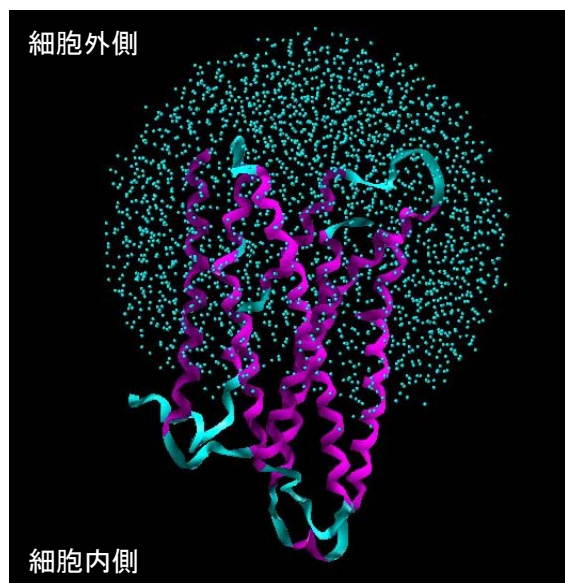


図4. MDシミュレーションの条件

System

Method : canonical(NVT)

11362 atoms(264 protein residues,
water)

Cut off : 10Å

CAP : 30Å

Time step : 1.0fs SHAKE(H only)

Temperature : 300K

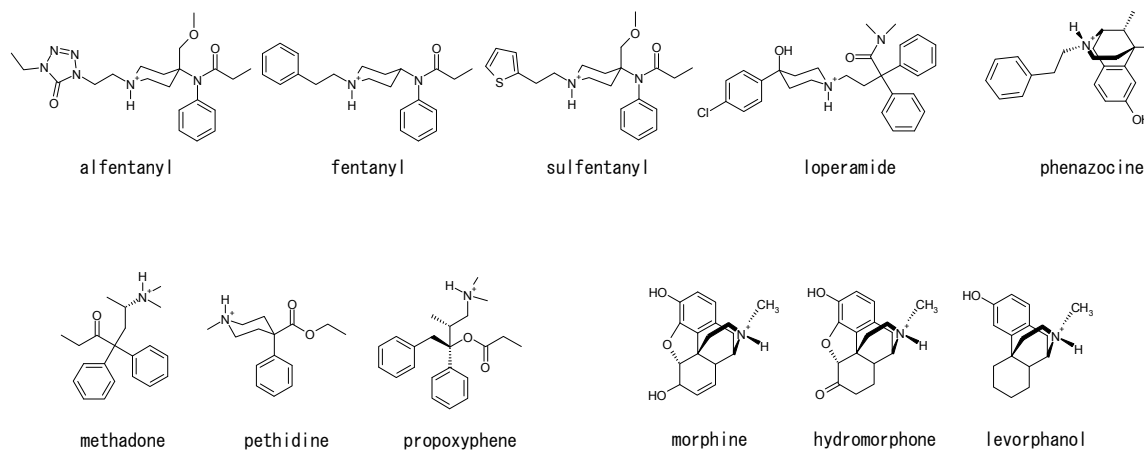
Position restrain : 10(main chain)

このシミュレーションについて、11個の μ 受容体モデルの各々について4nsecずつ行った。その結果最終的に、各 μ 受容体モデル構造毎に、初期構造:1個、エネルギー極小化構造:1個、MDサンプリング構造:10個(構造が平衡化した2nsec~4nsec間で200psec毎にサンプリング)の構造が得られ、合計で132個のサンプリング構造が得られた。

3. MTS法スクリーニングによる新規 μ 受容体アゴニストの探索

上記2の取り組みにより得られた μ 受容体のサンプリング構造集団を用いて、MTS法による小規模バーチャルスクリーニングの検証を行った。検証セットとしては、以下に示すオピオイドリガンド(アゴニスト)11個とデコイリガンド11,479個を用いた。デコイリガンドについては、MTS法スクリーニングシステム内の化合物データベース(Namiki, 約200万化合物)の中から、オピオイドリガンドと構造は似ていないが、物理化学的特性(AlogP、MW、H_Donor、H_Acceptor)が似ている化合物集団を選抜した。

図5. 既知のオピオイドリガンド



以下にMTS法スクリーニングの解析結果を示す。スクリーニング精度の指標としては、AUC (the Area Under the Curve)を用いた。AUCは、データベースエンリッチメントカーブ下の面積に相当するもので、0%~100%の範囲の値をとり、ランダムスクリーニングでは50%となり、値が高い程スクリーニング精度が良いことを示す。

図6. 小規模MTS法スクリーニングの結果

	moe										prime
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
ini.	79.2	63.3	47.6	62.6	56.5	50.5	64.3	47.7	35.5	63.3	49.3
min.	54.3	48.0	50.1	65.6	64.4	69.2	60.7	47.7	51.6	71.9	62.3
2100 ps	76.6	69.4	61.8	59.1	56.1	60.0	60.1	45.7	65.0	73.4	59.2
2300 ps	66.7	63.2	35.2	57.2	50.2	49.2	82.8	34.9	66.7	48.7	60.3
2500 ps	68.8	71.1	51.9	66.2	64.8	36.2	75.6	54.7	65.8	63.9	59.7
2700 ps	48.8	60.3	44.5	62.7	65.8	47.5	63.0	61.2	60.9	54.1	58.0
2900 ps	74.2	64.8	56.7	62.2	71.9	56.9	53.6	57.2	62.4	37.3	50.7
3100 ps	87.7	65.4	70.9	57.2	60.1	63.7	67.3	53.3	53.0	58.6	46.3
3300 ps	73.7	68.8	57.9	52.6	56.8	59.1	65.2	54.3	41.2	64.6	60.3
3500 ps	64.7	40.4	36.8	57.8	58.0	58.2	57.1	53.2	55.7	49.0	60.6
3700 ps	76.9	61.9	48.9	56.1	57.5	37.3	70.0	60.9	66.2	32.5	55.2
3900 ps	75.8	64.3	54.6	45.0	52.2	49.3	69.6	47.3	63.3	44.9	60.4

iniは初期構造、minはエネルギー極小構造、xxxxpsはMDシミュレーションの実行時間を表す。赤枠の部分だけ色分けをした。

上記スクリーニングの結果、132個の構造の中で、MOE MODEL1の3900psのMD構造が最も精度良くオピオイドリガンドを抽出できたことが分かった。この結果を受けて、MOE MODEL1の3900psのMD構造を用いて市販化合物(Namiki, 約200万化合物)を対象としたMTS法スクリーニングを行った。この際、図4に示す既知のオピオイドリガンドを用いたDSI法についても検討を行った(これらの計算についてはJBICで実施)。検討の結果、各手法から以下の数の化合物が選抜された。

MTS法 : 1000化合物(98化合物)
 DSI法 : 1000化合物(54化合物)
 MTS法/DSI法共通 : 1234化合物(247化合物)

そしてこれら化合物について、在庫状況等を勘案したところ、最終的に上記で示す括弧内の数(計399化合物)が選抜された。

選抜した化合物を評価するために、 μ 受容体に対する結合親和性試験を実施した(この試験については外部機関で実施)。測定条件としては、Diprenorphineに対する競合阻害実験を化合物濃度50 μ M、1点の測定で行った。その結果、以下に示すように複数の活性化化合物が確認された。仮に、試験条件である化合物濃度50 μ Mにおける%inhibition \geq 50をヒット化合物とすれば、ヒット率は12%であった。

今回は、暫定的に%inhibition \geq 50を仮のヒット化合物とした。今後、濃度依存性試験が得られた後に、再度、活性化合物の判定を行いたいと考えている。

表1. 結合親和性試験結果

%inhibition	化合物数
$90 \leq x \leq 100$	8
$80 \leq x < 90$	7
$70 \leq x < 80$	12
$60 \leq x < 70$	11
$50 \leq x < 60$	10
$x < 50$	351
計	399

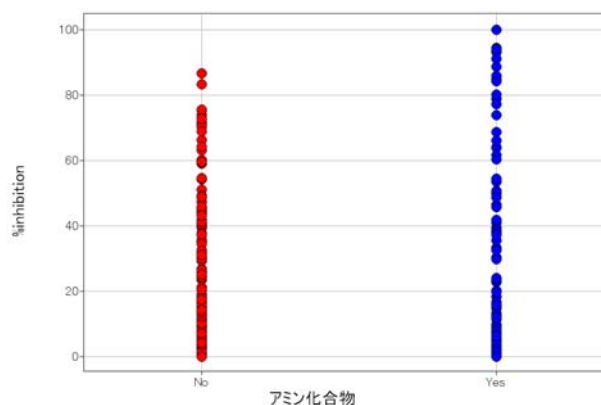


図7. アミン化合物を分類した場合の%inhibitionとの関係

また上記結果について、分子内にN+(カチオン性の窒素原子)を含むか否かで化合物を分類し、ヒット率を比較した。 μ 受容体をターゲットとしたリガンドでは、N+のファーマコフォーが重要であることが示唆されているが、今回のVSでは、そのような条件は加味していない。そこで、もし、N+を含む分子だけを選択していた場合には、どれだけのヒット率が得られたのか、そして、N+を含まない分子でもヒット化合物が得られているのか確認を行うことにした。ここで、N+を含む分子を「アミン化合物:Yes」、N+を含まない分子を「アミン化合物:No」とした。

表2. アミン化合物を分類した場合の結合親和性試験結果

(単位:個数)

%inhibition	アミン化合物		計
	Yes	No	
$90 \leq x \leq 100$	8	0	8
$80 \leq x < 90$	5	2	7
$70 \leq x < 80$	4	8	12
$60 \leq x < 70$	6	5	11
$50 \leq x < 60$	3	7	10
$x < 50$	99	252	351
計	125	274	399

仮に、%inhibition \geq 50をヒットとすれば、

ヒット率	20.8%	8.0%	12.0%
------	-------	------	-------

上記結果より、「アミン化合物:Yes」の場合では、20%と高いヒット率であることが分かった。また、

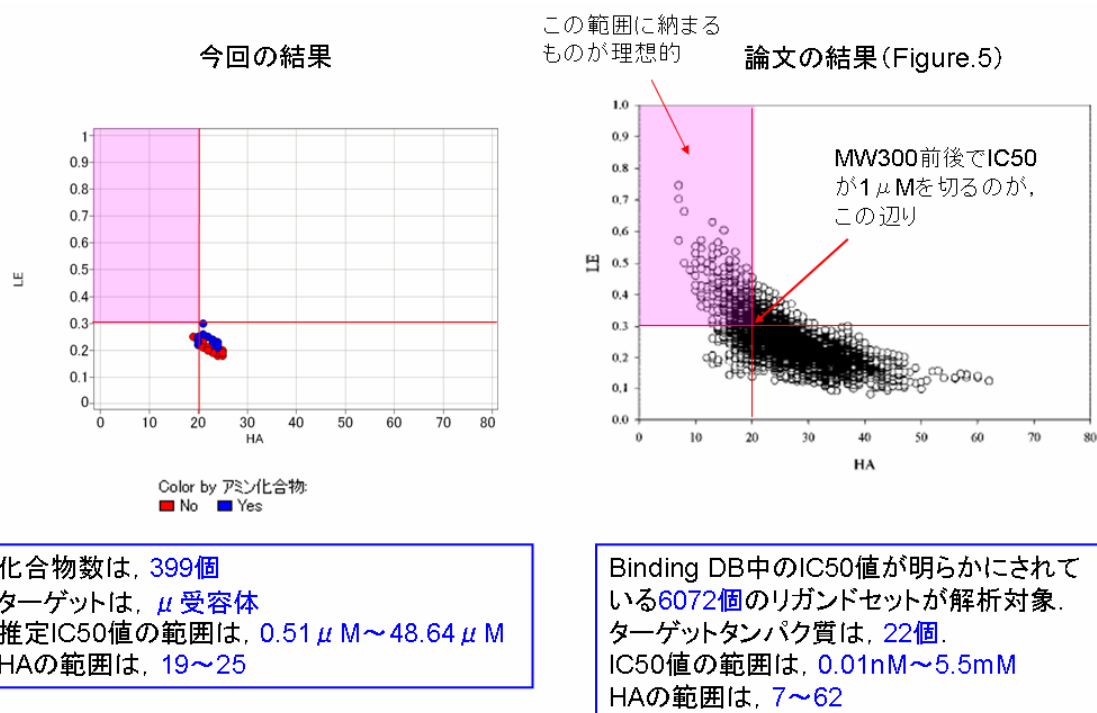
「アミン化合物:No」の中でも、%inhibitionが80~70と高活性が期待されるものが幾つか見出されていることが分かった。

次に、ヒット化合物の推定のLE (Ligand Efficiency) 値を算出し、リード化合物の候補として有望であるか確認を行った。解析手順としては、以下のとおりである。

1. 各化合物の%inhibitionの値を基に、ロジット変換により推定のIC50値を算出した。
2. 次の式に従い、推定のLE値を算出した。 $LE = pIC_{50} / \text{Heavy atom (HA)}$ の数
3. LE解析が実施された次の論文の結果と比較を行った。この論文では、様々なターゲットタンパク質(22種のタンパク質)に対するIC50値が明らかにされている6072個のリガンドセットを解析対象としている。J. Med. Chem. 2008, 51, 2432-2438

上記手順に従って解析を行った。以下に解析結果を示す。

図8. LE解析結果



一般的に、 $HA \leq 20$ かつ $LE \geq 0.3$ の化合物が理想的なリード化合物と言われる。今回の結果を見ると、この条件を満たす化合物が2つと、この範囲に隣接しているものが幾つかあることから、リード化合物の候補として良好なものがヒットしてきているものと思われる。

上記結果は、推定のIC50値を用いて解析を行ったので、今後、濃度依存性試験が得られた後に、再度解析を行いたいと考えている。

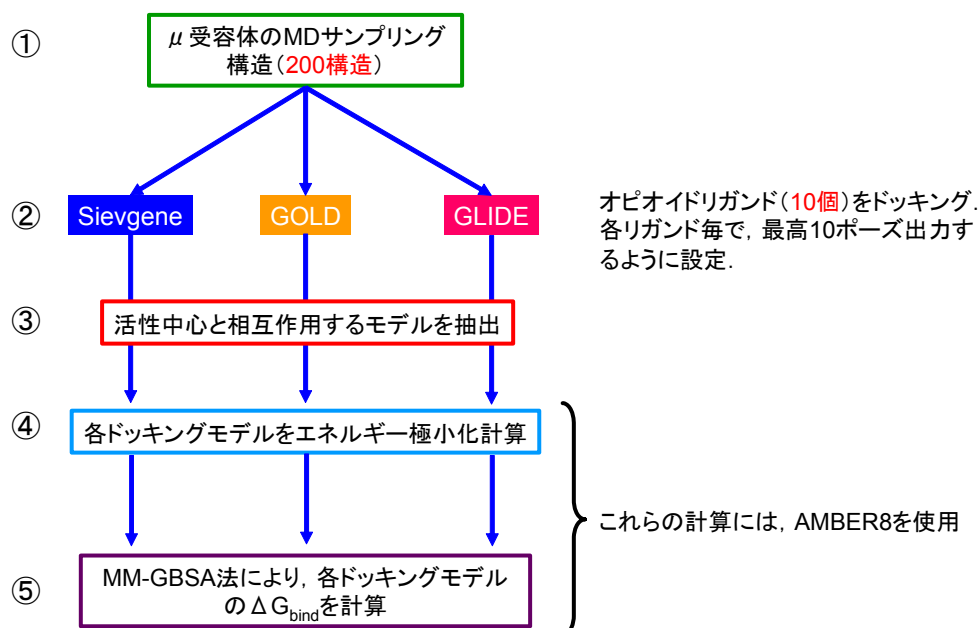
4. オピオイドリガンドのドッキングスタディ

図4で示したオピオイドリガンドを用いて、ドッキングスタディを行った(この内alfentanylについては、1,4-Dihydro-tetrazol-5-oneの部分構造のパラメーターがAMBER内になかったので除外した)。また、 μ 受容体モデルとしては、Mosberg等により報告されている活性型の μ 受容体モデルを用いた。このモデルについては、次のwebサイトから入手した

(<http://mosberglab.phar.umich.edu/projects/proj2.php>)。GPCRにおいては、アゴニストが結合することで受容体が活性化され、構造変化が起こることが示唆されており、Mosbergモデルではこの説を志向したモデルとなっている。本研究では、上記2. の取り組みにおいて、ホモロジーモデリングにより μ 受容体モデルの構築を行ったが、鑄型構造に用いた β 2ARはアンタゴニストが結合した不活性型モデルであり、構築した μ 受容体モデルも不活性型であると想定される。また、検証の結果最も精度が高かったMOE MODEL1の3900psのMD構造に対するオピオイドリガンドのドッキングポーズも確認したが、活性中心と思われるAsp149(TNH3)との相互作用が見られない等、妥当なドッキングモデルが得られなかった。

以上を踏まえ、 μ 受容体アゴニストであるオピオイドリガンドのドッキングスタディを行う上では、活性型の μ 受容体モデルを用いる方がより適切と判断し、Mosbergモデルを用いて検討を行うこととした。本検討の流れとしては以下の形で行った。

図9. ドッキングスタディの流れ



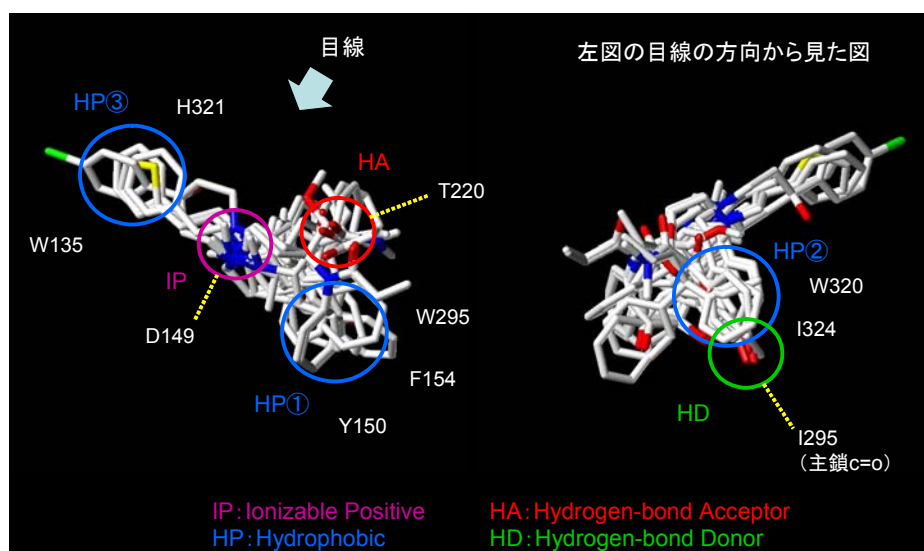
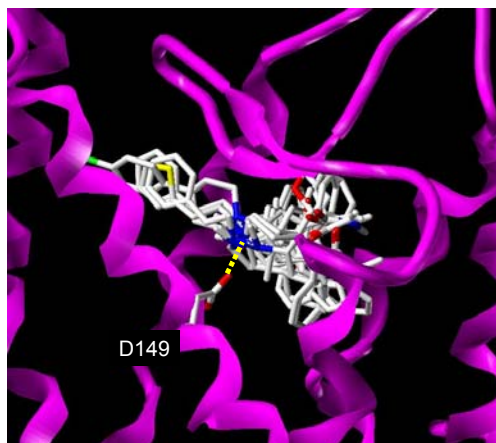
- ① タンパク質の動的挙動を考慮するため、上記2の取り組み(図3)と同様の条件でMDシミュレーションを行った。4nsecのシミュレーションを行い、構造が平衡化した2nsecから4nsecの間で10psec毎にサンプリングを行い、計200構造をサンプリングした。
- ② ドッキングソフトウェアとして、SievGene、GOLD、S社のドッキングソフトを用いて、①で得られ

た200構造の μ 受容体に対して、オピオイドリガンドをドッキング。多数のドッキングポーズを得た。

- ③ ②のドッキングポーズの内、 μ 受容体の活性中心と思われるAsp149(TM3)と相互作用を形成するドッキングモデルを抽出した。
- ④ ③で抽出されたドッキングモデルについて、AMBER8のsanderモジュールを用いて、エネルギー極小化を行い、構造を精密化した。
- ⑤ ④の精密化後の構造を用いて、MM-GBSA法により各ドッキングモデルの簡易的な結合自由エネルギー(ΔG_{bind})を算出した。

上記検討の結果を基に、各リガンド毎で ΔG_{bind} が良好なドッキングモデルを比較し、以下に示すような共通ファーマコフォーを推定した。

図10. オピオイドリガンドのドッキングモデルおよび推定ファーマコフォー



以上、1～4の取り組みの結果、以下の成果が得られた。

1. EM-1立体配座集団

2と3. μ 受容体に対して結合活性を有するリガンド

4. オピオイドリガンドの推定ファーマコフォー

今後の取り組みの予定として、1と4の情報を基に、EM-1の結合配座およびファーマコフォーの推定に関する検討を進め、EM-1の非ペプチド化のための具体的な検討を進めていきたいと考えている。また、2と3の検討により得られた活性リガンドについても、4の検討で得られた情報と合わせて、今後構造最適化を行い、より μ 受容体に親和性の高いリガンドの創製に望みたいと考えている。また、既知リガンドがなく生理活性ペプチドの情報しかない場合を想定して、4の検討の情報を使わずにEM-1の結合配座およびファーマコフォーを推定する手法についても検討を行いたいと考えている。

(3)創薬開発への応用促進に向けた技術開発

【研究内容】

計算の高効率化と高速性が発揮できるアルゴリズムとプログラムの実装法の開発、専用ボードの利用、リガンド・データベースや計算結果を整理したデータベース等の開発に着手する。

また、本開発研究のチーム間だけでなく、創薬メーカーと研究協力を行って具体的な創薬実証研究を検討する。

【研究成果】

(i) 分子シミュレーション高速化技術の開発 [BIRC 集中研、阪大分室、情報数理研分室]

我々は、分子シミュレーションソフト myPresro を開発してきたが、計算の高効率化と高速性が発揮できるアルゴリズムとプログラムの実装法の開発、専用ボードの利用を行った。

我々の開発してきたソフトウェア一式は、大阪大学、及び、2008年に整備された経済産業省ライフサイエンス統合データベースポータルサイト「medals」において、一般に公開している。当サイトでは、経済産業省関連機関によるライフサイエンス分野のプロジェクトの成果物を集めたものだが、ダウンロードできる成果物としては、myPresto を含む2つのみである。

MEDALS: 経済産業省ライフサイエンス統合データベースポータルサイト

MEDALS データ更新で2件を新たに追加し、プロジェクト成果報告書ダウンロードページを公開しました。[08.05.20]

経済産業省ライフサイエンス統合データベースポータルサイト

このウェブサイトは経済産業省統合データベースプロジェクトのポータルサイトです。"MEDALS"は、METI Database portの略であり、METIとは経済産業省 (Ministry of Economy, Trade and Industry) の意味です。これまで経済産業省関連機関のライフサイエンス分野の研究開発プロジェクトが実施されてきました。それらの成果物が効果的に利用されることを目的に、果物(データベース、ツール等)の情報を整理・提供していきます。今後も内容を更新・追加していきます。●[トップ](#)

データベース 全リスト (40件)
 ・様々なデータベースの情報がわかります
 DNA-グラム (17件) 蛋白 (14件)
 蛋白質 (22件) その他 (22件)

統合データベース
 ・各種のデータも統合したDBです
 ・遺伝子統合データベース (H-keiDB)
 文庫統合データベースプロジェクト (WDB)

ツール 全リスト (33件)
 サイト内検索

MEDALS METI database portal for life science

Home ダウンロードページ

全ダウンロードリスト (2/2件)

名称(サイトへのリンク) 解説ページへのリンク	主な対象データ	生物種
PubMedScan 解説ページ	PubMedに登録されている文献	なし
myPresto 解説ページ	タンパク質-立役構造	全生物種

myPresto

myPresto (Medicinally Yielding PProtein Engineering Simulator) は、医薬品開発支援のために作成された分子シミュレーション計算のプログラム集です。このウェブサイトは、フリープログラム **myPresto** のダウンロードを行うためのページです。

→ [DOWNLOAD](#)

A Program suite for SGDD (Structure Guided Drug Development)

cosgene: COnformation SamplinG ENginE (分子構造探索エンジン)

このエンジンは、マルチカノニカル分子力学等、最新の機能を持つ分子力学 (MD) ツールによって、膜蛋白質や低分子化合物との複合体を含む生体高分子系に対して、高能率の構造探索や自由エネルギー計算、結合自由エネルギーの算出を行うためのものです。(Fukunishi, Y., Mikami, Y., Nakamura, H. (2003) *J. Phys. Chem. B*, 107, 13201-13210)

【研究成果】

① 目標・課題

これまで GPU の高速化はクロックアップで実現してきたが、既に原理的な限界に近づいてきている。そこで浮動小数点演算に優れたコアを複数持つ (マルチコアの) APs (Accelerator Processors) が登場した。APs は特定の数値計算においては 100 倍の高速化を実現し、GPU (Graphics Processing Unit) の様な家庭向けゲーム機により低価格化を実現している。

その一方で、APs のアプリケーションは新しいノウハウと新しいアーキテクチャに合わせたプログラム開発を要求する。GPGPU (General Purpose GPU) への移植における既存アプリケーションのリファクタリング (コードの並列化対応) は多大なコストがかかるが、今後 CPU 等のマルチコア化が進むにつれて並列対応アプリケーション数も増加するものと予想される。したがって、今後シングル CPU では到達できない高速環境が実現する事が期待できる。

新薬の開発には多大なコストが掛かり失敗も多い為、コンピュータによる薬物候補探索の省力化は利益が大きい。数ある手法の中でも、分子ダイナミクスや熱力学的性質の計算が可能な分子シミュレーションは最も有用な手法である。例えば、数百のタンパク質-リガンド系の結合自由エネルギーを低コストで計算できる事は、創薬への応用に大きな利益をもたらす。そういった意味でドッキングプログラムなどの APs への移植は期待が大きい。

② Sievgene の高速化

したがって、APs の利用によるドッキング計算の高速化が目標となる。そこで薬物ドッキングプログラム—myPresto (Sievgene)—に対して APs の導入をはかり、超高速の薬物ドッキング計算が可能なシステムを構築する事を検討した。導入する APs は、汎用アクセラレータである GRAPE-DR (SING チップ)、GRAPE-DR に比して速度性能は低下するがより自由度の高い GPGPU (NDIVIA 社製 GeForce, Tesla シリーズ) とし、其々のプロトタイプを開発して動作検証を行った。

③ GRAPE-DR への移植

GRAPE-DR (SING) は、東京大学で開発された 1 チップで 512G FLOPS の浮動小数点演算が可能な AP であり、その性能は世界最高を達成している (2006 年 11 月 6 日時点)。GRAPE-DR は SING チップと制御プロセッサ、および外部メモリで構成されている。SING チップにはインストラクションを同時実行する 512 個の PE (Processing Element) が存在し、各 PE は 4 データを同時演算可能 (SIMD) である。

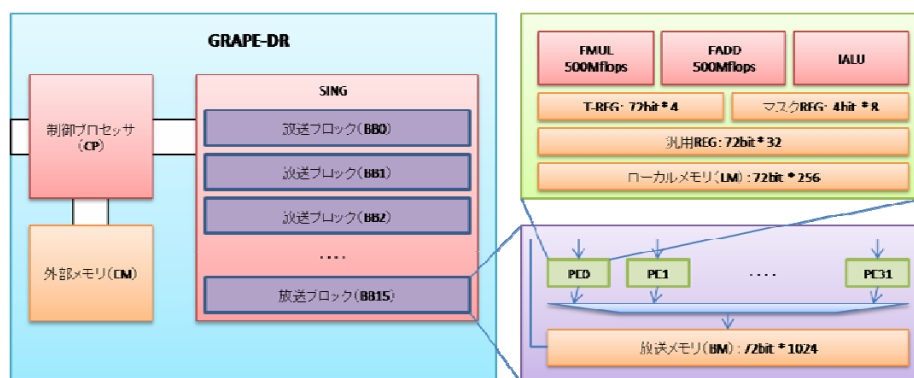


図 1 GRAPE-DR

SING チップに計算させるには、SING チップに送り込む命令コード列の作成 (アセンブラで記述)、制御プロセッサの API を介して上記命令コード列を呼び出すホスト上のアプリケーションの作成が必要である。なお、粒子相互作用型のアプリケーションについては、一部フレームワーク化されている。基本的な並列型アプリケーションのフローは下記の通りである。

- Host 側でデータを用意しておき、EM、BB0 の BM および各 PE の LM に送信する
- BB0 の各 PE 上で 4 個のデータに対する処理が同時に行われる (SIMD 演算)
- 処理結果は BB0 の BM 経由で Host 側に返信される

※転送先が BB0 に限定されているのは GRAPE-DR の仕様 (単なる並列計算の場合)

移植対象は、Sievgene から最も単純なアルゴリズムである三原子マッチ、それよりも複雑な 4×4 実対称行列の三重対角化処理である Householder 法の 2 つを選択した。これらのアルゴリズムはフレームワークが用意された粒子相互作用型と異なる為、1PE で 1 行列を処理する単純な並列化として実装した。

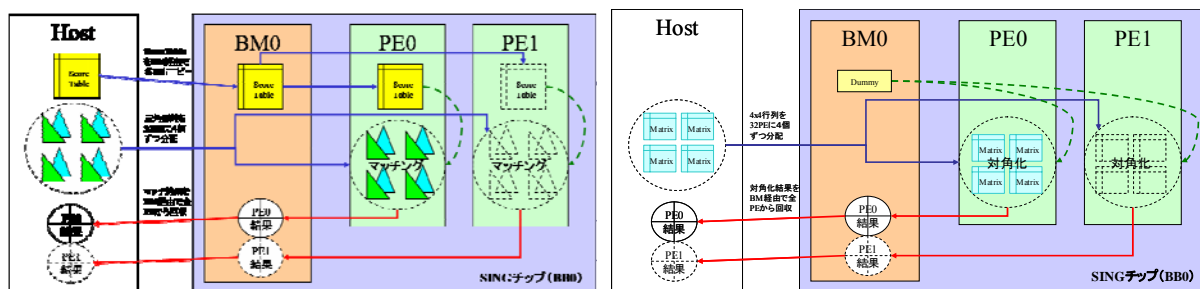


図 2 三原子マッチおよび Householder 法(4×4 実対称行列)

これら Sievgene の一部を GRAPE-DR に移植し、実機で稼働させる事ができた(Opteron 3GHz + GRAPE-DR ボード:1chip 搭載、OS:Linux)。しかしながら、三原子マッチでは約 100 倍、Householder 法では約 34 倍オリジナル(CPU)と比較して遅くなった。これは、GRAPE-DR の仕様による所が大きく、1) 狭いメモリバンド幅、2) 共有メモリ量不足、3) 実機での命令数制限(480 命令以内)で、用意された 512PE を殆ど活用できない事が原因である。特に 3)の問題は大きく、Householder 法以上の規模のアルゴリズムを移植するのは難しい事が判明した。

④GPGPU(General Purpose GPU)への移植

GPGPU(NDIVIA 社製 GeForce, Tesla シリーズ)のフレームワーク CUDA は、NDIVIA 社が提唱する GPU を汎用ベクトルプロセッサとして活用するためのハードウェアとソフトウェアの統合環境である。ハードウェアには汎用コンピューティングが可能な GPU のみならずそれを支援する周辺機構、ソフトウェアにはそのハードウェア上で利用可能な C コンパイラを中核とした開発環境およびドライバソフトが含まれる。

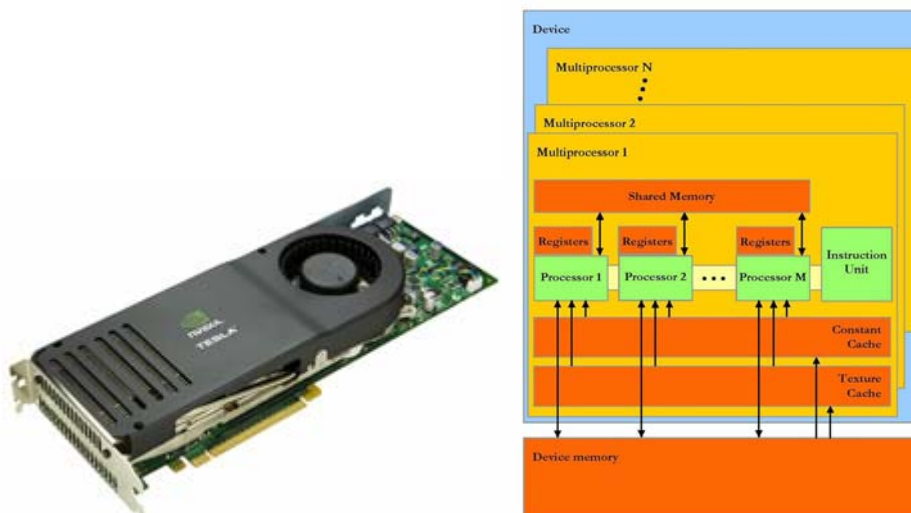


図 3 Tesla C870(外装および模式図)

CUDA でプログラムを実行する際、GPU は非常に多数のスレッドを並列実行できる計算デバイスとして扱われ、CPU(Host)のコプロセッサとして動作する。その際、スレッド群はブロックとして管理され、ブロック群はグリッドとして管理される。なお、共有メモリは同ブロック内でのみ有効である。基本的な並列型アプリケーションのフローは下記の通りである。

- a) Host 側でデータを用意しておき、デバイスメモリおよび共有メモリに送信する
- b) 各スレッドが共有メモリ上のデータに対して処理を行う(ブロック単位で同期可能)
- c) 処理結果はデバイスメモリ経由で Host 側に返信される

移植対象は、Sievgene から Householder 法、Bisection 法、Inverse iteration 法、およびこれら 3 関数からなる固有値計算を選択した。アルゴリズムは、Householder 法では 1 スレッド当たり 1 行列、Bisection 法では 1 スレッド当たり 1 固有値、Inverse iteration 法は 1 スレッド当たり 1 固有ベクトルが計算される様に並列化した。また、上記関数での共有メモリ配置についても、(オリジナルと比較して)メモリ使用量が少なくなる様に構成した。

固有値計算は、一旦デバイスメモリへ入力行列をデータ転送した後で、上記の 3 関数を逐次処理する様に実装した。その為、デバイスメモリ上の行列数が一定である様に各関数のスレッド数、ブロック数を調整する必要がある。今回は指定したスレッド数からブロック数を算出する様に実装した。

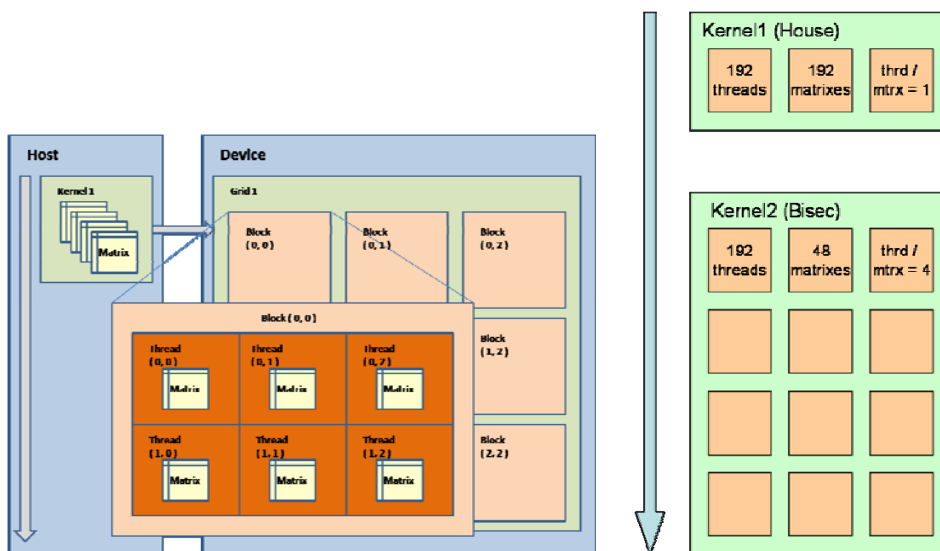
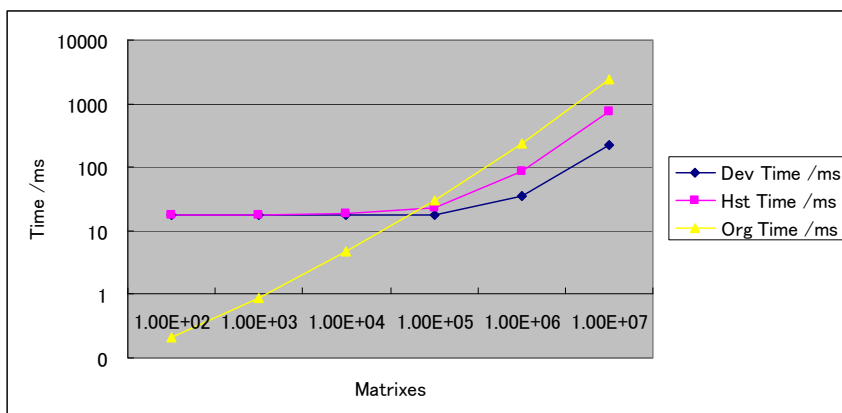
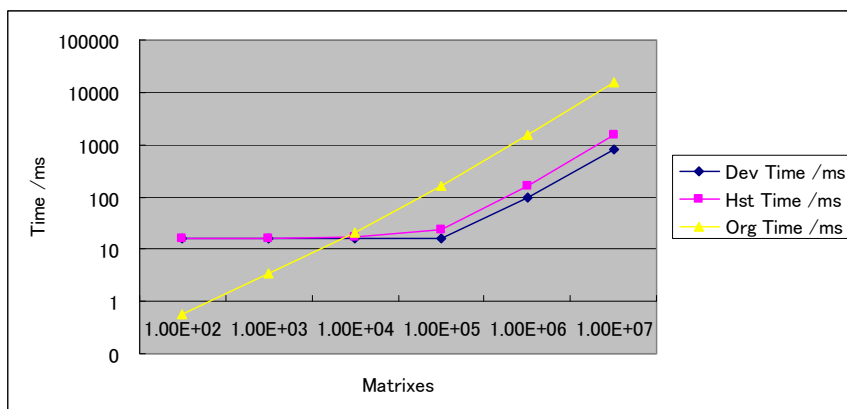


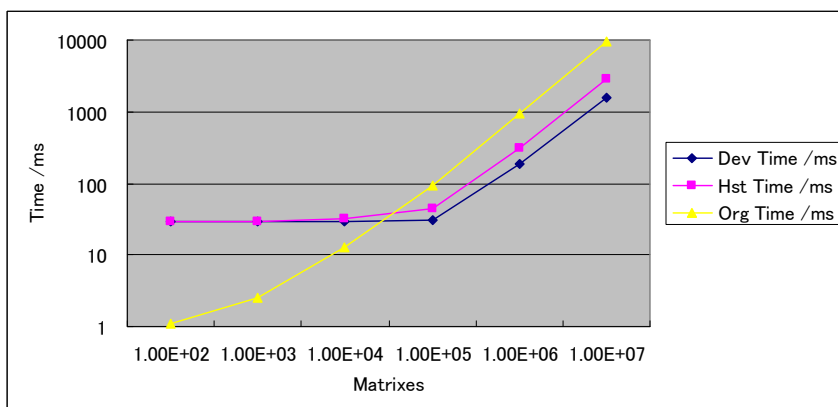
図 4 Householder 法(左)および固有値計算(右) (4 × 4 実対称行列)



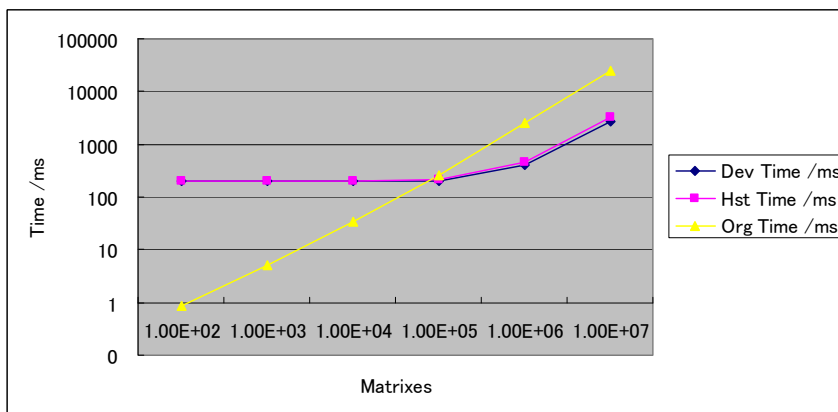
Householder 法



Bisection 法



Inverse iteration 法



固有値計算

図 5 処理時間計測(実行時間-4x4 実対称行列数:192threads, 4096blocks)

これら Sievgene の一部を GPGPU に移植し、実機で稼働させることができた(CPU: Xeon E5462 2.8GHz Quadcore + GPU: Tesla C870、CentOS 5.1/64bit)。Householder 法では約 3.3 倍、Bisection 法では約 10.2 倍、Inverse iteration 法では約 3.4 倍、これらを統合した固有値計算では約 7.8 倍オリジナル(CPU)と比較して高速化する事ができた(入力行列数が 1e7(1千万)個の場合)。高速化の程度が最大で約 10 倍程度に留まっているのは、1) 1 スレッド当たりの共有メモリ/レジスタ使用量が多い為に立ち上げ可能なスレッド数が抑えられる事、2) スレッド当たりのデータが多い為にメモリバンド幅を圧迫する事、が原因であると考えられる。

【結論】

蛋白質—化合物ドッキングソフト(sievgene)の一部を専用計算機(マルチコアアクセラレータ: APs)である GRAPE-DR 及び GPGPU に移植し、高速性能を発揮することができた。しかし、蛋白質—化合物ドッキングソフトは、多種類の複雑な演算から構成され、一部分を高速化しても全体が速くならないこと、複雑な演算の中には、APs になじまないものも多く含まれ、既存ソフトの単純な移植では非効率であることが分かった。今後は、計算機創薬過程全体を考えたときに、どう APs による高速化を図るかを検討していきたい。

(ii) データベースの構築と標準化、高度化 [BIRC集中研]

(a) 化合物データベースの構築、標準化、高度化

今まで、AMBER の力場で低分子の立体構造を予測してきたが、スルホンアミドなどいくつかの構造で、間違っただけの立体構造が得られることがわかった。問題が生じるのは、POOH や SO₂ 基に N が結合している構造が平面にならない、N を含む環構造が平面にならないなど、N 原子の π 軌道と隣接する原子の π 軌道の相互作用を過小評価している例が多く見られた。これは、他の多くの市販分子力場ソフトでも同様の傾向が見られた。

新しい力場の追加は、影響範囲が大きいので、力場の割り当て方の改良などを加え、正しい分子構造が得られるように化合物データベースの構築手法を改良した。現在はこれらの改良ですべての分子が正しく計算されるかテストをしているところである。2007年に市販された化合物400万件の3D 化を進める予定であったが、正しい構造が得られるように手法を改良することに重点を置いた。

また、電子カタログで配給される化合物データベースの元のデータには、水素原子が記載されていないので、水素を付加して完全な分子を組み立てる必要があるが、水素の付加には多少の任意性があり、我々のソフトウェアは、一般に用いられるツールよりも精度は高いものの従来の手法では、水素が誤って付加されることが、しばしば見られた。このような点を改善した。

