
プロジェクト研究成果報告会

プログラム・要旨集

案内サイト: <https://www.jbic.or.jp/news/event/2025/0305report-meeting>

2025年3月5日(水)

オンライン開催

<主催>

一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム

次世代天然物化学技術研究組合

【プログラム】

13:30～13:35

開会挨拶

一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム 赤羽 浩一

13:40～14:40

プロジェクト成果発表 (1)

RNA 標的創薬技術開発／標的 RNA の機能解析・構造解析基盤技術開発

「核磁気共鳴法による RNA 標的創薬技術開発」の成果

理化学研究所生命機能科学研究センター 生体分子動的構造研究チーム 嶋田 一夫

「クライオ電子顕微鏡法による RNA 標的創薬技術開発」の成果

東京科学大学 総合研究院高等研究府 藤吉 好則

「インシリコ技術による RNA 標的創薬技術開発：RNA 複合体構造予測」の成果

産業技術総合研究所 生命工学領域 細胞分子工学研究部門 生物データサイエンス研究グループ
福西 快文

14:45～15:05

プロジェクト成果発表 (2)

福島医薬品関連産業支援拠点化事業に係る研究開発業務

福島医薬品関連産業支援拠点化事業の進捗と今後

福島県立医科大学 医療-産業トランスレーショナルリサーチセンター 家村 俊一郎

15:10～15:30

プロジェクト成果発表 (3)

新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

「多剤耐性結核菌に有効な天然物の革新的な構造改変ならびに新規探索手法による創出」の成果

次世代天然物化学技術研究組合 研究開発部 池田 治生

15:35～15:55

プロジェクト成果発表 (4)

ゲノム医療実現バイオバンク利活用プログラム（ゲノム医療実現推進プラットフォーム・先端ゲノム研究開発／ゲノム創薬基盤推進研究事業） ゲノム研究を創薬等出口に繋げる研究開発プログラム

「マルチーム解析によるがんゲノム医療の精緻化」の成果

東京大学 先端科学技術研究センター 油谷 浩幸

【目次】

1. RNA 標的創薬技術開発／標的 RNA の機能解析・構造解析基盤技術開発.....	1
1-1. 「核磁気共鳴法による RNA 標的創薬技術開発」の成果	
1-2. 「クライオ電子顕微鏡法による RNA 標的創薬技術開発」の成果	
1-3. 「インシリコ技術による RNA 標的創薬技術開発：RNA 複合体構造予測」の成果	
2. 福島医薬品関連産業支援拠点化事業に係る研究開発業務.....	4
2-1. 福島医薬品関連産業支援拠点化事業の進捗と今後	
3. 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業.....	5
3-1. 「多剤耐性結核菌に有効な天然物の革新的な構造改変ならびに新規探索手法による創出」の成果	
4. ゲノム医療実現バイオバンク利活用プログラム (ゲノム医療実現推進プラットフォーム・先端ゲノム研究開発／ゲノム創薬基盤推進研究事業) ゲノム研究を創薬等出口に繋げる研究開発プログラム.....	6
4-1. 「マルチオーム解析によるがんゲノム医療の精緻化」の成果	

1. RNA 標的創薬技術開発／標的 RNA の機能解析・構造解析基盤技術開発

1-1. 「核磁気共鳴法による RNA 標的創薬技術開発」の成果

理化学研究所生命機能科学研究センター 生体分子動的構造研究チーム 嶋田 一夫

医薬品開発における創薬標的の枯渇を解消する新たな可能性として、立体構造を形成する RNA への注目が高まっている。しかし、RNA 標的創薬の基盤となる立体構造情報は極めて少なく、特に、血清中や実際に作用する細胞内環境などにおける構造情報はほとんど無い。これらの事実が、国内製薬企業において、RNA 創薬の実現への障害となっている。また、創薬の標的になるような RNA 上のサイトは、典型的な塩基対を形成していないことが多く、複数の構造間の平衡にあると想定される。よって、RNA 標的創薬の実現には、創薬標的 RNA およびその複合体の立体構造を決定する技術、生理環境における構造平衡を解明する技術、そして得られた構造情報に基づいた薬剤設計を可能にするシミュレーション技術の確立を、産学連携の枠組みで行う必要がある。本研究課題では、クライオ電子顕微鏡法、NMR 法、インシリコ計算技術の融合により、上記課題を実現する。NMR 法では、特に、新規の安定同位体標識法および NMR 解析技術を確立することで、高分子量 RNA 標的の立体構造解析および動的相互作用解析を実現すべく研究を進めている。本講演では、現在進行中の研究成果に関して概説する。

