

アカデミア創薬研究推進へ向けた取り組み  
AMED-BINDSによる

第44回日本分子生物学会 BINDSワークショップ

第15会場 [1PWS2-15]  
会場 パシフィコ横浜

2021.12.1 水  
17:30-19:00

AMED 所管の BINDS 事業では、ライフサイエンス研究の推進に役立ててもらうためのプラットフォームを整備している。たとえば放射光施設やクライオ電子顕微鏡、化合物ライブラリー、次世代シーケンサーなどの大型施設・設備を整備・維持し、積極的な外部開放（共用）を行って、創薬等ライフサイエンス研究の推進に貢献してきた。本企画では、AMED-BINDS で行ってきたアカデミア創薬推進に向けた取り組みの成果を発表し、今後のアカデミア創薬のさらなる発展について議論する場としたい。

■ 講演者

「ISRB による統合的ストレス応答の抑制機構」  
柏木 一宏（理化学研究所）

「ARDS および肺線維症の新たな治療戦略」  
反町 典子（国立国際医療研究センター研究所）

「哺乳類卵子の形成メカニズムの解明と再構築」  
林 克彦（九州大学）

「新型コロナウイルスに対する中和抗体と感染増強抗体」  
荒瀬 尚（大阪大学）

■ オーガナイザー

田之倉 優（東京大学）  
善光 龍哉（日本医療研究開発機構）

【お問い合わせ先】



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 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 22 階

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

E-mail : 20-DDLSG-16@amed.go.jp URL : <https://www.amed.go.jp/>

創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム

Basis for Supporting Innovative Drug Discovery and Life Science Research

BINDS HPはこちから

[binds.jp](https://binds.jp)



# プログラム

## 「ISRIB による統合的ストレス応答の抑制機構」

柏木 一宏（理化学研究所）

真核生物の細胞では、さまざまなストレスに対して統合的ストレス応答（ISR）と呼ばれる共通したストレス応答経路が活性化される。ISR 経路はストレスへの対処に重要である一方で、その慢性的な活性化は神経変性疾患などと関係していることが知られている。ISRB は翻訳開始因子 eIF2B を標的として ISR の活性化を抑制する低分子化合物として発見され、さまざまな神経疾患モデル動物で効果が報告されている。ISR は eIF2B の活性阻害によって活性化されるが、これまで ISRB は十量体タンパク質である eIF2B の組み立てを促進して細胞内の総活性を増大させることで、ISR の活性化を抑制していると考えられてきた。我々は、クライオ電子顕微鏡から得られたさまざまな状態の eIF2B の立体構造の比較と生化学的解析から、ISRB は eIF2B の活性阻害の際に生じる構造変化を阻害することで ISR の活性化を抑制しているという新たな作用機序を提唱した。

## 「ARDS および肺線維症の新たな治療戦略」

反町 典子（国立国際医療研究センター研究所）

COVID-19 パンデミックを機に、急性呼吸器感染症とその後遺症に対する新たな治療戦略の作出が最重要課題の一つとして特定された。COVID-19 では免疫システムがもたらすサイトカインストームと、間質性肺炎による呼吸機能低下は、長期にわたり QOL の著しい低下をもたらし、深刻な社会問題となっている。ワクチンの普及により重症化患者と後遺症の発症は抑制傾向にあるものの、今後も起こりうる新興再興呼吸器感染症においても同様の問題は発生しうる。

本シンポジウムでは、炎症性疾患の増悪を担うアミノ酸トランスポーターを治療標的とする、ARDS および肺線維症の新しい創薬コンセプトを紹介し、そのメカニズムから見出された、従来にない肺線維症の治療戦略について紹介する。さらに、アミノ酸トランスポーターが媒介する炎症シグナルと栄養代謝シグナルのクロストークについても最新の知見を紹介したい。

## 「哺乳類卵子の形成メカニズムの解明と再構築」

林 克彦（九州大学）

生殖細胞系列は次世代の個体をつくる唯一の細胞系列であり、エピゲノムリプログラミングや減数分裂などの特有の過程を経たのちに、雌雄で機能的および形態的に極めて異なる配偶子を作り出す。異形配偶子システム（雌雄で異なる形態の配偶子を作り出すシステム）は、様々な生物種において認められ、生殖細胞系列の分化メカニズムの根幹であるにも関わらず、それを制御する分子の実態については不明な点が多い。近年、我々は多能性幹細胞を用いた生殖細胞系列の再構築系を用いて、マウス卵子の形成を制御する転写因子群を同定した。この転写因子群は卵母細胞の成長時に強い発現を示すほか、多能性幹細胞に強制発現させると急激な細胞質の成長を促すことがわかった。得られた卵子様細胞の遺伝子発現やエピゲノムの特徴は卵子のものとよく似ていることから、これらの転写因子群が卵子形成の司令塔であることが明らかとなった。本セッションでは、多能性幹細胞を用いた再構築系から明らかになってきた生殖細胞系列の分化過程について、最新の情報を含めて紹介したい。

## 「新型コロナウイルスに対する中和抗体と感染増強抗体」

荒瀬 尚（大阪大学）

新型コロナウイルスはエンベロープ分子であるスパイクタンパク質の受容体結合部位（RBD）が宿主細胞受容体である ACE2 と結合することにより、宿主細胞膜と膜融合を引き起こして細胞に侵入する。RBD は多くが閉じた構造をとっており、開いた構造の RBD が ACE2 と結合する。そのため、ACE2 との結合を阻害する RBD に対する抗体は中和抗体として感染防御に重要な機能を担っている。一方、スパイクタンパク質の N 末領域（NTD）の特定の領域に抗体が結合すると、開いた構造の RBD が誘導されて ACE2 との結合性が高まり、その結果、新型コロナウイルスの感染性が高まることが判明した。新型コロナウイルス感染患者では NTD に対する感染増強抗体が中和抗体とともに产生され、中和抗体の中和能を低下させることが判明した。そこで、新型コロナウイルス感染症における中和抗体と感染増強抗体に関して最近の知見を含めて紹介したい。