(b) 蛋白質の動的構造データベースの構築

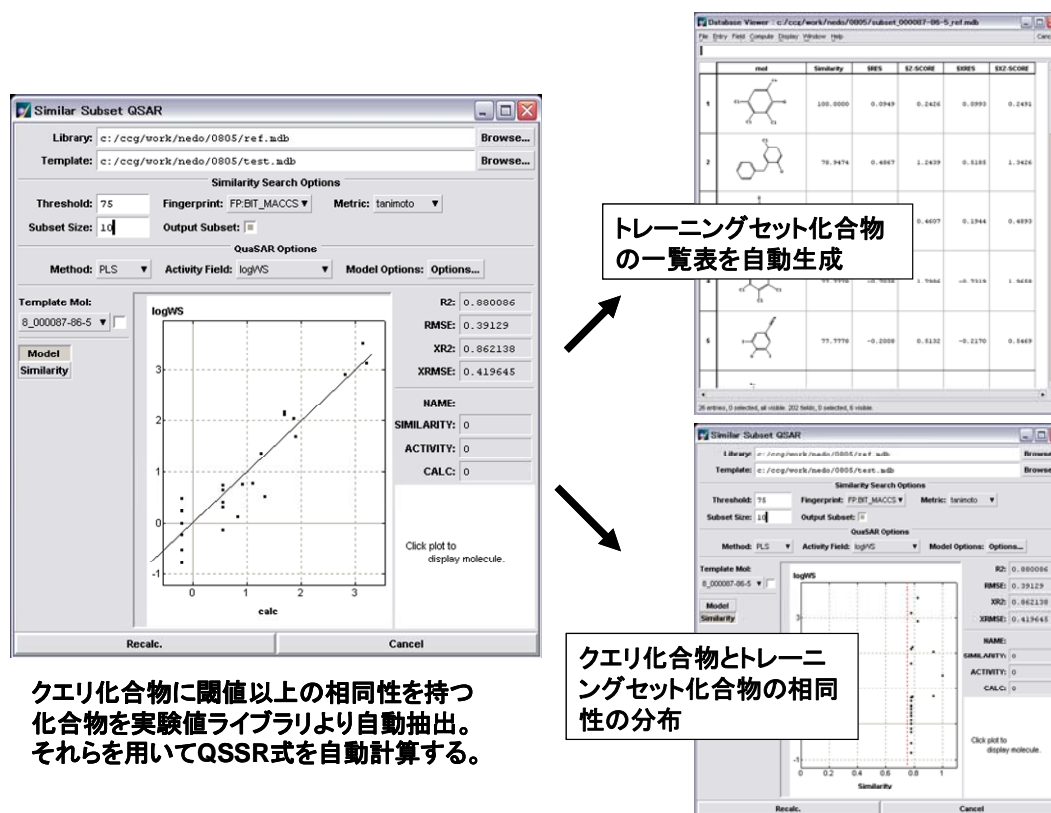
蛋白質は水中で動的に構造変化しており、またリガンドの結合によってもその立体構造が変化する。ドッキング計算の精度を上げるためには、この動的構造変化を効果的に取り込むことがかぎになる。我々は、様々な構造を効率的にサンプリングし、種々の温度でのカノニカル・アンサンブルを再構築できる Force-biased Multicanonical Molecular Dynamics (FB-McMD)法を既に関し、myPresto プログラム・パッケージに加えている。この手法によって蛋白質の動的構造を正しくとらえようとする場合、主成分分析を利用してその動的特徴を抽出する手法が有効である。ここでは、単に主成分分析による動的構造の解析をするだけでなく、全体的な動きを反映する固有値の大きな主成分を抽出し、それを基にして蛋白質座標データを圧縮・復元する手法の開発を行った。開発したプログラムでは、座標情報をもとの7%以下の容量の情報に圧縮することができた。主成分の一部のみを

溶解性予測の方法のうち、Hou, T.Jら(2004)の簡易計算式や一般的なQSPR式による予測精度との比較を行った。一例としてHouらの方法(MOEに実装)との比較結果を示す。SimQSSR法は、予測式の立式に十分な実験値が得られるケースにおいては、有意に優れた予測結果を示した。

4) SimQSSR法のプログラム実装

CCG社のMOE環境上に、SimQSSR計算の実装を行った。予測式作成に用いる化合物セットは、閾値を与えることで自動抽出され、化合物記述子は遺伝的アルゴリズムで選択する。また、アルゴリズムの性質上、予測式を作成するトレーニングセットの数、予測対象化合物との相同性分布、実験値の幅により、予測精度が大きく変動することから、アプリケーションプログラムの開発に於いては、トレーニングセットの内容を簡便に確認するための機能を実装した。

5) 現時点での研究の効果



化学構造に関連の深い実測値データが豊富にあれば、それを自動検索して精度の高い溶解性予測を行うことが出来るようになった。また、このアルゴリズムは化合物の構造式との関連が予想される物性値予測にも応用が可能である。つまり、SimQSPR (Similarity Quantitative Structure Property Relationship)法として拡張が可能なアルゴリズムを実用化することができた。

6)研究の今後

溶解度予測技術の開発を終了し、本法を化合物データベースの充実に活用する。

(b) 化合物の水への溶解度の予測

〔BIRC 集中研〕

【研究内容】

化合物情報で重要なものは、溶解度(logS)と、水—オクタノール平衡定数(logP)である。薬物は水に溶けなければ、体に吸収できず、排泄できず、また水に溶けにくく脂溶性の極度に高いものは、毒性・副作用を示す可能性が高い。水—オクタノール平衡定数も、吸収を左右する要素である。logS の予測計算手法は、数多く提案されているが、その予測値の精度は、低い。これは、通常の有機化合物は常温で結晶なのだが、結晶構造の予測は極端に困難で、いまだ、CO₂ とベンゼン以外の物質の結晶構造は予測できないほどである。そのため、多くのソフトウェアでは、分子の構造を部分構造に分割し、各部分構造の logS への寄与を実験値から統計的に決めておいて、部分構造の寄与を加算することでlogSを推算する。我々は、この手法を基本にして、より物理化学的根拠に基づいて、推算値を補正することを試みた。固体から水へ溶ける過程を、固体から有機溶媒へ解ける過程と、有機溶媒から水へ溶ける過程に分割し、これらの過程でのエネルギー変化を、原子電荷の計算とmyPrestoに組み込んだGBSA法によって、物理化学的に計算し、このエネルギーで、従来手法の推算値を補正するようにした。具体的な計算方法は、人工知能の一種であるエラーバックプロパゲーション法を利用した。現在も開発を続けているが、我々の補正により、logS の推算値の精度の向上と、最大誤差の大幅な減少が見られ、実用性の向上が見られている。

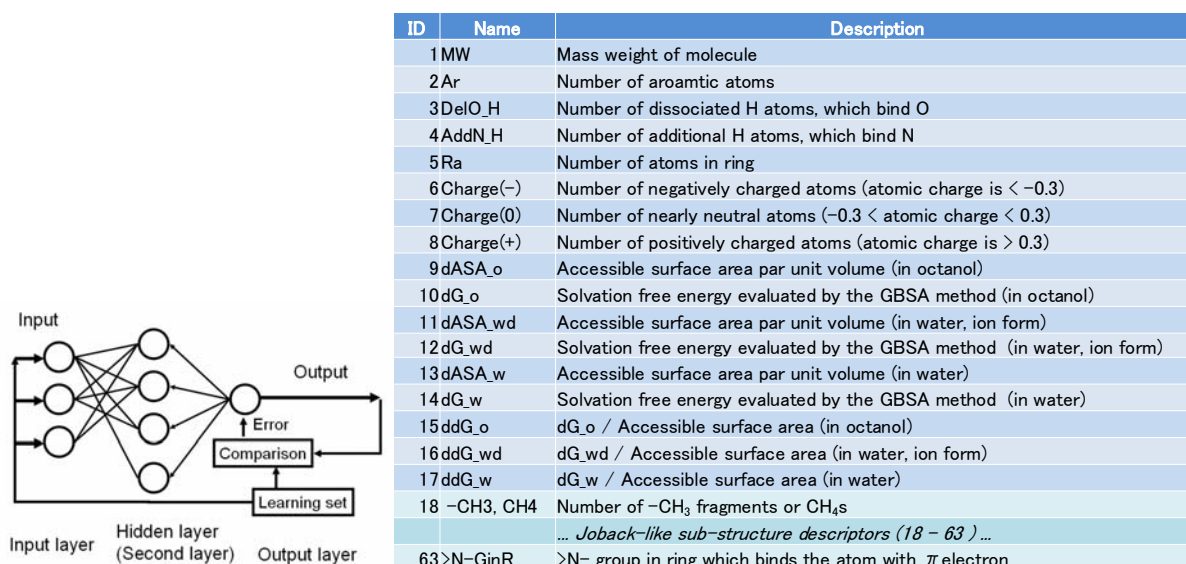
【研究成果】

薬物スクリーニングを行うと、10—30%の化合物が、非特異的に蛋白質に結合することが見出される。そのため、活性測定は、濃度依存性、他の蛋白質への結合性などを測定しなければならない。これら非特異的結合活性を示す化合物は、frequent hitter/aggregatorと呼ばれるが、近年、水中でミセルを形成することが報告された。この実験的事実から、我々は、非特異的結合活性を示す化合物は水への溶解度が低いのではないかと、逆に溶解度から、非特異的結合活性を示す化合物を予測・除外できるのではないかと考えた。溶解度(LogS)はBioavailability や ADME-Tox property に係る重要な指標でもある。

溶解度の予測は難しく、一般的に経験的手法—分子記述子に基づくある種の回帰(重回帰、PLS、NN 等)—によって行われている。現存する予測ソフトの精度は決定係数 0.8—0.9 程度に達しているが、医薬品となる分子の殆どが水に難溶性であり、溶け難い分子の間でのわずかな溶解度の違いが問題となる為、創薬現場では更に高い推算精度が要求されている。そこで精度の高い溶解度推算法として、ニューラルネットを使った新しい予測法(分子記述子および学習法)を開発した。

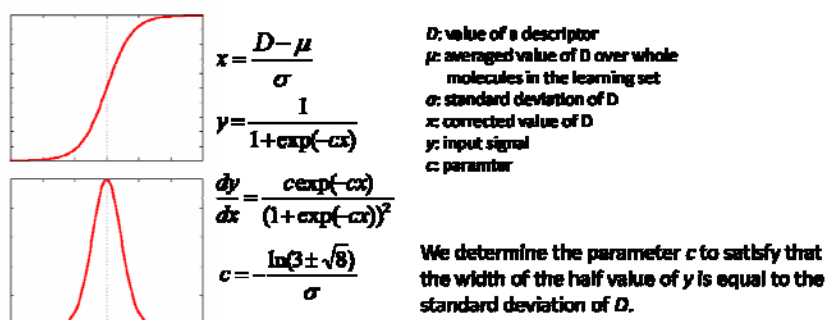
通常、溶解度は、化合物にどのような官能基が含まれるかを数え上げて、これら官能基からの寄与を足し算することで分子全体の溶解度を推算する(原子団寄与法)。しかし、原子団寄与法の推算限界は、既に明らかとなっており、我々はこの限界を超えなければならない。溶解は、物理的な現象だから、物理的なプロセスに分解できる。結晶を個々の分子にばらばらにする場合、同じ体積の分子であっても分子表面積の大きい分子は、結晶が安定である。ばらばらの分子を水に溶かす場合、その溶解の自由エネルギーは分子シミュレーションで計算可能である。そこで、分子シミュレーションで計算できるエネルギー項を原子団寄与法に追加した新しい分子記述子を開発した。また、エネルギーなどの非整数となる記述子を加えたことで、それに適した推算アルゴリズムも新しく開発した。

新しい分子記述子と推算法(学習法)の開発は、MolWorks(Beyond Computing Co. Ltd.)をベースに実施した。MolWorksは、分子記述子としてJoback記述子(原子団寄与法)を使用し、ニューラルネットワーク(NN)を使って推算を行うシステムである。また、学習データセットとして1300分子のLogSデータを用意した。



エラーバックプロパゲーション(左)および新しい分子記述子

開発した新しい学習法は、学習入力信号の非線形スケーリング(Sigmoid scaling method)及び重み付き学習法(Weighted learning(WL) method)である。学習入力信号の非線形スケーリングは、sigmoid scaling curveを使う事により $-\infty \sim +\infty$ の外部入力値を $0 \sim 1$ のNN入力値にスケールし、学習効率を向上する。これと上記新記述子により、既存システムでは医薬様分子について決定係数0.4-0.5程度であったものが、0.8-0.9程度まで精度向上した。

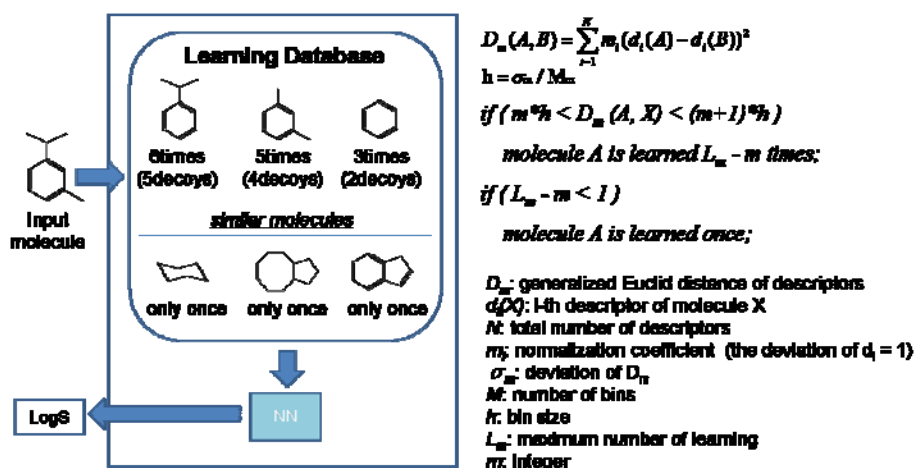


Prediction accuracies for the learning set and the test set (non-WL)

	All descriptors		Joback only (18-63)		no-Joback (1-17)	
	learning	test	learning	test	learning	test
R ²	0.949	0.906	0.938	0.888	0.912	0.811
Ave. Err	0.458	0.629	0.472	0.670	0.599	0.913
Max. Err	1.880	3.363	1.812	5.093	2.702	9.120

Sigmoid scaling(上)および JackKnife-test: [100tests / 1200learnings] x 10trails(下)

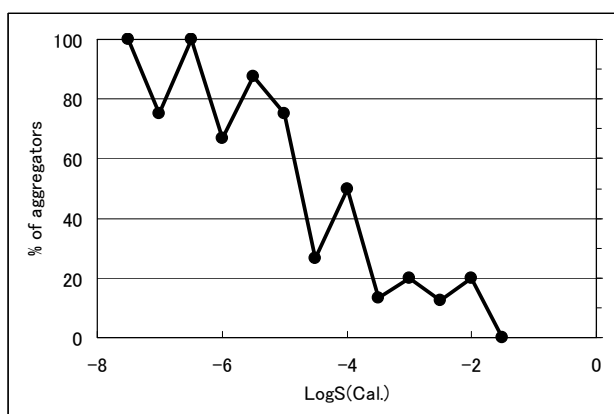
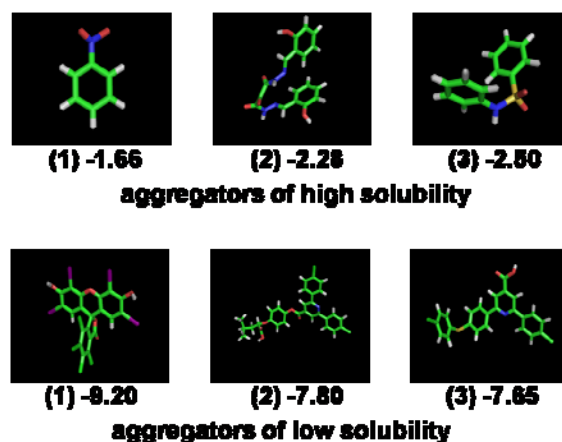
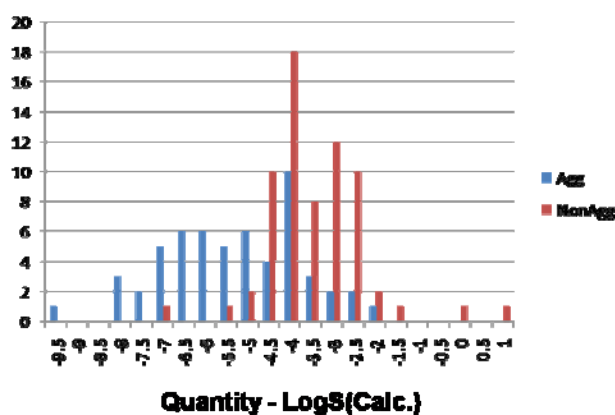
溶解度を計算したい分子に対し、構造の類似した分子の溶解度データは、構造の全く似ていない分子の溶解度データよりも、参考になるはずである。そこで、計算したい分子に類似の分子の溶解度データに重みをつけて学習する手法を開発した。重み付き学習法は、推算対象との類似度を計算して類似度に応じて学習回数を増やす(似ていなくても1回は学習する)という高精度推算法である。なお、類似度は分子記述子の一般ユークリッド距離で計算する。これにより、推算精度を決定係数 0.8-0.9 程度から 0.92-0.93 程度(ほぼ予測限界)まで引き上げる事に成功した。この手法は、従来の原子団寄与法とNNを用いた推算手法では実現できない。



Prediction accuracies for the learning set and the test set (WL)

	Without WL		WL
	learning	test	<i>L_m</i> = 6, <i>M_m</i> = 15
R ²	0.965	0.899	0.934
Ave. Err	0.265	0.480	0.545
Max. Err	0.445	0.583	0.665

Weighted learning(上)および JackKnife-test: [1tests / 1299learnings] x 30trails(下)



アグリゲータの溶解度分布(左)および溶解度上位・下位 3 分子の分子構造(右)

学習データセット(1300 分子の構造データ及び LogS 実験値)を使用して、アグリゲータ 56 分子及び非アグリゲータ 67 分子の溶解度推算を重み付き学習法で行った。アグリゲータは、スクリーニングにおいて非特異的にヒットする低分子化合物の事である。溶解度を横軸としたときのアグリゲータ・非アグリゲータの分布と、割合を図に示す。アグリゲータを除外できればスクリーニング精度の更なる向上・選択性向上が期待できる。推算の結果、アグリゲータと非アグリゲータは、溶解度によって判別することが可能で、その閾値は $\text{LogS} = -5$ 程度と見積もる事ができた。

最後に、代表的な市販ソフト MOE、PipelinePilot と、本手法(重み付き学習なし)の比較を示すが、我々の手法は市販ソフトに対して優位である。重み付き学習の精度は更に高いが、推算速度が遅く多数の分子の推算をしていないため、データは割愛した。

手法	R ²	average error	maximum error
線形重回帰	0.863	0.765	2.48
MOE	0.884	2.26	5.54
PipelinePilot	0.847	2.12	4.97
本手法	0.900	0.637	2.87

(iv) COMBINE 法を用いた薬物の in silico hERG 阻害活性予測モデルの確立 [東レ分室]

【研究内容】

膜蛋白質であるhERGチャネルの構造モデルに基づき、薬物のhERGチャネル阻害活性を合理的に予測する新手法を開発する。

近年、医薬品の開発において薬物の心室再分極および催不整脈リスクに及ぼす影響の評価が活発な研究対象となっている。その背景には、一般に使用されている非循環器用薬剤を服用中に患者が失神もしくは突然死する報告が知られ、その症候は薬剤による致死的な不整脈の惹起が原因であることが明らかにされてきている。さらにその原因となる生体内タンパク質はhERGと呼ばれる心臓のK⁺チャネルであることが分かっている。その結果、催不整脈作用の因果関係が明らかになり承認後に市場から撤退を余儀なくされる、或いは開発が中止されるケースもある。それに対しICHによるガイドラインが作成されており、今後は新規化合物の開発、或いは既知薬剤の適用拡大において非臨床の評価による催不整脈リスク回避、即ち化合物のhERG阻害活性の検証は不可避である。現在、化合物のhERG阻害活性検証の実験的手法は幾種類か存在するものの、throughput性や信頼性に問題がある(1-3)。

一方、計算化学的手法を用いた分子設計においてもhERGに関する問題提起はまだ新しく、徐々に報告が増えてきている状況である。これまでADMET予測のための方法論は多数展開されてきたが、特定の毒性に関する評価ではなく、経験則に基づく総合的な評価方法がほとんどである。まして催不整脈リスクの回避、hERG阻害活性の低減という命題は分子設計の世界では非常に少ない。即ち現状では、適切なhERG阻害活性検証法は、実験的手法、計算科学的手法の両者ともに充実しているとは言い難い。

従って薬剤開発における分子設計の方針決定やライブラリデザインに際して、計算化学的手法はcost-effectiveであり果たすべき役割は大きい。このような方法論の開発は急務である。これまでに我々は社内で市販ソフトウェアによるhERG阻害活性のドッキングシミュレーションによる予測法を確立している。hERGはX線結晶座標が存在しないため、hERG分子のモデルを用いている。しかし精度及び計算コストの点において問題があると考えている。そこで、本プロジェクトにおいてそ

の問題点を解決すべく、新手法の開発に取り組むものである。

【研究成果】

I. 事前調査

プロジェクトでのディスカッションにより、モデルを用いたドッキングシミュレーションによる予測法は、精度において限界に達しているとの指摘を受けた(図1)。それはモデルの精度の限界によると考えられる。そこで我々は予測法の精度向上のためには、モデルの精度を補完することが必要であると考え、ドッキングシミュレーション以外の種々の方法を導入を検討した結果、COMBINE 法(4)に着目しその検討を開始することとした。

COMBINE 法(Comparative Binding Energy Analysis)はドッキングソフト等を用いて作成した化合物-タンパク質複合体のポーズにおいて、両者の間の相互作用エネルギーを力場計算に基づいて算出し、それを注目するタンパク質の残基毎に振り直し、各値を記述子として定量的構造活性相関(QSAR)解析を行う方法である。所謂 QSAR 解析は、共通骨格を有する化合物群に対して適用するが、本法は共通骨格がない化合物群に対しても適用可能であることと、副次的に複合体ポーズの妥当性を評価できること、という利点があると考えられた。COMBINE 法は活性値を以下の式で定義され、

$$\text{bioactivity} = \sum w_i^{\text{vdw}} u_i^{\text{vdw}} + \sum w_i^{\text{ele}} u_i^{\text{ele}} + C$$

(u_i^{vdw} 、 u_i^{ele} はそれぞれ化合物と i 番目のアミノ酸残基との vdw 相互作用エネルギー、静電相互作用エネルギー)それぞれの係数 w_i^{vdw} 、 w_i^{ele} 、 C を PLS 回帰によって求める。これらの係数を比較することで、どのアミノ酸残基との相互作用が活性発現に重要であるかが特定でき、またその情報は新たな分子設計の指標となる。

II. モデルケースによる COMBINE 法の実施

1. 方法

将来的に myPresto の機能として COMBINE 法を組み込むことを見据えて、適用可能な複数の市販プログラムを用いて COMBINE 法の理解を深める。併せて、市販プログラムよりも精度の高いものを追及する。まず始めに、COMBINE 法の計算科学的手法としての有用性を確認するために、文献を参照し、AchE とその阻害剤をモデルケースとして計算を行った。

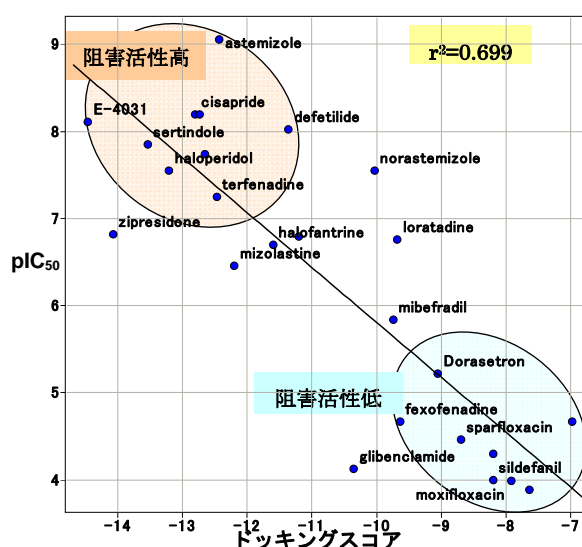


図1：ドッキングシミュレーションによる予測精度

A. 計算の実行

文献(5)にあるタンパク質と化合物群を参照し、以下のフローに従って計算を試行した。(図2)。まず、図2Bの化合物を三次元化し電荷を付与後、ドッキングし化合物-タンパク質複合体を作成した。次に複数のドッキングポーズの候補から適切なポーズを各化合物から一つ選び、複合体の相互作用エネルギーを計算した。さらにPLS解析による回帰分析を行った。各々の工程は図2Aに示すプログラムで実行した。

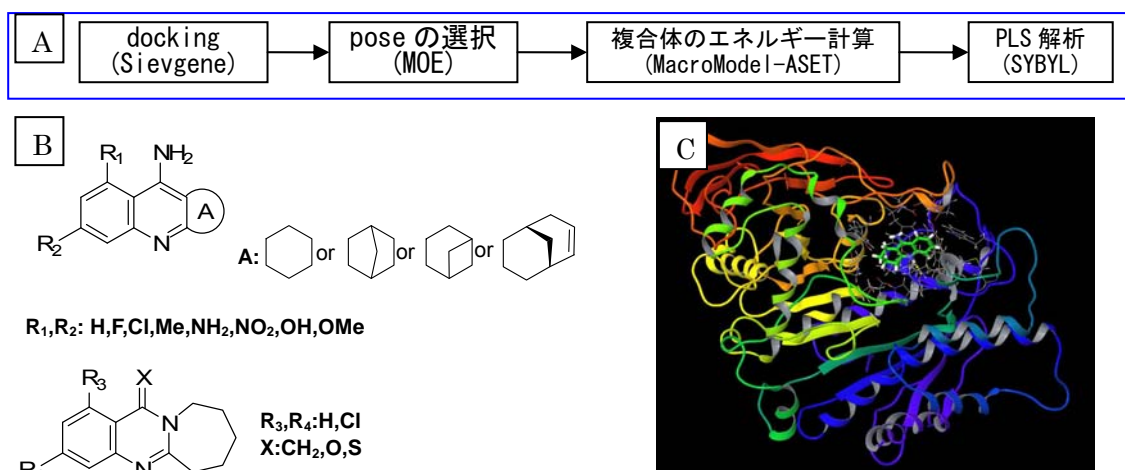


図2 : A 計算のフロー、B 化合物群の一般式、C AChE の X 線共結晶(1ACJ)

1ACJ の X 線共結晶中の化合物から半径 5.0 Å 以内にあるアミノ酸残基(一部でも)との相互作用エネルギーを計算し各残基の寄与へ breakdown した。力場は OPLS2005 を用いた。対象残基は以下の 19 残基である。TYR 130、ILE 444、SER 200、HIS 440、TYR 330、SER 122、LEU 333、TYR 334、PHE 331、MET 436、ASP 72、GLY 119、TYR 442、SER 81、PHE 288、GLY 441、PHE 290、GLY 118、PHE 120。

2. 結果

6個の化合物についてはポーズ全てが共結晶の結合モードとは大きく異なったため除外し、残り29化合物について相互作用を計算した。その後、各残基毎の相互作用エネルギーを記述子として pIC₅₀ に対して PLS 解析を行った。その結果、q²=0.921、r²=1.000 という非常に高い相関が得られた。また回帰式の規準化した係数を図3に示す。

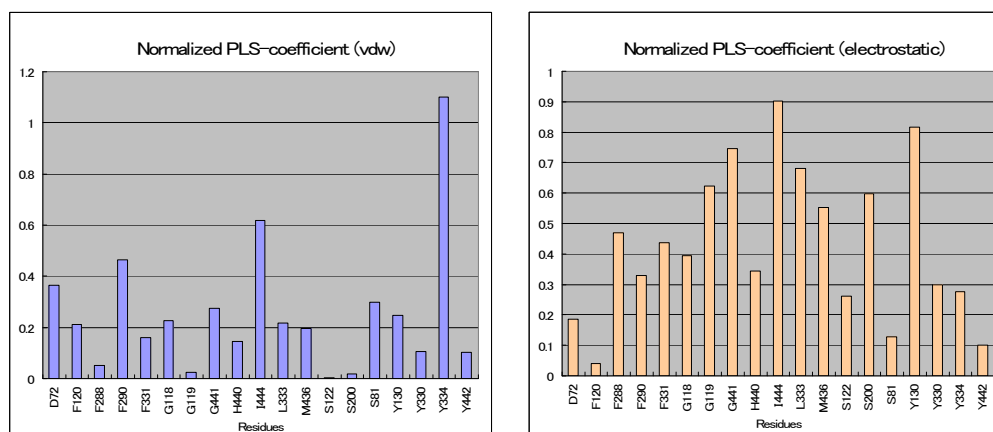


図3 各アミノ酸残基の各エネルギー項の係数（規準化）

3. 考察

A. COMBINE 法の特性と効果について

sievgene によるドッキングポーズから得られた相互作用エネルギー計算値を用いて COMBINE 法を試行した。水分子や脱溶媒和を考慮する方法、また各複合体についてタンパク質残基の側鎖を動かして最適化している方法の報告があるが、今回は溶媒や水分子を考慮せず、またタンパク質は rigid のまま pose を作成し、最もシンプルな系で計算を行った。その結果 QSAR として非常に高い相関が見られた。本ケースでは、用いたタンパク質の結合サイトが比較的狭いものであったこと、用いた化合物が平面的かつ類似性の高いものであったため、考慮すべき対象アミノ酸残基が効率よく網羅され、高い相関が得られたと思われる。図3において、高い値を示す残基は化合物から空間的に比較的近い位置にあるが、それらよりもさらに空間的に近い残基も存在する(図4A)。このことは、必ずしも空間的に近い残基のみを考慮すべきではなく、かつ計算結果から相互作用を考慮する上で重要なアミノ酸残基を抽出されたことを示している。また、 pIC_{50} 値とドッキングスコアとの相関係数 r^2 は約 0.4 であり(図4B)、COMBINE 法を適用することではるかに高い相関が得られること分かった。このことから、COMBINE 法によりドッキングポーズの再評価が行われ、活性予測の精度を向上させることができると期待される。通常ドッキングスコアは無次元の離散的な値であり、エネルギー値から直接導かれるものではない。従って生物活性の値とドッキングスコアとの間に極めて高い相関が見出される必然性はない。しかし、化合物がどのように標的タンパク質に結合するかを推定する必要度は高く、両者の間の相関は高い方が望ましい。そのためにはドッキングポーズのモデルの精度や妥当性の判断を行う方法論が必須である。その点において、今回検証した COMBINE 法はモデルの精度・妥当性を判断する有用な方法論である。

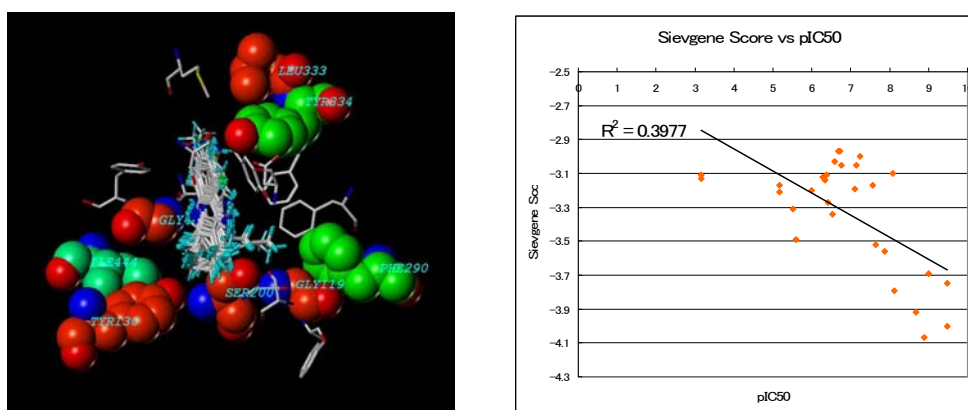


図4 A 緑：vdw 項の相互作用の大きい残基。赤：electrostatic 項の相互作用の大きい残基。青緑：両者の相互作用の大きい残基 図4 B：ドッキングスコアと活性値のプロット

B. 他の方法論との比較—CoMFA との比較—

CoMFA (Comparative Molecular Field Analysis) は、化合物分子の立体構造を直接反映した QSAR 解析を行うために開発された計算手法であり、Tripos 社 SYBYL[®] の QSAR 手法として最も汎用されているものである。化合物のみを取り扱い、標的となるタンパク質は扱わない。前項の COMBINE 法との比較を行うために、同じ化合物群を用いて CoMFA の計算を行った。結果の比較を表3に示す。

両者の q^2 、 r^2 、SE の値を比較すると、COMBINE 法の統計上の妥当性は CoMFA と同等以上に高いことが分かった。このことから、COMBINE 法は汎用されている QSAR である CoMFA 以上の予測精度を有すると考えられる。

表3 COMBINE 法と CoMFA との比較

	q^2	r^2	SE
COMBINE	0.921	1.000	0.000
CoMFA	0.874	0.991	0.163

4. 結論

以上の検討から、COMBINE 法は myPRESTO に組み込むことで機能向上を図ることが期待される有用な方法論である。

III. COMBINE 法による、hERG 立体構造モデル(ホモロジーモデル)を用いた化合物の阻害活性予測法の確立

1. 方法

タンパク質は社内でホモロジーモデリングにより既に構築済みの hERG の立体構造モデルを利用した。化合物は文献調査により、なるべく構造が偏らないように、かつ、 pIC_{50} 値が確定しているもの(文献によってばらつきがない)を 100 個選定した。作業は可能ならば市販プログラムを用いて行った。計算全体の流れを図5に示す。

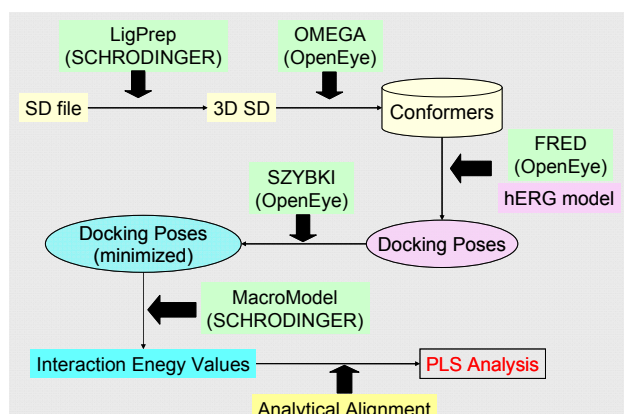


図5 計算全体の流れ。矢印は作業の流れを示す。

緑色囲いは市販プログラム名を示す。

A. hERG 立体構造モデル

構築したモデルを図6に示す。hERGは4回対称の四両体から成るが、ホモロジーモデリングにより構築した単量体を回転・並進行列処理により四両体を構築した。

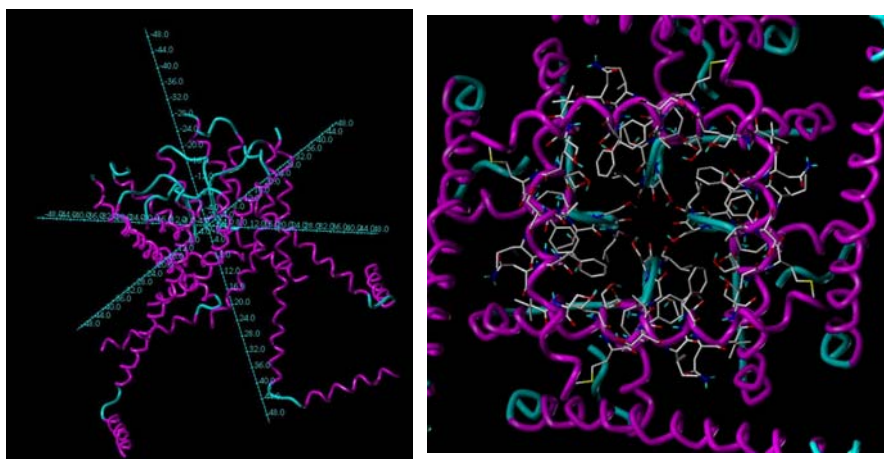


図6右：構築した hERG モデル。中心を原点とし xyz 座標軸上に表示した。

左：同モデルを z 軸負側から見た図。

B. 化合物の準備

文献から収集した100化合物を市販プログラムLigPrepにて三次元化し、適宜電荷を振った。阻害活性値 pIC_{50} は1.59~9.00、分子量は180~750の範囲である。構造式と阻害活性値は章末の附表1にまとめた。さらにOpenEye-OMEGA(2.3.2)TMにてコンフォーマーDB作成した(MMFF力場)。各化合物のコンフォーマーは最大で400個生成するようにした。

C. ドッキングシミュレーションによる化合物-hERG・化合物複合体の作成

市販プログラムFREDにより、上記hERGモデルを用いてドッキングシミュレーションを行った。ドッキングの際のグリッドは、4つの各chainのS621~S660のループの近傍に設定した。また複合体は、市販プログラムSZYBKIを用いて、構造最適化を行った(MMFF94力場)。構造

最適化は、複合体中の化合物及び化合物から半径 6 Å 以内に含まれるアミノ酸残基について行った。

D. 化合物-タンパク質間の相互作用エネルギーの計算

前章と同様、Macromodel-ASET を用いて相互作用エネルギーを計算した。計算対象としたアミノ酸残基は以下の 14 残基とした。

S621,L622,T623,S624,V625,S649,L650、
Y652,A653,S654,I655,F656,G657,S660。これらのアミノ酸残基の位置関係について図7に示す。

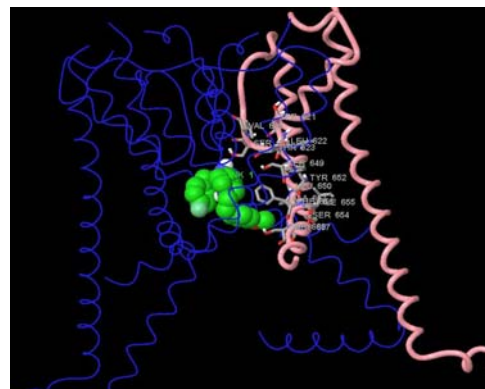


図7 計算対象とした残基の位置関係。4つの chain のうち一つを赤色で表した。中央の緑色は Astemizole。

E. Analytical Alignment について

化合物と残基あたりの相互作用エネルギー値の偏差平方和が最大となる chain を『chain A』とし、hERG モデルの Z 軸負側から見て右回りに chain B、C、D とした(図8)。

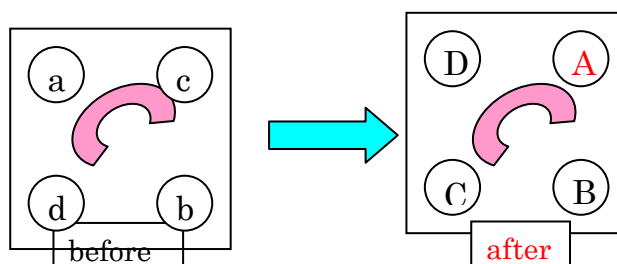


図8 丸印アルファベットは各 chain、中央の曲線は化合物を示す。計各々の化合物-hERG 複合体において、便宜上付した chain 名 a, b, c, d について各 chain の相互作用エネルギーを計算し、その偏差平方和を求めてその値が最大の chain を新たに chain A とする。次に、モデルを Z 軸負側から見て右回りに chain B、C、D とする。

G. PLS 回帰について

各残基毎の相互作用エネルギーを記述子として pIC_{50} 値に対して PLS 解析を行った。記述子は、対象残基 14 残基 \times chain 数 4 \times 2 (vdw 項、electrostatic 項) = 112 個になる。また、100 化合物中、任意に選んだ 80 化合物を訓練セット、残り 20 化合物をテストセットとして各々の 5 組を計算に付した。

2. 結果

A. PLS 解析結果について

各残基毎の相互作用エネルギーを記述子として PLS 解析を行った。5 組の訓練セットから得られた回帰モデルを用いてテストセットに適用した(表6、図10)。

表6 PLS 解析結果

Set	トレーニングセット			テストセット	
	q ²	r ²	SE	r ²	SE
1	0.641	0.862	0.617	0.829	0.923
2	0.601	0.839	0.691	0.814	0.696
3	0.637	0.839	0.691	0.864	0.576
4	0.577	0.809	0.739	0.809	0.877
5	0.620	0.828	0.694	0.811	0.846
Average	0.617	0.835	0.686	0.824	0.769

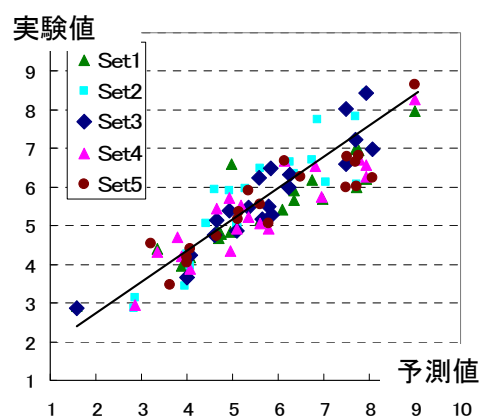


図10 テストセットの実験値-予測値のプロット

いずれの訓練セットにおいても、 $q^2 > 0.57$ 、 $r^2 > 0.8$ であり、高い統計的妥当性と高い相関を有する回帰モデルが得られた。また、5組全てのテストセットにおいても $r^2 > 0.8$ であり、高い汎用性と予測能を有するモデルであることが分かった。

C. 社内化合物への応用

知財上構造は明らかにできないが、前項で得られた回帰モデルを hERG 阻害活性値の分かっている社内化合物をテストセットとして5組の回帰モデルから阻害活性値の予測を試みた。5組のモデルから得られた予測値の平均値と実験値のプロットを図11に示す。社内化合物においても、上記モデルは $r^2 = 0.73$ と良好な予測能を示した。

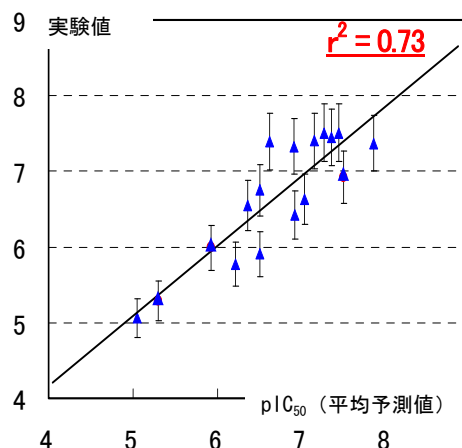


図11 社内化合物をテストセットとしたときの実験値-予測値のプロット

3. 考察

A. COMBINE 法の効果

ドッキングスコア(市販プログラム)と pIC_{50} 値を以下にプロットする(図12)。図に示すように、 $r^2 = 0.282$ であり、ドッキングスコアと阻害活性値の相関は低く、活性値の予測は困難である。即ち、COMBINE 法はX線結晶ではない hERG モデルの場合でも、生物活性の予測を可能にし、精度向上に大きな効果を有すると考えられる。

COMBINE 法は複合体モデル自身の座標を調整するのではなく、ある一定の精度を有するモデルのエネルギーを計算し、統計処理することによりモデルの再評価を行っている。即ち、モデル自身の

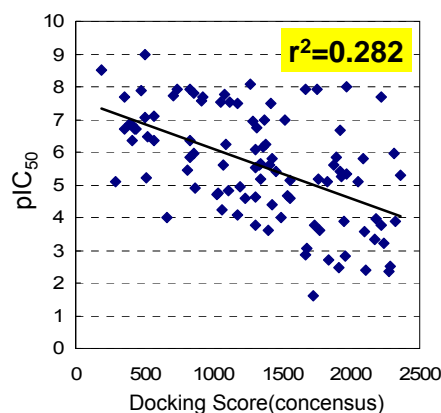


図12 スコアと阻害活性値のプロット

精度を向上させるために計算資源をかけるのではなく、複数のモデル間の有意な関係を見出すことによる構造活性相関解析である。市販プログラムの中には、ドッキングシミュレーションの工程とその評価の工程に多大な計算資源を投入するものがあるが、COMBINE 法をドッキングに組み合わせる本法の方がコストパフォーマンスが高いと考えられる。

B. 市販プログラムとのパフォーマンスの比較

COMBINE 法と市販プログラムとの活性予測法としてのパフォーマンス比較のために、前章の5組のテストセット(各セット20化合物)について両者の方法における、Sensitivity(感度; 真の陽性率)と Specificity(特異性; 真の陰性率)を算出し、それらからパフォーマンスの指標である陽性尤度比(LR)を求めた。Sensitivity と Specificity は以下のように定義される。

$$\text{Sensitivity}(\%) = A / (A + C)$$

$$\text{Specificity}(\%) = D / (B + D)$$

ただし、実験値での陽性の化合物数=A

実験値での陰性の化合物数=B

予測値での陽性の化合物数=C

予測値での陰性の化合物数=D

今回は hERG 阻害活性値 $pIC_{50} > 5.0$ を陽性とした。また、市販プログラムから計算されたドッキングスコアについては、スコア > 1250 を予測値での陽性とした。5セットの結果の平均値を下表に示す(表7)。

表7 Sensitivity と Specificity の比較(5セットの平均)

	Sensitivity(%)	Specificity(%)	陽性尤度比
COMBINE 法	94%	95%	9.30
市販プログラム	51%	62%	1.18

以上のように、COMBINE 法は市販プログラムに比較して、Sensitivity、Specificity ともに大幅に上回っていることが分かった。さらに陽性尤度比を比較すると、COMBINE 法は市販プログラムの 7.9 倍高いパフォーマンスを示すことがわかった。即ち、COMBINE 法は検査法として市販プログラムよりも優れた方法であると言える。

C. 他の hERG 阻害活性予測法との比較(表8)

hERG の阻害活性予測の方法論はいくつか報告があるが、現在その多くは IC_{50} 値が 1 μ M 以上か以下か、といったバイナリー型のものである。バイナリー型の予測法は一度に多くの化合物の処理が可能であるが、汎用性に課題があると思われる。また、創薬の現場において、主

活性については有望であるが、hERG 阻害活性が高いため構造変換をして類縁化合物を作る必要がある、といった局面がある。そのような場合は、バイナリー型の予測値よりは本法のように具体的な値を予測できる方が有用である。このように複数の観点から見て、COMBINE 法は優れた方法論であると言える。

表8 hERG 阻害活性予測法の比較

方法	計算時間	汎用性	予測精度	学習能力	分子設計指針
精密ドッキング	×	△	○	×	×
化合物の 3D-QSAR	△	×	◎	△	◎
COMBINE 法	○	○	◎	○	△
ニューラルネット	△	○	○*	○	×
決定木	○	△	△*	○	×