1-2. 「クライオ電子顕微鏡法による RNA 標的創薬技術開発」の成果

東京科学大学 総合研究院高等研究府 藤吉 好則

「RNA 標的創薬技術開発」研究を以下の様に実施している。

(1)90 塩基以下の RNA の立体構造解析技術開発

クライオ電子顕微鏡法を高度化することで、小さい RNA の構造まで解析できるようにすることを目指している。それにより、動的な構造情報が得られ、NMR 法と切れ目なく RNA の構造研究が進められ、インシリコグループに構造情報を提供できるようにすることを目指す。そのために、クライオ電子顕微鏡システムの高度化と試料作製技術などの開発を行うことにより、RNA の立体構造解析技術の高度化を進めた結果を報告する。

(2)RNA・タンパク質相互作用情報取得技術開発

本プロジェクトの中心をなす研究課題は、RNA とタンパク質との相互作用情報を効率良く取得する技術を開発し、インシリコグループが活用できるようにすることである。すでに、嶋田グループと共同で脳心筋炎ウイルスの J-K RNA/eIF4G1-p50/eIF4A の 3 者複合体の構造機能研究を進めて、これら複合体のクライオ電子顕微鏡による構造解析に成功して論文発表しているが、さらに RNA とタンパク質との相互作用情報取得技術開発を進めた結果を報告する。

(3)RNA・タンパク質複合体と低分子との相互作用構造情報取得技術開発

全身性エリテマトーデス関連 Sm/RNP 複合体の構造研究などの研究課題として技術開発を進めているが、具体的には、Sm/RNP+CD72 複合体の試料作製法の検討や構造解析法の改良の現在までの経過を報告する。

(4)核内に存在する pre-miRNA の Exportin-5 による核膜孔透過制御機構の理解

pre-miRNA の核膜孔透過制御機構の理解のために、Exportin-5 単体と Exportin-5+Ran-GTP+pre-miRNA との複合体の構造解析に成功した。その結果、Exportin-5 の閉じた構造と開いた構造を解析し、Exportin-5 が RNA との複合体形成する場合に、動きやすい部分などが明らかになった。この Exportin-5 と RNA 複合体の構造解析をさらに進めた結果を報告する。

(5)細胞膜及び細胞間の透過制御技術開発

RNA をはじめとする物質の細胞膜及び細胞間の透過機構の詳細を構造学的に研究することで、透過制御技術の開発を目指している。そのために、gap junction の構造解析により、脂質分子が関与する新しい gating 機構を提案する。また、tight junction の構造モデルを理解するために、tight junction のクライオ電子線トモグラフィー技術開発の結果を報告する。

(6)細胞内動態観察技術開発

フェリチン EM ラベル法を開発して RNA 分子などの細胞内動態を観察する技術開発を進めている。

以上の様に、RNA 標的創薬技術開発における研究成果についての進捗を報告する。

1-3. 「インシリコ技術による RNA 標的創薬技術開発：RNA 複合体構造予測」の成果

産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門 生物データサイエンス研究グループ 福西 快文

本課題の目的は、RNA 標的の実用的な MD シミュレーション、薬物ドッキング・スクリーニングソフトの開発である。mRNA に形成される立体構造は低・中分子の標的になり、mRNA の9割は miRNA で制御されるが、シミュレーション技術は低精度、実験データも蛋白質の 1/100、Alpha fold など AI も予測精度が低く、RNA 創薬のボトルネックであり、少数でも正確な実験データを用い RNA 標的創薬用ソフトを開発している。

(1) RNA 分子シミュレーションに適した力場の選択と力場精度比較

RNA 分子シミュレーションでは高精度力場が確立していない。我々は、RNA の分子シミュレーションが生成する構造集団と、NMR 実験によるモデル構造集団の重なりが大きい力場が良い力場だと定義し、多様な NMR モデル構造を持つ RNA、RNA-蛋白質・低分子複合体約 50 種類に 7 種の力場を適用し、RNA 毎に最適な力場は異なるが、一般に OL3 力場が好適なことを見出した。

(2) RNA に結合した Mg^{2+} イオンの位置推定と、RNA-薬物ドッキング・スクリーニング手法の開発

RNA の Mg^{2+} 結合位置を推定し、RNA の電荷分布を修正するドッキングソフトを開発し、self-docking 試験で、RNA・蛋白質に対しそれぞれ計算時間 4.7、4.4 秒で、2 Å 精度で 24%、30%の複合体構造を再現し、蛋白質へのリガンド結合エネルギーは、相関係数 0.68、誤差 3.65kcal/mol で再現した。

RNA 機能は Mg^{2+} 濃度に鋭敏だが、細胞内環境(0.1M KCl, 5mM $MgCl_2$)と構造決定条件(1M NaCl, 100mM $MgCl_2$)が異なる。そこで NMR チームと共同で RNA100 種を生理的条件下で Mg^{2+} 配位を計算と実験で解析し、PDB 構造の Mg^{2+} の半数は遊離し 50 塩基当たり 1-2 個の Mg^{2+} が RNA 構造を支えることが示された。

