。薬の体内での吸収・分布・代謝・排泄の時間的変化(速度)に関わる性質。
* プロープ：何かを検出するのに使うもの、目印。

ライフサイエンス研究

「BINDSの成果」 バイオロジカルシーズ探索ユニット

基礎研究

理論・知識の探求

応用研究

実用化に向けた研究

開発研究

実証

実用化

医薬品候補になる化合物では、試験管中など実験での薬効だけでなく、実際に生体に投与したときの薬効や副作用を調べる必要があります。

化合物の薬効の強さと体内での濃度との関係や、どの位の量まで投与しても安全かを動物試験によって確認・推測していきます。

創薬研究

ごく少数の細胞を用いたエピゲノム解析技術

東京大学 白髭克彦代表、胡桃坂仁志代表らのグループ

人体の細胞は全て同一の遺伝情報を持ちますが、各器官や組織を構成する細胞は、それぞれ特定の遺伝子だけを発現することで、固有の性質を持つようになります。近年の技術革新により、一細胞ごとの遺伝子発現の解析が可能になりましたが、遺伝子のオンとオフの制御メカニズムの理解に必要なエピゲノム解析では、少なくとも数千個の細胞が必要となり、幹細胞など生体内にわずかに存在しない細胞への適用は極めて困難でした。この研究では、より少数の細胞（100～1000個程度）を用いてエピゲノム情報を取得する技術「クロマチン挿入標識法」を開発。遺伝子発現を制御する転写因子の結合位置やヒストン修飾*を単一の細胞で測定することを可能にしました。この成果は、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（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、リン酸化など原子団が付く（修飾）と、クロマチン構造が変化し、DNAの動き（遺伝子の発現）が制御（増減）される。

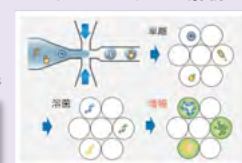
創薬のための1細胞・微小生体組織のトランスクリプトーム解析

早稲田大学 竹山春子代表らのグループ

基礎生命現象の理解や臨床有用性の高い創薬標的の同定を目的に、この研究では、1～数十細胞からなる極微小生体組織を材料としたトランスクリプトーム（網羅的遺伝子発現解析）と微生物全ゲノム配列解析を可能にする2つの独自技術を開発しました。1つ目の技術#1は、顕微鏡観察下で局所的な微小組織を採取し、数十細胞中に含まれるあらゆる生体成分の解析を可能にするものです。組織画像と組み合わせたプラットフォームの構築や、mRNA・ゲノム以外の情報も含めたマルチオミクス解析*への応用が期待できます。2つ目の技術#2では、微生物の株レベルでのゲノム多様性を明らかにでき、難培養性微生物や臨床サンプルのハイスループット解析が可能です。これらの技術を利用して、疾病病態の理解やバイオマーカー探索に役立つ成果などが得られつつあります。



ピコリットル液滴を利用したシングルセルゲノム解析



- #1 微小組織採取技術：顕微鏡画像上で選択した領域を、直径100ミクロン（1mmの十分の1）の微小組織片を高速・自動で採取する技術。
- #2 微生物シングルセルゲノム解析技術：シングルセル（1個の細胞）をピコリットル（1mLの10億分の1）の液滴の中に入れた試料を高速に作成（1秒間に1000滴）し、個々の細胞における全ゲノム配列を決定する技術。

ヒトの薬物代謝酵素の遺伝子群を導入した「ヒト型ラット」の作製

医薬品候補の70%は、臨床試験で薬物動態（薬の吸収や代謝等）・安全性が予測と外れ、不合格となっています。ヒトと実験動物では薬物動態を調節する因子に大きな差異があるため、予測向上には、遺伝子ヒト化動物が重要なツールとなりますが、技術的にマウスに限られていました。この研究では、新たに開発した人工染色体技術を用いて、従来の技術では導入できなかった、ヒトの薬物代謝酵素の遺伝子群をラットへ導入することに世界で初めて成功しました。さらにゲノム編集