*バイナリー型の予測法

D. PLS 解析から得られる情報

PLS 解析では、Loading Plot により回帰モデルにおける critical な項を抽出することが可能である。即ち、本法においては、hERG 内の阻害活性に対する影響の大きいアミノ酸残基を見出すことが可能である。図13に Loading Plot を示す。Loading Plot においては原点からの距離が大きいものが影響の大きい項である。上図のように、vdw 項、electrostatic 項それぞれについて、活性に影響の大きいアミノ酸残基が見出されることが分かる。この値を hERG モデルにマッピングしたものを図14に示す。図に示したアミノ酸残基は、文献で活性発現に重要であることが報告されているものと一致していることが分かった。即ち、本法における PLS 解析から見出された情報は妥当であると言える。

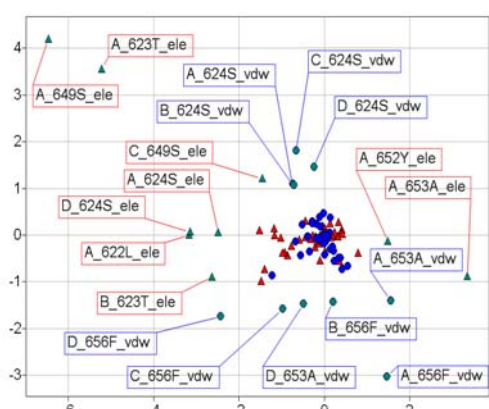


図 13 PLS Loading plot

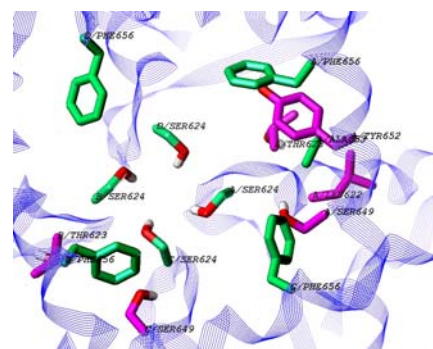


図 14 Loading Plot により抽出された残基
 緑色：vdw 項の影響の大きい残基。
 赤色：electrostatic 項の影響が大きい残基

E. Analytical Alignment の効果について

統計処理を行う以上、記述子となるアミノ酸残基は全ての複合体モデルにおいて統一されていなくてはならない。しかし化合物の構造がバラエティに富んでおり、さらにタンパク質側鎖を含めて構図最適化しているため、側鎖の座標が複合体ごとに異なる。また、用いたモデル

は4回対称の四量体であるため、化合物と複雑な関係が生じている。そのため、計算対象の残基を化合物からの一定距離内にあるもの、といった方法では、対象残基の組合せが統一されない。そこで、何らかの方法で全ての複合体モデルでの対象アミノ酸残基を統一しなくてはならない。はじめに複合体モデルを geometric にアライメントを試みたが、残基を統一することはできなかった。次に、あらかじめ各 chain における同じ組合せのアミノ残基を計算対象とし、相互作用エネルギー値の偏差平方和を回帰分析上の情報量として考え、基準となる chain を決めることで記述子を一致させることを試みた (Analytical Alignment)。その効果を表9に示す。

表9 Analytical Alignment の効果

	Q ²	R ²	SE
アライメント後	0.637	0.839	0.691
アライメント前	0.198	0.615	0.933
chain を区別しないとき	0.367	0.537	1.024

Analytical Alignment を行わない場合は統計的に妥当な回帰モデルは確立できないことが分かった。また4本の chain を区別せず、同じ配列番号の4残基を一つの残基述子とした場合も有意なモデルは見出されなかった。即ち、Analytical Alignment は極めて重要かつ有効な考え方であると言える。またこの方法は四量体に限らず、四次構造をとる全てのタンパク質に適用可能であると考えられる。

4. 結論

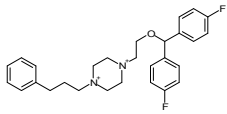
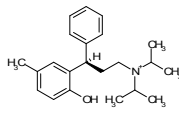
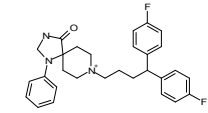
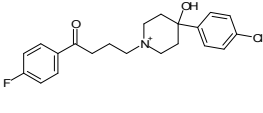
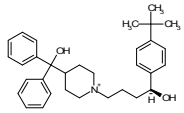
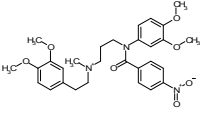
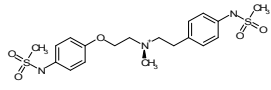
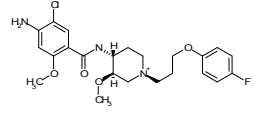
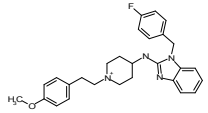
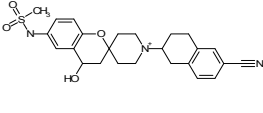
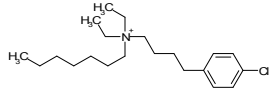
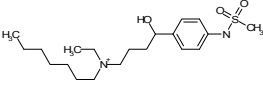
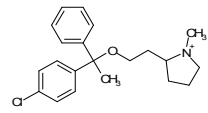
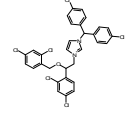
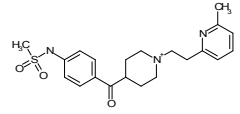
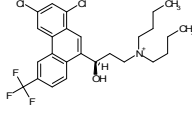
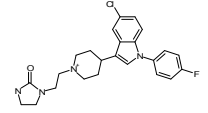
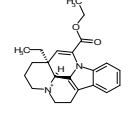
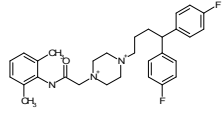
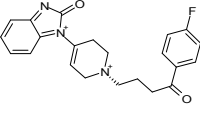
ホモロジーモデリングにより構築した hERG 立体構造モデルのドッキングシミュレーションと COMBINE 法の適用により、実用的な hERG 阻害活性予測モデルを確立した。また、エネルギー値に基づく analytical な alignment は、四次構造を有するタンパク質の化合物複合体に対して応用可能である。活性値の範囲が広い場合は、ドッキングスコアのみでは相関関係を見出すには困難であり、その際 COMBINE 法はドッキングポーズの再評価法としての可能性を有している。さらに、立体構造が明らかになっていないタンパク質のモデルを用いたドッキングシミュレーションの有用性が広がることが期待される。

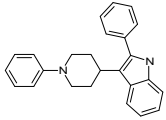
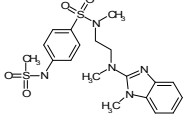
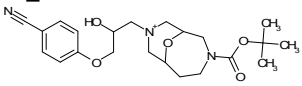
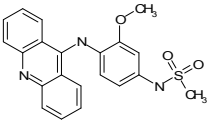
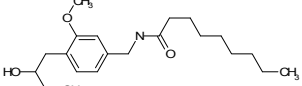
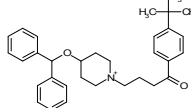
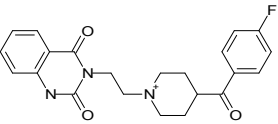
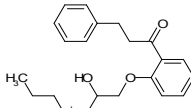
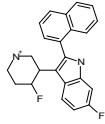
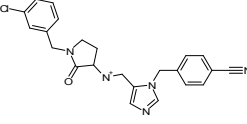
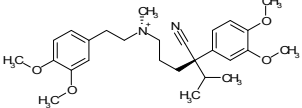
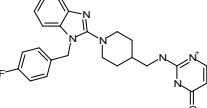
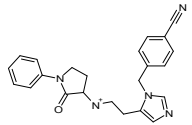
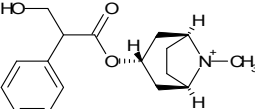
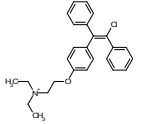
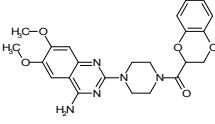
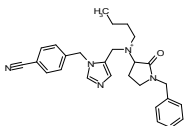
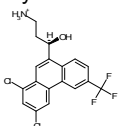
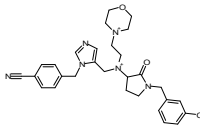
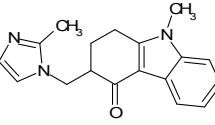
以上の検討から、COMBINE 法は myPRESTO に組み込むことで機能向上を図ることが期待される有用な方法論であると言える。

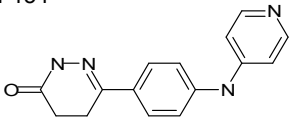
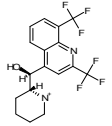
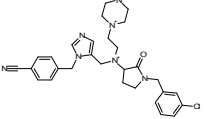
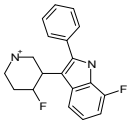
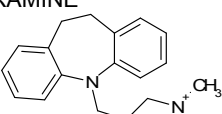
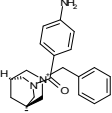
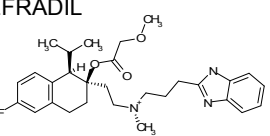
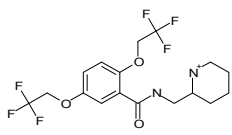
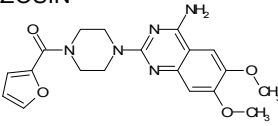
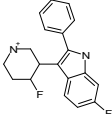
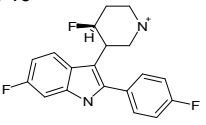
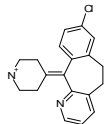
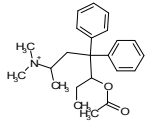
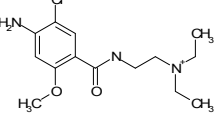
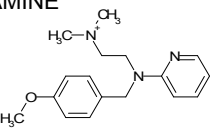
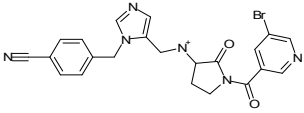
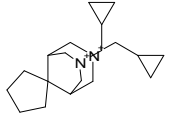
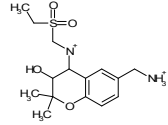
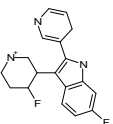
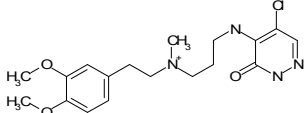
1. Finlayson, K., Witchel, H. J., McCulloch, J., and Sharkey, J. (2004) *Eur J Pharmacol* 500, 129–42.
2. Rezazadeh, S., Hesketh, J. C., and Fedida, D. (2004) *J Biomol Screen* 9, 588–97.
3. Shimizu, H., Toyoshima, C., and Oiki, S. (2003) *Jpn J Physiol* 53, 25–34.
4. Ortiz, A. R., Pisabarro, M. T., Gago, F., and Wade, R. C. (1995) *J Med Chem* 38, 2681–91.
5. Martin–Santamaria, S., Munoz–Muriedas, J., Luque, F. J., and Gago, F. (2004) *J Med Chem* 47,

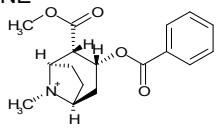
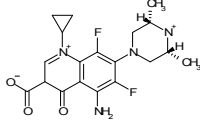
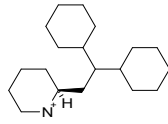
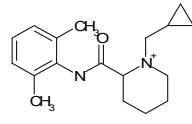
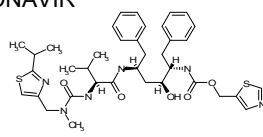
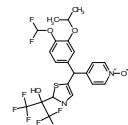
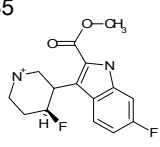
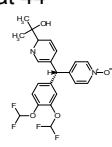
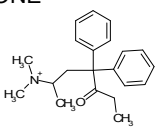
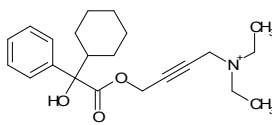
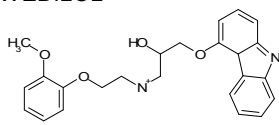
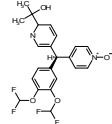
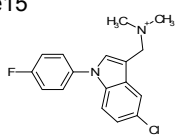
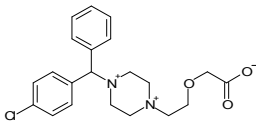
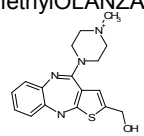
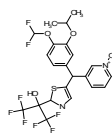
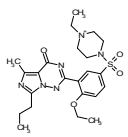
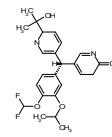
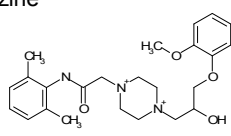
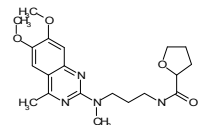
- 4471–82.
- 6 Ortiz, A.R., et al., *J Med Chem*, 1995. 38,14,2681–91.
- 7 Peters, M.B. and J. Kenneth M. Merz, *J. Chem. Theory Comput.*, 2006,2,383–99.
- 8 Cavalli, A., et al., *J Med Chem*, 2002. 45,18,3844–53.
- 9 Sherman, W., et al., *J Med Chem*, 2006. 49,2,534–53.
- 10 Atsushi Inanobe, Narutoshi Kamiya, Shingo Murakami, Yoshifumi Fukunishi, aruki Nakamura, Yoshihisa Kurachi, “In silico prediction of chemical block of cardiac repolarization reserve K⁺ current”, *Journal of Physiological Science*, 2008, 58, 459–470.
- 11 Yukio Hosaka, Miki Iwata, Narutoshi Kamiya, Mitsuhiko Yamada, Kengo Kinoshita, Yoshifumi Fukunishi, Kenji Tsujimae, Hiroshi Hibino, oshihusa Aizawa, tsushi Inanobe, Haruki Nakamura, Yoshihisa Kurachi “Mutational Analysis of Block and Facilitation of HERG Current by A class III Anti-Arrhythmic Agent, Nifekalant”, *CHANNELS*, 1, 198–208, (2007).

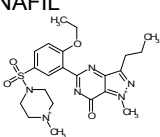
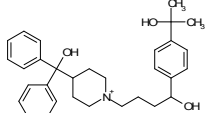
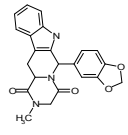
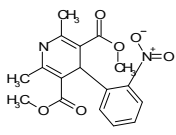
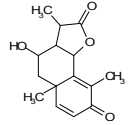
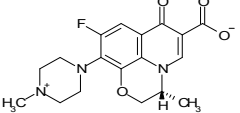
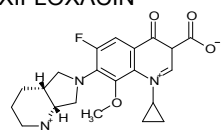
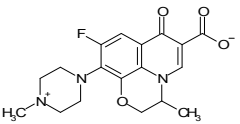
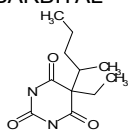
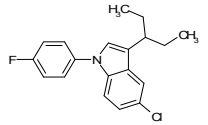
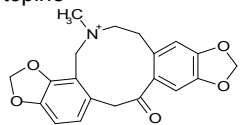
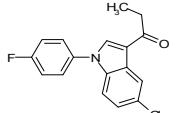
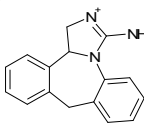
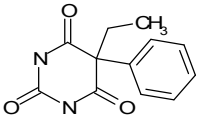
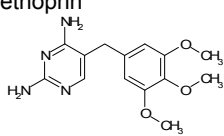
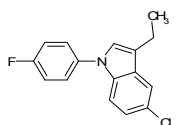
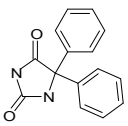
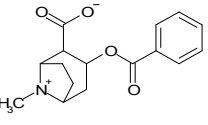
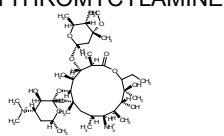
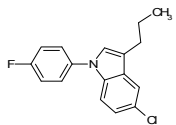
付表1 hERG 阻害活性予測モデルで用いた化合物と阻害活性値

Compounds	pIC50	Compounds	pIC50
gbr-12909 	9.00	TOLTERODINE 	7.77
FLUSPIRILENE 	8.52	HALOPERIDOL 	7.72
TERFENADINE 	8.08	BRL-37872 	7.70
DOFETILIDE 	7.99	CISAPRIDE 	7.70
ASTEMIZOLE 	7.94	MK-499 	7.68
clofilium 	7.92	IBUTILIDE 	7.55
CLEMASTINE 	7.92	bekm-1 	7.52
E-4031 	7.92	HALOFANTRINE 	7.51
SERTINDOLE 	7.90	VINPOCETINE 	7.49
LIDOFLAZINE 	7.80	DROPERIDOL 	7.49

Compounds	pIC50	Compounds	pIC50
<p>Wombat 06</p> 	7.10	<p>WAY123398</p> 	6.69
<p>H345_32</p> 	7.05	<p>amsacrine</p> 	6.68
<p>glyceryl-nonivamide</p> 	7.00	<p>ebastine</p> 	6.48
<p>KETANSERIN</p> 	6.97	<p>PROPAFENONE</p> 	6.36
<p>Wombat 33</p> 	6.96	<p>Wombat 56</p> 	6.36
<p>VERAPAMIL</p> 	6.87	<p>MIZOLASTINE</p> 	6.36
<p>Wombat 26</p> 	6.82	<p>ATROPINE</p> 	6.25
<p>CLOMIPHENE</p> 	6.74	<p>DOXAZOSIN</p> 	6.23
<p>Wombat 28</p> 	6.72	<p>N_demethylHALOFANTRINE</p> 	6.15
<p>Wombat 57</p> 	6.72	<p>ONDANSETRON</p> 	6.09

Compounds	pIC50	Compounds	pIC50
MCI-154 	5.98	MEFLOQUINE 	5.59
Wombat 58 	5.96	Wombat 31 	5.52
DESIPRAMINE 	5.86	AMBASILIDE 	5.44
MIBEFRADIL 	5.84	FLECAINIDE 	5.41
PRAZOSIN 	5.80	Wombat 32 	5.40
Wombat 40 	5.80	DESLORATIDINE 	5.35
LAAM 	5.66	METOCLOPRAMIDE 	5.27
PYRILAMINE 	5.61	Wombat 66 	5.22
tedisamil 	5.60	CHROMANOL 	5.18
Wombat 38 	5.60	EGIS7229 	5.18

Compounds	pIC50		
COCAINE 	5.14	SPARFLOXACIN 	4.74
PERHEXILENE 	5.11	IQB-9302 	4.70
RITONAVIR 	5.09	Wombat 14 	4.68
Wombat 35 	5.09	Wombat 44 	4.64
METHADONE 	5.01	OXYBUTYNIN 	4.60
CARVEDILOL 	4.98	Wombat 45 	4.60
sertindole15 	4.96	CETIRIZINE 	4.52
2-hydroxymethylOLANZAPIN 	4.94	Wombat 16 	4.41
ildenafil 	4.89	Wombat 49 	4.25
ranolazine 	4.84	ALFUZOSIN 	4.08

Compounds	pIC50	Compounds	pIC50
SILDENAFIL 	4.00	sertindole11 	3.34
tadalafil 	4.00	NIFEDIPINE 	3.21
artemisin 	3.96	LEVOFLOXACIN 	3.04
MOXIFLOXACIN 	3.89	OFLOXACIN 	2.85
PENTOBARBITAL 	3.88	sertindole17 	2.83
protopine 	3.78	sertindole19 	2.71
EPINASTINE 	3.78	PHENOBARBITAL 	2.52
trimethoprin 	3.62	sertindole22 	2.46
PHENYTOIN 	3.62	benzoylecgonine 	2.40
ERYTHROMYCYLAMINE 	3.56	sertindole16 	1.59

(v) これまでに開発したドッキング法によるヒット化合物の取得

〔BIRC 集中研、塩野義製薬分室、三井化学アグロ分室、アステラス製薬分室〕

上記(2)-(iii)-(c)で記したように、 μ 受容体に対する in-silico スクリーニング法によって 200 万化合物から選択された 399 化合物に対する in vitro 親和性試験の結果、50%以上阻害する化合物 48 ヶ (12%)が見出されている。さらに、下記の(a), に示すように、膜タンパク質に対する新規阻害剤が 187 ヶの評価化合物中 23 ヶ(12.3%)見出されている。これらのヒット率は、通常の HTS(ハイスループットスクリーニング)実験における 0.1%~1%のオーダーのヒット率に比較すると、少なくとも 10 倍以上のスクリーニング効率となっている。

さらに、大学等のアカデミアとの共同研究も積極的に行っており、下記の(b)で示すように、新型インフルエンザウィルスにも適用が可能な RNA ポリメラーゼ PA-PB1 複合体形成を阻害する試薬候補の発見等、多くのヒット化合物を見出している。

(a) 膜タンパク質をターゲットとした実証研究

〔三井化学アグロ分室〕

【研究成果】

1) 三井化学分室での計算システムの構築

タンパク質立体モデルの最適化にcosgeneを使用するため、三井化学分室にMPI環境を構築し、cosgeneのコンパイルを行った。MD計算をテスト評価した結果、ノード内(4CPU)では、高いパラレル効率を得ることが出来た。

表1 テストサンプルにおけるcosgeneのパラレル効率

CPU数	MD time	パラレル効率	MD TE
1	56.68	1	256.2982
2	31.15	0.910	264.8467
4	18.3	0.774	270.3391
8	16.35	0.433	284.3772

(テストに使用したPC環境 Xeon5160 3.0GHz DualCore 2CPU/node GiGAbitEther)

2) 創薬実証研究

sievgeneを活用して有用薬物を効率的に見出すことを目的に、膜タンパク質をターゲットに選定して、実証研究を実施した。

2-1) 膜タンパク質の立体構造モデル

種族の異なるターゲットタンパク質(40シーケンス)とプレートタンパク質(構造既知)のアミノ酸シーケンスを重ね合せ、Maestro/Primeを使用してターゲット害虫の立体構造候補を構築した。細胞内領域は、立体構造構築を断念して、短いループに変更した。比較のため3つの立体構造モデルを構築した。

① 初期構造

Maestro/Primeにて作成したHomology Modelの中で、過去の変異体実験の情報と矛盾が少ない立体構造を選択した。

② MD構造

初期構造に対してS社ソフトを用いて阻害剤を結合させ、阻害剤から8 Å以内にあるアミノ酸残基を可動領域、それ以外を固定領域として2nsのMD計算(300K, 比誘電率=4)を実施した。なお、1残基でも阻害剤から8 Å以内に有るヘリックスやループは全体を可動領域に指定した。100psごとに20個の構造を記録して、平均構造に最も近い立体構造を採用した。

③ マニュアル構造

MD計算にて構造変化が大きいアミノ酸を選抜して、初期構造に対して側鎖の二面角をマニュアルで変えて(ロータマー候補から選抜)立体構造を作成した。

2-2) in silicoスクリーニングの妥当性検討

上記手法により作成した立体構造にてin silicoスクリーニング(sievene version4.0)を実施した。既存活性化合物として文献情報及び自社評価系でIC₅₀値が10 μM以下の473個を、不活性化化合物としてナミキ商事2006年度ライブラリ1万化合物をそれぞれ選抜した。表2に示すように、既存活性化合物情報を学習させるとタンパク質構造によらず高い予測性を示すことが分かった。学習無しの場合、Homology Model(初期構造)に比べて、MD計算後のモデル(MD構造)及び、マニュアルで側鎖を改良したモデル(マニュアル構造)の方が高い予測性を示した。また、比較のため、S社ソフト/SPモード(S社)にてin silicoスクリーニングを実施した。その結果、下図のように、S社ソフトよりもsieveneの方が高い予測精度を示した。

表2 Sievene(MTS法)の上位500個に存在する既存活性化合物の割合(全体の上位4.8%)

学習機能	初期構造		MD構造		マニュアル構造	
	無し	有り	無し	有り	無し	有り
MTS	37.8	42.5	57.1	53.6	58.6	42.5
MASC	2.3	53.1	6.6	53.6	26.0	55.0
UNITED	34.2	47.5	38.2	52.8	47.6	49.0

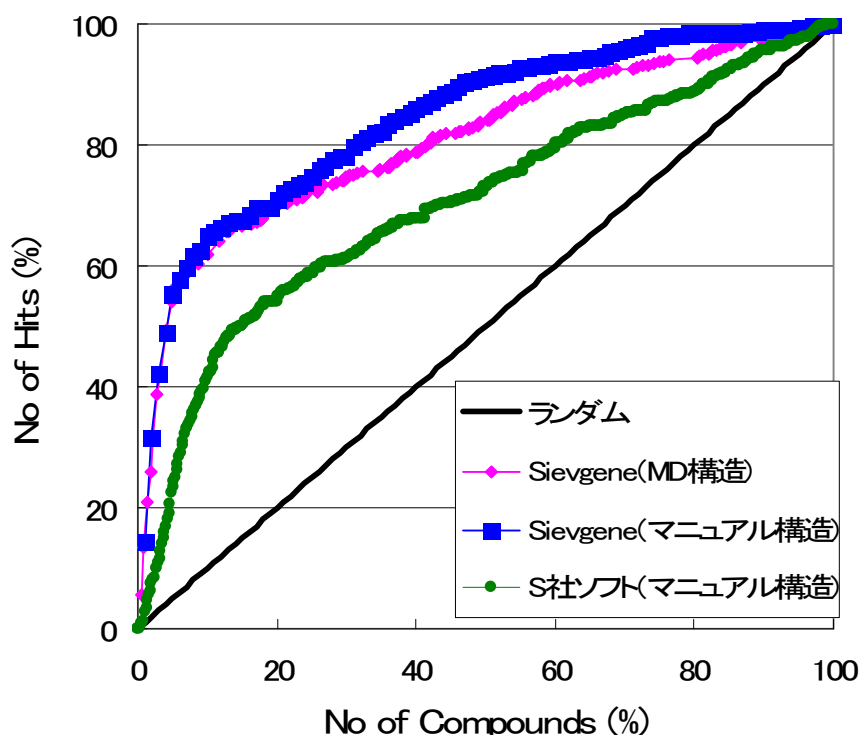


図1 Enrichmentカーブの比較(sievgene/MTS法(学習無し)とS社ソフト/SPモード)

2-3) in silicoスクリーニングによる化合物選抜

化合物選抜法の妥当性が検証できたため、ナミキ商事2006年度ライブラリ(200万化合物)からSievgeneを用いた選抜を行った。2-2)の結果からMD構造を使用するとサイズの大きな化合物群の予測が極端に悪いことが分かった。MD計算においてポケットが小さくなるため、予測が悪い化合物は正しい結合構造を取れなかったためと予測される。そこで、マニュアルで作成したタンパク質構造(マニュアル構造)を化合物選抜に使用した。

200万化合物を200グループ(1万個×200)に分けて、各グループにてsievgeneにて上位500個を選抜した。次に、過去の解析でin vitro活性及びin vivo活性が低下すると考えられる物性、構造的特徴を有する化合物を除去した。残った選抜化合物全体に対して再度sievgeneの計算を行い、候補化合物の順序付けを行った。更に、特定のライブラリ会社に絞って上位200個を発注した。

2-4) 選抜化合物のin vitro評価結果

実際に納品された187化合物のin vitro評価を実施した。10 μ Mにて50%以上阻害した化合物をヒット化合物と定義した。同時に、研究者が選抜した450化合物を比較のため評価した。

表3 選抜化合物のin vitro評価結果

選抜方法	評価化合物数	ヒット化合物数	ヒット率
sievgene	187	23	12.3
研究者	450	14	3.1

表3に示すように、研究者による選抜より4倍ほどヒット率が高くなっており、sievgeneの有用性が明らかになった。

2-5) ヒット化合物のリード適正

研究者が選抜した化合物は、思い掛けない新規構造を有しないが、リード適正を念頭に選抜している。一方、in silico選抜化合物は、過去の社内結果(S社ソフト)では、分子量や疎水性が高く構造展開が難しい化合物が多く存在していた。今回、in silico選抜化合物に関しても社内のフィルターを利用してリードに適さない化合物は除外した。また、sievgeneの選抜に利用したナミキ商事2006年ライブラリは事前にリードとして不適切な化合物は除外されている。

今回得られたヒット化合物のリード適正を判断するため、分子量及びPEI値を計算した(表4)。

表4 選抜化合物・ヒット化合物の平均分子量と平均PEI値

	研究者選抜		sievgene選抜		S社in silico選抜	
	全体	ヒット化合物	全体	ヒット化合物	全体	ヒット化合物
平均分子量	338	346	367	368	435	430
平均PEI値	0.24	2.07	0.56	1.82	0.3	1.49

PEI = [%inhibition at 10 μ M]/分子量 (*Drug Discovery Today* 10/7 464-469 2005)

表4に示すように、ヒット化合物の平均分子量は、sievgene選抜の方が20ほど高くなった。このため、ヒット化合物の平均PEI値も研究者が選抜した方が1割ほど高くなっている。しかしながら、過去のin silico選抜と比較しても研究者選抜とsievgene選抜の差は小さく、「PEIは1.5以上が理想的である」というアボットの研究(表4記載文献)からもSievgene選抜化合物がリード特性を有していることが分かった。フィルター等で事前に化合物を限定することでin silicoスクリーニングによる選抜でもリード適正をある程度担保できることが分かった。また、今回のヒット化合物には、既知阻害剤と異なる骨格を多く含んでいた。今後、見出された化合物のin vivo活性評価からリード候補化合物を絞り込み、構造展開を進めていく。

3) 今後の課題

sievgeneによる化合物選抜の有用性が明らかになった。一方でタンパク質の初期構造によっては既存活性化合物を正しく選抜できなかった。今後、複数のタンパク質初期構造を活用して選抜精度を向上できるか検討する必要がある。また、本ターゲットは研究者による選抜でも高いヒット率を示していた。今後、ランダムスクリーニングではヒット率が小さくヒット化合物を見出すのが難しいターゲットに本手法を適用し、更なる妥当性を検証していく。

(b) in-silico スクリーニングの実施によるヒット化合物の取得

[BIRC 集中研]

大学等外部との共同研究を積極的に行い、研究協力を通じて、我々の開発してきた手法の実証研究を行った。



RNA ポリメラーゼ PA-PB1 複合体とドッキングポケット(緑)

横浜市立大学・朴教授との共同研究では、横浜市大で構造決定した RNA ポリメラーゼ PA-PB1 複合体 (Nature, 454, 1127-1131 (2008)) の情報を元に、PA-PB1 複合体阻害剤の in-silico スクリーニングを新規開発した sievgene と MTS 法、化合物データベースには LigandBox を用いて行った。複合体界面をねらい目として化合物を選出、アッセイ実験の結果、PA-PB1 複合体阻害剤を 3 つ発見することに成功した。

その他、大阪大学(2 標的タンパク質)、金沢大学(1 標的タンパク質、タンパク質複合体化阻害剤)、東京大学先端研(1 標的タンパク質)などとの共同研究で、ヒット率 3% - 10% 程度で、54 活性化合物を発見した。これらの実証研究では、毎年、改良を重ねて更新される化合物データベース LigandBox, MD 計算による複数のタンパク質構造の生成、sievgene、MTS/DSI 法、機械学習を用いた MTS/DSI 法、MD-MVO 法やこれらのコンセンサスコアなどが、入手可能なデータに合わせて組み合わせて用いられた。発見した化合物を元に、合成展開が検討されたとき、合成可能な 200 ~ 300 の化合物を、in-silico スクリーニングの手法で予測される活性の高い順番を示し、高活性の期待される分子の合成も行われた。ランダムに合成する場合に対する計算予測の有効性は確立できていないが、リード最適化の試みも行い、上記以外の活性化合物も発見されつつある。

大学との共同研究では、HTS の実験系ができていない、ないし HTS 系の構築が困難な場合が多く、in-silico スクリーニングによる化合物の絞り込みと 100 化合物程度の少数の化合物購入が適している場合が多かった。HTS はメガファーマでしかできないものとも言われてきたが、我々が開発してきた手法を活用することにより、100 程度のオーダーの試薬によるスクリーニング実験でも、多くの場合にヒット化合物を見出すことが可能となり、大学や小規模の研究機関においても容易に試みる事が可能になったことが実証されたと言える。

(c) 業界標準のソフトとの比較による技術的優位性の調査

[アステラス製薬分室]

【研究成果】

1) 課題

現在、製薬会社では日常的にin silicoスクリーニングが実施されるようになっている。
海外のメガファーマを除き、多くは業界で標準的に市販のスクリーニングソフトを活用している。したがって、新規のin silicoスクリーニングソフトは、業界標準と同等以上の精度が期待されている

2) 比較評価

ADRB3を例として、BIRCの方法と業界標準であるMOE/GOLDを比較した。
その結果、あらかじめMDによって多くの立体構造を発生しておき、既知のアンタゴニストに対する選択性能が良いモデルを利用する本研究プロジェクトで開発された方法によると、上位1%ヒット率は66%にもものぼり、MOE/GOLDの3.3%を大幅に上回った。
性能比は20倍であり、業界標準の性能を格段に向上させたと言える。

3) 実際のテーマでの活用

現在、標的Aにおけるin silicoスクリーニングが実施中である。
具体的には、モデリングの作業はほぼ完了し、ドッキング作業へと移行する予定である。
比較のためベイズ推定による化合物選抜も実施し、技術的優位性のさらなる検証を実施予定。

4) 今後の予定

標的Aの新規リード化合物の取得をめざし、in silicoスクリーニングと評価を実施したい。

IV. 実用化の見通しについて

① 電子線による膜タンパク質及びその複合体の構造解析技術

生体内に近い状態の構造を細胞内において観察することが出来る電子線トモグラフィーの方法を用いて高い分解能で立体構造解析を行うために、独自に開発した極低温電子顕微鏡の開発・改良を続けてきている。その結果、第7世代の極低温電子顕微鏡として、完成しつつあり、脂質2重膜を分離して観察できるような、電子線トモグラフィー法における最高の分解能を達成するシステムの開発が進んでいる。一方、心臓や免疫系、電気シナプスを始め、生体内で重要な機能を担うことがわかっているギャップ結合チャンネルの構造を解析して、これまでの教科書の記述を変えるプラグゲATINGモデルを提案した(PNASとNatureに発表)。そのギャップ結合などの立体構造をこの第7世代の極低温電子顕微鏡と新たに開発しつつある電子線トモグラフィー像解析プログラムなどによって、高分解能電子線トモグラフィー観察法の実用化への研究が進んでいる。

水チャンネル、アキアポリン-4(AQP4)をノックアウトしたマウスでは、脳への障害が与えられたときに脳浮腫による死亡率が飛躍的に減少する。それゆえ、脳での特徴的発現が見られる水チャンネル、AQP4の水透過を阻害することが出来る薬剤は、脳浮腫防ぐことが出来ると期待される。それゆえ、AQP4特異的水透過阻害剤の開発が望まれている。昆虫細胞を用いたAQP4の大量発現と精製を行い、ベシクルに再構成する純粋な系を用いて、AQP4の水透過阻害剤を探索した。その結果、アセタゾールアミド(AZA)がAQP4特異的に水透過を阻害すること、しかも、その阻害は、濃度依存的で、可逆的であることを解明した。また、AQP4の構造を電子線結晶学により解析したので、その構造と独自に開発したSievGeneというプログラムを用いて、AZAをはじめとして、メタゾールアミド(MZA)、バルプロイカアシッド(VPA)、サルチアミンなどの化合物がAQP4へ結合する様子のドッキングモデルを計算した。さらに、この様な複合体の形成の様子を実際に近い水中での分子動力学(MD)計算を用いてシミュレートした。また、NMRを用いた相互作用解析により、相互作用部位を解明すると共に、AZAとAQP4複合体の構造を電子線結晶学により解析し、その情報から、最も効率が良く、薬として用いるのに最適な化合物を発見・開発する。この様に、各グループの密接な連携を通して、膜タンパク質の構造と機能解析、相互作用解析、計算科学を用いた創薬加速のための基盤技術を具体的な例を用いて、実用化を図る見通しである。

② 核磁気共鳴法等による膜タンパク質及びその複合体とリガンド分子の相互作用解析技術

新規 NMR 用酵母発現系の開発: NMRによる低分子およびタンパク質リガンドと標的タンパク質間相互作用解析を行う場合、標的タンパク質またはリガンドタンパク質を安定同位体標識することが要請される。したがって、なるべく多様な安定同位体標識発現系を完備しておくことで、一層の創薬研究が加速されると考える。本研究で開発された新規酵母発現系はその点でその点で有用である。

生体内に近い状態での膜タンパク質及びその複合体とリガンド分子の相互作用を解析するために、解離定数が mM ~ μ M のように結合力が弱いリガンド分子の標的分子結合部位を同定する技術を開発し、固体と液体が混在した不均一な系における膜タンパク質とリガンド分子

の相互作用解析技術の高感度化を進めている。実際に、固定化担体、固定化方法スピニング条件などを検討し、感度を3倍から6倍ほどに向上させることに成功しているため、実用化の段階に入りつつある。

アミノ酸選択的交差飽和法(ASCS法)と分子動力的計算を組み合わせることによって、受容体のNMRスペクトルの帰属を行わないで、相互作用しているタンパク質複合体のモデル構築を可能にする方法の開発を進めている。独自に開発したNMR測定法であるASCS法によりアミノ酸残基間距離情報を抽出し、先端的分子動力学計算法を用いて複合体のモデルを作製することに成功している。このような共同研究が進展しているため、タンパク質複合体モデルを作製する研究において、ここで開発しつつある手法が実用化できる見通しである。

NMR 溶液条件探索法の開発:NMR の試料測定においては、質の高いスペクトルを測定することが要求される。通常は実際にスペクトルを測定して、溶液条件の最適化を図ることが多いが、多大な測定時間、試料が必要となる。本開発で条件検討の時間の短縮化が達成された。

アミノ酸選択的交差飽和法およびモデル構築ソフト:タンパク質複合体の立体構造を求めることは、創薬開発研究において有用である。ここでは、高分子量を有する標的タンパク質を複数種類のアミノ酸選択標識することにより、標的タンパク質の NMR 帰属を行わずとも、標的タンパク質とリガンド間の残基距離情報を抽出することに成功した。アミノ酸選択標識可能な発現系が必要であるとの条件があるものの、有効と考える。さらに、中村チーム(研究開発項目③)は、この距離情報をもとに、精密な複合体モデルを構築するソフトの開発に成功した。我々のアミノ酸選択標識交差飽和法と中村チームの開発したソフトを組み合わせることにより、迅速に標的タンパク質・リガンド複合体モデルが作成でき、創薬研究に貢献できると考える。

③ 高精度in silicoスクリーニング等のシミュレーション技術

医薬品探索を1つの目的とした分子シミュレーションソフト「myPresto」は、既に、経済産業省のホームページ(<http://medals.jp/myPresto/index.html>)及び、大阪大学のホームページ(<http://presto.protein.osaka-u.ac.jp/myPresto4/>)で無償ダウンロード可能となっており、公開以来、約400回ほどダウンロードされ、600回以上のユーザーの問い合わせに応じ、化合物データベースLiganBoxも10サイト以上に配布を行ってきた。英語ページも作成しているため、米国、カナダ、ドイツ、フランス、イタリア、オランダ、ポーランド、ルーマニア、ブラジル、インド、中国、台湾、韓国のアカデミアおよび企業など海外からダウンロードされた件数もこれまでに69件ある。またソフトウェア開発での技術情報は論文のみならずバイオ産業情報化コンソーシアム(JBiC)のホームページ(http://www.jbic.or.jp/activity/st_pr_pj/mypresto/index_mypr.html)でも公開している。このmyPrestoは、国産の非商用の医薬スクリーニング・ソフトウェアとしては唯一のものであるため、各方面からその利用が期待されており、例えば、文部科学省が推進する次世代スーパーコンピュータ・プログラムにおけるフィジビリティの対象として採用され、ペタ・フロップスでの稼働性能を出せるという評価も受けている。企業においてmyPrestoがどこまで利用されているかは明らかではないが、プロジェクト参画製薬企業のみならず、日本電気(株)(NEC)などで創薬受託研究事業にも用いられ、医薬品スクリーニング特許申請(「化合物のスクリーニング方法及びそのスクリーニングシステム」特開2008-217594(P2008-217594A))、コンピューターシステム販売におけるmyPrestoのインストールサービス(NEC、ナベインターナシ

ヨナル)などにも用いられている。

本創薬加速プログラムにおいて実施中の薬物探索実証研究では、塩野義製薬において48化合物、三井化学アグロにおいて23化合物、合計71化合物の活性化合物を得ており、この中には有用な候補化合物となりうるものが20件ほど得られている。また、BIRC集中研において、大学等外部の研究機関との共同研究においては、横浜市大・朴教授との共同研究でインフルエンザウイルスPA-PB1タンパク質複合体阻害剤を、3化合物発見している。その他、いくつかの外部との共同研究においても、合計54化合物が新たに見出されており、本プロジェクトにて開発中の手法が、様々な標的タンパク質に対し、高い効率でヒット化合物を見出す手法を提供していると言える。さらに、hERGチャネルの阻害剤を選択的に同定する手法の開発においては、従来法に比べて7.9倍のパフォーマンスを発揮できており、極めて実用に近い方法と考えられる。

一方、研究開発項目①におけるAQP4阻害剤探索のように実験が難しい系にも適用することが可能なことが示唆されるデータを得たので、今後、応用を進める。また研究開発項目②における交差スピン緩和のデータを用いた複合体モデリング計算のソフト開発と応用にも目処がたっており、研究開発項目①、②で開発される新技術に対応したソフトウェアを開発・公開しつつ応用を進めていく。世界的に見てこのような機能はユニークなものであり、研究開発項目①－②－③の連携によって初めて生まれたもので、商品として全く差別化されている。

以上のように、我々が開発を進めているin silicoスクリーニングの技術は、一部は既に実用化されつつあるとも言える状況である。今後、さらにその技術が高度化すれば、国内だけでなく、海外を含めたより広い利用がなされるものと考えている。

添付資料

イノベーションプログラム基本計画

経済産業省

健康安心イノベーションプログラム基本計画

1. 目的

今後、世界に類を見ない少子高齢化が進展する我が国において、国民が健康で安心して暮らせる社会を実現することは喫緊の課題である。具体的には、個の医療を通じて健康寿命の延伸、QOL（Quality of Life：生活の質）の向上を図ることが求められている。

この目的を達成するため、創薬に資する基盤技術の開発、再生医療の確立、医療機器・福祉機器の開発等の手段を適切に組み合わせることによって、健康維持増進、疾患の早期診断、及び適切な治療法の提供を実現するほか、関連産業の競争力強化・ベンチャー企業の創出を図る。

2. 政策的位置付け

○革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略（2009年2月12日改訂）

内閣府、文部科学省、厚生労働省及び経済産業省の間において革新的な医薬品・医療機器の創出に向け、研究資金の集中投入、ベンチャー企業の育成、臨床研究・治験環境の整備、アジアとの連携、薬事法における審査の迅速化・質の向上、イノベーションの適切な評価、官民対話等、研究から上市に至る過程の一貫かつ集中的な支援を実施することとしている。

○「ドリームBTジャパン」（2008年12月11日BT戦略推進官民会議）

2002年に策定した「バイオテクノロジー戦略大綱」以降、バイオテクノロジーをめぐる状況が変化してきたことを背景に、新産業の育成・創出、食糧問題解決、バイオマス利活用等の課題に対処すべく、イノベーション強化11項目や官民が協働で取り組むべき最重点課題を策定した。

○新経済成長戦略のフォローアップと改訂（2008年9月19日閣議決定）

2006年6月に経済産業省がとりまとめた「新経済成長戦略」を、資源価格の高騰等の構造変化を踏まえフォローアップと改訂を行った。「資源生産性競争」時代における経済産業構造の構築、世界市場獲得と持続的発展のためのグローバル戦略の再構築、地域・中小企業・農林水産業・サービスの未来志向の活性化を3つの柱として、「新経済成長戦略」を強化した。

○「iPS細胞研究の推進について（第一次とりまとめ）」（2008年7月3日総合科学技術会議iPS細胞研究WG）

iPS細胞研究の成果がもたらす医療への波及効果や新しいバイオインダストリーの進展等について検討を行い、iPS細胞研究を推進するための研究推進体制、国の支援の在り方、知的財産戦略、国際化協力の在り方等を取りまとめた。

○「イノベーション25」（2007年6月閣議決定）

生涯健康な社会形成に向けて中長期的に取り組むべき課題として、治療重点の医療から予防・健康増進を重視する保健医療体系の転換、生命倫理・安全性と医療技術促進政策の調和などをとりあげ、再生医療及び在宅医療・介護に係る社会還元加速プロジェクトを実施するとともに、臨床研究・臨床への橋渡し研究をはじめとする研究開発ロードマップの提示により所要の措置を講じていくこととしている。

○がん対策推進基本計画（２００７年６月閣議決定）

がん対策基本法に基づき、国、地方公共団体及び関係者等が、がん対策を総合的かつ計画的に推進するために策定された基本方針であり、取り組むべき施策の一つとして「がん研究」が取り上げられている。具体的には、現状、診断薬・診断機器の開発、治療薬・治療機器の開発等が推進されているが、さらに、有用な早期診断技術についての研究開発の推進等に取り組むことが提示されている。

○新健康フロンティア戦略（２００７年４月新健康フロンティア戦略賢人会議）、同アクションプラン（２００７年１２月）

健康寿命の延伸や生活の質の向上を図ることを目的として策定された新健康フロンティア戦略及び新健康フロンティア戦略アクションプランの中で、「人間の活動領域の拡張に向けた取組」及び「医療・福祉技術のイノベーション」において、「先進的予防・診断・治療技術の開発」や「医薬等ベンチャー・基盤産業支援対策」等の施策が提示されている。

