

---

# 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/2026/0304report-meeting>

2026年3月4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 永里 敏秋

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 生命医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

一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム 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）

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 油谷 浩幸

15:35～15:55

### プロジェクト成果発表（4）

**「発がんメカニズム解明と新規がん免疫療法等の研究推進」の成果**

東京都立駒込病院 戸井 雅和

**【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. 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].....	5
3-1. 「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	
4. 発がんメカニズム解明と新規がん免疫療法等の研究推進.....	6
4-1. 「発がんメカニズム解明と新規がん免疫療法等の研究推進」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 生命医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、これまで行ってきた NMR 研究の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」研究を実施した結果、以下の様な成果を得た。

### (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、分子量 25kD 程度の小さい RNA の構造を解析できるようにした。これにより、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なった。この課題実現のために、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い、RNA の立体構造解析技術の高度化を進めた。その結果、世界的に誰も解析できなかった 90 塩基より小さい RNA の高分解能の構造をクライオ電子顕微鏡を用いた単粒子解析法で解析することに成功した。

### (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。

### (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を研究課題として技術開発を進め、Sm/RNP + CD72 複合体の試料作製法の検討や構造解析法の改良を行い解析分解能を向上させた。

### (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の構造変化を明らかにした。さらに Exportin-t 単体の構造解析も進めた。

### (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 gating 機構を解明した。また、tight junction を形成する 27 種類のクローデイン全てをノックアウトした EpH4 細胞を作製し、1つのクローデインだけを発現する細胞を作製することによって、全てのクローデインのそれぞれの性質を明らかにして、分類した。そして、tight junction のクライオ電子線トモグラフィ解析も行った。これらの結果は、DDS 開発などに有用な結果が得られた。

### (6)細胞内動態観察技術開発

RNA をはじめ様々な分子の細胞内動態を観察する技術開発を目指して、フェリチン EM ラベル法などの開発を進めた。理想的なラベル法開発には改良が必要であるが、12 量体からなる mini-ferritin をタンデムに連結して、4 量体からなる粒子(4 量体の分子に有効なラベル法)を開発した。

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

一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム 福西 快文

本課題の目的は、RNA 標的用の 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。RNA が形成する立体構造は低・中分子の標的に、ヒト mRNA の 9 割は miRNA で制御され核酸医薬の標的となるが、構造予測計算は低精度、実験データも蛋白質の 1/100 で RNA 創薬のボトルネックである。我々は実験チームの協力の下、RNA 創薬用ソフトを開発した。なお AlphaFold2/3 では数億個の MD 計算による蛋白質構造をドメイン毎に教師データとしており、構造解析とシミュレーション計算は RNA を AI で扱う前提条件である。

#### (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

細胞内で RNA は蛋白質と混在した中で薬物を結合するため、力場は RNA、タンパク質、低分子、溶媒を同時に決める必要がある。我々は、RNA の分子シミュレーションと、溶液 NMR 実験による構造の類似性を定義し、RNA、RNA-蛋白質・低分子複合体約 50 種類に 6 種の力場を適用した。また最新の RNA 力場も含む 5 種類の力場での RNA-低分子のマルチカノニカル MD シミュレーション計算での薬物 MD ドッキングを 4 種の RNA に適用し、広範な構造探索と複合体最安定構造の再現性から OL3/OL3<sub>Lib</sub> 力場が好適であることを見出した。

#### (2) RNA に結合した Mg<sup>2+</sup> 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<sup>2+</sup> 結合位置を PDB 構造データの統計から推定し、RNA の電荷分布を修正する RNA-低分子ドッキングソフトを開発し、self-docking 試験では数秒の計算で、24~30%の複合体構造を、結合エネルギーは相関係数 0.68、誤差 3kcal/mol で再現した。また、各種 RNA-低分子ドッキングソフトの性能比較文献(2023)から、海外ソフトと同程度の精度に達した。薬物スクリーニングは 500 種以上のテスト計算は有効性を示唆した。

RNA 機能は Mg<sup>2+</sup> 濃度に鋭敏だが、細胞内での状態は未知である。そこで NMR チームと共同で RNA100 種の生理的条件での Mg<sup>2+</sup> 配位を計算と実験で解析し、統計データと合わせて、RNA に配位する Mg<sup>2+</sup> の数と位置が予測でき、PDB 構造の Mg<sup>2+</sup> の半数は遊離し 50 塩基当たり 1-2 個の Mg<sup>2+</sup> 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 (隠れ創薬サイト) 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拡張アンサンブル法を目的ごとに 3 種類開発し、10 種以上の多様な RNA-低分子の系に適用し、全手法の結果が一致し、実用的な精度と汎用性のあることを確認した。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や、RNA のアロステリック効果を解明した。

## 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予算を原資として平成 23 年度に開始された。本事業は、実質的には震災前の 10 年以上に亘って実施された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)を基に本事業で新たに創出・発展させた成果を加え、医薬品・診断薬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。

本事業は復興・創生期間第 1 期(平成 23-令和 2 年度)、第 2 期(令和 3-7 年度)の 15 年間に亘って実施されてきたが本年度が最終年度である。

これまでの生体由来加工試料、解析データ、サービス等の多種多様な成果物は「福島コレクション<sup>®</sup>」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<sup>®</sup>」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、マスクやスプレーといった衛生材料へも積極的に展開している。