鳥取大学 香月康宏代表らのグループ

技術を利用して、もともと存在するラットの遺伝子を破壊し、完全なヒト型薬物代謝モデルラットの作製に成功しました。ヒトでの薬の効果・安全性予測の向上、医薬品開発のスピードアップに役立ちます。



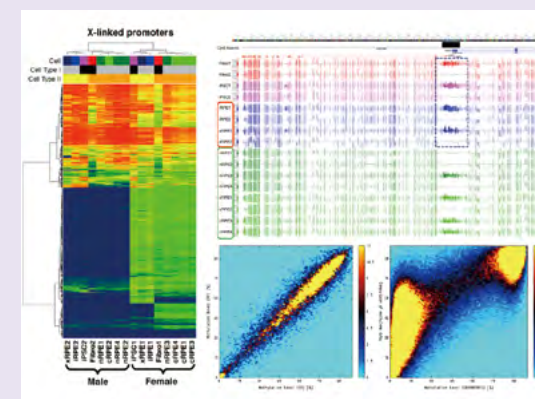
世界最高感度の一塩基解像度メチローム解析技術

DNAの配列だけではない遺伝子機能の調節の仕組みをエピジェネティクスと呼びます。エピジェネティクスの核となるDNAメチル化*は、細胞の発生分化や環境応答など幅広い生命現象を制御するため、様々な疾患・病態にも深く関わっています。この研究では、ゲノム全体のメチル化状況（メチローム）の一塩基解像度解析において世界最高の性能を有する独自技術PBAT法を開発しました。PBAT法は、ダイレクトリプログラミングによる卵子創出等の最先端の再生医療研究から、がんの臨床検体解析に至るまで、あらゆるメチローム解析を成功に導き、新知見の創出に貢献してきました。また、

*オミクス解析：生体内の分子を網羅的に調べていく方法。解析対象がゲノムならゲノミクス、タンパク質ならプロテオミクスとなる。更に複数のオミックス情報を統合解析するのがマルチオミクスである。

九州大学 伊藤隆司代表らのグループ

PBAT高度化のために開発された独自要素技術は、新しい高感度オミクス解析の起爆剤としても期待されています。



*DNAメチル化：DNAを構成する4つの塩基のうち、特定の場所のシトシンにメチル基（-CH₃）が付き、5メチルシトシンになること。遺伝子の動きが変わってくる。

狙った遺伝子のスイッチをオンにして疾患モデル動物を作製

群馬大学 畑田出穂代表らのグループ

同じ遺伝子から人体を作る様々な細胞ができるのは、遺伝子のスイッチ（エピゲノム）のオン・オフの組み合わせが細胞によって違うからです。スイッチの異常はがんや代謝疾患、免疫疾患など、病気も起こします。こうした病気の研究には、原因遺伝子のスイッチだけを操作し、症状を再現した疾患モデル動物が必要です。この研究では、エピゲノム編集のシステムをDNAとして受精卵に注入する方法を開発し、これまでできなかった、狙った遺伝子のスイッチを操作した動物を作ります。実際に特定の遺伝子のみのスイッチを効率的にオンにし、シルバーラッセル症候群（成長に関する遺伝子のスイッチの異常で体の成長が遅れる病気）のモデルマウスの作製に成功しました。様々な疾患のモデル動物を作製できれば、これらの病気の研究に役立ちます。

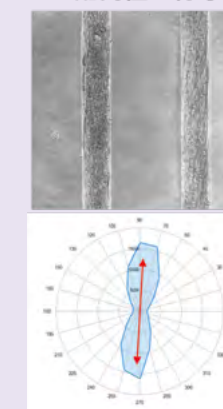


ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いたin vitro創薬システム

東邦大学 内藤篤彦代表らのグループ

ヒトiPS細胞から分化誘導した心筋細胞（ヒトiPS心筋）は再生医療や心臓病の原因解明、新しい治療薬の開発といった様々な分野への利用が期待されています。この研究では、ヒトiPS心筋に96穴プレート上で配向性（一定の方向に収縮・弛緩する性質）を付与する技術を利用して、人間の心臓に存在する心筋細胞と近い性質を示すヒトiPS心筋を利用した、創薬技術を提供しています。この技術を利用することで、心臓の動きを悪くするような毒性を示す可能性のある化合物を、創薬研究の初期段階に同定できます。また、ヒトiPS心筋を利用した心不全（心臓の動きが悪くなる病気）モデルを新しく開発しました。このモデルは心不全に対する創薬研究に利用できます。