○科学技術の振興及び成果の社会への還元に向けた制度改革について（２００６年１２月総合科学技術会議）

科学技術の振興や成果還元上障害となる制度的な阻害要因として研究現場等で顕在化している諸問題を解決するための制度改革の実現に向け、制度所管省庁等が取り組むべき工程表とともに意見具申を行っている。

この中で、「治験を含む臨床研究の総合的推進」として、①支援体制等の整備増強、②臨床研究者・臨床研究支援人材の確保と育成、③研究推進や承認審査のための環境整備、④国民の参画の４つの観点から改革の方向を示している。

○経済成長戦略大綱（２００６年７月財政・経済一体改革会議）

がん等の生活習慣病や感染症等各種疾病対策の推進等国民の保健医療水準の向上に資する医薬品・医療機器産業について、関係府省・機関、企業等の双方向の連携の下、特に、基礎・基盤研究、臨床研究及び基礎研究から臨床研究への橋渡し研究を推進するとともに、臨床研究基盤の整備、治験環境の充実等の国民に医薬品・医療機器を迅速に届けるための環境整備を行うことが提示されている。

○第３期科学技術基本計画（２００６年３月閣議決定）

第２期計画において、優先的に資源を配分することとされたライフサイエンス分野を、引き続き、特に重点的に研究開発を推進すべき分野（重点推進４分野）として位置づけ。また、研究分野の重点化にとどまらず、分野内の重点化も進め、選択と集中による戦略性の強化を図り、基本理念の下で新たに設定する６つの政策目標（イノベーター日本ー革新を続ける強靱な経済・産業を実現、生涯はつらつ生活ー子供から高齢者まで健康な日本を

実現等)との関係を明確化することとしている。

3. 達成目標

- ①医薬品開発の成功確率の向上に資する技術開発や、基礎研究から臨床への橋渡し研究等を通じた、医薬品の上市期間の短縮や開発コストの低減を図る。
- ②医療機器¹など先進的な技術開発等の推進による国内外生産シェアの増大、厚生労働省との連携事業（マッチングファンド、医療機器開発ガイドラインの策定など）による開発から製品に至るまでの期間の短縮等を達成する。
- ③再生医療の早期実現を目標とした研究体制整備と産業化支援を行う。
- ④高齢者・障害者の自立促進や介護者の負担軽減等のため、優れた技術や創意工夫のある福祉用具の実用化支援を行う。

4. 研究開発内容

I. 創薬・診断

I-1. 革新的医薬品の創出

(1) 糖鎖機能活用技術開発（運営費交付金）

①概要

我が国が強みを持つ糖鎖工学分野において、これまでに取得・開発した「糖鎖遺伝子ライブラリー」「糖鎖構造解析技術」「糖鎖合成技術」を活用し、癌や感染症など様々な疾病に関与する糖鎖の機能を解析する基盤技術を確立し、我が国の優位性を維持するとともに、創薬・診断等の分野における糖鎖機能の産業利用の促進を図る。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、糖鎖や糖タンパク質などの機能を分子レベルで効率的に解明するための基盤技術、糖鎖の機能解析・検証技術、及び、有用性が認められた糖鎖機能を産業利用するための基盤技術を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(2) 機能性RNAプロジェクト（運営費交付金）

①概要

近年の研究成果により、タンパク質の合成に関与する既知のRNAとは異なり、がんや発生分化等の重要な生命現象に関与するタンパク質をコードしていないRNA（機能性RNA）の存在が明らかになってきており、世界中の注目を集めている。機能性RNAは再生医療やRNA医薬等への応用化にもつながることが期待されていることから、機能性RNA解析のための新規ツールを開発し、機能解析を行うことにより、本分野における我が国の優位性を確立する。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、機能性RNAの候補となるRNAをゲノム配列上から探索

¹ 医療機器は、画像診断システムなどの「診断機器」、生体機能補助・代行機器などの「治療機器」、その他家庭用医療機器、歯科材料、眼科用品を含む。

するバイオインフォマティクス技術の開発や、機能性RNAを解析するための支援機器やツールの開発を行い、機能性RNAの機能解析を行う。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

(3) ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発）（運営費交付金）

①概要

我が国が強みとする完全長cDNAライブラリーやタンパク質相互作用解析技術等を最大限に活用し、重要なタンパク質ネットワーク解析等により創薬の対象となるタンパク質の効率的な絞り込みを行うとともに、疾患等の生物現象を制御する化合物の探索まで、一貫した技術開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、超高速・高感度にタンパク質の相互作用を解析する技術や疾患を制御する化合物の探索・評価技術を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(4) ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発）

①概要

創薬上重要な膜タンパク質は複合体を形成していることも多く、その構造解析及び相互作用の情報を取得することは創薬研究において重要であるが、その解析は非常に困難である。そこで、膜タンパク質やその複合体の構造情報を取得する新たな技術等の開発に向けて、タンパク質の立体構造及びその構造変化や膜タンパク質複合体の構造情報等の解析及び構造情報を基にした高精度なシミュレーション技術を開発する。

②技術目標及び達成時期

2011年度までに生体内に近い状態での膜タンパク質及びその複合体の構造解析手法、リガンド分子との相互作用解析手法を確立するとともに、当該技術から得られた情報に基づくin silicoスクリーニング手法を確立する。

③研究開発期間

2007年度～2011年度

(5) ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発）（運営費交付金）

①概要

世界的にゲノム創薬が競争激化しているが、創薬のターゲットとなる遺伝子を絞り込みいち早く特許を押さえてしまうことが産業競争力強化のためには重要である。このためには、生体内で非常に複雑に制御されている遺伝子ネットワークシステムを高速・高感度に解析するシステムを開発し、創薬のターゲットの効率的な絞り込みを行うことが必要である。具体的には、多数の細胞に同時に異なる遺伝子を高効

率で導入することにより、複数の遺伝子発現等の時系列計測を行い、得られる種々の細胞応答データから遺伝子ネットワークを解析する細胞アレイ技術を確立し、疾患関連遺伝子等、特定の創薬ターゲットの同定に有用な汎用性の高い解析ツールの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、細胞イベント（遺伝子発現、たんぱく質の細胞内局在性等）を測定するための網羅的なレポーターシステム並びに測定装置を新規に開発し、得られるデータから遺伝子ネットワークの解析システムを確立する。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

(6) 新機能抗体創製技術開発（運営費交付金）

①概要

ポストゲノム研究や診断・創薬等において重要となっている機能を有する抗体を創製するため、創薬標的として産業利用上重要だが、解析が困難な膜タンパク質やタンパク質複合体を特異的に認識できる抗体を系統的に作成する技術や抗体の分離・精製を高効率に行うための技術の開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、産業上有用と考えられるタンパク質やその複合体を特異的に認識する抗体を創製するための基盤技術、及び、製造コスト低減に向けた抗体の分離・精製等を高効率に行う技術を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(7) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発（運営費交付金）

①概要

がん対策等の国民医療高度化を目指し、急速に発展している多様なバイオ技術の融合と医療現場への円滑な橋渡しによるイノベーションの創出・加速のため、総合科学技術会議のもと文部科学省及び厚生労働省と連携し、橋渡し研究の強化に一体的に取り組む。具体的には、民間企業と臨床研究機関（文部科学省や厚生労働省が整備する橋渡し研究拠点等）が一体となって行う、医薬品、医療機器、診断ツール等の開発を推進する。

②技術目標及び達成時期

2011年度までに医療現場及び臨床研究からのフィードバックに基づく研究開発により、医薬品、医療機器、診断ツール等の研究開発成果を円滑に実用化につなげる仕組みを確立する。

③研究開発期間

2007年度～2011年度

(8) 幹細胞産業応用促進基盤技術開発（運営費交付金）

i) iPS細胞等幹細胞産業応用促進基盤技術開発

①概要

創薬プロセス効率化や再生医療への応用が期待される i P S 細胞等幹細胞について、産業応用に不可欠な基盤技術の開発や、i P S 細胞に関連した産業応用事例創出の促進を行う。

②技術目標及び達成時期

2013年度までに、安全で効率的な i P S 細胞の作製技術を開発するとともに、産業応用に繋げるために必要となる i P S 等幹細胞の選別・評価・製造技術を開発し、産業上利用可能な創薬スクリーニングシステムを確立する。

③研究開発期間

2009年度～2013年度

ii) 研究用モデル細胞の創製技術開発

①概要

医薬品開発における安全性や薬理評価の確実性の向上等、創薬に向けた研究開発を加速するためには、ヒト生体内における様々な反応や遺伝子の機能をより高い精度で解析するツールの開発が重要である。そのため、人体の組織や疾病等の様々なヒトモデル細胞株を創製するための基盤となる技術開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、創薬等の研究開発に資する研究用細胞の創製技術を確立し、複数種の研究用のヒトモデル細胞を創製する。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

I-2. 診断ツールの開発

(1) 個別化医療実現のための技術融合バイオ診断技術開発 (運営費交付金)

①概要

我が国が有する微細加工技術・表面処理技術といったナノテク等の強みを活かし、染色体異常を高感度、高精度かつ迅速、安価で非コード領域までを検出するゲノムアレイや解析基盤技術開発を行うとともに、診断への応用を可能とする全自動解析システムの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、BACを用いた非コード領域を含むゲノム全領域を検出できる高精度ゲノムアレイを開発する。さらに、臨床現場において、微量サンプル(数ナノグラム)から、12時間以内に染色体異常(増幅、欠失、コピー数多型等)を、低コストかつ定量性・再現性を確保して検出ができる自動染色体異常解析システムのプロトタイプを開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(2) 糖鎖機能活用技術開発 (運営費交付金)【再掲】

(3) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発 (運営費交付金)【再掲】

I-3. 創薬・診断に係る基盤整備

(1) 統合データベースプロジェクト

①概要

ライフサイエンス分野では、自身の研究成果と既存の研究成果と対比することにより、自身の研究成果の仮説を考案する手がかりが得られたり、新しい実用化の発想が得られたりする可能性があるため、国家プロジェクト等により産生された研究データを一括して活用できるデータベースが、産業界や社会から要望されている。

このため、政府全体の“生命科学データベース統合化の取組”の一環として、経済産業省関連の公的資金研究から産出される研究データを、産業上の有用性を評価のうえ、統合化し、産業界等に提供する。

②技術目標及び達成時期

2010年までに経済産業省関連機関により実施されたライフサイエンス分野の研究開発プロジェクトの成果に関する情報提供サイトを構築・運用する。また、ヒト遺伝子に関連した各種研究成果に関しては、平成17～19年度に実施したゲノム情報統合プロジェクトにおいて構築した「ヒト全遺伝子のアノテーション統合データベース (H-Invitational)」を基礎として、経済産業省関連の研究成果を連携して利用できるシステムを構築する。

③研究開発期間

2008年度～2010年度

II. 医療機器、再生医療、福祉機器

II-1. 医療機器の開発

(1) 分子イメージング機器研究開発プロジェクト（運営費交付金）

i) 生活習慣病超早期診断眼底イメージング機器研究開発プロジェクト

①概要

細小血管の分子レベルでの代謝機能を非侵襲で可視化する細胞代謝イメージングを実現し、代謝異常を細胞レベルで観察することにより、生活習慣病に起因する血管病変等合併症の早期の診断・治療を図る。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、ナノテクノロジーを活用した光学基盤技術等を確立することにより、細胞やタンパク質レベルの組織診断を可能とする機器を開発する。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

ii) 悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器研究開発プロジェクト

①概要

良性・悪性の区別も含めた腫瘍の超早期診断を実現するため、悪性腫瘍に特異的に反応する標的物質を利用することにより生体細胞の分子レベルの機能変化を抽出・検出できる機器の開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、全身で3mm、局所で1mmの分解能を有する分子イメー

ジグリング機器を開発する。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

iii) 新規悪性腫瘍分子プローブの基盤技術開発

①「概要

分子イメージングにおいて、病変を可視化する分子プローブの開発を一層強化・促進するため、分子プローブの基盤要素技術と評価システムの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、新規の近赤外蛍光分子プローブ及び小動物用近赤外蛍光イメージングシステムを試作し、同システムを用いて分子プローブのがん特異性を定量的に評価するための条件等を明らかにする。

③研究開発期間

2008年度～2009年度

(2) 次世代DDS型悪性腫瘍治療システムの研究開発事業（運営費交付金）

①概要

DDSのさらなる裾野の拡大、及び早期実用化を目指し、様々な外部エネルギー（機器技術）と薬剤技術を組み合わせることにより、比較的人体の深部にある臓器（肺、消化器）等のがんを対象としたDDS型治療システムの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

光線力学治療システムの前臨床試験の開始及び治療効果・安全性の検証と、超音波診断・治療システムの前臨床試験を可能とする薬剤及び装置の完成に関する開発を難治性がんの治療に向けて行う。

③研究開発期間

2006年度～2009年度

(3) インテリジェント手術機器研究開発プロジェクト（運営費交付金）

①概要

手術中にごん細胞等の病巣部の位置や動きを正確に診断しながら、必要最小限の切除で確実かつ安全に治療できる診断と治療が一体となった内視鏡手術支援システムの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

・主要部位対象機器研究開発

脳神経外科領域、胸部外科領域、及び消化器外科領域を対象に、基盤技術を確立し、それらの技術を融合化して、製品化・実用化の目処をつける。非臨床試験を実施し、その有効性と安全性を確認する試験結果を得ることを目標とする。

・研究連携型機器開発

子宮内で行われる出生前治療を行うための新しい手術システム・機器を開発する。非臨床試験を実施し、その有効性と安全性を確認する試験結果を得ることを目標とする。

③研究開発期間

2007年度～2011年度（研究連携型機器開発は、2007年度～2009年度）

(4) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発（運営費交付金）【再掲】

II-2. 再生医療の実用化

(1) 再生医療評価研究開発事業（運営費交付金）

i) 評価技術の開発

①概要

ヒトから細胞を採取し、これを体外で培養、必要に応じて組織に分化させ、これを患者に移植・治療する再生医療の国内での早期実用化、産業化を目指し、患者自身の細胞の採取・培養から組織形成・治療までの評価プロセス及び基準を開発、体系化する。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、再生医療の早期実用化、産業化のための、細胞培養評価法の開発、組織形成評価法の開発、実用化レベルでの評価基準の確立を行う。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

ii) 心筋再生治療研究開発プロジェクト

①概要

心筋再生治療の早期実用化を目指すために、厚い心筋組織で構築された内部に酸素や栄養を供給できるような血管網を有するバイオ心筋の作成技術を開発する。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに厚さが5mm以上、酸素、栄養を供給できる血管網を有した心筋組織を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2009年度

iii) 三次元複合臓器構造体研究開発プロジェクト

①概要

生体適合性等を備えた三次元複合臓器構造体を開発し、従来のティッシュエンジニアリング技術では適用できない臓器の再生を可能にするため、大型化、三次元構造化、自己組織化及び計測評価法の確立のための技術基盤の開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに従来のティッシュエンジニアリング技術による単層構造に比べて再生組織の厚さが10倍以上及び構造体積は100倍以上、含有組織は従来の単一組織から3種類以上の複合組織化技術を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2009年度

(2) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発（運営費交付金）【再掲】

Ⅱ－３．福祉機器の開発

(１) 福祉用具実用化開発推進事業（運営費交付金）

①概要

「福祉用具の研究開発及び普及の促進に関する法律」（福祉用具法）に基づき、高齢者・障害者及び介護者の生活の質の向上を目的として、生活支援分野、社会活動支援分野を中心とした福祉用具の実用化開発を行う民間企業等に対し、研究開発費用の2/3以内を補助することで、多様な福祉ニーズに対応するとともに、当該分野における新産業の創出、成長の促進に資する。

②技術目標及び達成時期

高齢者、障害者の生活支援、社会参加支援に資する福祉用具の実用化開発を促進することにより、高齢者等の生活における負担の軽減を図り、安全で安心のできる生活を実現する。より具体的な目標として、各々の補助対象事業終了後3年経過した時点で50パーセント以上を製品化する。

③研究開発期間

1993年度～

Ⅱ－４．医療機器、再生医療等に係る基盤整備

(１) 医療機器開発ガイドライン策定事業

①概要

医療機器産業への投資、新規企業参入、医療機器研究開発の促進及び薬事法審査の円滑化・迅速化にも資する「医療機器開発ガイドライン」を厚生労働省との連携の下、産学の協力を得て、個別の医療機器ごとに策定し、国内での機器開発促進の環境整備を図るとともに、医療機器産業に製品として、または部品・部材の供給として参入しやすい環境を整備するための方策を検討し、医療機器分野の活性化・国際競争力の強化を図る。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、今後実用化が期待される先進的な医療機器（7機種程度）について、工学的安定性や生物学的安定性等に関する詳細な評価基準を策定し、開発ガイドラインとして取りまとめる。また、平成20年度事業において抽出された医療機器分野への新規参入促進および部材・部品供給活性化における課題について、モデル契約の策定やリスクマネジメント手法の開発等、具体的な方策を検討し、医療機器産業の活性化に資するものとする。

③研究開発期間

2008年度～2010年度

(２) 福祉機器情報収集・分析・提供事業

①概要

福祉用具法に基づき、民間による福祉機器の実用化のための研究開発を促進するため、福祉機器に関する産業技術に係る情報の収集・分析・提供事業を実施することで、当該分野における福祉機器の普及や新規産業の創出・成長の促進を図る。

②技術目標及び達成時期

各年において福祉機器に係るニーズ等の調査の実施及び福祉用具実用化推進事業で開発された福祉機器の各種展示会等への出展による情報収集・分析・情報の提供を実施する。

③研究開発期間

1993年度～

5. 政策目標の実現に向けた環境整備（成果の実用化、導入普及に向けた取組）

[調査研究]

(1) バイオインダストリー安全対策調査（2000～2009年度）

バイオテクノロジーの安全性を確保するため、これまで得られている知見を基に、安全性関連データベースの整備、安全性評価手法の高度化に必要な事項の検討及びガイドラインの作成を行う。

(2) バイオ事業化に伴う生命倫理問題等に関する研究（2002～2011年度）

バイオテクノロジーの実用化に際して、新たな技術に対する国民の理解と合意を得るため、新たな技術の産業化に伴って発生する、我が国の社会における様々な問題を、文献の収集、国内外の調査等を行うことにより研究する。さらに、バイオテクノロジーに対する理解を深めるための情報発信等、社会的受容（public acceptance）を高めるための活動を支援する。

[標準化]

・各プロジェクトで得られた成果のうち、標準化すべきものについては、適切な標準化活動（国際規格（ISO/IEC）、日本工業規格（JIS）、その他国際的に認知された標準の提案等）を実施する。具体的には、統合データベースの情報やインターネットに公開されている情報資源等を相互運用するために、必要なデータ形式、フォーマット等の標準化を推進する。

・高齢者等支援機器については、関係省庁との緊密な連携の下、標準化等の手法による実用化及び普及の方策を検討する。

[導入普及促進]

・ゲノム研究の進展は、個人遺伝情報を用い、情報技術を駆使した幅広い医療・健康サービスによる人々の健康や福祉の向上、さらには新しい医療・健康サービス産業の育成に重要な役割を果たそうとしているが、その際、人権を尊重し、社会の理解と協力を得て、個人遺伝情報の厳格な管理の下で適正に事業を実施することが不可欠である。そのため、個人遺伝情報を安全に保護するために作成した事業者が遵守すべきルール「経済産業分野のうち個人遺伝情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン（2004年12月17日告示）」（個人遺伝情報保護ガイドラインという）を適切に運用する。

[産業間連携]

・バイオベンチャーは商品を市場に送り出すまでに長期間を要する、研究開発のために多額の資金調達を必要とする、事業を行うために様々な規制・審査を経る必要がある等、他業種のベンチャー企業と比較して困難な問題を抱えていることが多い。そのため、バイオ

ベンチャーの様々な問題に対して施策への反映を検討し、補助金等の施策の紹介を通じてバイオベンチャー振興を図る。

- ・「産業クラスター計画」に基づき、全国のバイオクラスターにおいて、企業間のネットワーク形成の支援、産学連携による研究開発プロジェクトの支援、地域系ベンチャーファンドによる資金調達支援等を実施していく。

- ・医療の進歩・国民の健康に貢献する医療機器・用具の産業技術力向上及び国際競争力強化を目指し、研究開発から市場化までのすべてのプロセスにおけるマクロな戦略の検討と、医療機器の重要性について社会的認知の向上を実現するための仕組み及び個別プロジェクトの形成をはかることを使命とした「医療技術産業戦略コンソーシアム（METIS）」が平成13年に設立され、現在第3期に入っているところである。

[プロジェクト等間の連携について]

- ・ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発）については、タンパク質機能解析・活用プロジェクトの成果を活用することで、超高速・高感度にタンパク質の相互作用を解析する技術を開発する。

- ・ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発）については、「生体高分子立体構造情報解析」の成果を活用することで、膜タンパク質やその複合体の構造情報を取得する新たな技術等の開発に向けて、タンパク質の立体構造及びその構造変化や膜タンパク質複合体の構造情報等の解析及び構造情報を基にした高精度なシミュレーション技術を開発する。

- ・糖鎖機能活用技術開発については、糖鎖合成関連遺伝子ライブラリー構築、糖鎖エンジニアリングプロジェクトの成果を活用することで、糖鎖の機能を効率的に解析するための基盤技術を開発する。

- ・ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発の「化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発」、「創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発」については、必要に応じ、各々の成果を活用し、効率的、効果的な研究開発を図る。

[関係機関との連携]

- ・総合科学技術会議が推進する基本政策推進専門調査会 分野別推進総合PT ライフサイエンスPT及び科学技術連携施策（「生命科学の基礎・基盤」、「臨床研究・臨床への橋渡し研究」）の下、各プロジェクトについて、関係府省との適切な連携を図る。

- ・「革新的創薬等のための官民対話」の場を通じ、医薬品分野のイノベーションの創出と産業の国際競争力強化に係る諸施策の方向性に対する製薬業界、教育・研究機関、行政（内閣府、文部科学省、厚生労働省、経済産業省）の認識の共有化を図る。

[その他]

- ・一段と激化する特許戦争の中、成果実用化・効率的な研究開発を推進するため、プロジェクト企画段階から、研究テーマ周辺の論文及び特許状況のサーベイ実施やプロジェクト実施段階における特許出願後の事業化構想等、特許に関する戦略的取組（プロパテントアプローチの導入）を実施する。

- ・医療機器の審査体制の強化による薬事法審査の迅速化の観点から、2004年より独立行政法人産業技術総合研究所の工学系研究者を独立行政法人医薬品医療機器総合機構

へ派遣しているところである。

6. 研究開発の実施に当たっての留意事項

事業の全部又は一部について独立行政法人の運営費交付金により実施されるもの（事業名に（運営費交付金）と記載したものは、中期目標、中期計画等に基づき、運営費交付金の総額の範囲内で、当該独立行政法人の裁量によって実施されるものである。

なお、適切な時期に、実用化・市場化状況等について検証する。

7. 改訂履歴

- (1) 平成12年12月28日付けがん・心疾患等対応高度医療機器プログラム制定。
- (2) 平成14年2月26日付け健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画制定。
- (3) 平成14年2月28日付け健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画制定。がん・心疾患等対応高度医療機器プログラム（平成12・12・27工総第13号）は、廃止。
- (4) 平成15年1月27日付け健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画制定。健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画（平成14・02・25産局第4号）は、廃止。
- (5) 平成15年3月10日付け健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画制定。健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画（平成14・02・05産局第2号）は、廃止。
- (6) 平成16年2月3日付け制定。健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画（平成15・01・23産局第4号）及び健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画（平成15・03・07産局第17号）は、本プログラム基本計画に統合することとし、廃止。
- (7) 平成17年3月31日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成16・02・03産局第12号）は、廃止。
- (8) 平成18年3月31日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成17・03・25産局第1号）は、廃止。
- (9) 平成19年4月2日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成18・03・31産局第2号）は、廃止。
- (10) 平成20年4月1日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成19・03・20産局第5号）は、廃止。
- (11) 平成21年4月1日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成20・03・25産局第6号）は廃止。

添付資料

プロジェクト基本計画

NEDO 技術開発機構

(健康安心プログラム)

「創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発」基本計画

バイオテクノロジー・医療技術開発部

1. 研究開発の目的・目標・内容

(1) 研究開発の目的

本研究開発は、遺伝子やタンパク質等の生体分子の機能・構造解析等を行うとともに、それらの研究を強力に推進するためのバイオツールやバイオインフォマティクスの開発、成果を高度に利用するためのデータベース整備や先端技術を応用した高度医療機器開発等により、個別化医療・予防医療・再生医療の実現や、画期的な新薬の開発、医療機器、福祉機器等の開発・実用化を促進することによって健康寿命を延伸し、今後、世界に類を見ない少子高齢化社会を迎える我が国において、国民が健康で安心して暮らせる社会の実現を目指すことを目的とする「健康安心プログラム」の一環として実施する。

近年、製薬企業の研究開発費は増大の一途であるものの、承認される薬剤の数は増えていない。また、研究開発費の増大分は、主として臨床開発費に充てられ、探索研究に回せるリソースは相対的に減少している。一方、欧米における創薬研究では、タンパク質の立体構造に基づいた薬剤の開発による創薬研究の効率化への取り組みが進みつつある。このため、今後の医薬品産業の国際競争力の強化に向けて、タンパク質の立体構造解析技術や計算科学による創薬候補化合物探索技術等の基盤技術の構築が重要となっている。

特に市販薬剤のターゲット（作用点）として、ほぼ50%を占めている膜タンパク質は、生命現象の解明や創薬開発において重要な標的タンパク質である。また、膜タンパク質は細胞膜上における複合体形成や構造変化等により機能を発現していることから、細胞表層における膜タンパク質及びその複合体の立体構造解析技術や膜タンパク質とリガンドの相互作用解析技術、その構造情報に基づいた計算科学的解析技術を構築し、創薬ヒット候補化合物を効率よく絞り込むための基盤技術を開発することで、「タンパク質立体構造に指南された創薬戦略（SGDD: Structure Guided Drug Development）」を実現し、創薬研究を効率化することが重要である。

本プロジェクトは、ポストゲノム研究の産業利用が期待される「ゲノム創薬」を加速するため、我が国の強みである世界最高レベルの膜タンパク質構造解析技術、タンパク質間相互作用解析技術、高度な計算科学技術等の研究ポテンシャルを最大限活用し、膜タンパク質及びその複合体の細胞表層上における立体構造解析、相互作用解析、計算科学を用いた創薬候補化合物の効率的な探索と更に実用性の高いリード化合物への展開等の創薬基盤技術を開発し、我が国バイオ産業の競争力強化・新産業の創出を図り、国際的優位性を確保することを目的とする。これによりバイオテクノロジーの産業化において有用な知見が蓄積し、バイオ産業の情報基盤を強化することができる。また、構造情報を基にした新しい観点からの画期的な新薬の創出や、それに基づく個別化医療への応用とともに、健康維持・増進などを含めた幅広い分野への展開、さらには膜タンパク質及びその複合体の機能、機構を説明する新しい概念の構築が期待できる。

(2) 研究開発の目標

①最終目標（平成23年度末）

- i) 電子線等による膜タンパク質及びその複合体の構造解析技術：

細胞膜内での生体内に近い状態での膜タンパク質及びその複合体の立体構造を解析するため、以下の技術を確立する。また、これらの技術と既存の技術を活用し、ヒト由来（発現系）膜タンパク質及びその複合体の構造を複数個解析する。

- a) 2次元結晶化された膜タンパク質及びその複合体を 2Åより高い分解能で3次元構造解析する技術、細胞膜内において自然な構造の状態に固定化された膜タンパク質等の全体像を電子線トモグラフィー等により 50Åより高い分解能で3次元構造解析する技術を確立する。
 - b) 結晶化できない膜タンパク質の立体構造を 8Åより高い分解能で解析する技術（単粒子解析等）を確立する。
 - c) a)、b)を組み合わせるにより自然な状態の膜タンパク質及びその複合体の構造を解析する技術を確立する。
- ii) 核磁気共鳴法等による膜タンパク質及びその複合体とリガンド分子の相互作用解析技術：
生体内に近い状態での膜タンパク質及びその複合体とリガンド分子の相互作用を解析するため、以下の技術を確立する。また、これらの技術を基に、5個以上の膜タンパク質等創薬標的タンパク質を解析する。
- a) 解離定数が mM \sim μ M と結合力が弱いリガンド分子の結合構造の解析技術を確立する。
 - b) 固体と液体が混合した不均一な系における膜タンパク質及びその複合体とリガンド分子の相互作用解析技術について従来法に比べ3倍に高感度化する。
 - c) 細胞表層における生体内に近い状態での膜タンパク質及びその複合体とリガンド間相互作用を解析する技術を開発する。
- iii) 高精度 *in silico* スクリーニング(※)等のシミュレーション技術：
高精度の *in silico* スクリーニングを実現するため、以下の技術を確立する。さらに、i)、ii)の技術と連携により、産業上有用な化合物を10個以上取得する。
- a) タンパク質の動的性質を正しく評価し、タンパク質受容体への基質結合能を高い精度で計算できる新しい計算科学手法を確立し、*in silico* スクリーニングの効率を従来法に比べ10倍程度に上げる。
 - b) タンパク質と化合物とのドッキング計算手法の精度を高め、ターゲット選択性能を従来法に比べ10倍程度に上げる。
 - c) タンパク質間相互作用及び超分子複合体の構造情報に基づく構造生理学、構造薬理学のアプローチにより、タンパク質間相互作用を阻害・制御する低分子化合物を選択・設計するため、医薬品化が困難な生理活性ペプチドから医薬品となりやすい非ペプチド性の化合物（低分子化合物等）を得る一般的手法を開発し、その技術の有効性を確認するため、最低1つの実証を行う。

(※) *in silico* スクリーニング：コンピューターによる数値シミュレーション等を用いた評価手法

②中間目標（平成21年度末）

- i) 電子線等による膜タンパク質及びその複合体の構造解析技術：
細胞膜内での生体内に近い状態での膜タンパク質及びその複合体の立体構造を解析するため、以下の技術を開発する。また、これらの技術と既存技術を活用し、ヒト由来（発現系）膜タンパク質及びその複合体の構造を最低1個解析する。
- a) 2次元結晶化された膜タンパク質及びその複合体を 2Åより高い分解能で3次元構造を解析する技術、細胞の自然な状態での膜タンパク質及びその複合体の3次元構造を解析する技術（電子線トモグラフィー等）を開発する。

- b) 結晶化できない膜タンパク質の立体構造を 10 Å より高い分解能で解析する技術（単粒子解析等）を開発する。
- c) a)、b) を組み合わせることにより自然な状態の膜タンパク質及びその複合体の構造を解析する技術を開発する。
- ii) 核磁気共鳴法 (NMR) による膜タンパク質及びその複合体とリガンド分子の相互作用解析技術：生体内に近い状態での膜タンパク質及びその複合体とリガンド分子の相互作用を解析するため、以下の技術を開発する。また、これらの技術を基に、2 個以上の膜タンパク質等創薬標的タンパク質を解析する。
 - a) 解離定数が mM ~ μ M と結合力が弱いリガンド分子の標的分子結合部位を同定する解析技術の開発を行う。
 - b) 固体と液体が混合した不均一な系における膜タンパク質及びその複合体とリガンド分子の相互作用解析技術について従来法に比べ 3 倍に高感度化する。
- iii) 高精度 *in silico* スクリーニング等のシミュレーション技術：
 - 高精度の *in silico* スクリーニングを実現するため、以下の技術を開発する。さらに、i)、ii) の技術と連携により、産業上有用な化合物を 5 個以上取得する。
 - a) タンパク質の動的性質を正しく評価し、タンパク質受容体への基質結合能を高い精度で計算できる新しい計算科学手法の開発し、*in silico* スクリーニングの効率を従来法に比べ 5 倍程度に上げる。
 - b) タンパク質と化合物とのドッキング計算手法の精度を高め、ターゲット選択性能を従来法に比べ 5 倍程度に上げる。
 - c) タンパク質間相互作用を阻害・制御する低分子化合物の選択・設計の技術開発を行う。

(3) 研究開発内容

上記目標を達成するために、以下の研究開発項目について、別紙の研究開発計画に基づき研究開発を実施する。

[委託事業]

- ① 電子線等による膜タンパク質及びその複合体の構造解析技術：高度な結晶化技術の開発、細胞の自然な状態での膜タンパク質及びその複合体の 3 次元構造を解析する技術の開発（極低温電子顕微鏡による単粒子解析技術、電子線トモグラフィ技術の開発等）及び解析データの取得。
- ② 核磁気共鳴法等による膜タンパク質及びその複合体とリガンド分子の相互作用解析技術：細胞表層における膜タンパク質及びその複合体とリガンド間相互作用を解析する技術の開発（転移交差飽和法等を活用した不均一系及び細胞表層のリアルな系における高度な核磁気共鳴測定法及び試料調製法開発等）及び分子相互作用データの取得。
- ③ 高精度 *in silico* スクリーニング等のシミュレーション技術：タンパク質動的特性評価を活用した高精度 *in silico* スクリーニング技術の開発と、超分子複合体の構造情報に基づく構造生理学、構造薬理学アプローチへの展開。

さらに、各項目①、②、③は相互に連携し、GPCR (G タンパク質共役受容体) など創薬ターゲットとして重要な共通膜タンパク質に対して、①で構造データを、②で相互作用・機能データを取得し、③の動的特性、ドッキング解析に反映させるとともに、③で得られた結果を①、②にフィードバックしながら効率的なリード化合物スクリーニング手法に展開し、具体的な創薬実証研究に応用していく。

2. 研究開発の実施方式

(1) 研究開発の実施体制

- ① 本事業は、経済産業省により、企業、民間研究機関、独立行政法人、大学等（委託先から再委託された研究開発実施者を含む）から公募によって研究開発実施者が決定され、共同研究契約等を締結する研究体が構築され、平成19年度より委託して実施されている。平成20年度より、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（以下「NEDO技術開発機構」という。）が本事業を運営・管理するに当たっては、外部有識者から構成される技術評価委員会等を設置し、平成19年度の進捗状況を踏まえた事業内容・計画及び実施体制の妥当性についての審議に基づいた評価を行った上で委託して実施する。
- ② 本研究開発では、「電子線等による膜タンパク質及びその複合体の構造解析技術」、「核磁気共鳴法等による膜タンパク質及びその複合体とリガンド分子の相互作用解析技術」及び「高精度in silico スクリーニング等のシミュレーション技術」を連携させながら一体的に進めることが必要であり、適切な実施体制を構築する。
- ③ 共同研究に参加する各研究開発グループの有する研究ポテンシャルの最大限の活用により効率的な研究開発の推進を図る観点から、研究体にはNEDO技術開発機構が指名する研究開発責任者（プロジェクトリーダー）京都大学大学院理学研究科教授 藤吉好則氏の下で効果的な研究開発を実施する。

(2) 研究開発の運営管理

研究開発全体の管理・執行に責任を有するNEDO技術開発機構は、経済産業省及びプロジェクトリーダーと密接な関係を維持しつつ、プログラムの目的及び目標、並びに本研究開発の目的及び目標に照らして適切な運営管理を実施する。具体的には、必要に応じて、NEDO技術開発機構に設置する委員会及び技術検討会等、外部有識者の意見を運営管理に反映させる他、四半期に一回程度プロジェクトリーダー等を通じて研究開発の進捗について報告を受けること等を行う。

3. 研究開発の実施期間

本研究開発の実施期間は、平成20年度から平成23年度までの4年間とする。

本研究開発は平成19年度に経済産業省が実施した「創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発」事業について、平成20年度よりNEDO技術開発機構の事業として実施するものである。

4. 評価に関する事項

NEDO技術開発機構は、技術的及び政策的観点から、研究開発の意義、目標達成度、成果の技術的意義並びに将来の産業への波及効果等について、外部有識者による研究開発の中間評価を平成21年度、事後評価を平成24年度に実施する。また、中間評価結果を踏まえ必要に応じプロジェクトの加速・縮小・中止等見直しを迅速に行う。なお、評価の時期については、当該研究開発に係る技術動向、政策動向や当該研究開発の進捗状況等に応じて、前倒しする等、適宜見直すものとする。

5. その他重要事項

(1) 研究開発成果の取り扱い

① 共通基盤技術の形成に資する成果の普及

得られた研究開発成果のうち、下記共通基盤技術に係る研究開発成果については、NEDO技術開発機構、実施者とも普及に努めるものとする。

- a) 膜タンパク質の発現・精製、結晶化技術と極低温高分解能電子顕微鏡の高速化と精密化、及びそれらを駆使したタンパク質構造解析とそのデータベースなど、本技術開発を通じて得られる有用な情報。
- b) 膜タンパク質複合体における分子間相互作用解析法のノウハウ、本技術開発を通じて得られる有用な情報。
- c) 化合物データベース、in silicoスクリーニング用計算プログラム等、本技術開発を通じて得られる有用な情報。

② 知的基盤整備事業又は標準化等との連携

得られた研究開発の成果については、知的基盤整備事業又は標準化等との連携を図るため、データベースへのデータ提供、標準情報（TR）制度への提案等を積極的に行う。

③ 知的財産権の帰属

委託研究開発の成果に関わる知的財産権については「独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構新エネルギー・産業技術業務方法書」第27条の規定等に基づき、原則として、すべて受託先に帰属させることとする。

④ 成果の産業化

- a) 受託者は、本研究開発から得られる研究開発成果の産業面での着実な活用を図るため、本研究開発の終了後に実施すべき取り組みのあり方や研究開発成果の産業面での活用のビジネスモデルを立案するとともに、立案した取り組みのあり方とビジネスモデルについて、研究開発の進捗等を考慮して、研究開発期間中に必要な見直しを行う。
- b) 受託者は、上記a)で立案した取り組みとビジネスモデルを本研究開発終了後、実行に移し、成果の産業面での活用に努めるものとする。

(2) 基本計画の変更

NEDO技術開発機構は、研究開発内容の妥当性を確保するため、社会・経済状況、国内外の研究開発動向、政策動向、プログラム基本計画の変更、第三者の視点からの評価結果、研究開発費の確保状況、当該研究開発の進捗状況等を総合的に勘案し、達成目標、実施期間、研究開発体制等、基本計画の見直しを弾力的に行うものとする。

(3) 根拠法

本研究開発は、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構法第15条第1項第2号に基づき実施する。

(4) 関連指針の厳守

当該プロジェクトの実施にあたっては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（平成13年度文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）等、研究開発関連の指針を厳守しなければならない。また、本研究開発成果の事業化においては、「経済産業分野のうち個人情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン」（平成16・12・24製局第1号）を厳

守しなければならない。

6. 基本計画の改訂履歴
平成20年3月、制定。

(別紙) 研究開発計画

研究開発項目① 「電子線等による膜タンパク質及びその複合体の構造解析技術」

1. 研究開発の必要性

日本における創薬研究を加速するには、多方向からの基礎的な研究が必要であるが、膜タンパク質及びその複合体の構造と機能解析は最も基礎に存在する必須の研究・開発課題であると考えられる。細胞の表層にあって、各種シグナルの伝達において中心的な機能を担う膜タンパク質の構造研究の重要性は、世界的にもますます強く認識されてきており、欧米では、タンパク質の立体構造に基づいた薬剤の開発が進もうとしている。この点に関して、我が国の不十分な現状を変えて「タンパク質立体構造に指南された創薬戦略」を進めるには、創薬分野においてその構造情報が必要とされている膜タンパク質などの構造を解析できる有力な技術の開発が不可欠である。

これまでNEDO技術開発機構のプロジェクトで実施されてきた「生体高分子構造情報プロジェクト」での極低温電子顕微鏡などを用いた膜タンパク質構造解析法の先見性は、国内のみならず世界的にも認められつつある。このような高いポテンシャルを活かし、生理的に機能を発揮している膜タンパク質及びその複合体の生体内に近い状態での構造を効率よく解析出来る基盤技術を構築する必要がある。特に、解析が困難なヒトや哺乳類由来の膜タンパク質及びその複合体の構造解析技術を更に発展させて、創薬において非常にニーズの高い膜タンパク質及びその複合体の構造を解析することができる技術を開発し、実際にそれらの構造解析を行う必要がある。本研究開発項目では、研究開発項目②「核磁気共鳴法等による膜タンパク質及びその複合体とリガンド分子の相互作用解析技術」と研究開発項目③「高精度 in silico スクリーニング等のシミュレーション技術」という重要な2つの研究分野に情報を供与するとともに、これらと密接に協力して創薬を加速する基盤技術を開発する。さらに、電子線とX線を用いた膜タンパク質などの構造解析技術の発展により、革新的かつ生物学的に重要な発見や膜タンパク質及びその複合体の機能、機構を説明できる新しい概念構築等によるイノベーションを実現することで、我が国のバイオ産業の競争力強化や新産業の創出に貢献することを目標とする。

2. 具体的な研究開発内容

(1) 膜タンパク質及びその複合体の構造解析に供する発現・精製、結晶化技術の開発

解析が必要な膜タンパク質等の発現・精製技術、2次元結晶化技術の開発を実施する。

①膜タンパク質及びその複合体の大量発現

ヒト等真核生物由来の膜タンパク質及びその複合体に関して、組み換え遺伝子技術と昆虫細胞等を用いた発現系の開発を進めて、解析が必要な膜タンパク質の発現・精製法の確立を行う。特に水チャネル、イオンチャネル、GPCRなど、創薬分野から期待されている膜タンパク質の構造解析を目指して大量発現・精製の研究を進める。

②膜タンパク質及びその複合体を細胞内に局在させて発現する方法の開発

任意の膜タンパク質及びその複合体を細胞内に局在させて発現する方法など、立体構造解析を行うために必要な発現技術の開発を進める。

③解析が必要な膜タンパク質及びその複合体の精製・結晶化

解析が求められている膜タンパク質などの結晶化を行う。

(2) 極低温高分解能電子顕微鏡や自動電子顕微鏡等の電子顕微鏡の開発、コンピューター解析の高速化と精密化

①電子線トモグラフィ用極低温電子顕微鏡の開発

細胞に存在する生体内に近い状態の構造を解析することを実現するために、電子線トモグラフィ用極低温電子顕微鏡の開発を行い、これを用いた分解能 50 Å 程度の解析を行う。

② 2次元結晶化したヒト由来（発現系）の試料について、構造解析（分解能 2 Å を超える精度）を可能にする電子線結晶学用プログラムを開発し、水分子や脂質分子を直接観察できる高分解能での解析を行う。

③ 結晶化できない分子や複合体の構造解析を 8 Å の分解能で解析可能な単粒子解析用プログラム開発を行う。さらに、細胞に存在する自然な状態での膜タンパク質及びその複合体の解析のために、高分解能の電子線トモグラフィ用コンピュータプログラムの開発を行う。

④ 2次元結晶化用自動電子顕微鏡の開発

2次元結晶化条件の検査を従来に比べ 2 倍以上の効率で行うための、2次元結晶化条件検査用自動電子顕微鏡の開発を行う。これにより、2次元結晶を作製する速度を飛躍的に向上させ、構造解析の加速を図る。

(3) 電子顕微鏡とX線によるタンパク質構造解析

上記で開発した技術を用いた膜タンパク質、及びその複合体の構造解析を行う。X線結晶構造解析を用いて迅速に解析できるタンパク質複合体については、X線による構造解析を進める。3次元結晶化が困難な膜タンパク質の構造解析は電子線結晶学と単粒子解析を用いた構造解析を行い、細胞に存在する状態で電子線トモグラフィの解析も行うことで、膜タンパク質及びその複合体の自然な状態の構造解析を目指す。

3. 達成目標

① 最終目標（平成 23 年度末）

細胞膜内での生体内に近い状態での膜タンパク質及びその複合体の立体構造を解析するため、以下の技術を確立する。また、これらの技術と既存の技術を活用し、ヒト由来（発現系）膜タンパク質及びその複合体の構造を複数個解析する。

a) 2次元結晶化された膜タンパク質及びその複合体を 2 Å より高い分解能で 3次元構造解析する技術、細胞膜内において自然な構造の状態に固定化された膜タンパク質等の全体像を電子線トモグラフィ等により 50 Å より高い分解能で 3次元構造解析する技術を確立する。

b) 結晶化できない膜タンパク質の立体構造を 8 Å より高い分解能で解析する技術（単粒子解析等）を確立する。

c) a)、b) を組み合わせることにより自然な状態の膜タンパク質及びその複合体の構造を解析する技術を確立する。

② 中間目標（平成 21 年度末）

細胞膜内での生体内に近い状態での膜タンパク質及びその複合体の立体構造を解析するため、以下の技術を開発する。また、これらの技術と既存技術を活用し、ヒト由来（発現系）膜タンパク質及びその複合体の構造を最低 1 個解析する。

a) 2次元結晶化された膜タンパク質及びその複合体を 2 Å より高い分解能で 3次元構造を解析する技術、細胞に存在する自然な状態での膜タンパク質及びその複合体の 3次元構造を解析する技術（電子線トモグラフィ等）を開発する。

b) 結晶化できない膜タンパク質の立体構造を 10 Å より高い分解能で解析する技術（単粒子解析等）を開発する。

c) a)、b) を組み合わせることにより自然な状態の膜タンパク質及びその複合体の構造を解析する技術を開発する。

研究開発項目②「核磁気共鳴法等による膜タンパク質及びその複合体とリガンド分子の相互作用解析技術」

1. 研究開発の必要性

創薬標的タンパク質とリガンド分子との相互作用解析は、新規薬物の創製において重要な知見を与える。核磁気共鳴法（NMR）は生理的条件下でタンパク質など生体高分子の構造解析、相互作用解析が可能であるため、他の構造生物学的手法と比較し優位性があるものの、安定同位体を試料に取りこませ、かつ凝集のない状態で測定しなければならないなどの制約がある。そのため、必ずしも全ての標的タンパク質を NMR 測定に供することはできず、効率的な発現系の確立や変性状態からの巻き戻し法などが求められている。