これら本事業成果の活用を推進するためにこれまでに事業発ベンチャーを 5 社輩出し、雇用創出による復興への貢献を果たしている。また、「福島コレクション<sup>®</sup>」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(TR 機構)を設立して成果普及体制を構築した。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。

来年度からの復興・創生期間第 3 期においては、本事業の後継事業体としてこれまでの成果・技術を承継した TR 機構が産業集積の核となると共に、自らが「実用化」を推進し、成長することによって継続的に復興に貢献して行くという新しいステージに入る。

また、「未来のパンデミックに備える」というミッションの基に、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、新たな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を本格化する。

本発表ではこれまでの振り返りと、「福島コレクション<sup>®</sup>」の意義と有用性、最新の事業成果と活動状況について報告すると共に来年度からの新しい取り組みについて紹介する。



福島医薬品関連産業支援拠点化事業第 2 期の概要

### 3. 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]

#### 3-1. 「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

AMED 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」において、研究開発課題「マルチオーム解析によるがんゲノム医療の精緻化」が採択され、令和5年12月から令和8年3月まで3年間の計画で実施してきた。昨今、AI解析の進展に伴い、分子オミックスと形態オミックスを繋ぐ pathomics というアプローチが注目されている。この視点に立って、本研究開発課題ではゲノム、遺伝子発現、タンパク発現、病理組織情報を統合したマルチオームデータを収集、統合する基盤構築に取り組んできた。

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、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ものの、がん医療に不可欠な情報を提供している。2025年12月31日までに121,489人の症例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。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。東大オンコパネル(TOP)は、融合遺伝子の高感度検出のためにRNAパネルを臨床実装するが、本研究課題でがんゲノム医療をさらに精緻化するために、RNAパネルが提供する遺伝子発現情報に、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た。

2023年8月のGenMineTOP保険収載により、蓄積されたリアルワールドデータ及びC-CATの臨床情報に加え、病理画像情報や免疫組織染色情報を統合して集積し一元管理することで、多施設が連携し共同利活用するためのマスタープロトコルを策定し体制整備を進めている。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収集することにより、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が担保されている。

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有用であることから、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構築を進めてきた。

下記の研究開発を進め、得られるマルチオーム情報を用いて新たな腫瘍分類やバイオマーカー探索を行い、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

## 4. 発がんメカニズム解明と新規がん免疫療法等の研究推進

### 4-1. 「発がんメカニズム解明と新規がん免疫療法等の研究推進」の成果

東京都立病院機構がん・感染症センター都立駒込病院 戸井 雅和

乳がん、膵がん、悪性リンパ腫を主対象にして発がんメカニズムの解析と新規がん免疫療法の開発に研究を行った。

乳がん: 遺伝性乳癌遺伝子である BRCA1/BRCA2 に関連する発がんメカニズムの解析を行った。特に、遺伝子修復経路の異常がもたらす細胞内代謝調節異常及び免疫系経路の変調、抗原提示能の変化に関する分子機構解析を行った。また、従来から行ってきた遺伝子修復経路に及ぼすエストロゲンの変異原としての作用機作と上述の免疫経路に与える影響について検討を進めた。遺伝的に BRCA1/BRCA2 の病的バリエーションを有し、片側乳がんを発症し、乳房切除+リスク低減予防的対側乳房切除を行った症例を対象に上記の観点からの分子組織学的、腫瘍免疫学的分析を行っている。当院にはこれまでに 165 症例の経験があり、早期浸潤性病変並びに発がん前乳腺を対象に検討を進めている。

膵がん: 膵癌極早期において周囲膵実質で生じる腺房萎縮、ADM、炎症、線維化の連続的変化に着目し、病理学的半定量評価および領域特異的 RNA 解析を統合的に行った。萎縮進展に伴う分子・免疫学的変化は、腫瘍成立を許容する前癌的微小環境の形成過程と整合的であることが示唆されたが、一方、脂肪置換は炎症・線維化軸とは異なる分子・病理学的特徴を示しており、独立した膵組織リモデリングである可能性が示唆された。さらに症例数の拡充と時間軸を考慮した解析、ならびに膵液分子解析との接続を行い、臨床実装可能な膵がん早期診断戦略の構築を目指している。同時に、免疫学的に cold とされる膵がんの微小環境形成プロセスに関する免疫腫瘍学的分析を行っている。さらに、hot な腫瘍に変換せしめる手段に関する検討を探索的に施行した。

悪性リンパ腫: びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)は既存の治療で完全寛解する症例、CAR-T 療法に著効を示す症例、難治性の症例などよりなる。いずれの archives も保存管理されており、それらを用いて腫瘍遺伝子ゲノム解析、免疫腫瘍学的解析等を行い、病態推移との関連性を分析している。免疫腫瘍学的に見た著効例の奏功分子機序、難治例の動態と免疫学的特性に焦点を当てている。抗原解析と CAR-T を含む新規治療法の開発研究を進めている。

一連の研究は、当院関連診療科、臨床研究・治験センター、病理部門、東京都医学総合研究所、京都大学医学研究科免疫細胞生物学研究室などとの共同研究として、密に連携し、遂行しており、月一度程度の定例会議、その他適宜にアドホックの会議等を行い、研究推進に注力している。