配向性の付与



ライフサイエンス研究

「BINDSの成果」インシリコユニット

基礎研究 理論・知識の探求

応用研究 実用化に向けた研究

開発研究 実証

実用化

化合物が薬として働くには、病気の原因となるタンパク質と結合する必要があります。タンパク質の形と、化合物の形がわかっていれば、この2つが結合するかどうかを、

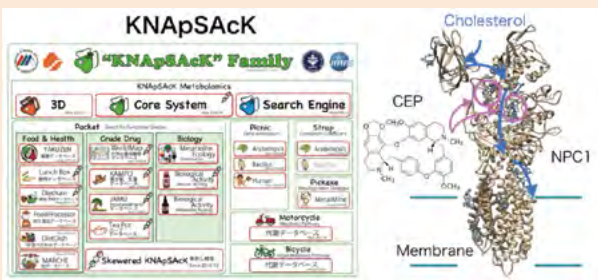
コンピューターシミュレーションで予測し、薬候補化合物の選定に利用できます。正しく予測計算できるような、ソフトウェアの使い方・条件設定が、研究者の技術です。

創薬研究

生薬の情報を創薬に活用する

奈良先端科学技術大学院大学 金谷重彦代表らのグループ

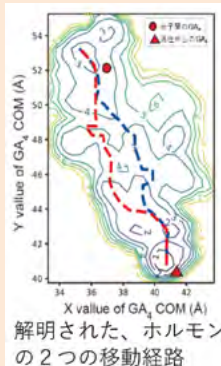
「KNAPsACK」は、世界最大の生薬・天然物データベースです。人類が数千年にわたり蓄積してきた経験的知識を創薬に利用するための情報基盤を構築しています。この研究では、ヒトタンパク質と承認薬や生薬成分を「分子の言葉でつなぐ」研究を行い、データベースを高度化しています。これらの情報は、国立感染症研究所によるCOVID-19治療薬の探索にも利用され、生薬成分の予防効果の発見に寄与しました。



植物ホルモンの代謝酵素が植物の成長を調整する仕組みを解明

名古屋大学 上口美弥子らのグループ、
〔支援〕量子科学技術研究開発機構 河野秀俊代表ら

植物は、ホルモンの生合成や代謝に関連する遺伝子の発現を巧妙に制御し、自身の成長を調整しています。この研究では、X線結晶構造解析と分子動力学シミュレーションにより、植物の成長に関わる酵素のホルモン濃度調整メカニズムを解明しました。この酵素は、ホルモン濃度に応じて多量体を形成し、活性を調整していることがわかりました。今後、この立体構造にもとづいて酵素を改変することにより、人為的に植物の成長を調整できるようになると期待されます。

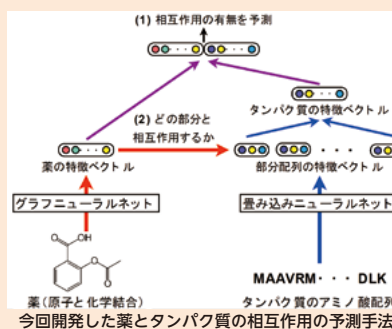


2種類の深層学習手法の組み合わせで予測の高速・高精度化

産業技術総合研究所 富井健太郎代表らのグループ

機械学習技術の一種の深層学習を、創薬へ応用できれば、人間の知識や経験だけではできない革新的な薬の開発が期待できます。

しかし、薬（特に化合物）とタンパク質ではデータの種類の違うので、深層学習でどうやってデータを統一的に処理するかが問題となり、予測結果の解釈も困難でした。この研究では、タンパク質のアミノ酸配列と化合物という2種類のデータに対し、それぞれに違う深層学習を行い、その計算結果をさらに学習することで、タンパク質と薬候補化合物の相互作用を高速・高精度で予測することができるようになりました。