さらに、いくつかの膜タンパク質は、細胞表層でリガンド分子のみならず、複数分子と複合体を形成し、機能発現していることが知られている。したがって、従来の可溶化膜タンパク質を対象として解析するのみではなく、細胞膜中における膜タンパク質複合体を保持した状態で、リガンド相互作用解析を行うことが可能であるならば、膜タンパク質の機能発現機構を解明でき、さらに新規作用機序に基づく創薬開発が期待される。

しかしながら、このような細胞表層、細胞自身など不均一超分子系における相互作用様式を NMR により研究する場合、適切な NMR 試料調製法、NMR 測定法が確立されていないことにより、十分な成果を挙げることができていない。

本研究開発項目では、上記課題を解決するため、以下の項目を実施する。

2. 具体的な研究開発内容

(1) 安定同位体標識タンパク質調製系の確立

タンパク質の安定同位体標識において、試料調製法を系統化し、効率的に目的のタンパク質に適した試料調製法を探索するシステムの構築を目指す。具体的には、1) 安定同位体標識が可能なタンパク質発現系を系統的に選別する方法の確立、2) 不溶性画分でのみ発現されるタンパク質についての系統的なタンパク質巻き戻し法の探索システムの確立、3) 得られたタンパク質（複合体）試料の溶液条件を検討し、NMR 測定に最適な溶液条件を高精度でかつ従来法に比べ5倍以上迅速に選別する手法を開発することにより、効率的な安定同位体標識タンパク質調製法の確立を行う。

(2) リガンドベース創薬デザインのための NMR 相互作用解析手法の開発・高度化

構造解析へ適応可能なリガンドライブラリスクリーニングシステムなどの開発・高度化を進めるとともに、本システムに適応するため、及び結合力の弱いリガンド分子の標的タンパク質結合部位を同定するための原子レベルでの相互作用解析法を開発を行うことにより、リガンドベースの創薬デザインを加速する情報を得るための技術開発を行う。また、本システムを疾患関連タンパク質複合体系に適用し、低分子リガンド及びリガンドタンパク質と標的タンパク質の相互作用解析を行い、合理的創薬開発に供する構造情報を取得する。

(3) 細胞膜複合体相互作用解析のための NMR 試料調製法の開発

従来の膜タンパク質の構造生物学的研究では、膜タンパク質を可溶化剤により可溶化するなど、実際に膜タンパク質が機能する場とは異なる状態での解析が主流で、細胞表層に着目した研究は立ち遅れている。そこで、実際に細胞膜中で膜タンパク質が機能している状態を保持した、あるいはその状態を再構成した NMR 測定用試料作成法を開発する。

(4) 細胞膜複合体相互作用解析のための NMR 解析法の開発

細胞表層、細胞自身などを NMR 研究対象として取り上げるために、1) 高分子量超分子から高感度に精密な構造情報を取り出すこと、2) 高分子量化及び液相・固相混合試料の不均一な磁化率に伴う NMR 線幅の増大を抑えることの 2 点を克服する技術を開発する。具体的には、NMR 測定装置及び NMR 測定法の改良を行い、細胞表層に存在する膜タンパク質の相互作用様式が解明できる NMR 解析法の開発を行うと同時に、この手法の有効性を実証する。

3. 達成目標

① 最終目標 (平成 23 年度末)

生体内に近い状態での膜タンパク質及びその複合体とリガンド分子の相互作用を解析するため、以下の技術を構築する。また、これらの技術を基に、5 個以上の膜タンパク質等創薬標的タンパク質を解析する。

- a) 解離定数が mM \sim μ M と結合力が弱いリガンド分子の結合構造の解析技術の確立を行う。
- b) 固体と液体が混合した不均一な系における膜タンパク質及びその複合体とリガンド分子の相互作用解析技術を従来法に比べ 3 倍の高感度の解析技術を確立する。
- c) 細胞表層における生体内に近い状態での膜タンパク質及びその複合体とリガンド間相互作用を解析する技術を開発する。

② 中間目標 (平成 21 年度末)

生体内に近い状態での膜タンパク質及びその複合体とリガンド分子の相互作用を解析するため、以下の技術を開発する。また、これらの技術を基に、2 個以上の膜タンパク質等創薬標的タンパク質を解析する。

- a) 解離定数が mM \sim μ M と結合力が弱いリガンド分子の標的分子結合部位を同定する解析技術の開発を行う。
- b) 固体と液体が混合した不均一な系における膜タンパク質及びその複合体とリガンド分子の相互作用解析技術を従来法に比べ 3 倍の高感度の解析技術を開発する。

研究開発項目③「高精度 in silico スクリーニング等のシミュレーション技術」

1. 研究開発の必要性

近年、「ゲノム創薬」として医薬品のターゲットタンパク質をゲノム情報から同定し、疾病に対する全く新たなアプローチが提案されているものの、ターゲットタンパク質を制御する医薬品のスクリーニング・分子設計技術が進んでいないため、「ゲノム創薬」が必ずしも有効な手法とは一般に認知されていない。この問題を解決するためには、ターゲットタンパク質の精緻な立体構造を解明し、その分子機構を理解し、それを制御する医薬品開発を行う新たな技術が切望されている。

このため、我が国で開発された世界最高レベルの電子顕微鏡技術・相互作用界面構造解析技術から得られる有用な情報を活用し、in silico スクリーニングの精度及び高速性の向上を図る新たな計算アルゴリズムとプログラムを開発し、さらに、その技術の具体的な創薬開発への応用することで、開発した計算科学手法による創薬加速の効果を検証することが必要である。

また、データに基づくタンパク質の動的シミュレーション解析結果を、構造解析、相互作用解析にフィードバックし、タンパク質-タンパク質、リガンド、化合物相互作用、信号伝達におけるダイナミカルな現象に切り込み、新規知見を得て、スクリーニング、及び創薬ターゲット選択にも新しい展開をもたらすことも期待される。

2. 具体的な研究開発内容

(1) in silico ドッキング計算の高精度化

創薬プロセスにおける in silico ドッキング計算において、①タンパク質の動的性質を正しく評価するため、動的性質を抽出する手法の開発及び動的構造のデータベースの設計・試作を行い、②ドッキングのスコアの精度を高めるため、タンパク質及び低分子リガンドの動的構造、及び各種相互作用を考慮した複合体の構造予測法及び結合エネルギー算出法の開発を行う。

(2) 構造生理学アプローチによるタンパク質間相互作用解析

タンパク質は、タンパク質間の相互作用とそれに基づく超分子複合体として高度な生命現象を維持しているため、タンパク質間相互作用及び超分子複合体の構造情報まで含めた詳細な解析「構造インタラクトーム」に踏み込み、タンパク質間相互作用の阻害等の創薬において有用な機能を有するものの活性の維持等の観点から医薬品化が困難な生理活性ペプチドから、医薬品となりやすい非ペプチド性の低分子化合物等へ展開するため、ペプチドと同様あるいはそれ以上の強い結合性を有する非ペプチド性化合物（低分子化合物等）を探索・設計する新しい手法の開発を行う。

(3) 創薬開発への応用促進に向けた技術開発

計算の高効率化と高速性が発揮できるアルゴリズムとプログラムの実装法の開発、専用ボードの利用、リガンド・データベースや計算結果を整理したデータベース等の開発を推進する。また、本開発研究のチーム間だけでなく、創薬メーカと研究協力を行って具体的な創薬実証研究を実施する。また、上記開発するプログラムやデータベースを公開し、研究開発成果を広く社会に還元し、Web site から最新のプログラム、データ、情報を与えられる仕組みとする。

3. 達成目標

①最終目標（平成23年度末）

高精度の *in silico* スクリーニングを実現するため、以下の技術を確立する。さらに、i)、ii) の技術と連携により、産業上有用な化合物を 10 個以上取得する。

- a) タンパク質の動的性質を正しく評価し、タンパク質受容体への基質結合能を高い精度で計算できる新しい計算科学手法を確立し、*in silico* スクリーニングの効率を従来法に比べ 10 倍程にあげる。
- b) タンパク質と化合物とのドッキング計算手法の精度を高め、ターゲット選択性能を従来法に比べ 10 倍程度上げる。
- c) タンパク質間相互作用及び超分子複合体の構造情報に基づく構造生理学、構造薬理学のアプローチにより、タンパク質間相互作用を阻害・制御する低分子化合物を選択・設計するため、医薬品化が困難な生理活性ペプチドから医薬品となりやすい非ペプチド性の化合物（低分子化合物等）を得る一般的手法を開発し、その技術の有効性を確認するため、最低 1 つの実証を行う。

②中間目標（平成 21 年度末）

高精度の *in silico* スクリーニングを実現するため、以下の技術を開発する。さらに、i)、ii) の技術と連携により、産業上有用な化合物を 5 個以上取得する。

- a) タンパク質の動的性質を正しく評価し、タンパク質受容体への基質結合能を高い精度で計算できる新しい計算科学手法の開発し、*in silico* スクリーニングの効率を従来法に比べ 5 倍程にあげる。
- b) タンパク質と化合物とのドッキング計算手法の精度を高め、ターゲット選択性能を従来法に比べ 5 倍程度上げる
- c) タンパク質間相互作用を阻害・制御する低分子化合物の選択・設計の技術開発を行う。

添付資料

技術戦略マップ[°]2009

経済産業省

創薬・診断分野

健康寿命の延伸、QOL（Quality of Life：生活の質）の向上は世界全体の願いであり、特に、今後、少子高齢化が他国に先駆けて進行する日本にとっては、喫緊の課題である。このために創薬・診断分野では、①「疾患の早期診断」、「適切な治療法の提供」によって、より良い医療サービスを提供していくとともに、②「予防医療による健康維持増進」によって、治療から予防へと転換し、より個人に適切に対応する「個の医療」を実現することを目指す。また、これらの手段の進展に伴い、健康産業のプレーヤー及び市場の拡大が見込まれる。

創薬・診断分野の目標実現に向けた各般の取組みを進めるため、導入シナリオ、技術マップ、技術ロードマップからなる技術戦略マップを策定する。導入シナリオは関連施策を含む、当該分野の全体像をまとめたものであり、技術マップ、技術ロードマップは以下に示す技術の観点から策定されている。

- ・ 治療にあたっての医薬品開発、疾患の早期発見及び個人の遺伝情報等に合わせた医薬品の投与を可能とする診断技術
- ・ 医療関連分野において共通基盤となるポストゲノム研究に係る知見・技術

また、技術戦略マップの策定にあたっては、医薬品の開発・上市には長期間を要することを踏まえて、今後 20 年間程度を見据えたものとする。

創薬・診断分野の技術戦略マップ

I. 導入シナリオ

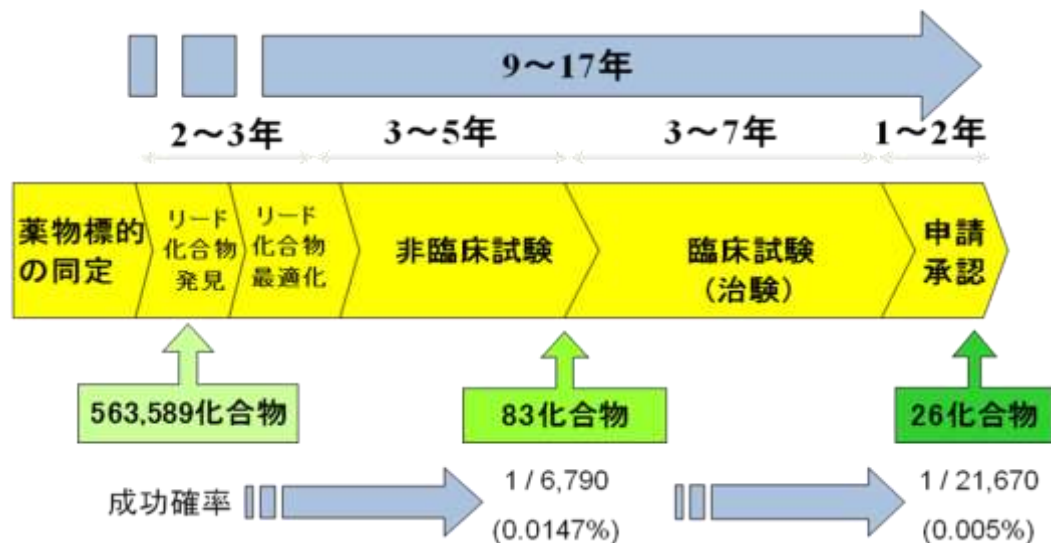
(1) 創薬・診断分野の目標と将来実現する社会像

今後、世界に類を見ない少子高齢化社会を迎える我が国において、国民が健康で安心して暮らせる社会を実現することは、喫緊の課題である。そのために創薬・診断分野が果たす役割は大きい。具体的には、①疾患を予防することによる健康維持増進、②疾患の早期診断・早期治療による迅速な社会復帰、③適切な治療法の提供による個々の医療の実現を通じて健康寿命の延伸、QOLの向上を図るとともに、本分野における関連産業の国際競争力強化を目指す。

(2) 研究開発の取組み

現在の創薬プロセスにおいては、1つの医薬品が製品化されるまでに9～17年程度の期間及び500億円を超える開発費が必要であるといわれている。研究開発費のうちの7割強は臨床試験までに投入されている。

図1 新薬開発の特質 (03年～07年の例)



出典：てきすとぶっく 製薬産業 2009

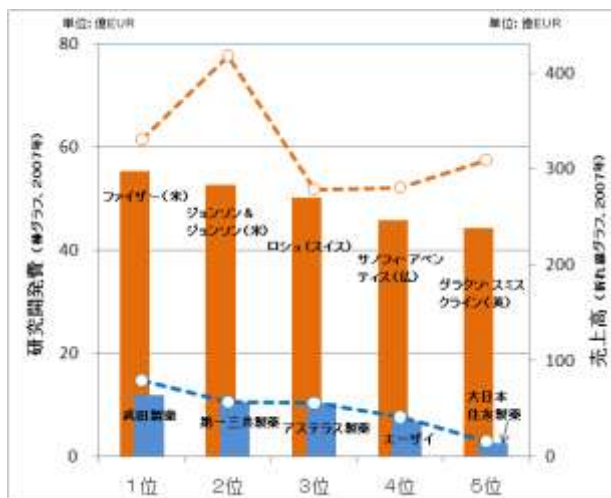
また、臨床試験開始後の成功確立が減少傾向にあることから、製薬企業における研究開発費の総額は増大し、創薬におけるR&Dリスクはますます高まる傾向にある。

我が国の企業の研究開発投資は、欧米と比べると規模で劣る。例えば全世界・日本の製薬企業の研究開発投資トップ5社を比べると、研究開発費・売上高ともに、規模の格差が顕著である。また、政府の研究開発規模も10倍近くの差がある。

一方で、このような状況下、売上高は必ずしも多くないが、医薬品の世界売り上げランキング50位以内に日本オリジンの医薬品が9品目入っており、差別化された領域

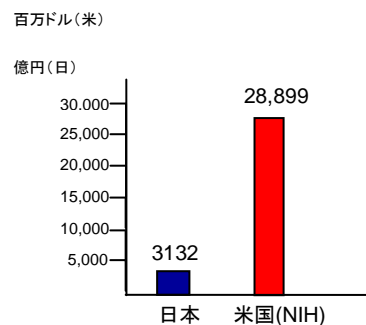
での強みが伺われる。

図2：全世界・日本の製薬企業トップ5社の比較



(出典) European Commission The 2008 EU Industrial R&D Investment Scoreboard より経済産業省

図3：政府における研究開発費の日米比較(2007年)



(出典) NIHホームページ、総合科学技術会議ライフサイエンスPTより経済産業省作成

また、バイオベンチャーは他分野ベンチャー企業以上に重要な役割を担うところであるが、企業数、ベンチャーキャピタルからの投資額、開発起源企業別にみたバイオ医薬品数において我が国のバイオベンチャーは、欧米との比較において未成熟といえる。

このため、我が国が少ない研究開発費で効率的な創薬を達成し、国際競争力を高めていくためには、基礎研究の成果を迅速に臨床に橋渡ししていくことを含め、産業界のニーズや我が国の強みを踏まえつつ、創薬プロセスにおける初期段階で成功率を高める研究開発に政府予算を投資していくことが重要である。

このような状況の中、経済産業省においては、ポストゲノム研究等により進展してきている遺伝子やタンパク質、糖鎖、RNA等の生体分子の機能・構造・ネットワーク解析やそれら研究を強力に推進するためのバイオツールやバイオインフォマティクスの開発、成果を高度に活用するためのデータベース整備等を行うことにより、個々人に適切に対応した医療、予防医療の実現や画期的な新薬の開発、健康維持・増進に係る新しい産業の創出に係る取組を行ってきたところである。また、文部科学省、厚生労働省、経済産業省における創薬分野の関連予算を俯瞰した図を【参考資料 1：平成 20 年度→21 年度医薬品研究俯瞰図】に示す。

また、日本製薬工業会が「革新的創薬等のための官民対話」において平成21年度重点化施策として「安全性バイオマーカー」や「疾患の進行度や治療効果の度合いを示すバイオマーカーの探索」を基礎研究領域として提言しているように、これまでのプロジェクト等により定量・同定されたバイオマーカーデータの生物学的意味づけと検証が今後重要となってくることがうかがえる。

(3) 関連施策の取組み

創薬・診断分野における将来像を実現するためには、研究開発のみならず、開発の迅速化や成果普及につながる制度整備、標準化等の関連施策を一体的に推進する必要がある。このため、政府関係機関において以下の取組がなされている。

[起業・事業支援]

- ・ バイオベンチャーの抱える諸問題に対し、「革新的創薬等のための官民対話」ベンチャーWG等の場を通じた取組。
- ・ 「産業クラスター計画」に基づき、全国のバイオクラスターにおいて、企業間のネットワーク形成の支援、産学連携による研究開発プロジェクトの支援、地域系ベンチャーファンドによる資金調達支援等の実施。

[導入補助・支援]

- ・ 個人遺伝情報保護ガイドラインの適切な運用
- ・ バイオインダストリー安全対策調査の実施
- ・ バイオ事業化に伴う生命倫理問題等に関する研究の実施

[ガイドライン整備]

- ・ 検体の品質管理マニュアル (JCCLS)、テーラーメイド医療用診断機器 (DNAチップ) ガイドラインの積極的活用。
- ・ 「分子遺伝学的検査における精度保証に関するガイドライン」(OECD) に準拠した日本版ガイドラインの策定と積極的活用。

[規制・制度改革・他省庁との連携]

- ・ 総合科学技術会議が推進するライフサイエンスPT、革新的技術戦略、社会還元プロジェクト、iPS(induced pluripotent stem cell)細胞研究WGの下での関係府省間における適切な連携の実施。
- ・ 内閣府、文部科学省、厚生労働省及び経済産業省の間で2009年2月に改訂した「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」に基づき、研究資金の集中投入、ベンチャー企業の育成、臨床研究・治験環境の整備、アジアとの連携、薬事法における審査の迅速化・質の向上、イノベーションの適切な評価など、本分野における研究から上市に至る過程の一貫かつ集中的な支援の実施。【参考資料2-1：革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略の概要】
- ・ 「革新的創薬等のための官民対話」の場を通じ、医薬品分野のイノベーション創出と産業の国際競争力強化に係る諸施策の方向性に対する製薬業界、教育・研究機関、行政（内閣府、文部科学省、厚生労働省、経済産業省）のトップの認識の共有化。
- ・ 2008年7月22日に設置された「健康研究推進会議」による、先端医療開発特区（スーパー特区）制度の推進と各省が実施している臨床研究や橋渡し研究を一体的に運用していくための司令塔機能の発揮。【参考資料2-2：平成21年度健康研究関係施策額】

〔基準・標準化〕

- ・ バイオチップのデータ信頼性・互換性向上のための基準・標準化活動の推進。

〔知的基盤整備〕

- ・ 研究開発の企画段階から研究テーマ周辺の論文及び特許状況のサーベイ実施や研究開発の実施段階における特許出願後の事業化構想等、特許に関する戦略的取組の実施をサポート。

〔特許化〕

- ・ 特許庁は、2008年10月より現行の早期審査よりも更に早期に審査を行う「スーパー早期審査制度」を創設、早期の事業化を目指す発明やライフサイクルが短い発明への早期審査のニーズを充足させるべく制度を構築。

（４）海外での取組み

米国では、NIHにおける約3兆円の研究開発予算のうち、83%が大学や病院といった外部研究に充当され、10%がNIH クリニカルセンターなどの内部研究に充てられている。また、NIHにおける生物医療学研究を推進するため、NIHに属する27研究所全体として取り組むべき研究分野を見極めることを目的にNIHロードマップを2003年9月に作成している。

NIHロードマップでは以下の主要テーマについて取組が行われている。

①New Pathways to Discovery :

生体メカニズムの理解を主眼とした細胞や組織を構成する生体分子のネットワーク、分子イメージング、構造生物学、バイオインフォマティクス、ナノ医療等に係る研究開発。

②Research Team of the Future

専門分野を越えた学際的研究を行うチーム、新しい組織モデルの検討。

③Re-Engineering the Clinical Research Enterprise

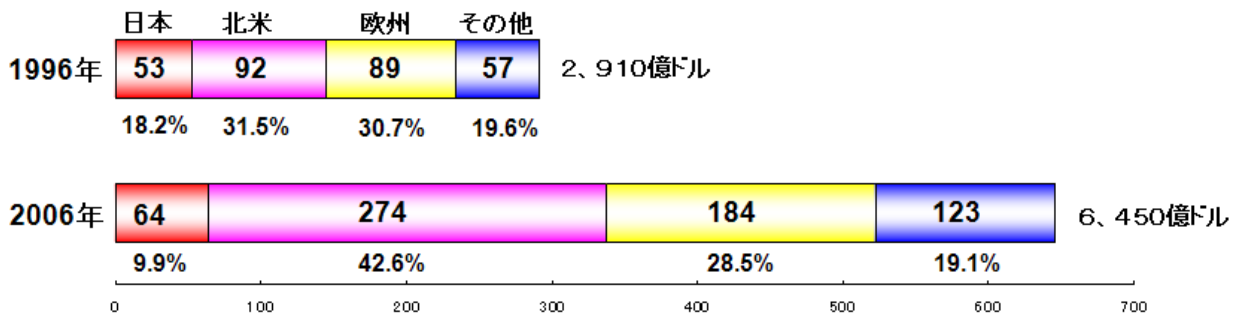
研究上の発見や諸成果を迅速に臨床現場に展開するためのシステム構築。

欧州では、科学技術に関する総合的なプログラム（Framework Programme）を3～4年単位で実施している。2006年12月には2007年～2013年の取組を示したFP7が策定・開始されている。FP7においては欧州レベルでの官民パートナーシップを実現化する新たな手法として共同研究イニシアチブが取り組まれており、6領域のイニシアチブの1つとして「革新的医薬品イニシアチブ」が展開されている。当該イニシアチブではアンメットメディカルニーズを含む医療領域に研究成果の迅速な橋渡しを促進する仕組みを構築することを狙いとしている。

（５）民間での取組み

過去10年で世界の医薬品市場はおおよそ倍近く拡大しているが、日本市場の伸びは2割程度にとどまり、結果として日本が占める割合は半減している。

図 4 世界の医薬品市場の推移



出典：「革新的創薬等のための官民対話」資料（IMS Health, IMS World Review 1998 2007）

こうした中、経営基盤の強化を図るため、企業間の再編や外部リソースの活用が進んでいる。

表 1：近年の再編動向（国内）

統合年	主たる企業名
2005年	・アステラス製薬（山之内製薬、藤沢薬品工業） ・大日本住友製薬（大日本製薬、住友製薬）
2007年	・第一三共（三共、第一製薬） ・田辺三菱製薬（田辺製薬、三菱ウェルファーマ）
2008年	・協和発酵キリン（協和発酵、キリンファーマ）

外部リソースの活用は経営基盤の強化を図ることに止まらず、企業にとってこれまで研究が立ち後れていた有用技術の早期導入に役立っているケースもあり、技術が国境を越える一つの契機にもなっている。

また、主要薬が相次いで特許切れになる「2010年問題」を見据え、米国企業を中心とした大規模な買収・合併の動きが加速していることも、今後の企業における研究開発に影響を与えることが予想される。

表 2：国境を越えた組織再編・技術提携

公表時期	内容
2008年5月	武田薬品工業がミレニアム・ファーマシューティカルズ社（米）を88億ドルで買収
2008年9月	ベーリンガーインゲルハイム（独）と北海道大学発ベンチャー、イーベックが5,500万ユーロで抗体作成技術のライセンス契約を締結
2009年1月	ファイザー（米）がワイス（米）を680億ドルで買収
2009年3月	メルク（米）がシェリング・プラウ（米）を411億ドルで買収
2009年3月	ロシュ（スイス）がジェネンティック（米）を468億ドルで買収

なお、iPS細胞研究をめぐる新しい動きとして、2008年7月に、京都大学をはじめ

とする iPS 細胞研究成果の産業界への円滑な移転を促進するため、「有限責任中間法人 iPS ホールディングス」が京都大学及び金融機関 3 社により設立された。

このほか、日本製薬工業会において、2008 年 11 月から活動期間 1 年として、iPS 細胞関連技術を研究する大学など各研究機関の知財戦略構築・遂行を支援するプロジェクトを開始している。

診断関連市場としては、2017 年には医療分野において 1 兆 3,000 億円、健康管理・予防分野において 1,500 億円の市場規模が見込まれる。特に医療分野では今後 10 年で 2,000 億円の伸びが見込まれ、製薬企業と素材・分析機器メーカー等の診断技術開発企業との連携、制度整備、標準化等のさらなる取組が重要となっている。

こうした中、診断ツールとして大きな役割を担う DNA チップをはじめとするバイオチップの標準化を推進することにより、バイオチップ関連の産業化の促進及び市場の創生を目的としたバイオチップコンソーシアムが 2007 年 10 月に設立され、国内連携を軸に DNA チップのデータ信頼性・互換性向上のための基準・標準化の取り組みを開始した。

(6) 改訂のポイント

- 世界・日本の製薬会社のトップ5の比較、政府における研究開発費の日米比較、世界の医薬品市場の推移のベンチマーク等を策定、変更した。
- 民間での取組みに、京都大学が中心となって設立した「有限責任会社 iPS ホールディングス」の記述を挿入した。
- 関連施策として、「健康研究推進会議」及び「先端医療特区」の記述を追加した。
- 導入シナリオに新規プロジェクトを追加した。

II. 技術マップ

(1) 技術マップ

国民にとって最大の関心事項である健康とは、病気になった場合に早期に健康状態に戻れること、そして、そもそも病気にならず健康であり続けることに大きく二分される。この 2 つのニーズに対応するためには、副作用の少ない最適な医薬品の提供を可能とするとともに、将来の疾患リスクを事前に把握した上で、各人において日々の健康管理を行える環境の整備が重要となっている。

このため、①「より良い医薬品の開発・提供」及び②「健康産業の創造（治療から予防への転換）」を研究開発の柱として位置づけ、ニーズに従って必要な技術を技術マップ上に俯瞰した。

① より良い医薬品の開発・提供

個々人の病態や遺伝的背景に応じて薬剤を選択することを可能とするためには、画期的な医薬品の開発を促進し、薬剤の母数を拡大することが重要であり、このためには、疾患メカニズムを踏まえ、医薬品のターゲットとなるタンパク質、糖鎖、RNA 等

の生体分子を探索・特定し、これを医薬品としていち早く市場化することが必要である。また、薬効や副作用の大小は個々人により異なるため、多数の医薬品の中から個々人に応じた最適な医薬品の選択・処方が求められている。このため、技術マップでは、画期的な医薬品開発のための技術課題と医薬品の最適な使用のための技術課題に分け、前者については、医薬品の種類と医薬品開発プロセスという軸から技術課題を整理している。

なお、疾患と医薬品との関係については、がんやその他の疾患を見ても、その疾患メカニズムはある特定の疾患の中でも異なっており、また治療用のターゲットが複数存在することから、開発過程において、それぞれの疾患に対し固有の医薬品形態にとられない複数のアプローチが取られている。

② 健康産業の創造

病気を予防するためには、自らの罹患リスクを遺伝的に認識した上で、日々の健康管理を行える環境の整備が必要であり、このための技術課題を整理している。さらに、バイオマーカーに着目し、当該技術より可能な予防及び超早期診断による健康維持のあり方について深化して検討を行い、技術マップを整理している。

また、①、②の戦略を推進するうえで重要となる「ゲノム情報等をベースとした新規診断技術」のビジネスモデルを【参考資料3】に示す。このビジネスモデルから以下の点が見込まれる。

- 現在の臨床現場における利用は治療に比べて相対的に保険点数が低いものの、健康産業を含む公的保険以外の自己負担、民間保険、雇用主負担等でカバーするエリアでの展開は有望である。
- 医薬品開発におけるファーマコゲノミクスの進展により、医薬品と診断法の一体化開発や臨床現場での薬物療法における投薬前診断分野における市場の成長性が期待できる状況である（ただし、この分野では診断技術を提供する企業と製薬企業との密な協業が必要）。

(2) 重要技術の考え方

この分野の具体的目標である

- ・ 画期的な医薬品をより早く効率的に提供することにより、優れた治療法を提供する。
- ・ 個の医療を支える薬剤のバラエティを拡大し、幅広い選択肢を提供する。
- ・ 個々人の特性・病態に合わせた最適な医療を実現する。
- ・ 疾患・罹患リスクの把握とこれに対応した予防・早期診断による適切な健康管理を実現する。

を踏まえて、下記の観点から重要技術を抽出し、技術マップに示している。

なお、我が国発の技術として脚光を浴びているヒト iPS 細胞については、再生医療分野だけでなく、創薬分野においても「健常人 iPS 細胞に由来する健常モデル細胞（心筋細胞、肝細胞など）を用いた毒性評価」、「患者 iPS 細胞由来の疾患モデル細胞を用

いた創薬スクリーニング」系の構築による創薬プロセスの効率化（成功率の向上やスピードアップ）や疾患メカニズム解明による新規医薬品の創出などに資する重要技術として幅広い観点から期待されており、技術マップ及びロードマップの該当箇所に明示している。また、iPS細胞研究の展開には、これまで取り組んできているES細胞及び体性幹細胞における知見が大いに活用されるものであり、我が国における幹細胞研究全体の加速が期待できる。

① 「画期的な医薬品・診断技術の開発」

創薬シーズの創出、バイオマーカーの探索、疾病状態における細胞内分子状態の把握等、画期的な医薬品及び診断技術の開発のために重要であると考えられる技術・機器。

具体的には、画期的な医薬品ターゲットや各種診断マーカー探索のために重要となるゲノム、プロテオーム、糖鎖、RNA等の生体分子とこれらの相互作用解析や、研究を支援する研究ツール・機器の開発といった診断・医薬品開発への応用に必要な技術開発が挙げられる。

② 「医薬品開発の効率化」

成功確率の向上、製造コスト低減、開発期間短縮等、医薬品開発の効率化のために重要であると考えられる技術・機器。

具体的には、医薬品開発の早期段階において毒性や薬剤有効性の評価に利用されるモデル生物系（iPS細胞から構築されるモデル細胞を含む）の構築、細胞ネットワーク解析、バイオマーカーの活用、化合物ライブラリーの充実、ファーマコゲノミクス等が挙げられる。

③ 「QOLの向上」

診断の正確さや早期性・簡便性を向上し、日々の健康状態を把握し、疾病状況に応じた適切な医薬品投与や治療を可能とする技術・機器、また、将来の疾患リスクを予測可能とし、日々の健康状態の把握により疾患を未然に防ぐ技術・機器。

具体的には、遺伝子情報と疾患との関連解明のための研究開発で得られた情報を有効に活用したバイオマーカーの同定、薬剤投与前に医療現場において安価かつ迅速に個人毎の疾患状態を詳細に診断するためのツールの開発と測定データの評価方法の標準化、薬物動態の個人差を考慮した薬効・毒性把握等が挙げられる。

④ 「日本の強みが活かせる技術分野の更なる強化」

日本における研究が進んでいる分野や他分野での技術力を踏まえた分野等、現在及び将来の技術競争力を保持する上で重要であると考えられる技術・機器。

具体的には、糖鎖、完全長cDNA、iPS細胞作製技術、発酵技術、中間体生産技術、微細加工技術等が挙げられる。

⑤ 「波及効果の高い技術」

他分野への波及も含め、波及効果の高い技術・機器。

具体的には、新たな研究領域として開拓されつつあり、画期的な医薬品開発への寄与が期待される機能性 RNA 等が挙げられる。

(3) 改訂のポイント

- バイオマーカーの利用のうち、バイオチップについて「データの標準化」を追加した。

Ⅲ. 技術ロードマップ

(1) 技術ロードマップ

技術マップで抽出された重要技術を中心として作成したロードマップにおいては、個別技術の進展を示すⅢ、「技術進捗」、技術の進展により得られる直接的な効果を上記の重要技術の分類のうち①～③毎に示したⅡ、「具体的効果」、及び、この「具体的効果」がもたらす医療現場における変化をⅠ、「医療現場における進展」として三段階に分けて整理した。

例えば、具体的効果の部分では、①2010 年にはがんの抗体医薬のターゲットがほぼ探索され、2025 年には自己免疫疾患や生活習慣病及び精神・神経疾患等の発症メカニズムがほぼ解明されているなど、種々の疾患に対する分子レベルでの解明が進むとともに、これを活用した医薬品の開発が進展することが予想される。②また、医薬品の臨床時のドロップアウトを低減する、ヒト臨床症状を反映した疾患モデルの作製技術の確立等により、医薬品の成功確率が現在の 5%程度から 2025 年には 50%程度まで向上するなど医薬品の開発効率の向上が予想される。③更に、早期診断・確定診断に有効な疾患マーカー、罹患リスク診断マーカー及び健康モニターマーカーが順次開発され、予防のための環境が整備されるとともに、1 つの診断ツールで複数の薬剤の薬効を評価できるなど 2015～2025 年には個々人の特性を踏まえた治療方法を提供するための技術の確立が見込まれる。

これらの技術的効果により、現在の治療を中心とした医療から、予防を重視した医療へと変遷し、また、病気になった場合であっても、現在、治療困難な疾患も含め、患者の体質・遺伝情報や病態に応じた個別療法の提供が可能になるなど、個別化医療が進展していると考えられる。

(2) 改訂のポイント

- 疾患モデル動物に「ヒト化マウスによる疾患モデル系の確立」を挿入した。

Ⅳ. その他の改訂のポイント

○ベンチマーキングの更新

- 研究開発投資額・企業数の各国比較を追加した。
- 国際競争力ポジションの改訂を行った。
- 参考資料に平成 21 年度健康研究関係施策内示額を追加した。

創薬・診断分野の導入シナリオ

現状(2009年)

2010年

2015年

2025年

健康維持増進

～「疾患を予防する」ことが幅広く行われ、病気になる人が減ると共に、健康産業が拡大される～

疾患の早期診断

～疾患の早期診断により、早期段階での治療を行い、より早く回復すると共に医療費増大が抑制可能となる～

適切な治療法の提供

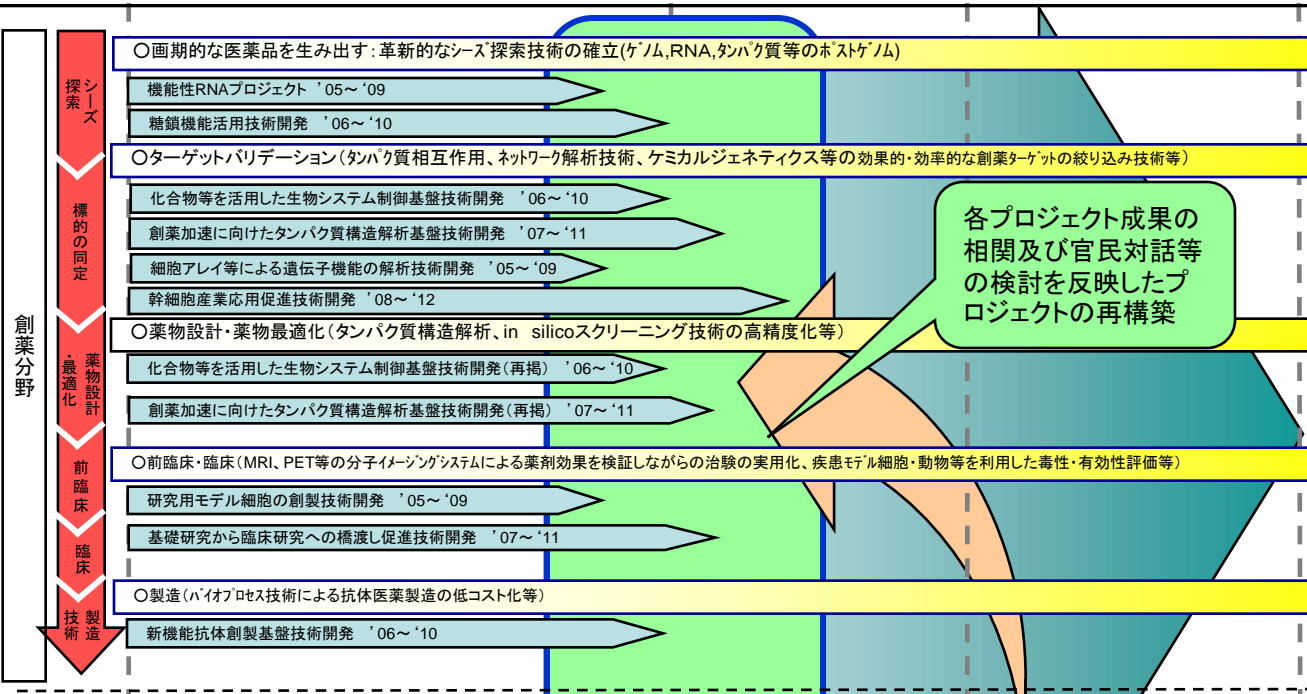
～治療がより低侵襲になり回復が早くなるとともに、患者の病状や個人差に基づき適切な治療法が選択できるようになり、治療効果の向上、QOLの向上が図られる～

将来像

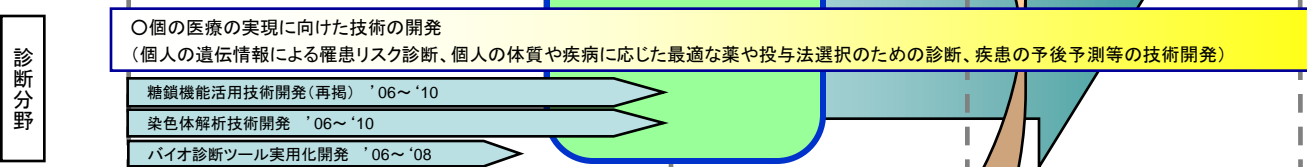
疾患別・目標	がん患者 5年生存率	60% (20%向上※1)
	<生活習慣病関連> ・糖尿病 ・脳卒中 ・心疾患	・発生率の20%改善※1 ・死亡率の25%改善※1 ・死亡率の25%改善※1

※1:健康フロンティア戦略(2005年-2014年)による。

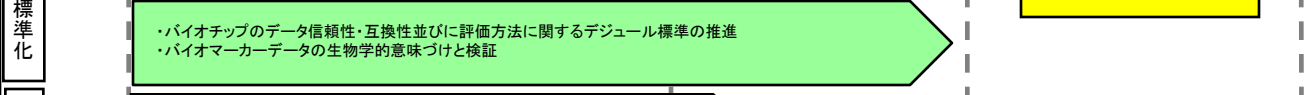
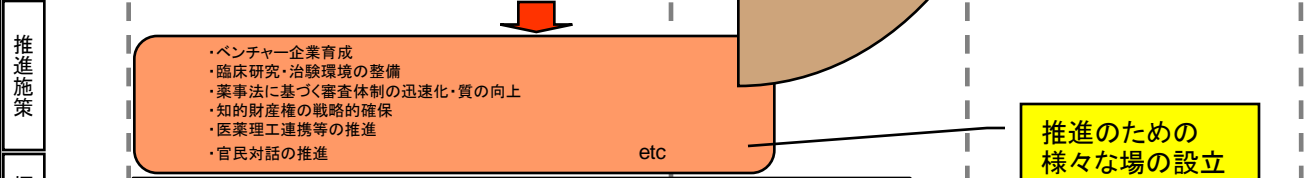
産業構造	創薬	創薬ベンチャーの増加 異業種参入の進展	創薬開発プロセスの分業化の進展
	健康	健康管理と医療の連携による健康サービス産業の創出	
			健康産業の拡大



創薬パイプラインに即した基盤技術の確立



- 総合科学技術会議「分野別推進戦略(ライフサイエンス分野)」
- 「革新的医薬品・医療機器創出のための5ヶ年戦略」'07~'12
- 経済成長戦略大綱・新経済成長戦略
- 「先端医療開発特区(スーパー特区)」'08~'13



創薬・診断分野の技術マップと重要技術(1/2)

ニーズ

重要技術の抽出項目	凡例
画期的な医薬品・診断技術の開発	水色
医薬品開発の効率化	黄色
QOLの向上	ピンク
強みが活かせる技術分野の更なる強化	茶色・太字
波及効果の高い技術	下線・太字

* マップ上、上記のいずれかの色がついている技術が重要技術

戦略1 より良い医薬品を生み出し、利用できるようにする

【革新的なシーズ探索技術の確立】

シーズ探索

○シーズを探索する方法としては、
 ・文献や学会発表の先行品調査から推測
 ・民間伝承療法(薬)調査から推測
 ・病態研究から明らかになった新規生理作用から推測
 ・ゲノム情報、新規疾患遺伝子から推測

【個別製品毎に特異的に見られる課題】

ターゲットハ'リデーション

○創薬標的タンパク質の同定方法としては、
 ・タンパク質の分離は二次元電気泳動法に依存する
 ・タンパク質の同定は伝統的な方法による
 ・遺伝子改変生物(ノックアウトマウスなど)も用い同定する
 ・評価用の標的タンパク質は、少量しか得られない
 ・ハイパフォーマンスを利用し配列情報検索、データマイニング'実施

低分子化合物の薬物設計・

○創薬標的タンパク質と反応する化合物の選別・最適化
 ・多数の化合物をスクリーニングし候補化合物を見出す
 ・試行錯誤的にリード化合物の最適化を行う
 ・薬物構造活性相関(SAR)を利用して薬物構造を設計する
 ・invitro invivo試験で薬効スクリーニングを行う
 ・研究者の経験や勘に負うところが多い

前臨床・臨床

○治療対象化合物の薬効/安全性の確認
 ・疾患モデル動物を用いて既存薬との効果/安全性を比較
 ・薬物動態試験の実施
 ・製剤技術の開発
 ・急性/亜急性/慢性など毒性確認技術の実施

製造技術

○最適な製造方法の確立
 ・化学合成法による製造技術を確立する
 ・発酵法による製造技術を確立する
 ・精製技術を確立する
 ・品質安定化技術を確立する

従来技術

★臨床データとゲノム研究の統合的推進による疾患メカニズムの解明

○遺伝子機能解析
 ・ゲノム解読(DNAシーケンサー、PCR、ゲノム・mRNA、ゲノムの多様性(SNP、欠失等)、エピジェネティクス、比較ゲノム)
 ・遺伝子操作・導入技術(マイクロインジェクション、ベクター、導入試薬、機能性RNA)

○疾患遺伝子の推定
 ・マイクロアレイ、SNPs、ゲノム・染色体構造解析
 ・SNPアソシエーション技術

○タンパク質の取得技術
 ・組換えタンパク質(動物細胞)
 ・無細胞タンパク質合成系
 ・ペプチド合成技術(修飾体・長鎖)
 ・新規原理に基づくタンパク質分離担体/手法
 ・特定機能分子の作出(ファージディスプレイ、キメラ抗体、ヒト抗体)

○タンパク質の機能解析
 ・発現頻度解析(マイクロアレイ、MS)
 ・相互作用解析(MS、プロテインチップ、SPR、クオアーツ、光学顕微鏡)
 ・一分子ソーティング技術

○タンパク質の構造解析
 ・結晶化技術
 ・タンパク質構造解析(電子・X線顕微鏡、NMR、X線レーザー、中性子線回折)
 ・データベース

○タンパク質修飾
 ・糖鎖解析・制御
 ・糖鎖付加部位の推定(特にムン型)
 ・タンパク質/ペプチドへの糖鎖付加技術

○代謝物
 ・メタボローム解析
 ○幹細胞操作技術
 ・幹細胞作製・樹立技術
 (iPS細胞、ES細胞、組織間細胞等)
 <幹細胞共通技術>
 ・特定細胞の培養・分離
 ・分化・培養(クローン技術、分化マーカー)
 ・分離(フローサイトメトリ、セルソーター)