(3) RNA-薬物 MD ドッキングシミュレーション計算手法の開発

RNA のリガンド結合サイトは cryptic site (リガンドがない状態では閉じている)が多く、位置を特定しにくい。RNA のリガンド結合サイトと複合体予測を同時に解く手法:CSD-mD-VcMD 法を開発し、昨年度と同一標的・同一低分子リガンド 2 種に適用し、新旧 2 手法の結果が一致し理論の妥当性を確認した。リガンドが RNA の周囲を漂いながら、徐々に結合パスウェイが作られ、リガンドが選択的にパスウェイを通過、適切な構造でドッキングしカプセル化するリガンド結合過程を明らかにした(Higo J, et al. BPPB 2024, submitted)。

2. 福島医薬品関連産業支援拠点化事業に係る研究開発業務

2-1. 福島医薬品関連産業支援拠点化事業の進捗と今後

福島県立医科大学 医療-産業トランスレーショナルリサーチセンター 家村 俊一郎

福島医薬品関連産業支援拠点化事業(福島事業)は、東日本大震災復興事業の一環として経済産業省平成 23 年度第三次補正予算を原資として開始された。本事業は、実質的には過去の複数の経済産業省バイオ関連国家プロジェクトの集大成にあたり、それらのプロジェクトで蓄積した成果やノウハウ(技術)をもとに本事業で新たに取得した成果により、医薬品等の開発支援や新規産業の創出・集積、雇用創出等による復興支援を目的としている。

本事業は、生体試料を収集・保存し、それらをそのまま研究機関等に提供する、いわゆる「バイオバンク事業」とは異なり、希少かつ微量な生体試料を、①「情報に変換する」②「加工して増やす」③「極微量試料の解析技術を開発する」ことにより最大限に活用して、これらにより創出・取得した生体由来加工試料、解析情報等の多種多様な成果物を「福島コレクション[®]」と命名し、製薬企業、検査・診断薬企業、大学等の公的研究機関等へ提供(MTA)、あるいは受託・共同研究にて継続的な利活用を推進している。

「福島コレクション[®]」は、独自開発した二大基盤技術(「天然ヒト抗体遺伝子クローニング」「タンパク質マイクロアレイ」)により取得した成果を順次加えて継続的に充実化を図ると共に、持続的な復興への貢献を目指し、衛生材料や食品・畜産分野等へも積極的に展開している。

本事業成果の活用を推進するために、事業発ベンチャーをこれまで 5 社輩出し、また、「福島コレクション[®]」の企業・アカデミア等への橋渡し機関として 2020 年 2 月に一般財団法人福島医大トランスレーショナルリサーチ機構を設立して成果普及体制を構築してきた。更に 2021 年 11 月には南相馬市に浜通りサテライトを開所し、浜通り地域における産業集積化の拠点としての活動も進めている。

また、「未来のパンデミックに備える」という新たなミッションを掲げ、この二大基盤技術を用いて、病原体に対する抗体遺伝子を網羅的に取得および備蓄し、次のパンデミックの際に速やかに抗体遺伝子を提供する公益的な取り組みも始めている。

本発表では「福島コレクション[®]」の意義と有用性や、最新の事業成果と活動状況について報告したい。



福島医薬品関連産業支援拠点化事業第二期の概要

3. 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

3-1. 「多剤耐性結核菌に有効な天然物の革新的な構造改変ならびに新規探索手法による創出」の成果

次世代天然物化学技術研究組合 研究開発部（北里大学名誉教授） 池田 治生

多剤耐性の結核菌を含む抗酸菌に有効な化合物の探索並びに誘導体の創製を目的にチオペプチド化合物に焦点を当て検討を行ってきた。抗菌薬に耐性な病原菌の出現防止は感染症の予防・治療において極めて重要な課題である。また抗酸菌感染症の治療は長期に渡るため、耐性菌の出現防止には多くの注意がはらわれるべきである。

チオペプチド化合物はグラム陽性菌に強い抗菌活性が認められる一群の化合物である。またチオペプチド化合物は細菌のリボソームの 50S サブユニットに結合しタンパク合成を阻害する。アミノグリコシド、マクロライドやテトラサイクリンなどの既存の薬剤も細菌のタンパク合成を阻害して抗菌作用を示すがチオペプチド化合物はこれらの抗菌薬とは標的部位を異にするため、これらの抗菌薬の耐性菌にも有効であることが期待できる。また、チオペプチド化合物の多くは分子量が 1,000 を超すものが多く、その構造の複雑さから容易に有機合成的な誘導体の創製が達成できない。一方、チオペプチド化合物はリボソームで翻訳された前駆体ペプチドを修飾して抗菌活性を有する構造体へと変換される。したがって、基本骨格のペプチド部分はその生合成遺伝子群の前駆体ペプチド遺伝子にコードされているため、有機合成では不可能に近いペプチド骨格のアミノ酸置換を伴う誘導体化が実現できる。