タマネギ催涙分子生成の複雑なプロセスを解明

東京大学 荒川孝俊らのグループ、〔支援〕東京大学 寺田透代表ら

生タマネギを刻むと2つの酵素が働き、催涙因子「PTSO」ができます。この反応の第1酵素アリイナーゼの働きは解明されていましたが、第2酵素の催涙因子合成酵素「LFS」の活性の仕組み、基質や生成物の催涙因子が不安定なため、未解明でした。この研究では、X線結晶構造解析でLFSの立体構造を決定し、酵素反応の過程を、スーパーコンピュータを使った分子シミュレーションにより明らかにしました。

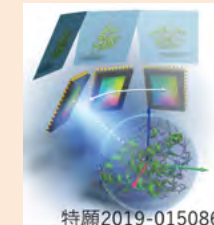


医薬品候補化合物をAIで探す

東京工業大学 関嶋政和代表らのグループ

薬候補化合物が、目的のタンパク質と結合して、薬になれるかを、ディープラーニングを利用して予測するシステムを開発しました。これまではITによる予測のあとに専門家（メディシナルケミスト）の目視での確認が重要でしたが、この研究では目的のタンパク質と薬候補化合物の結合の様子を画像化して、ディープラーニングで学習することで、専門家の目を代替するAIを目指しました。化合物がタンパク質に結合する場所も予測でき、化合物の改良にも役立つと考えています。

目的のタンパク質に対してのAIのモデルはスパコンを使用して作成しますが、一度AIの作成を行うと、パソコンでも扱うことが可能になります。既に従来手法では発見が容易ではなかった化合物が発見できることを実験で確認しました。



特願2019-015086

世界初のタンパク質の量子化学計算値データベース (FMOデータベース) の公開

理化学研究所 本間光貴代表らのグループ

タンパク質など生命の機能を担う分子は大きく、量子力学*によるシミュレーションには大変な計算時間がかかります。この研究では、日本で開発されたFMO法*による効率的な量子力学計算の方法を整備し、1万個を超える計算結果を蓄積。FMOデータベースとして世界に公開しています。この中には、COVID-19関連タンパク質と薬候補化合物の間に働く力のデータも含まれ、これらの量子力学データとAIを組み合わせた治療薬の設計を研究しています。

*量子力学：分子や原子、電子などミクロな物理現象を表す力学。
*FMO法：フラグメント分子起動法。巨大分子を分割（フラグメント）し、各電子状態を計算する。

細胞固有の性質が遺伝する仕組みの解明

横浜市立大学 有田恭平らのグループ、
〔支援〕横浜市立大学 池口満徳代表ら

生体内の様々な種類の細胞は、同じゲノム情報（遺伝子）を持ちながら、細胞種に固有の性質を持ちます。これはDNAのメチル化等の変化によって、細胞種ごとに使われる遺伝子が決まってくるからです。このDNAメチル化も親細胞から娘細胞に受け継がれます。それを担うのが「DNA維持メチル化機構」です。この研究では、DNA維持メチル化機構を担うタンパク質「DNMT1」、「UHRF1」の働く仕組みを、構造生物学と計算科学を組み合わせた手法で解明しました。

AIを使って免疫応答を読み解く

大阪大学 Daron Standley代表らのグループ

近年の1細胞シーケンシングは、（生物が自分の身体を病気から守る）免疫システムをこれまでにない規模で観測することを可能にしました。顔認識に使われるようなAI技術で、抗体や免疫細胞であるT細胞受容体とそのターゲットに応じて分類できます。この研究では、これらを利用して、特定の病気に対する免疫応答を定量化（数値化）し、私達の体の天然の防御システムである治療抗体の同定（それが何か、何と同一かを調べる）を行います。



ライフサイエンス研究

「BINDSの成果」プラットフォーム機能最適化ユニット

タンパク質の構造解析や遺伝子情報等、これまでの研究成果について様々なデータベースが作られています。BINDSでは一つのユニットとしてデータを有効活用する研究を進めています。

早稲田大学 由良敬代表らのグループ



VaProS-BINDSの開発

生命はいろいろな物質の相互作用で成り立っています。生命の仕組みを知ることは、創薬の基礎です。仕組みを理解するために、タンパク質の立体構造解析や遺伝子の発現解析などが行われ、その計測結果が様々なデータベースに保存されています。生命の部品の詳細がわかっ