○細胞活用関連技術
 ・遺伝子/タンパク質発現の検出、一分子計測
 ・細胞内外分子の機能(定性・定量)
 ・動態解析(蛍光・共焦点・全反射顕微鏡)
 1細胞解析

○統合バイオロジー
 ・臨床インフォマティクス
 ・健康インフォマティクス

○研究基盤整備
 ・バイオリソース(サンプル、完全長cDNA、細胞株、微生物株、モデル生物等整備)
 ・各種データベース

★革新的な創薬コンセプトアプローチ技術の開発
 ○既存薬剤のマルチターゲット化技術
 ○ネットワーク創薬技術
 ・転写制御メカニズムの解析技術
 ○エピジェネティクス創薬技術
 ・環境・年齢要因などによる遺伝子発現
 ・RNA遺伝子
 ・メチル化、アセチル化解析技術

戦略2における活用

○標的タンパク質の同定・解析技術
 ・極微量タンパク質操作技術
 ・定量的質量分析
 ・同一遺伝子からのmRNAの多様性(SV、TSSなど)やゲノムの多様性(cSNP、欠失など)を考慮したタンパク質解析技術

○標的タンパク質探索効率化
 ・**標的タンパク質構造解析技術**
 ・**分子間相互作用解析技術**
 ・**膜タンパク質の汎用的解析技術**
 ・**ケミカルジェネティクス**
 ・**解析用タンパク質の大量発現系構築**
 ・翻訳後修飾の反映・活性を保持したタンパク質生産
 ・膜タンパク質等難溶性タンパク質無細胞合成系・汎用解析系
 ・疾患モデル細胞(疾患ヒトiPS細胞の活用等)
 ・**細胞内ネットワーク解析技術**

○創薬標的タンパク質に最適な薬物設計
 ・構造多様性に富んだ化合物ライブラリの構築
 ・ケミカルライブラリーの化合物機能アノテーション
 ・ドッキングベースの in silicoスクリーニング
 ・低分子・タンパク質親和性解析技術
 ・疾患モデル細胞(疾患ヒトiPS細胞の活用等)

○標的タンパク質に最適な薬物設計
 ・構造多様性に富んだ化合物ライブラリの構築
 ・ケミカルライブラリーの化合物機能アノテーション
 ・ドッキングベースの in silicoスクリーニング
 ・低分子・タンパク質親和性解析技術
 ・疾患モデル細胞(疾患ヒトiPS細胞の活用等)

○バイオ医薬品の薬物設計・薬物最適化
 ○生体適合性と効果の最適化
 ・ナチュラタイプに近い製剤を製造
 ・効果を向上させる技術は未完成

○糖鎖機能からのターゲット探索技術
 ○免疫原性のないタンパク質創製技術
 ・抗原性を呈さないタンパク質創製技術
 ・ステルス技術
 ○ヒト型免疫モデル実験動物/実験系の開発
 ○人工タンパク質創製技術
 ・低分子化合物・ペプチド化技術
 ・Long Acting 化技術

○効果的な抗体の作製技術
 ・抗体の半減期の適正化
 ・低分子化、アブタマー化
 ・**特異性の向上**
 ・無細胞系での発現系、宿主の改良
 ・**抗体の改変技術**

○疾患特異的RNAの同定技術
 ○ORNA配列設計技術
 ・サイレンシング効果の高い配列設計技術
 ・効果を高めるモディフィケーション技術

○治療用ベクター開発(組込部位の特定・遺伝子毒性の低減技術)
 ○細胞内への高効率導入技術
 ○**siRNA、ncRNAの作用メカニズム解析**

○対象標的の同定技術
 ○体外細胞処理技術
 ○細胞機能測定技術
 ○特定細胞の分離・回収技術

○遺伝子組換え細胞の作成技術(発現系、支援機器/試薬)
 ・迅速発現安定株
 ・発現調整技術(KO/KI/KD/OE)

○治療効果・副作用等評価技術
 ○安全性評価

○安全性評価
 ○細胞機能/細胞内の分子挙動の測定技術/機器・試薬
 ・In vitro 安全性(毒性)・代謝・薬効評価技術

○治療効果・副作用等評価技術
 ○安全性評価、品質管理

○天然糖質原材料の開発技術(糖質医薬品)
 ・グリコサミノグリカン糖鎖原材料製造技術

○治療効果・副作用等評価技術
 ○安全性評価、品質管理

○ODNAフクテン技術
 ○感染診断・検査技術

バイオマーカーの同定

○バリデーション、アッセイ法に関する技術開発
 ○ファーマコゲノミクス進展のための薬物の生体内作用機構の解明
 ○薬物と生体タンパク質の相互作用データベース

投与前診断ツール開発

○安価で迅速な疾患関連遺伝子多型等解析技術
 ○安価で迅速な細胞診断技術(遺伝子・タンパク質等の薬物標的分子・バイオマーカー)
 ○DNAチップの信頼性向上
 ○患者に負担をかけない生体試料採取法

病気がなつたとしてもいち早く健康に戻りたい

健康で長生き

1. 画期的な医薬品をいち早く生産できるようにする

課題解決のための技術

2. 医薬品の最適な使用方法を確立する

個の医療、健康安心社会の実現(個人に合わせた優れた治療法の提供・予防)・産業競争力の強化

・画期的な医薬品の迅速・効率的な提供
 ・薬剤パラエティの増加

個々の特性に応じた使用方法の確立

全医薬品共通

低分子化合物薬

(糖)タンパク質医薬

抗体医薬

核酸医薬(遺伝子治療含む)

糖質医薬

細胞医薬

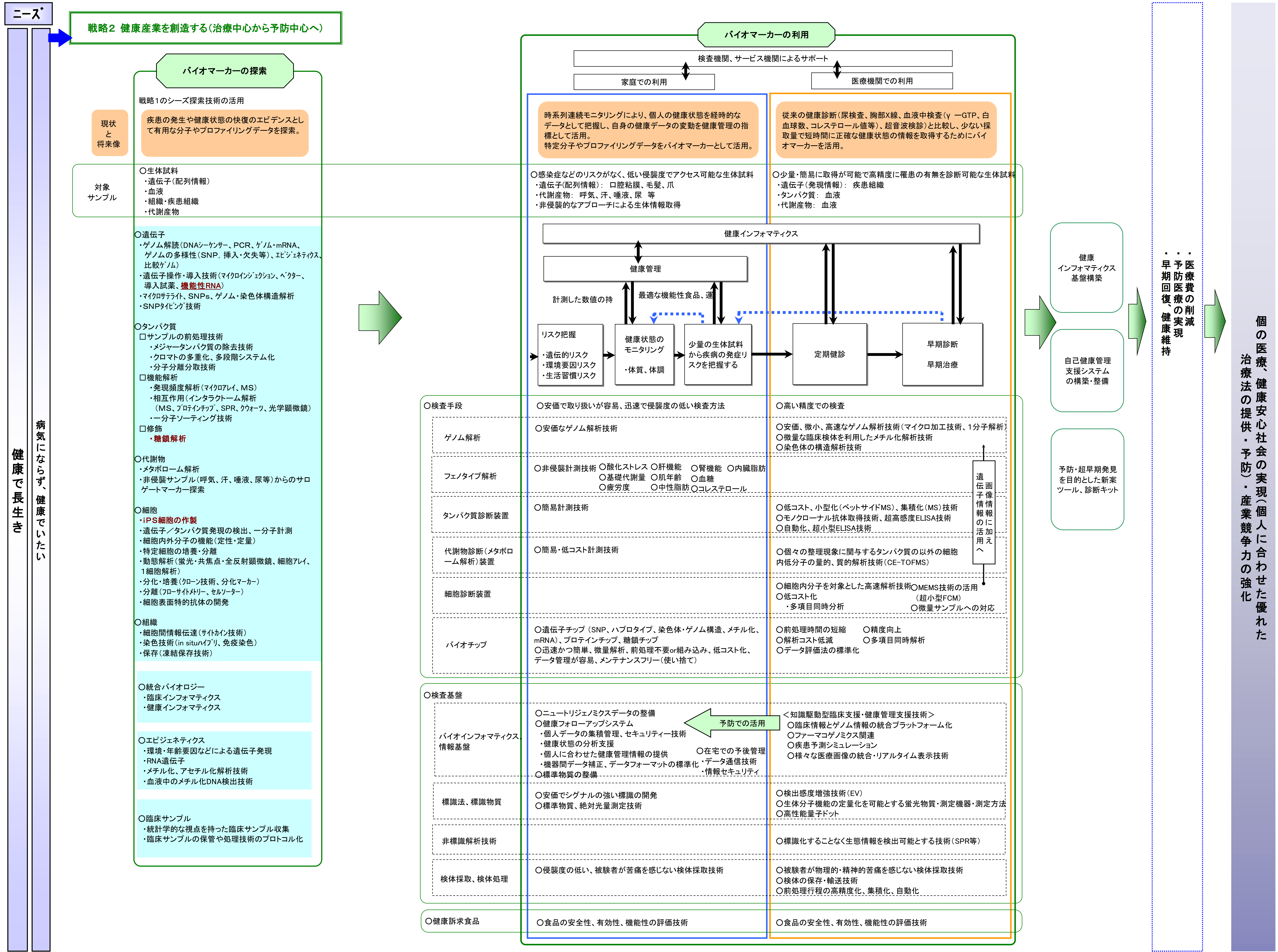
ワクチン

診断ツール、診断キット

創薬研究開発前段階へのフィードバック

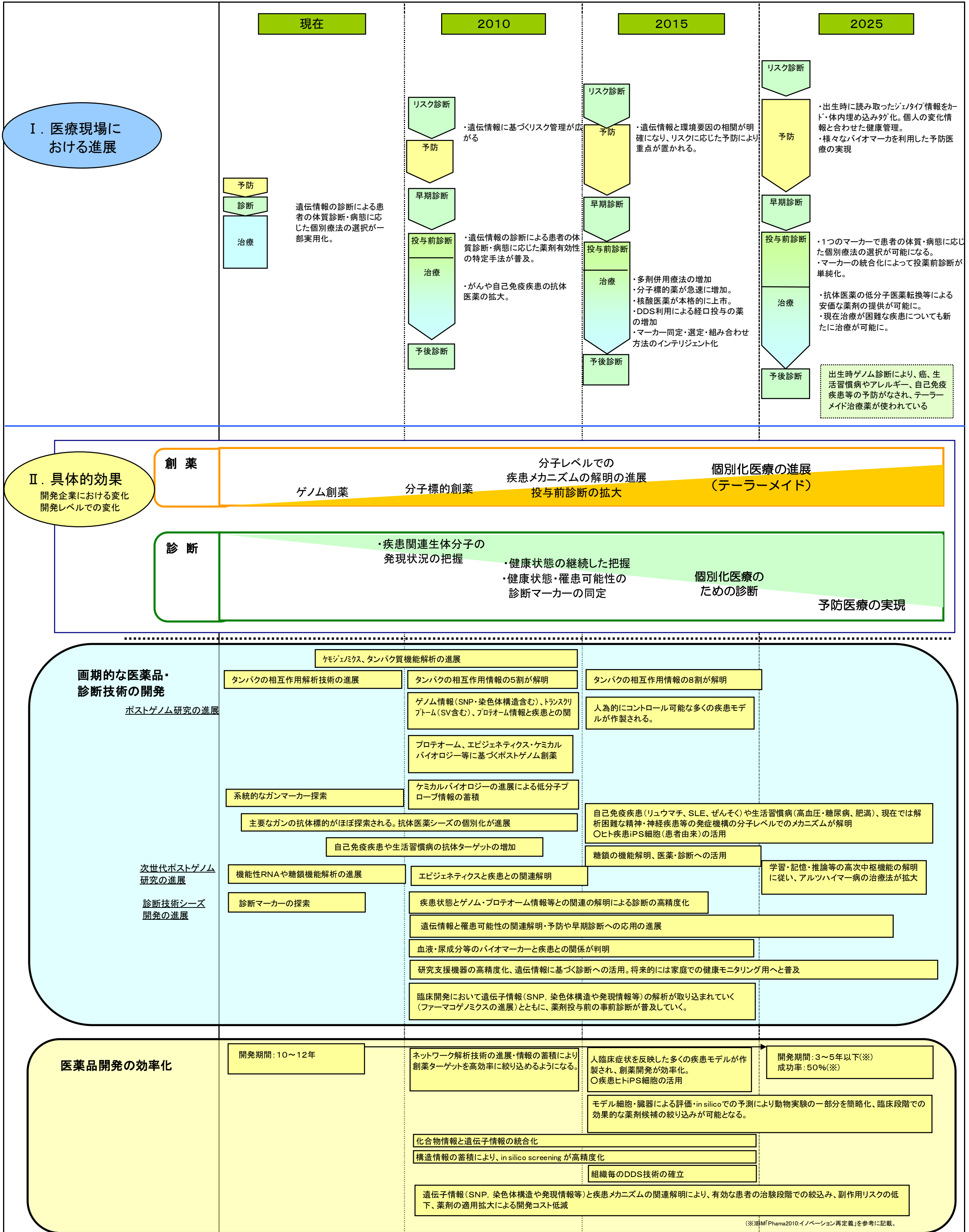
疾患状態の適切な把握に基づき薬剤評価

創薬・診断分野の技術マップと重要技術(2/2)



予防での活用

創薬・診断分野の技術ロードマップ



		現在	2010	2015	2025
医薬品の変化	低分子医薬	ゲノム情報に基づいた分子標的薬シーズの創製(標的:GPCR,核内レセプター,キナーゼ等)	より多くの疾患において、分子標的薬が活用されていく。	抗体医薬の機能を代替する低分子医薬実現	多くの疾患について低分子医薬が製造される。薬剤の適用拡大も進展。
	抗体医薬		ガンに対する抗体医薬がほぼ提供され、テーラーメイド型抗体治療が開始される。(例:個々人のガンの状態に合わせた抗体を処方できる)	パーキンソン・アルツハイマーに対する抗体療法が行われている。 抗体医薬の低分子化 DDS利用の抗体医薬(※)が上市される。(※:抗体そのものをDDSを利用して組織へ集中させる。) 細胞内分子を標的とする抗体が創製される。	
	核酸医薬		siRNAのサイレンシング機能を薬剤に利用 導入効率が良く、毒性が低いベクターが遺伝子治療に利用できるようになる。	RNAiの薬剤として使用が開始される。	
	(糖)タンパク医薬	バイオジェネリック(後発品)の上市	タンパク修飾技術やDDS利用の第2世代タンパク医薬への置換えが進む	プロテオーム情報に基づく新たなタイプのタンパク医薬が作られる。	
	糖質医薬				人工的グリコサミノグリカン医薬品
	細胞医薬		体外で分化させた細胞を用いた治療法が始まる。	遺伝子を改変した細胞を用いた治療が始まる。	特定の目的に応じて自在に細胞を制御できる技術が確立(人工臓器)
	ワクチン	細胞性免疫を誘導するワクチン開発(臨床試験開始)		免疫機能を増強制御する薬剤・方法が開発される。	生体防御機構の誘導を自在にコントロールできるワクチン
診断手法の標準化			検査対象マーカーのバリデーションによるEBD(科学的根拠に基づいた診断)が本格化	個別化医療への応用	
QOLの向上	利用の	診断情報をフィードバックし、医療情報と連携を図る			
	予防・早期診断	早期診断、確定診断に有効な"疾患診断マーカー(遺伝情報、タンパク、糖鎖情報等)"の開発	疾患メカニズム解析の進展により、罹患リスク診断に有効な"リスク診断マーカー"の開発が進展	遺伝的なリスクと生活習慣の相関解析の進展により、日々の健康管理に有効な"健康モニターマーカー"の開発が進展	
	最適な治療の選択	医薬品と診断薬の同時開発により、薬剤選択に有効な"薬剤応答性マーカー"の開発	単剤ごとの"薬剤応答性マーカー"	集学的診断法の樹立による疾患の特定精度と信頼性の向上 マルチマーカーの利用により、複数の疾患を同時に診断可能	バイオマーカーの統合的利用 様々なバイオマーカーの組み合わせ利用 シミュレーションによる治療プロセスの医師と患者での共有化 臨床インフォマティクスの充実
	標準化の推進		検体の採取・保存・管理方法 測定データの評価方法 機器・試薬による新規測定方法 データ処理	個人の時系列データの解析による基準値設定	
	ガンにおける分子標的薬	分子標的薬に対応したマーカー数はほとんどない(現在10:グリベック、イレッサ、リツキサン、ハーセプチン等)	遺伝情報に基づく薬剤投与前の副作用リスク・薬剤有効性の判定が普及	1つの薬剤応答性マーカーで複数の薬剤選択が可能なマルチマーカーの開発が進展	がん治療薬の5割に分子標的薬が登場し、マーカーの需要性が増す
診断場所	検査センター		患者のそば(POCT)	生活の場で、自分でモニター	タイムラグの短縮 家庭での精度の高い簡易検査及びモニタリング 出生時に読みとったジェノタイプ情報をカード・体内埋め込みタグ化。埋め込みセンサーで適宜計測する個人の変化情報と合せた健康管理
検査対象	分子機能		細胞・臓器機能	個体機能	

	現在	2010	2015	2025
<p>Ⅲ. 技術進捗</p> <p>創薬(診断)</p> <p>【シーズ探索・ターゲットバリデーション】</p>				
シーケンサー	DNA解読技術の進展 SNP解析技術の進展	現在の100倍の速度 薬剤投与前診断技術への応用 遺伝子機能情報・疾患と多型情報・ゲノム構造の関連解明	現在の1000倍の速度:個人のゲノム解析が安価で可能に 診療所で簡便かつ安価に活用される。	疾患リスク把握・予防技術への展開 疾患メカニズム解明、創薬シーズを順次、分子標的薬開発へ展開。
エピジェネティクス	癌との関連等、一部で機能が示唆される。	癌メカニズムとの関係解明 多くの疾患でエピジェネティクスの関与が解明 DNA1分子レベルでの解析が可能に。 ツール開発 (DNAアセチル化・メチル化解析ツール)	ターゲット分子のエピジェネティックな制御に利用 体細胞のリプログラミング技術	移植医療への応用
機能性RNA	in vitroでの転写制御に利用 ツール開発、機能解明の進展 (ヒト以外生物も含む)	創薬ターゲット同定への活用	特定遺伝子の転写・翻訳制御による治療の実施	
DNA・発現頻度等解析技術	研究用の基本技術が確立しつつある。データの互換性や機器毎のデータの一致率の低さに課題。 ・疾患リスクと治療効果判定ができるゲノム解析 ・疾患リスクの関連ゲノムの研究がされている。	同時多項目診断チップの実用化 (コンテンツが順次増加するとともに、医療機関から家庭へと普及) 薬剤投与前の有効性・副作用診断ツールとしての活用が一部で実用化 ・多くの疾患リスクの解析方法が検査へ応用されている。 ゲノム構造・非コード領域等解析技術 (共通) コンテンツが充実し、非コード領域やスプライシングバリエーション・染色体構造と疾患との関連情報が取得可能 診断ツールとして実用化	治験データへの活用	●多くの疾患の効果判定がゲノム解析で可能となる。 個人・家庭レベルでの罹患可能性把握・健康モニタリング機
プロテインチップ・抗体チップ	検出感度の向上・タンパク質発現技術等要素技術の開発	血液・尿中のバイオマーカーの同定のためのツールや診断チップとして利用	診療所で簡便かつ安価に活用される。	
タンパク質取得技術	・組換えや発現が一般化し成熟しているが、インタクトなタンパク質の発現技術としては不十分。 ・無細胞合成系が実験室で実用 ・ペプチド合成技術が一般化し成熟	・発現・分離・精製技術が向上し、膜タンパク質/タンパク質の取得技術が確立 ・8割のタンパク質を取得 ・配列未同定の遺伝子によって、自動的に対応するポリペプチドが合成される ・各種の修飾体が自由自在に高収量で合成可能 ・遺伝子に対応する自動分子合成 各種の修飾体が自由自在に高収量で生産可能	・(ヒト発現臓器と同等の糖鎖構造や修飾をもつ)天然型糖蛋白質の発現や合成が自由自在となり、自動化されている。 ・天然型糖蛋白質(ヒト産生臓器と同等の糖鎖構造や修飾をもつ)の発現と合成が自由自在となり、自動化。 ↓ 検査標準試料の供給 GMPグレードの「個の組換え体/検査薬」が低コストで供給(ワクチン、抗体などを含む)	・必要に応じて患者別に治療に必要な治療薬を選択するための検査が可能(→「分子ソーティング」の項)となり、「個の組換え体」がGMPで低コストで供給される。(ワクチン、抗体など)
分離担体・機器修飾	・合成担体等を利用した化学的クロマトグラフィーによる「分子群」ソーティング ・機械駆動型ポンプによる送液系 ・分光光学的モニタリング	・コンベンショナルな「分子群ソーティング」から「1分子ソーティング」への移行が模索され、実用化研究が進展。	・高速な「1分子ソーティング」が可能となり、生体分子は1分子毎に多数のパラメータ(サイズ、修飾、切断など)が解析され、その集合データによって特定の分子と病態との関連が調べられている。 ・用途によって、「分子群ソーティング」と「1分子ソーティング」が使い分けられる。	・「1分子ソーティング」が高速スケールアップされ、短時間で膨大な分子データの獲得が可能となり、個の医療・診断に活用されている。 ・極少量の検体から、同時に多数の分子について、それぞれ多項目パラメータの取得が可能となり、確定診断や健康管理に活用されている。
タンパク質相互作用解析	広範に解析中であり、いくつかの系では成果が出ている。	ハイスループット化・汎用性・検出効率・相互作用部位解析精度の向上 ターゲットが把握でき、タンパク質相互作用情報(マップ)が8割判明。	リアルタイムでタンパク質相互作用が1分子レベルで測定可能 (相互作用検出の蛍光プローブ等が進展) ターゲットが把握でき、タンパク質相互作用情報(マップ)が8割判明。	
糖鎖機能解析	構造解析の基盤技術に目処	構造解析装置が普及。 糖鎖解析が本格化、診断技術、バイオ医薬品評価等への実用化 大量合成技術開発	ガン、感染症、免疫等の分野において糖鎖機能の幅広い応用が行われている。 糖鎖によるバイオ医薬品機能制御が可能になる。	
構造解析技術	膜タンパク質発現技術の向上 結晶化の効率化	・NMR・軟X線レーザー・中性子線・低温電子顕微鏡(高分子量タンパク質への適用拡大) ・単粒子解析等新たな構造解析技術の進展 構造情報解明の効率化・構造情報蓄積を通じた in silico screening への応用	膜タンパク質以外については、一次構造から推定可能に。 タンパク質の動的な構造変化が観察可能になる。	・特別な施設や機器を保有しなくても、検査対象となる高分子の構造や修飾は、極限られたパラメータを取得してデータベースで検索可能。
メタボローム解析	・ヒト、モデル動物由来の細胞、組織、その他生体材料(血液、尿、唾液など)中の代謝物の網羅的解析で、病態や薬剤応答性(薬効、毒性)のバイオマーカーの探索が始まっている。	・ヒト臨床サンプルやモデル動物でのメタボロームのプロファイリングデータベースの蓄積とアルゴリズムの進展で、ヒトの疾患マーカーや動物モデル系(げっ歯類)におけるヒト臨床予測マーカーが数多く見出されている。	・ヒトおよびモデル動物でメタボローム統合データベースが完備する。	・ヒト生体サンプルのメタボローム解析で、即日の病態診断、薬剤応答性予測が可能となる。

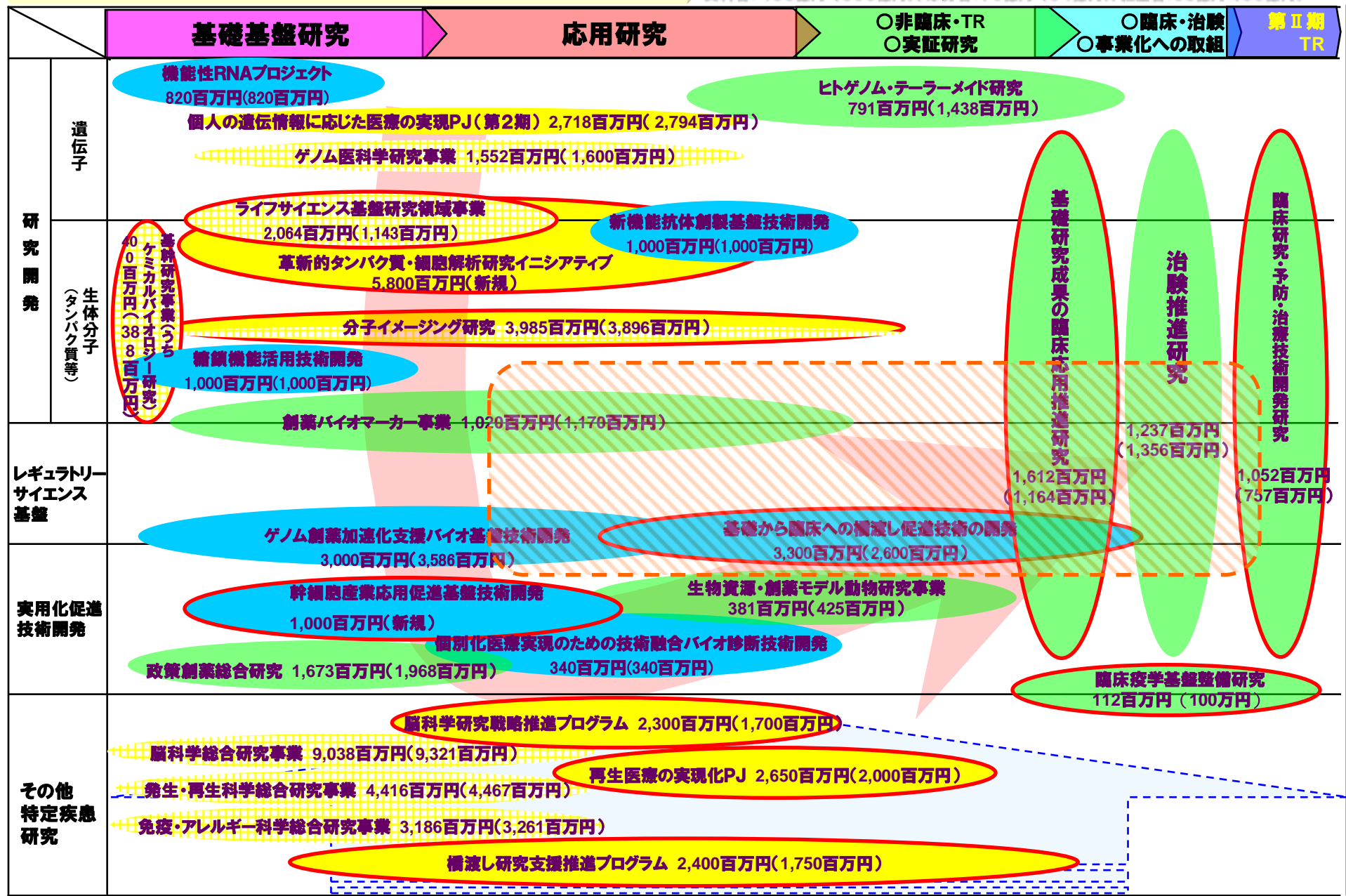
※「技術進捗」中の各枠の色は、「具体的効果」の「画期的な医薬品・診断技術の開発」(青)、「医薬品開発の効率化」(黄色)、「QOLの向上」(ピンク)にそれぞれ対応。
 ※「技術進捗」中の四角囲いは技術を、丸囲いは技術開発による成果を示す。
 ※下線で表記しているものは、ナノバイオ分野と関係の深い研究開発・技術要素を意味する。

	現在	2010	2015	2025
特定細胞・組織の培養・分離	<ul style="list-style-type: none"> ・浮遊細胞については、1細胞単位での分離が可能。 ・付着細胞については、レーザーを利用した特定細胞の分離が可能。 	<ul style="list-style-type: none"> ・性質を維持したインパクトながん細胞の分離培養が可能となりターゲット探索、薬剤開発が効率化される。 ・1細胞分離の全く新たな原理が登場。 		
疾患モデル動物・細胞系	<ul style="list-style-type: none"> 臓器モデル・細胞モデル(※)による創薬ターゲット絞り込み・ネットワーク解析(※)iPS/ES細胞等ヒト細胞による疾患モデル系の構築 多様な生物を活用した疾患モデル系の構築 ・疾患モデル数が少なく(特に霊長類)、データベースも不十分で、かつ統合されていない。 ・導入遺伝子の発現コントロールによる、疾患の程度の調節ができるモデル動物の開発は途上段 	<ul style="list-style-type: none"> ヒト化マウスによる疾患モデル系の確立 ・霊長類を含め、疾患モデル動物の作成技術の進展により、モデル数、種類が増加し、それら動物の維持・分与システムが確立される。 	<ul style="list-style-type: none"> 患者毎の性質を維持したインパクトながん細胞の分離培養が可能となる。 ・疾患モデルの動物種ごとのプロテオーム・メタボローム、メタボリズム(生理学的)解析法が確立し、系統化される。 	<ul style="list-style-type: none"> ・主要な疾患全てにおいてモデル動物が整備される。
細胞内ネットワーク解析 ／セローム	<ul style="list-style-type: none"> 細胞アレイによるネットワーク解析 セロミクス技術の進展 <浮遊細胞> ・1細胞単位での分析が可能。 ・レーザー光学系や高速演算系を備えたフローサイトメトリやセルソーターなどの設備が基幹施設で稼働 ・抗体磁気ビーズなどを利用した細胞の大量分離が可能。造血幹細胞移植などの移植細胞濃縮や不要細胞の除去が自動化、臨床利用。 ・一部に、診断目的で細胞膜マーカーや細胞内分子を定量的に測定。 ・移植細胞の品質管理に利用。 ・機器機材や消耗品となる試薬が高価で、運用が高コスト。 ・走化性因子の探索、走化性測定法の開発 	<ul style="list-style-type: none"> フローサイトメトリ用の機器開発元は、寡占状態から脱し、国内外各社で開発・市販される。特に低廉で小型な装置の実用化が始まる。 ・ハードウェアは次世代に移行し、より高速で安定な分離と解析が実現。 ・1細胞解析の全く新たな原理が登場。 ・抗体に依存しない細胞標識法や、分子標識法が登場し、実用化途上。 ・1細胞から多数(30以上)のパラメータが同時取得可能となっている。 ・走化性関連研究の成果として、細胞動態を指標とする創薬スクリーニングシステム開発 ・走化性関連研究の成果として、細胞動態制御薬の開発開始 	<ul style="list-style-type: none"> ・低価格のペンチトップ型のフローサイトメトリ装置が広く普及し、多様な疾患において細胞マーカーの検出類型や、定量化された臨床データが豊富に蓄積されている。 ・特定の表現型をもつ細胞に、1細胞単位で、核酸や蛋白質などを導入したり、機能を欠失する機能など、新たなモードが実現。 ・新たな原理に基づいた細胞解析装置や標識法、可視化法が実用化され、研究用に活用されている。 ・走化性関連研究の成果として、癌転移制御薬の開発 ・走化性関連研究の成果として、動脈硬化制御薬の開発 	<ul style="list-style-type: none"> ・個々の細胞の表現型と遺伝子型の参照データセットが揃っており、最少のパラメータセットを測定することによって、それぞれの細胞や細胞群、組織や臓器の運命や機能の変化について予測可能となる。 ・走化性関連研究の成果として、癌の転移の大半が薬により抑制可能に。
細胞内イメージング技術	<ul style="list-style-type: none"> 細胞内での各分子の挙動が平均値として検出されている。 分子間相互作用解析結果の生細胞内での検証 	<ul style="list-style-type: none"> 個々の分子の挙動がリアルタイムで解析可能になる。 分子イメージングのスループットの向上・高精度化によりスクリーニングに応用可能 	<ul style="list-style-type: none"> 1分子レベルでの解析可能 1分子レベルでの分子イメージングのスループットの向上・高精度化によりスクリーニングに応用可能。 	
臨床インフォマティクス	<ul style="list-style-type: none"> ・検査値の統合処理 ・多変量解析が一部で実施(卵巣癌) 	<ul style="list-style-type: none"> 情報の蓄積が可能となり、①シーズ探索に活用できる 血液・尿成分のバイオマーカーと疾患の関係が判明 ・テラーメイド医療の有効性の検証。 臨床データと各種omicsデータの統合 ・免疫ゲノム検査に至るまで ・検査方法の標準化・データの統一化が可能と 	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床インフォマティクスデータが蓄積され、バイオマーカーのプロファイリングによるテラーメイド医療の治療が普及。 ・検査の多変量解析による効率化により、個人別基準値の設定・管理ができる 	<ul style="list-style-type: none"> 超早期発見、超早期診断が可能となり、罹患時点・罹患早期で治療が可能となる。 ・個人別の基準値データベースのカード化
【薬物設計/前臨床・臨床】				
<ul style="list-style-type: none"> ・ライブラリー構築、 ・化合物アノテーション、 ・低分子-タンパク相互作用解析 	<ul style="list-style-type: none"> タンパク質相互作用解析技術(Y2H, MS, タンパクチップ, SPR等) 化合物アノテーション・ケミカルジェネティクス HTS技術の進展 コンピケム・分子インプリンティング、構造多様性に富んだライブラリー構築 	<ul style="list-style-type: none"> in silicoと連携した化合物設計がハイスループットで可能に。 		
In silico スクリーニング	<ul style="list-style-type: none"> ・精度向上・情報量拡大により構造情報に基づいたドラッグデザインが可能。 ・複合体や標的タンパク質の相互作用も含めたスクリーニング 	<ul style="list-style-type: none"> 細胞機能をシミュレート可能なバーチャルスクリーニング技術が確立 	<ul style="list-style-type: none"> コンピュータ上での薬剤設計 	
抗体作製技術	<ul style="list-style-type: none"> 抗体の特異性向上・製造コスト低減技術 宿主の多様化 低分子化・アプタマー化 		<ul style="list-style-type: none"> 細胞内タンパクをターゲットとする抗体医薬の作製技術が確立 	
細胞医薬	<ul style="list-style-type: none"> 体外での細胞の分化制御技術 	<ul style="list-style-type: none"> 免疫原性の低い細胞の創出 	<ul style="list-style-type: none"> 疾患状態や外部刺激に応じて効用や細胞機能が制御できる細胞医薬 	
核酸医薬	<ul style="list-style-type: none"> siRNAを活用した核酸医薬開発におけるベクターの開発 	<ul style="list-style-type: none"> 導入効率が高く、毒性が低いベクターが遺伝子治療に利用できるようになる。 		
ヒト細胞による毒性・有		<ul style="list-style-type: none"> 細胞チップ技術とモデル細胞・臓器との組み合わせ 		
生体のまま薬剤効果を検証できるイメージング技術		<ul style="list-style-type: none"> 情報のデジタル化による網羅的解析・スループット向上 動物実験に適用するための分解能の向上・小型化 		
薬物動態シミュレーション	<ul style="list-style-type: none"> 半減期・変異原性については簡単に分かる。それ以外で課題がある。候補化合物を実際にアッセイせずに評価できるようにする。既に設計の段階でどの酵素に代謝を受けるかは織り込んだ上で開発が進展している状況。 	<ul style="list-style-type: none"> in silicoでの予測による動物実験の簡略化 	<ul style="list-style-type: none"> 個人差も反映したシミュレーションが可能になる(試験の対象の選択にも利用可能) 	

※「技術進捗」中の各枠の色は、「具体的効果」の「画期的な医薬品・診断技術の開発」(青)、「医薬品開発の効率化」(黄色)、「QOLの向上」(ピンク)にそれぞれ対応。
 ※「技術進捗」中の四角囲いは技術を、丸囲いは技術開発による成果を示す。
 ※下線で表記しているものは、ナノバイオ分野と関係の深い研究開発・技術要素を意味する。

		現在	2010	2015	2025
DDS (低分子・抗体)		<ul style="list-style-type: none"> ・ターゲティング、持続時間延長、溶解温度の改善等々、要素技術が多い。 ・ガンの場合はターゲティングが主要課題 ・ガン以外においては抗体医薬もデリバリーが課題。 	<ul style="list-style-type: none"> リポソーム型の一部実用化、様々な接着因子の利用 ①低分子をリポソームに包み、膜上に抗体を入れることでターゲティング ②がん細胞と正常細胞内での代謝酵素の活性の差を利用する手法も存在。これらが実用化されていく。 	<ul style="list-style-type: none"> DDS利用抗体の実用化 細胞を利用した運搬技術が進展(タンパク医薬、抗体医薬) 	
	DDS (核酸)		<ul style="list-style-type: none"> (共通)ブラッドブレンバリア(BBB)の制御 導入効率が高く、毒性が低いベクターが遺伝子治療に利用できるようになる。 siRNAのサイレンシング機能を薬剤に利用 	<ul style="list-style-type: none"> RNAiの薬剤としての使用が開始 	
【製造技術】		<ul style="list-style-type: none"> バイオロジクス製造技術の改良(宿主:ウシ・ニワトリ・植物や糖鎖改変技術等) バイオロジクス製造技術の改良(分離精製技術・大量生産・低コスト化) 			
診断	【検査手段の開発】				
	ゲノム診断装置	<ul style="list-style-type: none"> ・DNAシーケンサーを利用 ・SNP解析が実施されている。 	<ul style="list-style-type: none"> ・疾患別解析ゲノムの統一化 ・解析装置の小型化・高速化 	<ul style="list-style-type: none"> 異型・多型を含めた個人レベルでの遺伝子情報解析 	<ul style="list-style-type: none"> 個人データのカード化・体内埋め込み型
	タンパク質診断装置	<ul style="list-style-type: none"> 一般生化学検査では、化学的多項目自動測定が可能。 	<ul style="list-style-type: none"> 質量分析装置に定量性を付加する技術の開発 	<ul style="list-style-type: none"> ・定量的MSの普及 ・蛋白質/糖/核酸などの広範囲なマーカー検出に定量的MSが利用される。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ベンチトップ/ベッドサイドMSの開発 ・生体1分子毎に多項目(サイズ、修飾、切断など)が、同時計測可能となり、集合データによって特定の分子と病態との関連が調べられる。
	代謝物診断(メタボローム解析)装置	<ul style="list-style-type: none"> 分子特異的定量分析では、RIAやELISA。 	<ul style="list-style-type: none"> GC-MS、LC-MS、CE(キャピラリー電気泳動)-MS、NMRの活用により、多くの代謝物種の網羅的解析が可能 	<ul style="list-style-type: none"> すべての代謝物種の網羅的解析を可能とする、定量的・高感度解析手法が開発される。 	<ul style="list-style-type: none"> ベンチトップ/ベッドサイドで使用可能な低コスト化解析装置が開発される。 メタボロームデータベースの蓄積、アルゴリズムの進展で、オールインワン型病態診断装置が開発される。
	細胞診断装置	<ul style="list-style-type: none"> 光学的分子標識が必要/細胞膜分子 FCM:1細胞計測(散乱光・蛍光) ・高額大型装置(海外製寡占) ・高コストな運用 ・診断/臨床利用は限局(主に研究) 	<ul style="list-style-type: none"> 蛍光標識法が多様化/細胞内分子 FCM:1細胞計測(散乱光・蛍光) ・高性能高額機と低価格機の二極化 ・既存機器の低価格小型版が普及 ・診断/臨床利用へ展開 	<ul style="list-style-type: none"> ・ポストソーティング解析技術の融合 ・1細胞動的解析技術(*)の適用 ・非標識による細胞分子同定が可能 FCM/CS高性能低価格機の普及 ・診断/臨床ベッドサイドで常用 	<ul style="list-style-type: none"> ・浮遊細胞・付着細胞の双方について、1細胞の動的変動 多変量パラメータ ・細胞表現型と遺伝子型のプロファイリングデータによって、細胞/組織/臓器の運命や機能変動の予測が可能 ・1分子計測・1細胞計測が高速かつスケールアップされ多変量パラメータを高速演算が可能となる。 ・これにより、表現型と遺伝子型のプロファイリングや疾病/病型/疫学的データとの連鎖解析が可能となる。 ・その後、出力の単純化により、細胞/組織/臓器/個体の運命を予測可能となり、確定診断個の健康管理に活用
	細胞診断装置	<ul style="list-style-type: none"> ※FCM:フローサイトメトリ 1分子計測技術装置の発展と普及 ・標識法(高寿命蛍光・蛍光/分子プローブ) ・細胞内分子標識法 ・高出力半導体レーザー ・装置(顕微鏡装置/検出器/制御装置)の単純化と低価格化 ・新原理の出現 細胞機能改変技術の進展(核酸、蛋白質等の無毒性 高効率導入、機能発現/機能抑制/刺激付加) 	<ul style="list-style-type: none"> 分子群分離から1分子ソーティングへ 	<ul style="list-style-type: none"> 1分子ソーティングと1分子解析の融合 	<ul style="list-style-type: none"> 1分子計測値の集積により、特定分子群の特性を把握
細胞診断装置	<ul style="list-style-type: none"> 化学的クロマトグラフィーや電気泳動法による分子群分離～分子群モニタリング 	<ul style="list-style-type: none"> 診断ターゲット分子(タンパク質)の自在な創製 	<ul style="list-style-type: none"> 診断ターゲット分子(タンパク質)の自在な創製 	<ul style="list-style-type: none"> 1分子計測値の集積により、特定分子群の特性を把握 	
バイオチップ	<ul style="list-style-type: none"> 共通基盤 マイクロfluidicチップ ・サンプルの微量化 ・操作の簡便化 ・検査時間の短縮 	<ul style="list-style-type: none"> ナノfluidicチップ(20マーカー、100検体同時測定) マルチ解析の臨床応用(100マーカー以上、非標識検出) ・人工リガンド 	<ul style="list-style-type: none"> 統合バイオチップ:確定診断精度の飛躍的向上 複数のマーカーを利用して、1つの疾患の診断精度を向上 マルチバイオチップ 1つのバイオチップで複数の疾患を同時診断 パネル化して利用普及 	<ul style="list-style-type: none"> パネル化して利用普及 	
核酸	DNAチップの実用化	抗体チップの実用化	プロテインチップの実用化	セルアレイの実用化	ティッシュアレイの実用化
細胞					
組織					
【検査基盤】					
バイオインフォマティクス	<ul style="list-style-type: none"> 臨床情報のデータベース化進展 ・タムの統一 ・画像データのストレージ ・データベース間の相互利用の実現 ゲノム情報の統合化 	<ul style="list-style-type: none"> 臨床情報とゲノム情報の統合プラットフォーム化 ニュートリジェノミクスデータの整備 遺伝子と食品の関係が明らかとなり、リスクに合わせた食生活の選択が可能になる。 ネットワークの拠点構築 多様性をもったゲノム情報の取得 高速で高精度な多変量解析技術の進展 	<ul style="list-style-type: none"> コンピュータ健康支援システムの普及 診断支援に活用 	<ul style="list-style-type: none"> 個別化された健康管理手法の確立 	
標識法、標識物質、可視化	<ul style="list-style-type: none"> ・蛍光発光感度(ng) ・BKGの抑制剤が一部開発されている(MPCホリマー)。 ・病理標本のテレメディスン化の一部が実施され 	<ul style="list-style-type: none"> 蛍光発光の感度UP (→fg) 	<ul style="list-style-type: none"> 標識体及び検出機器の改良により感度が更に向上し、複数の標識体が同時に使用可能(100マーカー)となりコストダウンする。 病理標本の画像解析システムが一般化 		
非標識解析技術	<ul style="list-style-type: none"> ・安定同位体による解析が研究レベルで使用されている。 	<ul style="list-style-type: none"> MS・MSの解析能があがり感度向上する。 	<ul style="list-style-type: none"> ベンチトップMS・MSの開発により普及 	<ul style="list-style-type: none"> 定性的検査から定量的検査へ 	
検体採取、検体処理	<ul style="list-style-type: none"> 侵襲度の低い検体採取技術の開発 汗、呼吸、尿、唾液などの侵襲度の低い検体の利用技術 抽出方法が施設・項目により異なる。フィルター上でDNA保存(標準化迄至っていない) 	<ul style="list-style-type: none"> DNA・RNA抽出の標準化 保存・輸送技術の一般化 	<ul style="list-style-type: none"> 保管する上での倫理規定を整備 		
共通基盤	<ul style="list-style-type: none"> バイオリソース (cDNA、微生物、動植物、モデル生物等) データベース整備(ゲノム、cDNA、SNP、ハプロタイプ、発現頻度、細胞内局在等の情報の統合化) 				

※「技術進捗」中の各枠の色は、「具体的効果」の「画期的な医薬品・診断技術の開発」(青)、「医薬品開発の効率化」(黄色)、「QOLの向上」(ピンク)にそれぞれ対応。
 ※「技術進捗」中の四角囲いは技術を、丸囲いは技術開発による成果を示す。
 ※下線で表記しているものは、ナノバイオ分野と関係の深い研究開発・技術要素を意味する。



革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略の概要

<参考資料2-1>

平成19年4月

平成20年5月(改定)

平成21年2月(改定)