チオペプチド化合物は生成した直鎖状のペプチド中のセリン残基が脱水を伴い生成した 2 分子のデヒドロアラニンが複素 Diels-Alder 環化反応によって環状化し、さらに修飾を受けピペリジン環あるいはピリジン環を形成して直鎖状のペプチドがこれらの複素環を介して環状ペプチド構造を形成する。チオペプチド化合物の中でもチオストレプトン、チオペプチン及びノシヘプタイドはペプチド鎖がもう 1 箇所(キナルジン酸あるいはインドール)で環状化を形成(2 環性)している。一方 1 箇所のみピペリジン環あるいはピリジン環で環化した化合物群では抗菌活性が前者に比べ著しく低下していた。そこでチオストレプトン、チオペプチン及びノシヘプタイドの骨格ペプチドのアミノ酸置換による誘導体化は、我々が開発した前駆体ペプチドをコードする遺伝子の変更したいアミノ酸部位のコードを置換した生合成遺伝子を作製する技術によって容易に骨格アミノ酸が置換した誘導体を生産させることが可能となった。

これまでにチオストレプトンとチオペプチンからはそれぞれ 10 種以上の誘導体の創製を達成した。一方、ノシヘプタイドは置換可能なアミノ酸が少ないため数種のアミノ酸置換誘導体を得た。抗菌活性を確認したところ抗結核薬イソニアジドに耐性の結核菌にも有効であることが明らかとなった。さらに非結核性抗酸菌(*M. avium* subsp. *hominissuis* 及び *M. intracellulare*)及びそれらの臨床分離されたリファンピシン、アミカシンあるいはクラリスロマイシン耐性株を用いて抗菌活性を測定したところこれらの薬剤耐性菌に対しても優れた抗菌活性を示した。このことはチオペプチド化合物の標的部位が既存の抗菌薬と全く異なることから推察されたことを裏付けるものである。

4. ゲノム医療実現バイオバンク活用プログラム

(ゲノム医療実現推進プラットフォーム・先端ゲノム研究開発／ゲノム創薬基盤推進研究事業)
ゲノム研究を創薬等出口に繋げる研究開発プログラム

4-1. 「マルチオーム解析によるがんゲノム医療の精緻化」の成果

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 油谷 浩幸

がん遺伝子パネル検査は 2019 年 6 月より保険診療開始され、昨年末の時点で 93,814 症例のデータががんゲノム情報管理センター(C-CAT)データベースに登録されており、我が国におけるがんゲノム医療のリアルワールドデータとして利活用が進められている。現在の検査適応が標準治療終了後の症例に限定されていることもあり、さらなる治療機会の拡大や精密医療の実現に向けて一層の性能向上が求められている。我々は融合遺伝子の高感度な検出を目指して RNA パネルを臨床実装した TOP パネルを開発してきた。本研究課題では、がんゲノム医療をさらに精緻化するために、現行がんパネル検査に遺伝子発現、タンパク質発現情報、さらに病理組織情報を統合してマルチオーム化することを目指している。

一昨年の GenMineTOP 保険収載により、残余検体のリアルワールドデータが蓄積され、C-CAT の臨床情報と合わせて利活用できる体制が整いつつある。DNA および RNA データ病理画像は、認証を受けた衛生検査所の品質管理のもとで測定することにより、リアルデータワールドデータでありながらも収集される遺伝子発現データの再現性を担保している。

先行研究で収集された数百例のデータを中心に病理学および AI 解析専門家と共有することによってアルゴリズム開発、特徴量抽出を進めている。深層学習により抽出される特徴量を特定するためには空間ゲノミクスデータとの照合が必要となる。可視化ツール構築と処理法を整備し、多施設が連携する研究プラットフォームを構築することにより、精密医療やコンパニオン診断薬推進の場としての幅広い活用を目指す。具体的には、深層学習を用いた診断関連の特徴量の抽出と関連分子の作用機序の検討を行うことを通じて、治療応答性や予後と関連するバイオマーカーの同定、および、創薬標的分子の探索に繋がりたいと考えている。

下記の研究開発を進め、開発したマルチオームパネルのプロトタイプを用いて実証研究臨床研究を実施し、社会実装を目指す。

1. 高品質試料の遺伝子発現情報による腫瘍分類法の開発
2. 空間オミックス情報と人工知能を用いたメカニズム解明と患者層別化
3. マルチオーム解析パネルの開発