てきた現在、次のステップはそれらの関係(相互作用)を明らかにすることです。VaProS-BINDSは、既存のデータベース群に対して、このような複数のデータを融合し、分析できるアプリケーションです。

東北大学 木下賢吾代表らのグループ

天然リガンドデータベース「NLDB」



薬を含むリガンドとタンパク質立体構造との複合体を提供するとともに、日本人などのゲノムにみつかると変異がタンパク質の立体構造のどこに対応するかを可視化します。

共発現データベース「COXPRESdb」



ヒト・マウス・ラットなどの遺伝子発現データから、発現量の振る舞いが同じ遺伝子を集めたデータベースです。

日本人マルチオミックスリファレンスパネル「jMorp」

日本人の大規模ゲノムコホートである東北メディカル・メガバンク計画で解析されたゲノム・オミックスデータのポータルデータベースです。ゲノムの変異情報をタンパク質立体構造にマッピングして可視化する機能を提供しています。

大阪大学 栗栖源嗣代表らのグループ

クライオ電子顕微鏡マップデータベース「EMDB」

タンパク質立体構造データベースPDBに格納されているデータの基となるクライオ電子顕微鏡で得られたマップ情報を集めたデータベースです。

複合体立体構造の検索・モデリングサーバ「HOMCOS」

PDBのデータに基づきタンパク質の複合体立体構造を構築するウェブサーバーです。

電顕画像アーカイブ「EMPIAR-PDBj」



電子顕微鏡による生体高分子測定二次元画像のアーカイブデータベースです。

in silico構造生物学の分子構造アーカイブ「BSM-Arc」

分子動力学法やホモロジーモデリング法などの計算で得られた生体分子構造を蓄積するデータベースです。

長浜バイオ大学 白井剛代表らのグループ

超分子モデリングテンプレート探索システム「SIRD」

PDBに含まれているタンパク質複合体構造を自動解析し、複合体に含まれるタンパク質の関連を明らかにしたデータベースです。

ヒト疾患変異可視化ツール「Mutation@A Glance」

ヒトの遺伝子にみられる変異がタンパク質のアミノ酸配列や立体構造のどの位置に影響を及ぼすのかを明らかにしたデータベースです。

膜タンパク質予測ツール「SOSUI」

生体膜に一部分が埋まっているタンパク質がどのアミノ酸残基部位で膜に貫通しているのかをアミノ酸配列から予測するウェブサーバーです。

マルチドメインタンパク質立体構造予測ツール「PreDom」

立体構造がわかっているタンパク質において、その分割構造である「ドメイン」同士の界面アミノ酸を収集したデータベースと、ドメインのみの立体構造から界面を予測するウェブサーバーです。

疾患-治療薬相互作用解析ツール「DTX」

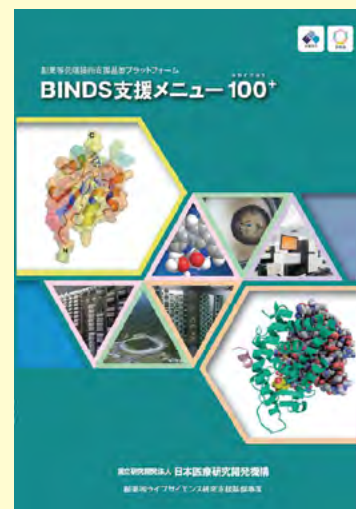
ヒトの疾患からその原因タンパク質と相互作用するタンパク質や治療薬までの分子相互作用経路をネットワーク形式で検索することができるデータベースです。



「研究者が研究者を支援する」～BINDSを多くの研究者に広げる取り組みも行っています。

ウェブサイト&ワンストップ研究支援窓口の開設

創薬やライフサイエンスの研究は日々進歩し、研究範囲や規模はどんどん拡大しています。あわせて、様々な高度な技術・機器等が開発されてきましたが、このようなツールの進歩に、個々の研究者や研究室で対応するのは困難です。そこでBINDSでは大型機器や施設、高度な技術を持つ全国の研究者を結集し、他の研究者を支援する仕組みをつくりました。専用ウェブサイトを作り、いつでも誰でも簡単に支援の依頼ができる「ワンストップ窓口」を開設して利用の促進を図っています。