内閣府・文部科学省

◎厚生労働省・経済産業省

世界最高水準の医薬品・
医療機器を国民に提供

医薬品・医療機器産業を日
本の成長牽引役に

日本先行開発・日本参加の世界同時開発を目指した施策群

①研究資金の集中投入

- ・医薬品・医療機器関連予算の重点化・拡充
- ・産官学による重点開発領域等の調整組織の設置
- ・研究開発税制の充実・強化
- ・先端医療開発特区における研究資金の統合的・効率的な運用の方策の検討
- ・先端医療開発特区に関連する研究資金の重点化・集中配分等

②ベンチャー企業育成等

- ・研究資金の拡充
- ・施設や機器の共用化等
- ・企業化支援体制の整備、OB人材の活用、相談窓口の充実等
- ・エンジェル税制の活用等に関する支援施策の拡充
- ・バイオベンチャーの国際展開支援の実施
- ・国民経済上重要な新技術の企業化開発の推進
- ・審査手数料の支援検討
- ・医療機器の部材提供を活性化する方策の検討

③臨床研究・治験環境の整備

- ・国際共同治験の推進
- ・国立高度専門医療センターを中心に産官学が密接に連携して臨床研究を進める「医療クラスター」の整備
- ・橋渡し研究拠点、再生医療拠点、臨床研究体制の整備
- ・医療クラスターを中心とした治験の拠点化・ネットワーク化・IT化
- ・医師や臨床試験を支援する人材の育成・確保
- ・医師等の臨床業績評価を向上させるための取組
- ・臨床研究の規制の適正化の推進
- ・中央IRB機能等を有し、高度な国際共同研究が実施可能なグローバルな臨床研究拠点の整備
- ・先端医療開発特区における研究開発側と規制担当との開発段階からの並行協議の場の設置

④アジアとの連携

- ・重要な疾病について共同研究推進
- ・東アジアで収集されたデータの活用方法の共同研究

⑤審査の迅速化・質の向上

- ・新薬の上市までの期間を2.5年間短縮(ドラッグ・ラグの解消)
- ・審査人員を倍増・質の向上(3年間で236人増員)
- ・承認審査の在り方や基準の明確化、GCPの運用改善
- ・全ての治験相談にタイムリーに対応できる体制の整備
- ・日米欧審査当局との間での共同治験相談の導入の協議
- ・新医療機器の承認までの期間を19ヶ月短縮(デバイス・ラグの解消)
- ・医療機器審査人員の増員・質の向上(5年間で69人増員)
- ・新医療機器・改良医療機器・後発医療機器の3トラック審査体制を導入し承認審査の合理化を促進
- ・医療機器の相談業務の質・量の向上
- ・医療機器GCPの運用改善

⑥イノベーションの適切な評価

薬価制度等における革新的な製品のより適切な評価等

⑦官民対話

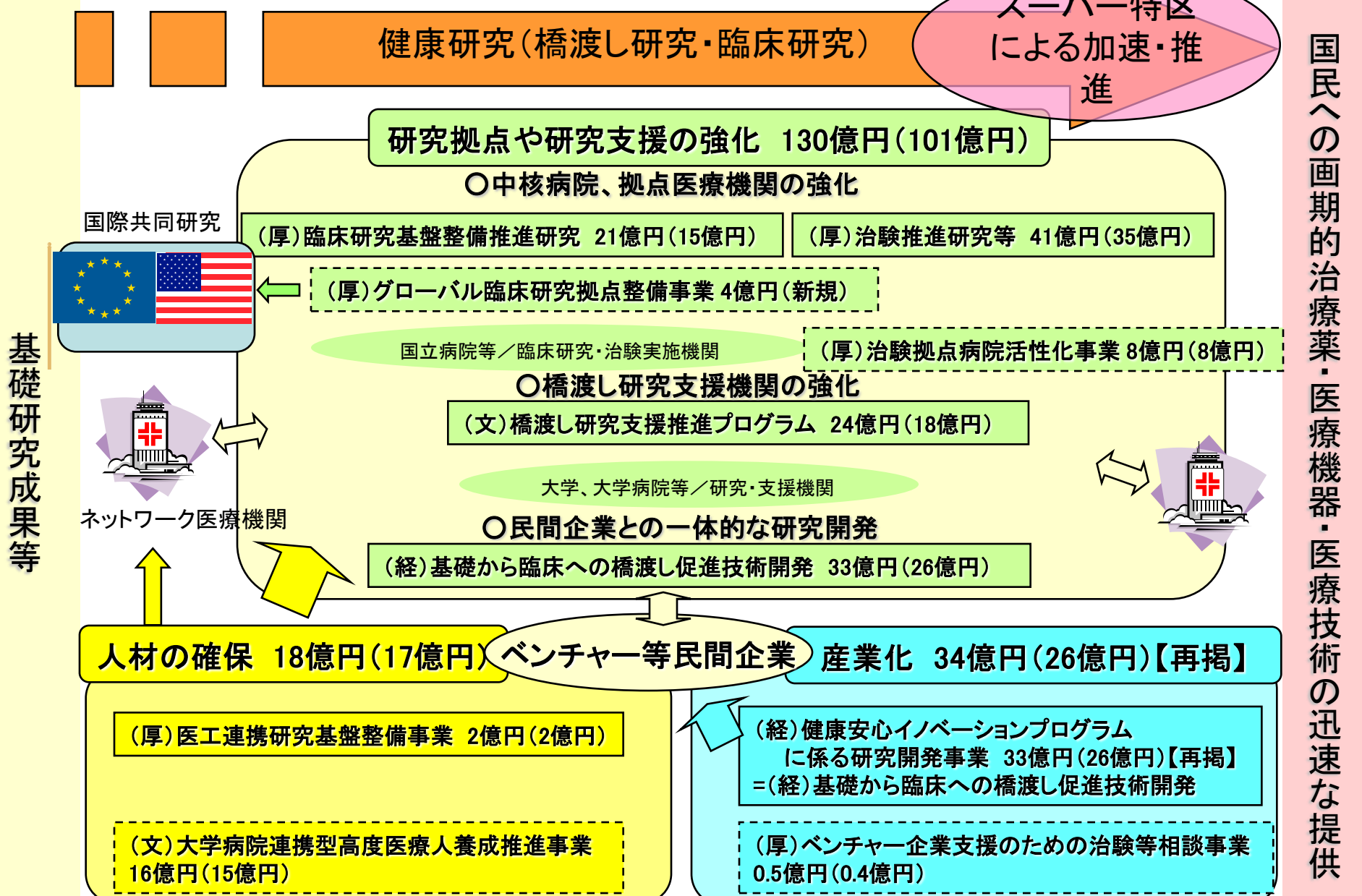
関係省・研究機関・産業界の連携強化

定期的な官民対話の実施

平成21年度健康研究関係施策 148億円 (118億円)

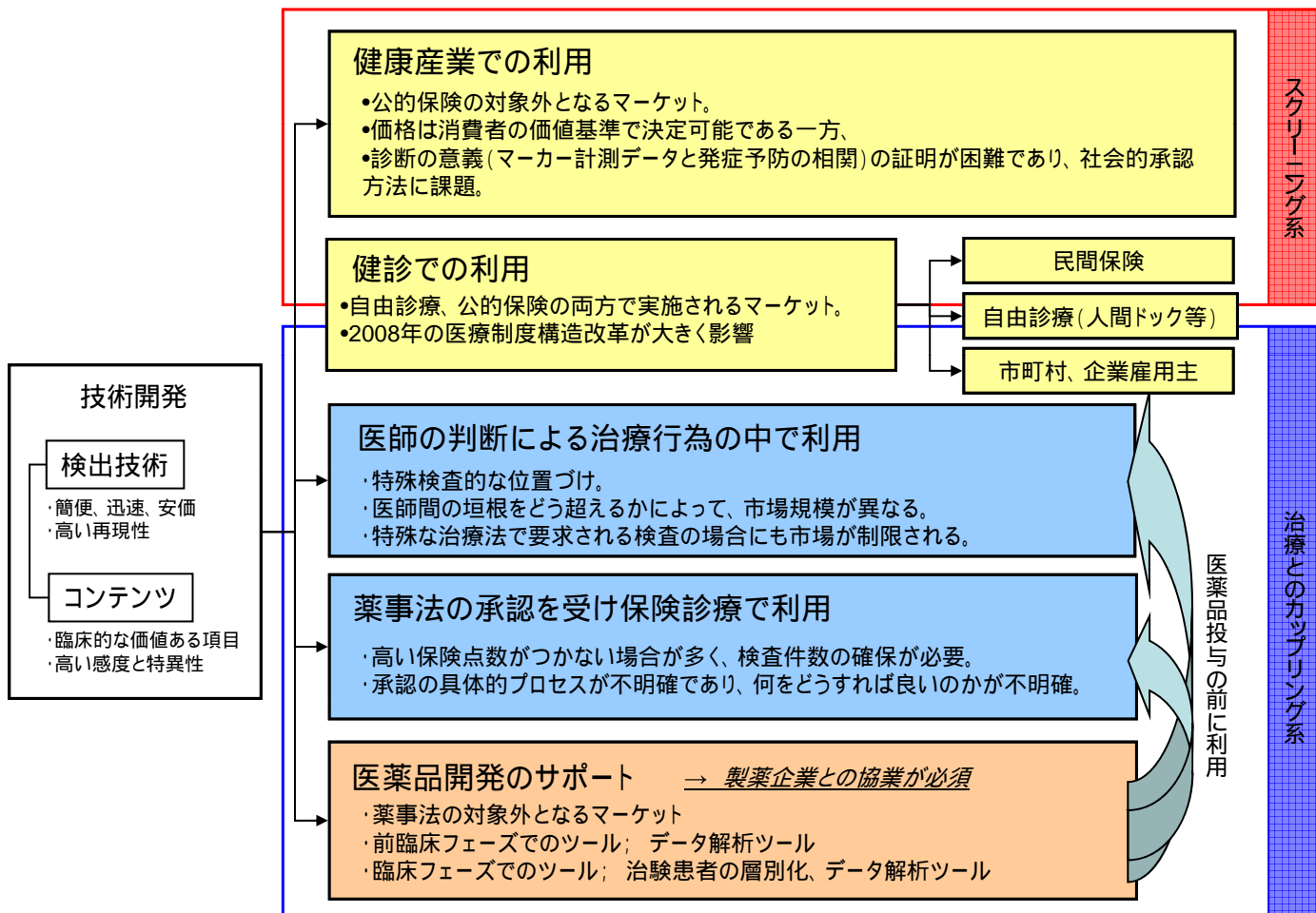
<参考資料2-2>

平成21年度各省予算のうち、健康研究推進研究にかかるものの額

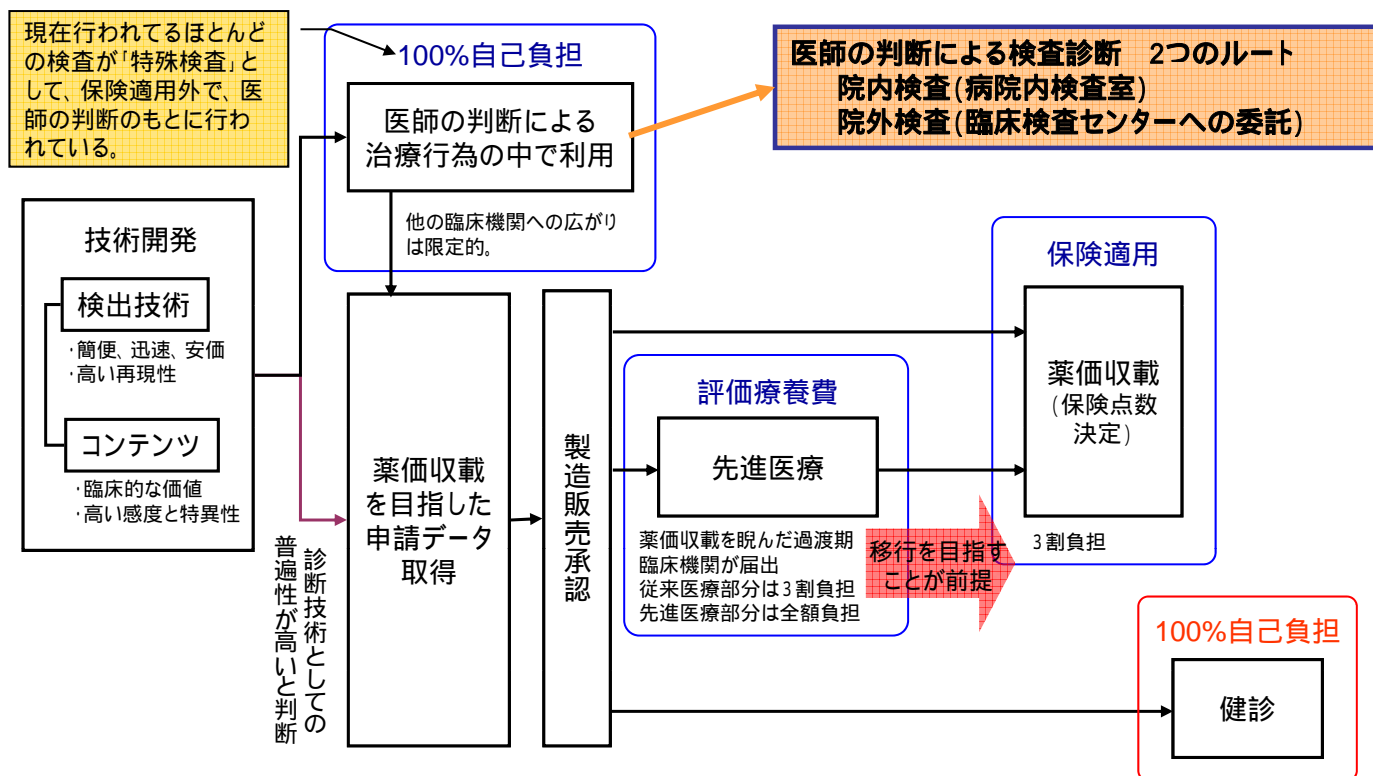


※平成21年度健康研究概算要求方針に基づく施策のうち、□:科学技術振興費 □:科学技術振興費以外。()内は、昨年度予算額。

検査診断技術のビジネスエリア

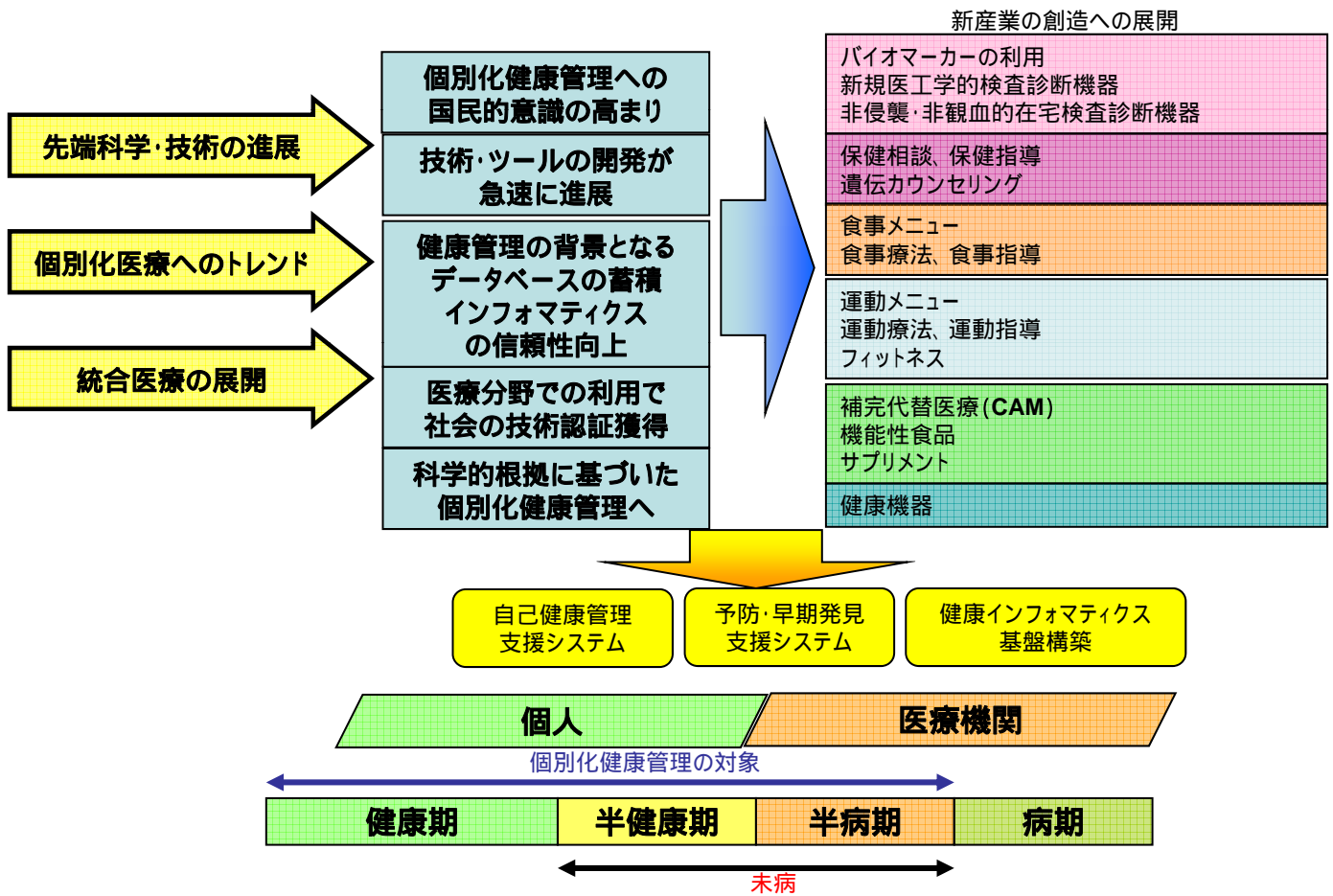


医師による臨床現場での利用



市場化までの時間

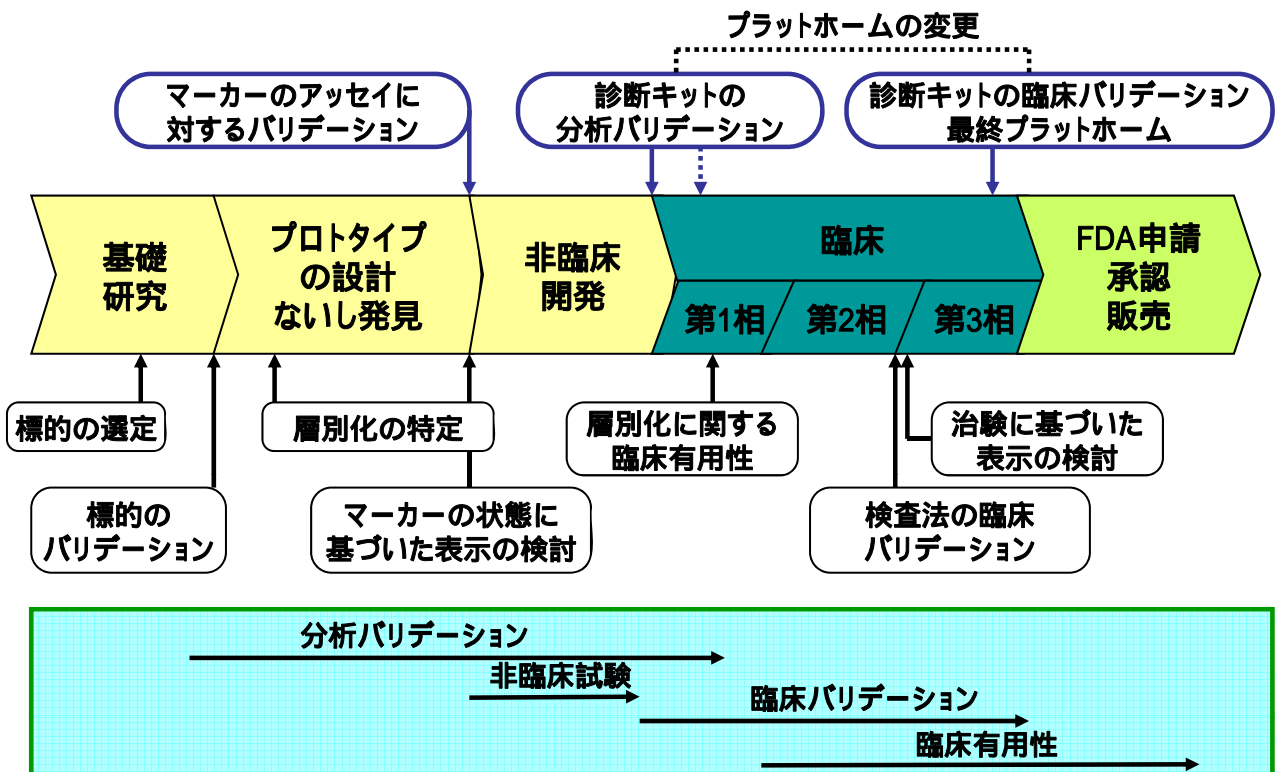
健康産業での利用



医薬品開発のサポート

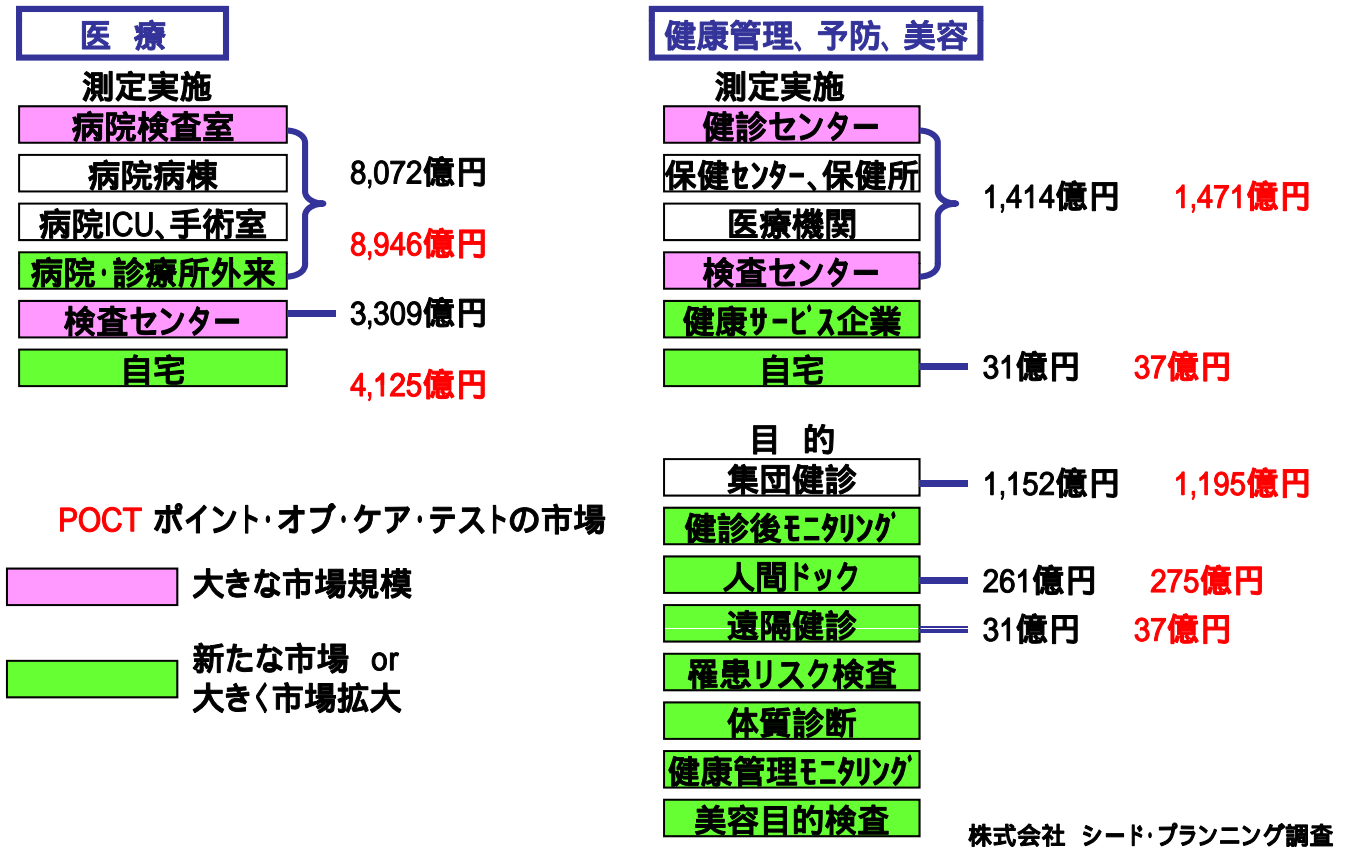
製薬企業との協業が基本

米国FDAが2005年4月のConcept Paperで提案している「医薬品と診断法の一体化開発」の考え方



検査診断市場の動向予測

(現在 10年後)



診断技術の利用場面

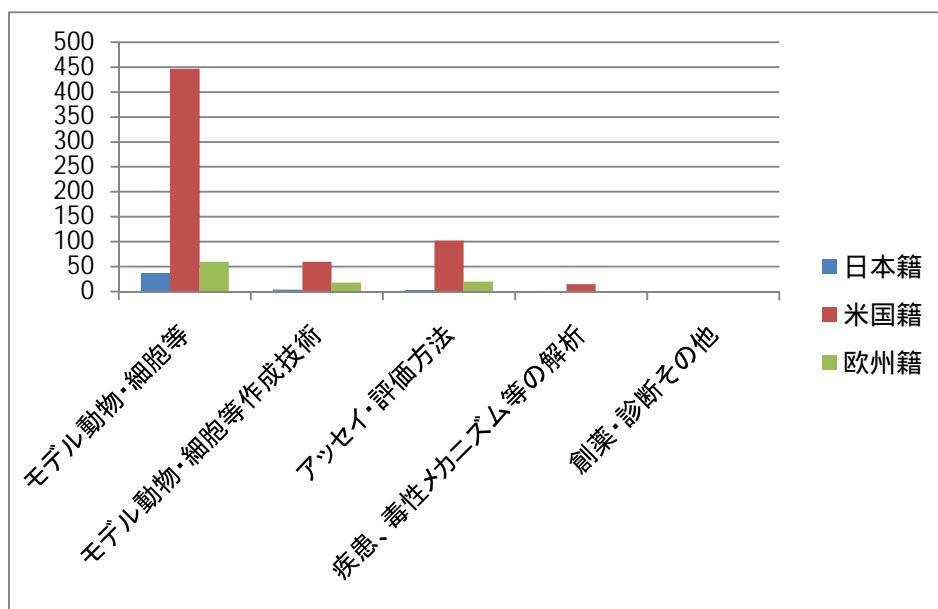
		診断の種類	試料及び測定対象	効果	診断技術	
家庭		罹患リスク診断	口内粘膜、血液など	多型	ゲノム塩基配列情報の多型による個人の体質を把握。ゲノムの多型情報及び疾患情報の相関を解明することが必要。	ゲノムシーケンス、インベーターアッセイ、DNAチップなど
		健康管理診断	汗、尿、唾液、呼吸、血液など	タンパク質、二次代謝産物など	罹患リスクに基づき個人毎のリスクに応じた健康管理をサポート。	イムノアッセイ、タンパク質チップなど
医療機関		健康診断 (早期発見)	血液、尿、呼吸など	mRNA タンパク質、糖鎖、プロファイリングデータ	日々の健康管理や、健康診断などの定期検診に、年齢に応じた診断項目が追加され、疾患の早期発見に向けたファーストスクリーニングをサポート。	DNAチップ、イムノアッセイ、RT-PCR、質量分析装置など
		確定診断 (治療方針決定のサポート)	血液、疾患組織	mRNA、タンパク質、糖鎖、ゲノム構造など	疾患関連遺伝子の発現プロファイル解析や、疾患特異的なタンパク質などの生体分子の検出、画像情報を用いて疾患の種別や性質を特定。臨床情報との連携で最適な治療方針の決定サポート。	PET、CT、MRIなどのモダリティ 組織染色、RT-PCR、質量分析技術、DNAチップ、タンパク質チップなど
医療機関での臨床用途	薬物投与前診断	投与量	口内粘膜、血液など	多型	肝臓の薬物代謝酵素の多型等に応じた用量決定による副作用回避。	ゲノムシーケンス、イムノアッセイ、DNAチップなど
		疾患組織	疾患組織	タンパク質など	薬剤の送達や取り込み能力などのトランスポーターの多型による用量決定で副作用回避。	
	奏功性	疾患組織	疾患組織	ターゲット分子、プロファイルデータ	薬が効くか効かないかを個人毎の病状や体質に応じて選択し、投与。	イムノアッセイ、組織染色、タンパク質チップなど
	予後診断	血液	タンパク質、二次代謝産物など	治療効果や快復状態を診断し、適切な予後管理をサポート。	DNAチップ、イムノアッセイ、RT-PCR、質量分析装置など	
<p>医薬品開発から得られた知見を活用し、診断目的にマッチしたバイオマーカーを選択</p>						
	医薬品の開発過程	血液、疾患組織	mRNA、タンパク質、プロファイリングデータ	開発中の新薬の薬理メカニズムに基づき、薬が効く患者を選択し、臨床試験を行う。	DNAチップ、質量分析装置、タンパク質チップなど	

創薬・診断分野の国際競争ポジション

～平成 19 年度特許出願動向調査報 幹細胞関連技術～

近年 iPS 細胞で話題になっている幹細胞関連技術について、米国への産業応用特許出願を国籍別にみると、創薬・診断分野では米国籍、欧州国籍の出願が圧倒的に多いことがわかる。我が国では今後、iPS 細胞を活用した創薬ビジネス・再生医療ビジネスの創出が期待されているが、産業化へのハードルは高く出遅れた形となっている。

図 幹細胞関連技術の創薬・診断分野における国籍別出願数（米国への出願）



1980 年～2005 年（優先権主張年）のデータをもとに作成

出典：平成 19 年度特許出願動向調査報告書 幹細胞関連技術

創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発

事前評価関連資料 (H20 年度)

- ・ プロジェクト (案) 概要
- ・ 事前評価書
- ・ **NEDO POST3** パブリックコメント結果

本プロジェクトは、経済産業省が平成 19 年度に一般競争入札（企画競争・公募）により採択・実施した事業です。平成 20 年度から NEDO が継続して実施することの妥当性について、パブリックコメント（NEDOPOST3）を募集するとともに、外部有識者にご意見を伺い所定の手続きおこないました。



研究テーマ名 創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発

研究目的・内容

背景、目的、必要性(政策的位置付け、市場ニーズ、技術ニーズ)

①背景：市販薬剤のほぼ50%がターゲットにしている膜タンパク質の立体構造及びその相互作用情報は創薬上重要である。その解析手法として、膜タンパク質の立体構造を高精度で解析できる極低温電子顕微鏡や、リガンドとタンパク質の相互作用解析を可能とするNMR解析技術、in silicoスクリーニング技術等が開発されており、高度な創薬プロセス等への応用が期待されている。

②市場ニーズ(目的)：創薬上重要な膜タンパク質は細胞膜上で複合体を形成し、その機能を発現しているが、適切な解析手法は開発されていない。そこで、膜タンパク質のよりリアルな状態における構造、機能解析を行うことにより、効率的な創薬支援技術を実現し、創薬を加速する。

③技術ニーズ：タンパク質のリアルな構造・機能情報を取得する新たな技術等を開発することにより、タンパク質の構造変化や膜タンパク質複合体の構造情報等の解析を可能とする基盤技術を構築することが、創薬研究加速など我が国のバイオ産業の競争力強化・新産業の創出において、国際的優位性を確保するために必要である。

○研究開発課題(目的達成のための技術課題)

- ①電子線等による膜タンパク質及びその複合体の構造解析技術
細胞膜上のリアルな膜タンパク質及びその複合体の立体構造を解析する解析ツール・解析手法の開発
- ②核磁気共鳴法(NMR)等による膜タンパク質及びその複合体とリガンド分子の相互作用解析技術
細胞膜上のリアルな膜タンパク質及びその複合体とリガンドとの相互作用部位の構造を解析する解析ツール・解析手法の開発
- ③高精度in silicoスクリーニング等のシミュレーション技術
①②の解析データを基にした高精度なin silicoスクリーニング及びモデリング技術の開発

○キーテクノロジー、ブレークスルーのポイント、オリジナリティ(課題を解決するためのポイントおよびその現状)

- ・細胞膜上のリアルな膜タンパク質やその複合体の高精度な構造と機能の情報解析技術を開発し、国際的にも高レベルな基盤技術の構築、維持を図る。
- ・構造、機能情報、高精度なモデリング、解析技術による情報を融合させた、総合的な評価技術を開発することで、効率的かつ効果的な創薬の実現など、大きな波及効果が期待される。

○目標値(技術水準)とその条件および設定理由(根拠)

- ①目標値：ヒト由来(発現系)の膜タンパク質の構造を2Åを超える分解能で、不均一超分子系の相互作用を従来法に比べ3倍の感度で解析できる技術を開発する。それらの情報と動的、結合特性を考慮し、従来法と比べ10倍の効率を持つin silicoスクリーニング技術を確認する。
ヒトや哺乳類由来の受容体やチャネルなど膜タンパク質の構造、機能解析とin silicoスクリーニングを用い、産業上有用な化合物を10個以上見いだす。
- ②設定根拠：技術面で国際的に非常に高いレベルであり、産業上の効果も期待できる。

技術戦略マップ上の位置付け

創薬・診断分野の技術マップにおいて、標的タンパク質探索効率化のうち「標的タンパク質構造解析技術」、標的タンパク質に最適な薬物設計のうち「ドッキングベースのin silicoスクリーニング」「低分子・タンパク質親和性解析技術」に位置付けられる。

プロジェクトの規模

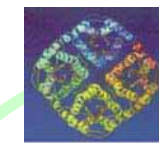
○事業費と研究開発期間

- ①事業費 平成20年度 8.8億円(NEDO交付金)
- ②研究期間 平成20~23年度(4年間)
※平成19年度は経済産業省事業として実施

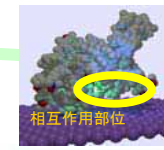
その他 関連図表

プロジェクトイメージ

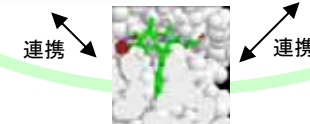
創薬加速に向けたタンパク質構造解析プロジェクト



細胞膜上のリアルな膜タンパク質及びその複合体の構造解析技術



細胞膜上のリアルな膜タンパク質及びその複合体とリガンドとの相互作用解析技術



高精度なin silicoスクリーニング技術及びモデリング技術

連携

連携

膜タンパク質及びその複合体のリアルな立体構造情報等を活用した、創薬研究の加速

事前評価書（案）

作成日 平成 20 年 2 月 4 日

<p>1. 事業名称 (コード番号)</p>	<p>健康安心プログラム ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発／創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発</p>
<p>2. 推進部署名</p>	<p>バイオテクノロジー・医療技術開発部</p>
<p>3. 事業概要</p>	<p>(1)概要：本プロジェクトでは、ポストゲノム研究の産業利用が期待される「ゲノム創薬」の加速を支援するため、我が国の強みとする世界最高レベルの膜タンパク質構造解析技術、タンパク質間相互作用解析技術、高度な計算科学技術等を最大限活用し、膜タンパク質およびその複合体の細胞表層上における立体構造解析、相互作用解析、計算科学を用いた創薬ヒット化合物の効率的な探索とリード化合物への展開などの創薬基盤技術を開発し、創薬等の研究開発を加速する。これによりバイオテクノロジーの産業化において有用な知見を蓄積し、バイオ産業の情報基盤を強化する。</p> <p>また、構造情報を基にした新しい観点からの画期的な新薬の創出や、それに基づく個別化医療への応用とともに、健康維持・増進などを含めた幅広い分野への展開も期待でき、我が国バイオ産業の競争力強化・新産業の創出を図り、国際的優位性を確保することを目的とする。</p> <p>(2)事業規模：20年度事業費 8.8億円</p> <p>(3)事業期間：平成20年度～23年度（4年間）</p> <p>本事業は平成19年度に経済産業省が実施した「創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発」事業を平成20年度よりNEDO技術開発機構で実施するものである。</p> <p>平成19年度の実施体制は別紙の通り。</p>
<p>4. 評価の検討状況</p>	
<p>(1)事業の位置付け・必要性</p> <p>①事業の位置付け</p> <p>本プロジェクトは、健康・安心プログラムの一環として実施される。我が国の遺伝子やタンパク質等の生体分子の機能・構造解析の分野において、それらの研究を強力に推進するためのバイオツールやバイオインフォマティックスの開発、成果を高度に利用するためのデータベース整備や先端技術を応用した高度医療機器開発等により、個別化医療・予防医療・再生医療の実現や、画期的な新薬の開発、医療機器、福祉機器等の開発・実用化を促進することによって健康寿命を延伸し、今後、世界に類を見ない少子高齢化社会を迎える我が国において、プログラムの目標である「国民が健康で安心して暮らせる社会の実現」に資するものである。</p> <p>なお、本プロジェクトは、技術戦略マップ（平成17年3月経済産業省策定）の創薬・診断分野の技術マップにおいて、標的タンパク質探索効率化のうち「標的タンパク質構造解析技術」、標的タンパク質に最適な薬物設計のうち「ドッキングベースの in silico スクリーニング」「低分子・タンパク質親和性解析技術」に位置付けられ、更なる強化を図るべき重要技術として位置付けられる。</p>	

②事業の必要性

市販薬剤のほぼ 50%がターゲットにしている膜タンパク質の立体構造及びその相互作用情報は創薬上重要である。その解析手法として、膜タンパク質の立体構造を高精度で解析できる極低温電子顕微鏡や、リガンドとタンパク質の相互作用解析を可能とする NMR 解析技術、in silico スクリーニング技術等が開発されており、高度な創薬プロセス等への応用が期待されている。

しかし、創薬上重要な膜タンパク質は細胞膜上で複合体を形成し、その機能を発現しているが、適切な解析手法は開発されていない。そこで、膜タンパク質のよりリアルな状態における構造・機能情報を取得する新たな技術等を開発し、タンパク質の構造変化や膜タンパク質複合体の構造情報等を創薬研究に応用可能とする創薬支援技術を実現することが極めて重要であり、産業界のニーズも高い。

これにより、創薬研究の加速など、我が国のバイオ産業の競争力強化・新産業の創出において、国際的優位性の確保に寄与することが期待される。

(2)研究開発目標の妥当性

<目標>

- ① 目標値:ヒト由来(発現系)の膜タンパク質の構造を、2 Åを超える分解能で、不均一超分子系の相互作用を従来の 3 倍の感度で解析する技術を開発する。それらの情報と動的、結合特性を考慮し、従来法と比べ 10 倍の効率を持つ in silico スクリーニング技術を確立する。
- ② ヒトや哺乳類由来の受容体やチャネルなど膜タンパク質の構造、機能解析と in silico スクリーニングを用い、産業上有用な化合物を 10 個以上見いだす。

<妥当性>

世界最高レベルの解析精度・感度・速度を設定するとともに、それぞれの技術要素を統合した創薬支援システムとして機能させる点に留意した目標であることから産業上の効果も期待でき、妥当な目標設定と判断される。

NEDO POST3 で意見を収集し、妥当性について更なる検討を行った上で決定する。

(3)研究開発マネジメント

平成 20 年度より、NEDO 技術開発機構が本プロジェクトを運営・管理するにあたり、技術評価委員会を設置し、本プロジェクトの進捗状況等を踏まえた事業内容・計画及び実施体制の妥当性を評価した上で、最適な研究開発体制を構築し、委託して実施する。また、プロジェクトリーダーを選定し、プロジェクトリーダーと協議して研究管理を行う。また、研究開発委員会を年 2～3 回開催し、研究テーマ間の連携強化、進捗状況を踏まえた予算配分・事業計画の策定を行う。平成 21 年度に中間評価を行い、その評価結果を踏まえ事業全体を見直す。

(4)研究開発成果

市販薬のほぼ 50%がターゲットとしている膜タンパク質に関わる新薬開発への貢献はもとより、開発した技術を用いて取得されるデータを用いた論理的な候補化合物の設計支援を通じ、より有効性が期待できる創薬候補物質の創出や、標的タンパク質情報の活用による治験の効率化等、創薬プロセスの様々なフェーズの効率化に極めて大きな効果を及ぼすことが期待される他、個別化医療の実現など健康安心プログラムに定められた政策目標の達成に大きな貢献が期待される。

なお、技術開発項目毎に期待される具体的な研究開発成果は次のとおり。

- ①電子線、X線による創薬加速技術の開発：高度な結晶化技術の開発、極低温電子顕微鏡による、単粒子解析技術、電子線トモグラフィ技術の開発等を通して、膜タンパク質のリアルな系での立体構造解析データを取得することができる。
- ②核磁気共鳴法（NMR）による創薬加速技術の開発：転位交差飽和法を基礎とした高度な核磁気共鳴測定法の開発、及び試料調整法開発により、不均一系、リアルな系での膜タンパク質、及びその複合体などにおける分子相互作用データを取得する技術が開発される。
- ③計算科学による創薬加速技術の開発：データベースに基づいた、現実的なタンパク質動的特性評価を活用した高精度 *insilico* スクリーニング技術の開発と、超分子複合体の構造情報に基づく構造生理学、構造薬理学アプローチへの展開が期待できる。

(5)実用化・事業化の見通し

各項目①構造解析、②相互作用解析、③計算科学は相互に連携し、GPCR など創薬ターゲットとして重要な膜タンパク質に対して、①で構造データを、②で相互作用・機能データを取得し、③の動的特性、ドッキング解析に反映させると共に、③で得られた結果を①、②にフィードバックしながら効率的な化合物スクリーニング手法に展開することで、具体的な創薬加速を支援するツールを提供し、産業上有用な化合物を効率よく見いだすノウハウを構築するなどの技術レベルの向上効果が期待できる。このような技術をプロジェクト内で、産業界に普及、展開することにより創薬の一層の加速が期待でき、経済的、社会的な波及効果ももたらされる。

さらに、各項目で取得したデータベース、計測技術、機器、及びそれを基にした解析ソフトは、創薬支援ツールとして機械、IT 関連分野にて実用化され、バイオ関連産業とその周辺産業の活性化も期待できる。

(6)その他特記事項

特になし。

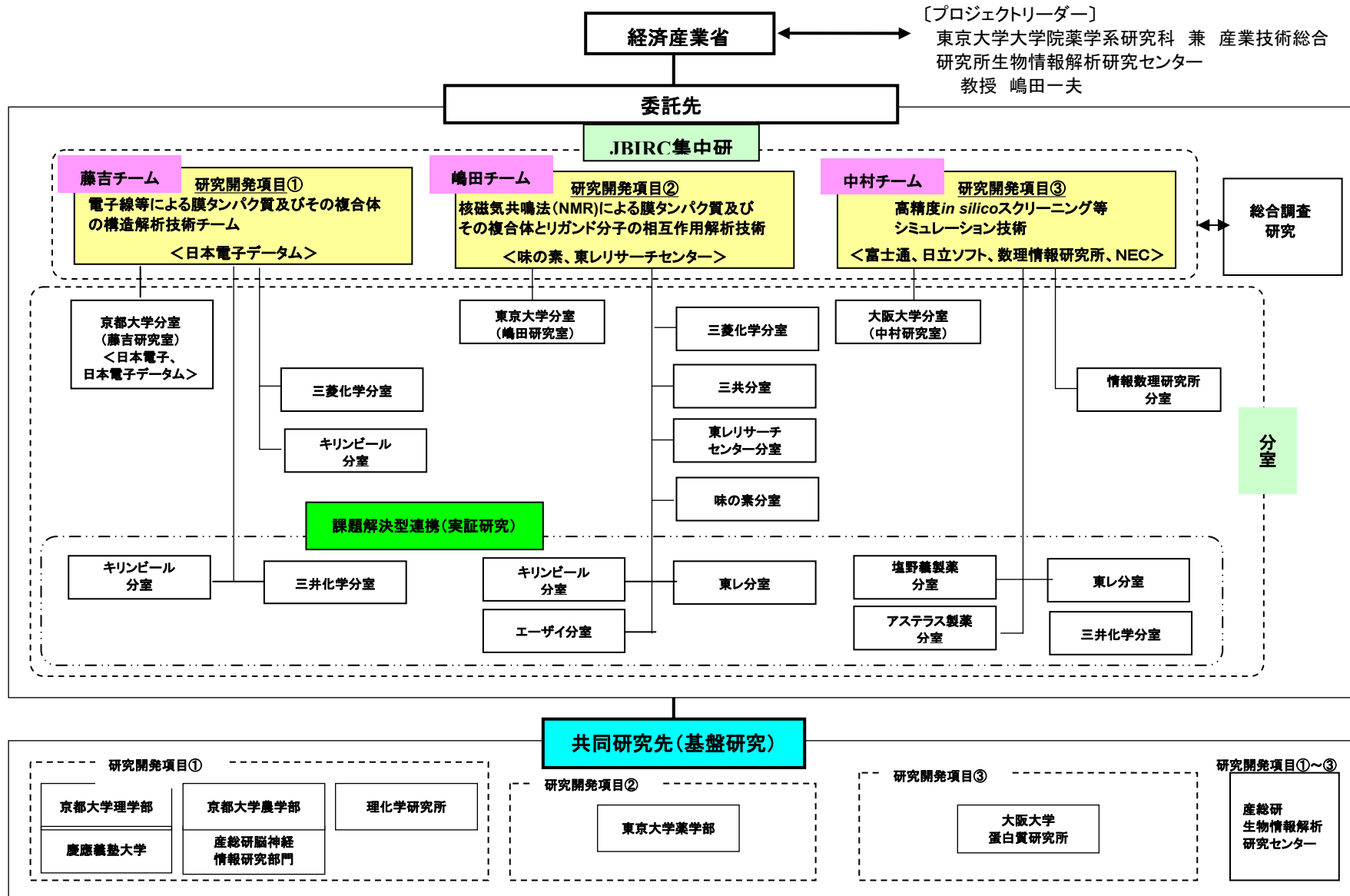
5. 総合評価

市販薬剤のほぼ50%が膜タンパク質を作用点としている事実からみて、膜タンパク質は、生命現象の解明においてのみならず、創薬開発の重要な標的タンパク質でもある。しかし、膜タンパク質の機能発現評価に重要な、構造情報を基にした適切な構造生物学的、計算科学的ツールは世界的に見ても、いまだ開発されていない状況にある。