BINDSで提供できる支援内容は、「支援メニュー」としてまとめ、サイトに掲載し、誰でもアクセス可能にしています。

ここで自分の研究に利用したいメニューが見つければ、ワンストップ窓口の入力フォームから支援を申請できます。これで「面識のない研究者への依頼」も簡易になりました。

この後のコンサルティングにより研究プランを相談・決定し、審査を受けて実際の支援に進みます。

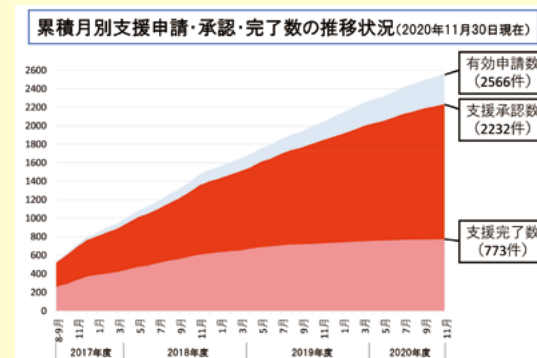
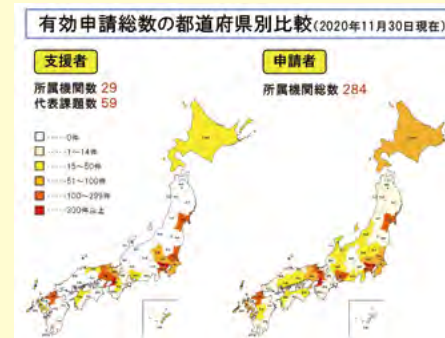


BINDS開始から4年間で、累計支援数は2000件を突破。

多くの研究者がBINDSの支援を利用しています。

支援申請は日本全国からあります。BINDSを通して、日本各地の最先端の設備・機器・施設等が利用可能になり、研究資源の地域差を埋める役割も果たしています。

現在、申請者の所属する機関の数は支援者のその10倍になり、多くの研究者が他の機関を利用していることがわかります。



BINDSの支援利用には、研究成果の公開を義務としています。論文発表や特許申請など研究成果の公開は、その成果を世界に広くアピールするだけでなく、他の研究者がその内容を知ることによって次の研究が進み、ライフサイエンスのさらなる発展に繋がるからです。

このようにして、BINDSは日本全体の創薬及びライフサイエンス研究の発展に努めています。

COVID-19への迅速な対応

2020年、短期間で世界的な流行となった新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染症 (COVID-19)。BINDS ではこの治療薬探索に関する研究にも、積極的に取り組んでいます。

治療薬候補を既存の薬から探す

通常、薬ができるまでには数十年かかりますが、急速に世界中に広がった COVID-19 に対して、早々に治療薬を探す必要があります。そこで、既存薬から新型コロナウイルス治療薬を探すドラッグリポジショニングを、BINDS も早急に開始しました。薬が「効く」には、特定のタンパク質に「うまく結合する」必要があります。タンパク質の形と、薬の化合物の形が分

かっていれば、この2つが結合するかを、コンピューターシミュレーションで予測できます。生物の体内のタンパク質やペプチド (分子) は、水に浮かぶように揺らぎながら、その機能を果たしています。タンパク質の原子や、周囲の水などの動きを再現するシミュレーション手法が分子動力学 (MD) シミュレーションです。

(1) 産業技術総合研究所 広川貴次代表らのグループ

この研究では、SARS-CoV-2 のメインプロテアーゼ (ウイルスの複製・増殖に重要な酵素) の構造と、既存薬データベースの約 8,000 化合物のデータとの相互作用をシミュレーションし、メインプロテアーゼに

結合する、118 のヒット化合物を絞り込みました。これを国立感染症研究所にて、実際に抗ウイルス活性評価し、ネルフィナビルの有効性が確認されました。

(2) 東京工業大学 関嶋政和代表らのグループ

この研究では、SARS ウイルス (SARS-CoV) のデータを元に、スーパーコンピューター TSUBAME3.0 を使ったシミュレーションにより、SARS-CoV-2 のメインプロテアーゼと、その動きを抑えると期

待される3種類の化合物との複合体のダイナミクスをシミュレーションし、医薬品候補物質に必要な官能基群の3次元配置 (ファーマコフォア) のモデリングに成功しました。

化合物スクリーニングは多くの化合物を実際に使って、SARS-CoV-2 の抗ウイルス活性を評価します。

(3) 北海道大学 前仲勝実代表らのグループ

この研究では、北大創薬センターで保有する日本承認既存薬 3,000 種類強を国立感染症研究所の渡土主任研究官のグループに提供し、効果の評価が進んでいます。同時に、SARS-CoV-2 のメインプロテアーゼ、ヒト細胞に侵入・感染する際に重要な膜型プロテアーゼ TMPRSS2 などを経験的とした、タンパク質レベルでのスクリーニングから、ヒット化合物候補を見出し、創薬

開発を進める上で重要な化合物の作用点の解明も進めています。他方、これらの創薬標的のタンパク質は、その立体構造が解明されると、飛躍的に薬剤候補化合物、抗体やワクチンの評価・設計が進展します。SARS-CoV-2 ウイルスそのものを含め、標的タンパク質について、クライオ電子顕微鏡解析を用いた立体構造決定にも取り組んでいます。

新型コロナウイルス中和タンパク製剤の開発

大阪大学 高木淳一代表らのグループ

新型コロナウイルスは、ウイルス表面のスパイクタンパク質が、ヒト細胞の ACE2 タンパク質と結合し感染するため、治療法の一つとして、このスパイクタンパクに結合してブロック (中和) する、抗体製剤の開発が進んでいます。しかしウイルスの遺伝子変異により、スパイクタンパク質に抗体が結合できず、中和できなくなる場合があります。これをウイルスの「エスケープ変異」と言います。そこでこの研究では、ACE2 タンパク質そのものに着目し、

ウイルスとの結合力を高めた改変 ACE2 タンパク質を使って、ウイルスが変異してもエスケープできないタンパク製剤の開発に取り組みました。ACE2 タンパク質のウイルス結合力を 100 倍以上高めることに成功 (立体構造も決定) し、このタンパク製剤が実際にハムスターの肺炎を治癒させ、変異ウイルスにも有効であることを確認しました。今後はこのウイルス中和タンパク製剤の創薬を産学共同で行います。

NEXT STEP

セントラルドグマからエピジェネティクスへ…その先は？

20 世紀は、生命や生物の研究を分子レベルで始めた時代です。

X 線結晶解析等の技術の進歩は、タンパク質や DNA・核酸のなど生体高分子 (生物体内の分子量の大きい化合物) の分子構造の解明を可能にしました。

分子の構造を詳しく調べ、分子の形から機能を理解していく「構造生物学」の進歩により、生物の分子レベルでの研究が進み、「分子生物学」が発展します。1950 年代には、DNA から遺伝情報部分の RNA を合成し (転写)、RNA 情報をもとに、アミノ酸を繋げタンパク質を作る (翻訳) という、生物の原則 (セントラルドグマ) が明らかになりました。

1970 年代には遺伝子を実験で操作する技術が確立し、人工的な組み換えや、増幅して遺伝子配列を決定できるようになりました。この時代は DNA の「配列」に注目した研究が発展し、遺伝子の配列がわかれば、生物の仕組みがわかり、病気も治せるようになるのでは、と期待されていました。実際、遺伝子配列の異常による病気 (先天性疾患) も多く、その治療は大きく進歩しました。

しかし、クローン生物では同じ DNA を持っていないが、個々の身体 (表現型) に違いが見られる、生物の身体の細胞は、すべて同じ DNA を持つのに、別々の組織・器官を作るなど、DNA 配列だけでは、生物の仕組みは解明しきれませんでした。

現在では、DNA のどの部分がどのくらい働くかについての研究が発展しています。

DNA は一生変わりませんが、生活・環境によって、DNA に「部品」のようなものが付き (これを「化学修飾」と言います)、DNA の遺伝情報としての働き方が変わります。これに着目したのが、「エピジェネティクス」です。

「エピ」とは「以外」の意味で、遺伝学の先のような意味になります。DNA の塩基配列を「ゲノム」と呼びますが、DNA が修飾された「エピゲノム」が研究の対象になってきます。主な化学修飾には、DNA を構成する塩基 ACGT のうち、C (シトシン) にメチル基 (-CH₃) が付く「DNA メチル化」、DNA が巻き付いている「ヒストン」というタンパク質にアセチル基 (-CH₃CO) が付く、「ヒストンアセチル化」があり、BINDS でも構造解析やバイオ分野を中心に、研究を進めています (この成果集内にも、関連ワードが多くあります)。

研究が進むたびに「まだわからないこと」が明らかになり、「これがわかった」が次の研究に繋がります。AMED 事業である BINDS では、これまで構造生物学や創薬化学の進歩を支えてきた施設・研究機関を支援し続けると共に、新たな分野も支援対象にしてきました。これからも AMED は、日本のライフサイエンス研究の進歩を支えていきます。



基礎研究を支える BINDS 技術～先端基盤技術で創薬研究を推進する

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)
創薬事業部 医薬品研究開発課

E-mail: 20-ddlsg-16@amed.go.jp
Tel: 03-6870-2219 Fax: 03-6870-2244
〒100-0004 東京都千代田区大手町1-7-1 読売新聞ビル22階

2021.03

オールジャパンの技術基盤

ライフサイエンス研究に必要な設備・機器には、大型で、維持・管理が大変でひとつの研究機関では支えきれないものが数多く存在します。BINDSには、世界的にもハイレベルな施設・機関が参加し、研究者の設備・機器の利用、研究をオールジャパンで支援しています。

放射光施設 (SPring-8, Photon Factory)

X線を物質に照射すると、分子内に存在する電子の影響で散乱が起こります。原子や分子が立体的に並んだ結晶に照射すると、分子の立体構造がわかります。この方法でタンパク質の構造解析研究をけん引してきたのが大型放射光施設です。SPring-8は兵庫県の播磨科学公園都市

にある世界最高性能の大型施設で、Photon Factoryは高エネルギー加速器研究機構 (KEK) のつくばキャンパスにある施設です。

※放射光：ほぼ光速で直進する電子が、その進行方向を磁石などによって変えられた際に発生する電磁波。X線のような短波長も含む。

クライオ電子顕微鏡

透過型電子顕微鏡の一種で、試料（タンパク質溶液など）に低温（多くの場合液体窒素の温度）で電子線を照射して構造解析するための機器です。X線結晶解析法と違って、タンパク質を結晶化する必要がないため、従来のX線結

晶解析法を補完する方法として近年世界中で急速に普及してきました。BINDSでは「クライオ電顕ネットワーク」を構築し、電子顕微鏡を供用する体制を整備しています。

NMR

NMRは核磁気共鳴（Nuclear Magnetic Resonance）の略称です。物質内部の構成原子が置かれている状態について、ひとつひとつ区別して調べることができ、原子同士の繋がりもわかるので、主にタンパク質や化合物の

平面構造（二次元構造）を知るために利用されています。BINDSでは大阪大学蛋白質研究所と横浜市立大学にある大型機器を支援に活用しています。

化合物ライブラリー

タンパク質の作用を促進したり阻害したりする化合物などを探すことを「スクリーニング」といいます。多数の化合物を効率良くスクリーニングするために溶液にしてストックしているものを「化合物ライブラリー」といいます。BINDSでは、東京大学に約28万化合物、大阪大学に

約12万化合物を保管・管理しています。また北海道大学や九州大学には既存薬（すでに薬として使われているものや開発中のもの）ライブラリーを整備しており、いずれも依頼に応じて無償で提供しています。

スーパーコンピューター

科学技術についての計算を目的にした、大規模で高速な計算能力を持つコンピューターです。ライフサイエンス研究の中では、タンパク質の分子シミュレーションや

スクリーニング等に利用されています。BINDSでは東京工業大学のTSUBAME3.0による支援を受ける体制が整っています。