世界最高レベルの膜タンパク質構造解析技術、タンパク質間相互作用解析技術、高度な計算科学技術等、これまでのプロジェクト成果を最大限活用し、膜タンパク質およびその複合体の細胞表層上における立体構造解析、相互作用解析、計算科学を用いた創薬上重要な化合物の効率的な探索技術の確立への展開を行う本プロジェクトの実施によって、ゲノム創薬の加速を支援する創薬基盤技術の開発が期待される。

これによりバイオテクノロジーの産業化において有用な知見が蓄積され、バイオ産業の情報基盤強化が期待される。また構造情報を基にした新しい観点からの画期的な新薬の創出が期待できるとともに、ターゲットタンパク質の立体構造情報をもとに論理的な候補化合物の設計支援を通じて、有効性が期待できる患者群を対象とした治験の実施等を通じた創薬プロセスの効率化や個別化医療の実現等により、健康維持・増進などを含めた幅広い分野への展開にもつながることから、我が国バイオ産業の競争力強化・新産業の創出を図り、もって国際的優位性の確保に寄与することが見込まれるため、NEDOが実施する事業として適切であると判断する。

平成19年度 創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発の体制案



「創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発基本計画(案)」に対するパブリックコメント募集の結果について

平成20年3月31日
NEDO技術開発機構
バイオテクノロジー・医療技術開発部

NEDO POST 3において標記基本計画(案)に対するパブリックコメントの募集を行いました結果をご報告いたします。
みなさまからのご協力を頂き、ありがとうございました。

1. パブリックコメント募集期間
平成20年2月4日～平成20年2月15日
2. パブリックコメント投稿数<有効のもの>
計0件

添付資料

成果発表・論文・特許出願リスト

成果発表・論文・特許出願リスト

1. 研究発表・講演

1.1 研究開発項目①「電子線等による膜タンパク質及びその複合体の構造解析技術」 (平成19年度)

1. 藤吉好則、“バイオ研究に生命を吹き込んだ低温観察技術”、シンポジウム「科学技術立国の礎」－日本の“見る技術”を再興する－、東京、2007年5月10日
2. 藤吉好則、“Structure and function of channels”、Albany 2007: The 15th Conversation・Albany, Albany・USA、2007年6月22日
3. 藤吉好則、“Structural physiology of multifunctional channels = Struggling to study brain functions=”、Max-Planck-Institut für Biochemie, Molekulare Strukturbiologie, Martinsried・Germany、2007年10月10日
4. 藤吉好則、“Structure and function of multifunctional channels”、Seminar at CMBN University of Oslo, Oslo・Norway、2007年10月29日
5. 藤吉好則、“創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発「電子線等による膜タンパク質及びその複合体の構造解析技術開発」”、JBIC2007プロジェクト研究成果報告会、東京、2007年11月1日
6. 藤吉好則、“Specimen preparation techniques for high resolution structural studies by cryo-EM.”、Workshop on advanced Topics in EM Structure Determination, La Jolla・USA、2007年11月11日
7. 藤吉好則、“Structural physiology of multifunctional channels”、蛋白質立体構造解析NEDO特別講座、東京、2008年1月28日
8. 藤吉好則、“構造生理学研究の1例”、第32回構造生物応用研究会、東京、2008年2月21日
9. 藤吉好則、“多機能性膜タンパク質の生理的意味”、千里ライフサイエンスセミナー<生命機能を支える生体超分子の高次構造と機能>、大阪、2008年2月28日
10. 堀越正美、栄徳勝光、佐野徳彦、夏目 亮、赤井 祐介、千田俊哉、“Watson-Crick による DNA の半保存的複製からヌクレオソームの半保存的複製モデルへ－ヌクレオソームからの遺伝子制御機構論の構築を目指して－”、日本分子生物学会第7回春季シンポジウム、淡路夢舞台国際会議場、2007/04/23
11. 堀越正美、栄徳勝光、佐野徳彦、千田 俊哉、夏目 亮、赤井 祐介、“Watson-Crick による DNA の半保存的複製からヌクレオソームの半保存的複製モデルへ－ヌクレオソームからの遺伝子制御機構論の構築を目指して－”、第7回日本蛋白質科学会年会、仙台国際センター、2007/05/25
12. 赤井 祐介、安達成彦、林陽平、佐野徳彦、栄徳勝光、工藤紀雄、田之倉優、堀越正美、千田 俊哉、“CIA-プロモドメイン複合体の結晶構造解析”、JBIC2007プロジェクト研究成果報告会、東京コンファレンスセンター品川、2007/11/01
13. 千田 美紀、武藤真祐、堀越正美、千田 俊哉、“Two-step mutation method による TAF-I β 結晶の改善”、日本結晶学会、東京工業大学、2007/12/02

14. 佐野徳彦、林陽平、小川祐司、千田 俊哉、堀越正美、“ヒストン化学修飾間の制御関係からなるネットワーク構造の構造解析”、BMB2007、横浜市、2007/12/12
15. 林陽平、佐野徳彦、栄徳勝光、赤井 祐介、安達 成彦、千田 俊哉、堀越正美、“CCG1 プロモドメイン-CIA 複合体の機能解析”、BMB2007、横浜市、2007/12/12
16. 夏目 亮、栄徳勝光、赤井 祐介、佐野徳彦、堀越正美、千田 俊哉、“ヒストンシャペロン CIA-ヒストン H3H4 複合体の構造と機能”、BMB2007、横浜市、2007/12/12
17. 赤井 祐介、安達成彦、林陽平、佐野徳彦、栄徳勝光、堀越正美、田之倉優、千田俊哉、“ヒト CCG1 プロモドメイン-CIA 複合体の X 線結晶構造解析”、BMB2007、横浜市、2007/12/12
18. 安達 成彦、夏目 亮、赤井祐介、栄徳勝光、林陽平、佐野徳彦、工藤紀雄、田之倉優、堀越正美、千田 俊哉、“クロマチン構造変換機構の解明」特定領域研究「生体高分子”、第4回公開シンポジウム、大阪千里ライフサイエンスセンター、2007/12/18
19. Masami Horikohi, Masamitsu Eitoku, Norihiko Sano, Ryo Natsume, Yusuke Akai, Toshiya Senda、“ Structure and functional basis of the histone chaperone CIA/ASF1- histone H3-H4 complex”、国際シンポジウム Functional Organization of the Nucleus、淡路夢舞台国際会議場、2007/12/09
20. 千田美紀、木村成伸、石田哲夫、福田雅夫、千田俊哉、“フェレドキシン還元酵素とフェレドキシンの複合体構造と酸化還元依存的親和性調節機構の解明”、JBIC2007 プロジェクト研究成果報告会、東京コンファレンスセンター・品川、2007/11/01
21. 千田美紀、岸上晋也、木村成伸、石田哲夫、福田雅夫、千田俊哉、“フェレドキシン還元酵素とフェレドキシンの複合体構造と酸化還元依存的親和性調節機構の解明”、特定領域研究「生体高分子」第4回公開シンポジウム、大阪千里ライフサイエンスセンター、2007/12/18
22. 三尾 和弘、小椋 俊彦、佐藤 主税、“Ion channel structure revealed by single particle analysis of EM image(招待講演)”、ISDSB2007、東京、2007/09/13
23. 平井照久、“Structure and transport mechanism of the bacterial oxalate transporter (招待講演)”、ISDSB2007、Tokyo、September 2007
24. K. Tatsumi, *et al.*、“Functional Analysis of an Aquaporin-4 Homolog, Big Brain, During Neuroblast, Segregation in Drosophila Embryos”、The 5th International Conference of Aquaporin、Nara、July 14, 2007
25. 廣瀬雅子、奥田明子、西川光郎、光岡薫、藤吉好則、前田宜丈、“リガンド結合能を保持したGPCR(CXCR4)の調製、及び人工脂質二重層上でのリガンド相互作用解析”、第7回日本蛋白質科学会年会、仙台国際センター、2007年5月24~26日

【新聞記事】

26. 日刊工業新聞 平成19年7月10日、独創研究集団、理研の最前線32、膜輸送のメカニズムを追及、放射光科学総合研究センター 構造生理学研究グループ 三次元顕微鏡法研究チームリーダー 平井照久

(平成20年度)

27. 藤吉好則、“Structure and function of channels”、Symposium ‘Frontiers in Microscopy’ on the occasion of the Titan Krios Inauguration、Munich・Germany、2008年4月15日
28. 藤吉好則、“電子顕微鏡法の現状と展望”、Biological Seminar、三島、2008年5月2日
29. 谷一寿、廣明洋子、藤吉好則、“アクアポリン-4”、第49回日本神経学会総会、横浜、2008年5月16日
30. 藤吉好則、“電子顕微鏡を機軸とした構造生理学(特別講演)”、日本顕微鏡学会第64回学術講演会、京都、2008年5月22日
31. 藤吉好則、“Structural Physiology of Multifunctional Channels”、The 1st International Conference of the Grand Challenge to Next-Generation Integrated Nanoscience、東京、2008年6月4日
32. 藤吉好則、“多機能性チャネルの構造生理学”、特別講演会「今をときめく生命科学：如何にして新しい概念を提唱するか」、宮城、2008年6月20日
33. 藤吉好則、“多機能性チャネルを中心とした構造生理学研究(特別講演)”、第5回KMU研究推進セミナー、金沢、2008年6月23日
34. 藤吉好則、“Structure and Function of Multifunctional Channels(Special Lecture)”、Neuroscience2008、東京、2008年7月10日
35. 藤吉好則、“Membrane protein structure”、Beijing Workshop of Cryo-Electron Microscopy in Structural Biology、Beijing・China、2008年7月16日
36. 入江克雅、名倉仁、下村拓史、今井友也、藤吉好則、“Stability improvement of prokaryotic voltage-gated sodium channel by cysteine mutations.”、Beijing Workshop of Cryo-Electron Microscopy in Structural Biology、Beijing・China、2008年7月16日
37. 藤吉好則、“電子顕微鏡を機軸とした構造生理学”、松下電器産業株式会社講演会、京都、2008年7月28日
38. 谷一寿、“アクアポリン4の構造と機能”、第7回MSワークショップ、大阪、2008年8月2日
39. 阿部一啓、“Structure of gastric H⁺,K⁺-ATPase at 8-Å resolution”、P-ATPase 2008, Structures, Mechanisms, and Roles in Health and Disease、Denmark・Aarhus、2008年8月5日
40. 藤吉好則、“Structure and function of Multifunctional channels (Keynote lecture)”、IUCr2008、大阪、2008年8月26日
41. 藤吉好則、“Structure and function of channels”、Innovation in Diffraction Structural Biology: Neuroscience and electron microscopy、京都2008年10月27日
42. 藤吉好則、“Structure and function of water and ion channels”、150th anniversary of Japan-France relationship Workshop on WATER & CELL PHYSIOLOGY、京都、2008年11月27日

43. 藤吉好則、“多機能性チャネルの構造生理学”、第 38 回日本免疫学会総会・学術集会、京都、2008 年 12 月 1 日
44. 藤吉好則、“Structure and function of Multifunctional Channels”、BMB2008、神戸、2008 年 12 月 12 日
45. 藤吉好則、“Structure and function of Multifunctional Channels (招待講演)”、神戸大学グローバル COE プログラム「統合的膜生物学の国際教育研究拠点」シンポジウム International Symposium on Integrative Membrane Biology、兵庫、2008 年 12 月 18 日
46. 藤吉好則、“これからの生命科学、数学に求めること(基調講演)”、RIMS共同研究「離散力学系の分子細胞生物学への応用数理」、京都、2009 年 1 月 5 日
47. 藤吉好則、“多機能性チャネルを中心とした構造生理学(特別講演)”、生命機能研究科第46回研究交流会フロンティアバイオサイエンスコロキウム、大阪、2009 年 1 月 14 日
48. 藤吉好則、“膜タンパク質の構造を機能研究の現状”、三井化学株式会社講演会、茂原、2009 年 1 月 19 日
49. 藤吉好則、“Structure and function of adhenhennels: adhesive channels (Invited lecture)”、Network of Excellence-3D-EM Final Meeting、Brdo・Slovenia、2009 年 2 月 11 日
50. 藤吉好則、“構造生理学研究のための見る技術(特別講演)”、マイクロビームアナリシス第 141 委員会 第 135 回研究会、東京、2009 年 3 月 3 日
51. 藤吉好則、“多機能性チャネルの構造と機能 Structure and Function of Multifunctional Channels(特別講演)”、日本薬学会第129年会・京都、2009 年 3 月 26 日
52. 安達 成彦、赤井祐介、夏目亮、栄徳勝光、林洋平、佐野徳彦、工藤紀雄、田之倉優、堀越正美、千田 俊哉「ヒストンシャペロン CIA-転写基本因子 TFIID 由来プロモドメイン複合体の立体構造解析」「生体超分子の構造形成と機能制御の分子機構」第 4 回ワークショップ、淡路島夢舞台国際会議場、2008/06/17
53. 赤井 祐介、安達 成彦、林陽平、栄徳勝光、佐野徳彦、夏目亮、田之倉優、堀越正美、千田 俊哉「ヒト CIA/ASF1- DBD(CCG1)複合体の X 線結晶構造解析」BMB2008、神戸、2008/12/10
54. 佐藤 優花里、夏目 亮、安達 成彦、赤井祐介、堀越正美、千田 俊哉「ヒストンシャペロン CAF-1 と HIRA の大量発現系の構築」「生体超分子の構造形成と機能制御の分子機構」第 5 回シンポジウム、つくば国際会議場、2008/12/19
55. 安達 成彦、赤井祐介、夏目 亮、千田 俊哉「ヒストンシャペロン CIA-転写基本因子 TFIID 由来プロモドメイン複合体の立体構造解析」「生体超分子の構造形成と機能制御の分子機構」第 5 回シンポジウム、つくば国際会議場、2008/12/19
56. 赤井 祐介、安達成彦、林陽平、栄徳勝光、佐野徳彦、夏目亮、工藤紀雄、田之倉優、堀越正美、千田 俊哉「ヒストンシャペロン CIA/ASF1-CCG1 プロモドメイン複合体の構造と機能」、PF シンポジウム、つくば市、2009/03/24

57. 千田 俊哉「ヌクレオソーム構造変換機構の解析」「生体超分子の構造形成と機能制御の分子機構」第4回ワークショップ, 淡路島夢舞台国際会議場、2008/06/17
58. Ryo Natsume, Masamitsu Eitoku, Yusuke Akai, Norihiko Sano, Masami Horikoshi, Toshiya Senda “Structure and function of the histone chaperone CIA/ASF1 complexed with histone H3 and H4”, XXI congress and general assembly of the international union of crystallography, 大阪、2008/08/26
59. Yusuke Akai, Naruhiko Adachi, Yohei Hayashi, Masamitsu Eitoku, Norihiko Sano, Norio Kudo, Masaru Tanokura, Masami Horikoshi, Toshiya Senda “Structure and function of the human histone chaperone CIA complexed with the bromodomain from TFIID”, XXI congress and general assembly of the international union of crystallography, 大阪、2008/08/27
60. 千田 俊哉「ヌクレオソーム構造変換機構」 蛋白研セミナー, 大阪、2008/10/30
61. 森重政、松村大輔、西沢明人、千田 俊哉、千田美紀、福田雅夫、木村成伸「部位特異的ランダム変異導入による NADPH 依存的 BphA4 の選抜」第8回日本蛋白質科学会年会, タワーホール船堀(東京都江戸川区船堀)、2008/06/10
62. Miki Senda, Shigenobu Kimura, Masao Fukuda, Tetsuo Ishida, Toshiya Senda “Molecular Mechanism of the Redox-dependent interaction between NADH-dependent Ferredoxin Reductase and NADH/NAD⁺” 16th International Symposium on Flavins and Flavoproteins, Jaca, Spain、2008/06/08
63. Akito Nishizawa, Daisuke Matsumura, Sigenobu Kimura, Shinya Kishigami, Toshiya Senda, Miki Senda, Masao Fukuda “Inversion of NADH/NADPH-specificity of BphA4 from *Pseudomonas* sp. strain KKS102 by substitutions of Glu175 and Gln177.” 16th International Symposium on Flavins and Flavoproteins, Jaca, Spain、2008/06/08
64. Miki Senda, Shigenobu Kimura, Masao Fukuda, Tetsuo Ishida, Toshiya Senda “Molecular Mechanism of the Redox-dependent interaction between NADH dependent Ferredoxin Reductase and Rieske-type [2Fe-2S] Ferredoxin.” 16th International Symposium on Flavins and Flavoproteins, Jaca, Spain、2008/06/08
65. 千田 美紀、木村成伸、福田雅夫、石田哲夫、千田 俊哉「電子伝達反応によって生じる FAD の構造変化が電子伝達タンパク質間の親和性を調節する」BMB2008, 神戸、2008/12/11
66. 千田 俊哉、千田 美紀、木村成伸、石田哲夫「電子伝達タンパク質間の親和性調節機構の解明」「生体超分子の構造形成と機能制御の分子機構」第5回シンポジウム, つくば国際会議場、2008/12/19
67. Kazuhiro Mio, Toshihiko Ogura, Yuusuke Maruyama, Chikara Sato、 “ Three dimensional structures of ion channels revealed by electronmicroscopy: Na channel, IP₃ receptor, TRP channels and gamma-secretase (招待講演)”、2009 IUPS International Conference of Physiological Sciences meeting、Busan、2009/01/16
68. 三尾和弘、小椋俊彦、丸山雄介、佐藤主税、 “センサー膜タンパク質の構造解明(招

- 待講演)」、2008 年度 日本顕微鏡学会 生体構造解析分科会 研究討論会Ⅷ、別府、2009/01/09
69. 小椋俊彦、三尾和弘、丸山雄介、佐藤主税、“結晶を用いない単粒子電顕解析法によるイオンチャネルの構造解析:Na・TRP・IP3R チャネルの構造比較”、BMB2008、神戸 2008/12/12
 70. Masaaki Kawata, Yuusuke Maruyama and Chikara Sato、“Maximum likelihood approach for picking-up process in single particle analysis”、第 46 回日本生物物理学会年会、福岡市、2008/12/05
 71. Kazuhiro Mio, Toshihiko Ogura, Yuusuke Maruyama, Shigeki Kiyonaka, Kenta Kato, Yasuo Mori and Chikara Sato、“単粒子解析による TRP channel family 間での構造比較. Structure of TRP channels revealed by single particle analysis using EM images”、第 46 回日本生物物理学会年会、福岡市、2008/12/03
 72. Toshihiko Ogura, Kazuhiro Mio, Yuusuke Maruyama and Chikara Sato、“The 3D structure of ion channels, sensors and receptors revealed by electron microscopy (招待講演)”、. International Conference of Physiological Sciences and 11th International Symposium on Molecular Medicine、Crete, Greece、2008/10/09
 73. Chikara Sato, Kazuhiro Mio, Yuusuke Maruyama, Toshihiko Ogura、“Ion channel structures by single particle analysis using EM: Sodium and TRP channels, IP3 receptor(招待講演)”、IUCr2008、大阪、2008/08/26
 74. 丸山雄介、小椋俊彦、三尾和弘、清中茂樹、加藤賢太、森泰生、佐藤主税、“TRPM2 channel の単粒子解析による構造解明(招待講演)”、第 4 回 TRP チャネル研究会、岡崎、2008/06/05
 75. 前田 宜丈、“構造解析を目指した GPCR の発現と精製 ----Biacore で見えてきたもの-----”、Biacore symposium 2008、品川プリンスホテル、2008 年 7 月 18 日

1. 2 研究開発項目②「核磁気共鳴法等による膜タンパク質及びその複合体とリガンド分子の相互作用解析技術」

【招待公演のみ】

(平成 19 年度)

1. 嶋田一夫、“NMRで見る膜タンパク質・リガンド相互作用”、日本免疫学会総会・学術集会、品川、2007 年 11 月 21 日
2. 嶋田一夫、“NMR study on the interaction between ECM and ECM binding proteins” Biochemistry and Molecular Biology (BMB) 2007, Yokohama, Japan, 2007 年 12 月 12 日
3. 嶋田一夫、“Theoretical analysis and application of transferred cross-saturation methods”、International Society of Magnetic Resonance (ISMAR), Kenting, Taiwan, 2007 年 10 月 18 日

4. 嶋田一夫, “NMR approach for interaction analysis of larger proteins”, the 2nd Asia-Pacific NMR Symposium, Hsinchu, Taiwan, 2007 年 10 月 13 日
5. 嶋田一夫, “NMR approach for interaction analysis of larger proteins –Structural basis of the collagen-binding mode of discoidin domain receptor 2–”, International Symposium on Structural Biology, Konkuk University, Seoul, Korea, 2007 年 9 月 14 日
6. 嶋田一夫, “NMR Study on Membrane proteins–ligands Interactions –Application of Transferred Cross Saturation–”, AIMECS 07, the 6th International Medicinal Chemistry Symposium, Istanbul, Turkey, 2007 年 7 月 8–11 日
7. 嶋田一夫, “NMRによる膜タンパク質・リガンド相互作用解析”, 第五回日本ヒトプロテオーム機構大会, お台場, 2007 年 7 月 31 日
8. 嶋田一夫, “NMRを用いた膜蛋白質・リガンド相互作用解析”, 塩野義製薬 創薬研究所セミナー, 大阪, 2007 年 5 月 22 日
9. 嶋田一夫, “NMR Study for Larger Protein Complex”, 蛋白質立体構造解析 NEDO 特別講座国際シンポジウム, 東京大学, 2008 年 1 月 28 日
10. 嶋田一夫, “NMR と創薬研究”, Frontier of Drug Discovery Seminar 2008, 東京, 2008 年 2 月 1 日
11. 嶋田一夫, “Theoretical Analysis and Application of Transferred Cross-saturation Methods”, the 49th ENC, Asilomar, California, USA, 2008 年 3 月 14 日
12. 嶋田一夫, “NMRによる生体超分子系とリガンドの相互作用解析”, よこはま NMR 構造生物研究会, 第 34 回ワークショップ, 横浜市立大学, 2008 年 3 月 17 日
13. 嶋田一夫, “核磁気共鳴法を用いた高分子量タンパク質複合体の相互作用解析法の開発と応用”, 日本薬学会第 128 年会, 横浜, 2008 年 3 月 27 日
14. 高橋栄夫, 「NMR の基礎② 緩和」, 第 8 回若手 NMR 研究会, 岡崎, 2007 年 7 月 20 日
15. 高橋栄夫, 「Identification of protein–ligand interface by NMR」, JST – BIRD International Workshop, 大阪, 2008 年 2 月 29 日

(平成 20 年度)

16. 嶋田一夫, “核磁気共鳴法を用いた高分子量タンパク質複合体の相互作用解析法”, 日本薬学会薬学研究ビジョン部会、第 10 回創薬ビジョンシンポジウム、北里大学, 2008 年 12 月 18 日
17. 嶋田一夫, “交差飽和法を用いたタンパク質・リガンド相互作用解析”, BMB2008, 神戸, 2008 年 12 月 11 日
18. 嶋田一夫, “Protein recognition by NMR –ligand recognition mechanism and cell rolling of CD44”, International Symposium in NEDO special course, Tokyo, 2008 年 12 月 6 日

19. 嶋田一夫, “NMRによるタンパク質複合体の相互作用解析”, 立命館大学理工学研究
所シンポジウム, 立命館大学, 2008年11月29日
20. 嶋田一夫, “NMR approach for interaction analysis of larger proteins”, The 2nd
Taiwan-Japan Young Science Researchers Conference on Computation and
Systembiology, Odaiba, Japan, 2008年11月4日
21. 嶋田一夫, “Theoretical Analysis of Transferred Cross-saturation Methods and
Model Building of Protein Complexes by using NMR”, The 8th KIAS - Yonsei
Conference on Protein Structure and Function, Yonsei University, Seoul, Korea,
2008年10月9日
22. 嶋田一夫, “NMR Study on Protein Ligand Interaction”, The 22nd Naito Conference
on“Chemical Biology”, Sapporo, Japan, 2008年9月11日

23. 嶋田一夫, “Protein-protein interaction by NMR”, EMBO WS, Beijing, China, 2008年
9月8日
24. 嶋田一夫, “NMR approach for interaction analysis of larger proteins”, ICMRBS, San
Diego, California, USA, 2008年8月26日
25. 嶋田一夫, “NMRによる細胞膜表層系構造生物学”, 蛋白研セミナー「先端磁気共鳴
がもたらす生体系研究の新展開」, 大阪大学, 2008年7月24日
26. 嶋田一夫, “NMR approach for interaction analysis of larger proteins”, IARU-Global
Summer Program, Tokyo, Japan, 2008年7月10日
27. 嶋田一夫, “核磁気共鳴法を用いた高分子量タンパク質複合体の相互作用解析”, 日
本生化学会関東支部例会, 群馬大学, 2008年6月21日
28. 嶋田一夫, “NMR approach for interaction analysis of larger proteins”, Structural
Biology Seminar in Helsinki Univ., Helsinki, Finland, 2008年6月16日
29. 嶋田一夫, “NMR approach for interaction analysis of larger proteins”, XXII Paulo
foundation symposium: INPEC 2008, Naantali Spa, Naantali, Finland, 2008年6月14
日
30. 嶋田一夫, “核磁気共鳴法を用いた相互作用解析法”, 生体有機セミナー, 東京,
2008年4月9日
31. 嶋田一夫, “Interaction Analyses between Membrane Proteins and Ligands”Keystone
Symposium, Santa Fe, US, 2009年2月26日
32. 嶋田一夫, “Protein recognition by NMR -ligand recognition mechanism and cell
rolling of CD44”, Molecular Soft Interaction International Symposium, Osaka, 2009
年1月23日
33. 嶋田一夫, Frontier in Structural Biology and Drug Discovery
Nanyang Technological University, Singapore, 2009年2月27日
34. 嶋田一夫, “NMRによるリガンド・受容体相互作用解析”, 第一回シグナルネットワー
ク研究会, 東京, 2009年5月29日

35. 高橋栄夫, 「A comprehensive analysis of interactions between thrombosis-related protein and its ligands by NMR」, H. Takahashi, Yokohama NMR International Symposium, 横浜, 2008年10月21日
36. 高橋栄夫, 「NMRによる蛋白質-リガンド相互作用解析と創薬への応用」, ゲノム創薬フォーラム第19回談話会, 東京, 2008年6月9日
37. 高橋栄夫, 「巨大分子と相互作用するペプチドリガンドの構造解析」, 大阪大学蛋白質研究所セミナー, 大阪, 2009年3月5日

1.3 研究開発項目③「高精度in silicoスクリーニング等のシミュレーション技術

(平成19年度)

1. 福西 快文, “計算によって医薬品の出発物質を発見する”, グリーンセミナー、京都府立大学、2007年07月02日
2. 福西 快文, “多標的インシリコスクリーニングと化合物記述子としてのドッキングスコア”, 第35回構造活性相関シンポジウム、構造活性相関学会、京都、2007年11月16日
3. 福西 快文, “Structure-based drug screening and ligand-based drug screening toward protein-compound network”, ICCMSE2007、Greek Ministry of National Education、ギリシャ・コロフ、2007年09月26日
4. 福西 快文, “インシリコスクリーニングの動向”, よこはまNMR構造生物学研究会第33回ワークショップ、よこはまNMR構造生物学研究会、理研横浜研究所交流棟、2008年1月22日
5. 金森 英司, “Prediction of protein-protein interaction using Evolutionary Trace method and molecular surface shape complementarities”, 3rd CAPRI Evaluation Meeting、カナダ・トロント、2007年4月21日

(平成20年度)

6. 福西 快文, “Fragment Screening by Replica Generation (FSRG) method: In Silico Fragment Screening”, 蛋白質立体構造解析 NEDO 特別講座国際シンポジウム, 東京大学, 2009年1月26日
7. 中村 春木, “Protein Functional Annotation from Structures”, 蛋白質立体構造解析 NEDO 特別講座国際シンポジウム, 東京大学, 2009年1月26日
8. 福西 快文, “Fundamental technology for in-silico drug screening and its applications”, Drug discovery and design by NMR、横浜市立大学、2008年10月21日
9. 中村春木, “Protein functional annotation from pattern recognition for 3D structures”, pattern recognition, Monash University,メルボルン, オーストラリア, 2008年10月15日
10. 福西 快文, “SBDD oriented software “myPresto” ver.4 -application to FBDD-”, 創

薬情報研究会特別セミナー、創薬情報研究会、大阪、2008年08月26日

11. 福西 快文, “In Silico Drug Screening Based on a Protein-Compound Affinity Matrix”, BIOTECHNO 2008、IARIA、ルーマニア・ブカレスト、2008年07月01日
12. 中村春木, “Development of protein structure databases and their applications to functional annotation”, PRICPS2008, ケアンズ, オーストラリア, 2008年6月23日
13. 中村春木, “ホモロジー概念の拡張: 配列→構造→電子状態→機能→相互作用”, 進化リアクターセルスタット 30年と進化タンパク質工学の進展, ブリランテ武蔵野、さいたま市, 2008年5月17日

2. 論文、総説等

2. 1 研究開発項目①「電子線等による膜タンパク質及びその複合体の構造解析技術」 (平成19年度)

論文

1. A. Oshima, K. Tani, Y. Hiroaki, Y. Fujiyoshi and G. E. Sosinsky “Three-dimensional structure of a human connexin26 gap junction channel reveals a plug in the vestibule.” *PNAS* 104, 10034–10039 (2007)
2. T. Hirai, K. Mitsuoka, A. Kidera and Y. Fujiyoshi “Simulation of charge effects on density maps obtained by high-resolution electron crystallography.” *J. Electron Microsc.*, 56, 131–140 (2007).
3. M. Toei, C. Gerle, M. Nakano, K. Tani, N. Gyobu, M. Tamakoshi, N. Sone, M. Yoshida, Y. Fujiyoshi, K. Mitsuoka and K. Yokoyama “Dodecamer rotor ring defines H⁺/ATP ratio for ATP synthesis of prokaryotic V-ATPase from *Thermus thermophilus*.” *PNAS* 104, 20256–20261 (2007)
4. H. Suzuki, K. Nishikawa, Y. Hiroaki and Y. Fujiyoshi “Formation of aquaporin-4 arrays is inhibited by palmitoylation of N-terminal cysteine residues.” *Biochem. Biophys. Acta.*, 1778, 1181–1189 (2008).
5. T. Nishizawa, K. Abe, K. Tani and Y. Fujiyoshi “Structural analysis of 2D crystals of gastric H⁺,K⁺-ATPase in different states of the transport cycle.” *J. Structural Biol.*, 162, 219–228 (2008).
6. A. Engel, Y. Fujiyoshi, T. Gonen and T. Walz “Junction-forming aquaporins.” *Current Opinion in Structural Biology*, 18, 229–235 (2008).
7. M. Toei, C. Gerle, M. Nakano, K. Tani, N. Gyobu, M. Tamakoshi, N. Sone, M. Yoshida, Y. Fujiyoshi, K. Mitsuoka and K. Yokoyama “Dodecamer rotor ring defines H⁺/ATP ratio for ATP synthesis of prokaryotic V-ATPase from *Thermus thermophilus*.” *PNAS* 104, 20256–20261 (2007)
8. Senda M., Kishigami S., Kimura S. and Senda T. “Crystallization and preliminary X-ray analysis of the reduced Rieske-type [2Fe-2S] ferredoxin derived from *Pseudomonas* sp. strain KKS102.” *Acta Crystallogr.* F63, 311–314 (2007)
9. Senda M., Kishigami S., Kimura S. and Senda T. “Crystallization and preliminary X-ray analysis of the electron-transfer complex of Rieske-type [2Fe-2S] ferredoxin and NADH-dependent ferredoxin reductase derived from *Acidovorax* sp. strain KKS102.” *Acta Crystallogr.* F63, 520–523. (2007)
10. Senda M., Kishigami S., Kimura S., Fukuda M., Ishida T. and Senda T. “Molecular mechanism of the redox-dependent interaction between NADH-dependent ferredoxin reductase and Rieske-type [2Fe-2S] ferredoxin.” *J. Mol. Biol.* 373, 382–400 (2007)
11. Sato Y., Natsume R., Tsuda M., Damborsky J., Nagata Y. and Senda T. “Crystallization and preliminary crystallographic analysis of a haloalkane

- dehalogenase, DbjA, from *Bradyrhizobium japonicum* USDA110.” *Acta Crystallogr.* F63, 294–296(2007)
12. Tsunoda M., Kusakabe Y., Tanaka N., Ohno S., Nakamura M., Senda T., Moriguchi T., Asai N., Sekine M., Yokogawa T., Nishikawa K. and Nakamura KT. “Structural basis for recognition of cognate tRNA by tyrosyl-tRNA synthetase from these kingdoms.” *Nucleic Acid Res.* 35, 4289–4300 (2007)
13. Mio K., Kubo Y., Ogura T., Yamamoto T., Arisaka F., Sato C. “The motor protein prestin is a bullet-shaped molecule with inner cavities.” *J. Biol. Chem.* 283(2), 1137–1145(2008)
14. Mio K., Ogura T., Sato C. “Structure of six-transmembrane cation channels revealed by single-particle analysis from EM images.” *J. Synchrotron Radiation.* 15(3),211–214(2008)
15. Maruyama Y., Ogura T., Mio K., Kiyonaka S., Kato K., Mori Y., Sato C. “Three-dimensional reconstruction using transmission EM reveals a swollen, bell-shaped structure of TRPM2 cation channel.” *J. Biol. Chem.* 282(51), 36961–36970(2007)
16. Kawata M., Sato C. “A statistically harmonized alignment-classification in image space enables accurate and robust alignment of noisy images in single particle analysis.” *J. Electron Microscopy.* 56, 83–92(2007)
17. Mio K., Ogura T., Kiyonaka S., Y, Mori., Sato C. “Subunit dissociation of TRPC3 ion channel under high-salt condition.” *J. Electron Microscopy.* 56, 111–117(2007)
18. Yazawa M., Ferrante C., Feng J., Mio K., Ogura T., Zhang M., Lin P-H., Pan Z., Komazaki S., Kato K., Nishi M., Zhao X., Weisleder N., Sato C., Ma J., & Takeshima H. “TRIC channels are essential for Ca²⁺ handling in intracellular stores.” *Nature* 448, 78–82(2007)
19. 富田泰輔, 佐藤主税, 岩坪 威, “γセクレターゼの活性制御によるアルツハイマー病治療戦略”*実験医学* 26, 208–213(2008)
20. 小椋俊彦, 三尾和弘, 佐藤主税, “電顕画像からの自動3次元再構成法の開発とTRP チャネルの構造”、*顕微鏡* 43巻 1号、40–45(2008)
21. Yasuhisa Kimura., Shin-ya Morita, Michinori Matsuo, Kazumitsu Ueda “Mechanism of multi-drug recognition by MDR1/ABCB1.” *Cancer Sci.* 1303–1310 (2007)
22. Hirai T., Mitsuoka K., Kidera A. & Fujiyoshi Y. “Simulation of charge effects on density maps obtained by high-resolution electron crystallography.” *J. Electron Microsc.* 56(4) 131–40 (2007)

総説等

23. 千田 俊哉、夏目 亮、武藤真祐、栄徳勝光、赤井 祐介、千田美紀、佐野徳彦、佐藤壘、堀越正美, “ヒストンシャペロンによるヌクレオソーム構造変換とエピジェネティクス” *放射光*, 20, 306–313 (2007)

24. 夏目 亮、栄徳勝光、堀越正美、千田 俊哉 “ヒストンシャペロンCIAによるヌクレオソームの構造変換とヌクレオソームの半保存的複製モデル” 生化学, **79**, 1068-1072 (2007)
25. 平井照久 “MFS輸送体の構造とその輸送機構” *生物物理* 47(5) 317-322 (2007)

(平成20年度)

論文

26. S. Hayakawa, M. Mori, A. Okuta, A. Kamegawa, Y. Fujiyoshi, Y. Yoshiyama, K. Mitsuoka, K. Ishibashi, S. Sasaki, T. Hattori and S. Kuwabara “Neuromyelitis optica and anti-aquaporin-4 antibodies measured by an enzyme-linked immunosorbent assay.” *J. Neuroimmun.*, 196, 181-187 (2008).
27. H. Suzuki, M. Kurooka, Y. Hiroaki, Y. Fujiyoshi and Y. Kaneda “Sendai virus F glycoprotein induces IL-6 production in dendritic cells in a fusion-independent manner.” *FEBS Lett.*, 582, 1325-1329 (2008).
28. Oshima, K. Tani, Y. Hiroaki, Y. Fujiyoshi and G. E. Sosinsky “Projection Structure of a N-terminal Deletion Mutant of Connexin 26 Channel with Decreased Central Pore Density.” *Cell Commun. Adhes.*, 15, 85-93 (2008).
29. T. Sakisaka, Y. Yamamoto, S. Mochida, M. Nakamura, K. Nishikawa, H. Ishizaki, M. Okamoto-Tanaka, J. Miyoshi, Y. Fujiyoshi, T. Manabe and Y. Takai “Dual inhibition of SNARE complex formation by tomosyn ensures controlled neurotransmitter release.” *J. Cell Biol.*, 183, 323-337 (2008).
30. K. Iwasaki, N. Miyazaki, L. Hammar, Y. Zhu, T. Omura, B. Wu, F. Sjöborg, K. Yonekura, K. Murata, K. Namba, D. L. Caspar, Y. Fujiyoshi and R. H. Cheng “Pleomorphic configuration of the trimeric capsid proteins of Rice dwarf virus that allows formation of both the outer capsid and tubular crystals.” *J. Mol. Biol.*, 383, 252-265 (2008).
31. Y. Fujiyoshi and N. Unwin “Electron crystallography of proteins in membranes.” *Current Opinion in Structural Biology*, 18, 587-592 (2008).
32. K. Mio, T. Ogura, T. Yamamoto, Y. Hiroaki, Y. Fujiyoshi, Y. Kubo and C. Sato “Reconstruction of the P2X₂ Receptor Reveals a Vase-Shaped Structure with Lateral Tunnels above the Membrane.” *Structure*, 17, 266-275 (2009).
33. Y. Tanimura, Y. Hiroaki and Y. Fujiyoshi, “Acetazolamide reversibly inhibits water conduction by aquaporin-4.” *J. Struct. Biol.*, 166, 16-21 (2009).
34. Maeda, S. Nakagawa, M. Suga, E. Yamashita, A. Oshima, Y. Fujiyoshi and T. Tsukihara “Structure of the connexin-26 gap junction channel at 3.5 Å resolution.” *Nature*, 458, 597-602 (2009).
35. T. Walz, Y. Fujiyoshi and A. Engel “The AQP structure and functional implications.” *Handb. Exp. Pharmacol.*, 190, 31-56 (2009).
36. K. Abe, K. Tani, T. Nishizawa and Y. Fujiyoshi. “Inter-subunit interaction of gastric

- H⁺,K⁺-ATPase prevents reverse reaction of the transport cycle.” *EMBO J.*, in press (2009).
37. Y. Kuwahara, S. Unzai, T. Nagata, Y. Hiroaki, H. Yokoyama, I. Matsui, T. Ikegami, Y. Fujiyoshi and H.Hiroaki “Unusual thermal disassembly of the SPFH domain oligomer from *Pyrococcus horikoshii*.” *Biophys. J.*, in press (2009).
 38. K. Tani, T. Mitsuma, Y. Hiroaki, A. Kamegawa, K. Nishikawa, Y. Tanimura and Y. Fujiyoshi “Mechanism of Aquaporin-4’s Fast and Highly Selective Water Conduction and Proton Exclusion.” *J. Mol. Biol.*, 389, 694–706 (2009).
 39. Eitoku M., Sato L., Senda T. and Horikoshi M. “Histone chaperones: thirty years from isolation to elucidation of the mechanisms of nucleosome assembly and disassembly.” *Cell. Mol. Life Sci.* 65, 414–444(2008)
 40. Adachi N., Senda M., Natsume R., Senda T. and Horikoshi M. “Crystal structure of Methanococcus jannaschii TATA box-binding protein.” *Genes Cells* 13, 1127–1140. (2008)
 41. Senda M., Muto S., Horikoshi M. and Senda T. “Effect of leucine-to-methionine substitutions on the diffraction quality of histone chaperone SET/TAF-Ib/INHAT crystals.” *Acta Crystallogr.* F64, 960–965 (2008)
 42. Hayashi Y., Senda T., Sano N. and Horikoshi M. “Theoretical framework for the histone modification network: modifications in the unstructured histone tails form a scale-free network.” *Genes Cells*, in press. (2009)
 43. Senda T., Senda M., Kimura S. and Ishida T. “Redox control of protein conformation in flavoproteins.” *Antioxid. Redox Signal.* 11, 1741–1766(2009)
 44. Kiyonaka S., Kato K., Nishida M., Mio K., Numaga T., Sawaguchi Y., Yoshida T., Wakamori M., Mori E., Numata T., Ishii M., Takemoto H., Ojida A., Watanabe K., Uemura A., Kurose H., Morii T., Kobayashi T., Sato Y., Sato C., Hamachi I., Mori Y. “Selective and direct inhibition of TRPC3 channels underlies biological activities of a pyrazole compound.” *PNAS* 106(13), 5400–5405(2009)
 45. Mio K., Ogura T., Yamamoto T., Hiroaki Y., Fujiyoshi Y., Kubo Y., Sato C. “Reconstruction of the P2X₂ receptor revealed a vase-shaped structure with lateral tunnels above the membrane.” *Structure* 17, 266–275(2009)
 46. Omura A., Matsuzaki T., Mio K., Ogura T., Yamamoto M., Fujita A., Okawa K., Kitayama H., Takahashi C., Sato C., Noda, M. “RECK forms cowbell-shaped dimers and inhibits MMP-catalyzed cleavage of fibronectin.” *J. Biol. Chem.* 284(6), 3461–3469 (2009)
 47. Mio K., Ogura T., Mio M., Shimizu H., Hwang TC., Sato C., Sohma Y. “Three-dimensional reconstruction of Human CFTR chloride channel revealed an ellipsoidal structure with orifices beneath the putative transmembrane domain.” *J. Biol. Chem.* 283(44), 30300–30310(2008)
 48. Tomomi Sato, Atsushi Kodan, Yasuhisa Kimura, Kazumitsu Ueda, Toru Nakatsu,

- Hiroaki Kato. "Functional role of the linker region in purified human P-glycoprotein." *FEBS J.* in press
49. Masako Hozoji, Yasuhisa Kimura, Noriyuki Kioka, Kazumitsu Ueda. "Formation of two intramolecular disulfide bonds is necessary for apoA-I-dependent cholesterol efflux mediated by ABCA1." *J. Biol. Chem.* 284, 11293 – 11300 (2009)
 50. Kohjiro Nagao, Yu Zhao, Kei Takahashi, Yasuhisa Kimura, Kazumitsu Ueda. "Sodium taurocholate-dependent lipid efflux by ABCA1-Effects of W590S mutation on lipid translocation and apoA-I dissociation." *J. Lipid Res.* 50, 1165-1172 (2009)
 51. Hirai T. & Subramaniam S. "Protein conformational changes in the bacteriorhodopsin photocycle: Comparison of findings from electron and X-ray crystallographic analyses." *PLoS ONE* 4(6) e5769 (2009)
 52. Yamaguchi T., Hiroaki Y., Ikeda Y., Abe Y., Kang D., Hamasaki N., Fujiyoshi Y. & Hirai T. "Three dimensional structure of anion exchanger 1" in preparation (2009)
 53. Yukutake Y, Tsuji S, Hirano Y, Adachi T, Takahashi T, Fujihara K, AgreP, Yasui M, Suematsu M. "Mercury chloride decreases the water permeability of aquaporin-4-reconstituted proteoliposomes." *Biol Cell.* 100(6):355-63(2008 Jun). Erratum in: *Biol Cell.* 100(9):561(2008 Sep)
 54. Kadohira I, Abe Y, Nuriya M, Sano K, Tsuji S, Arimitsu T, Yoshimura Y, Yasui M. "Phosphorylation in the C-terminal domain of Aquaporin-4 is required for Golgi transition in primary cultured astrocytes." *BBRC.* 12;377(2):463-8(2008 Dec)
 55. Tatsumi K, Tsuji S, Miwa H, Morisaku T, Nuriya M, Orihara M, Kaneko K, Okano H, Yasui M. "Drosophila big brain does not act as a water channel, but mediates cell adhesion." *FEBS Lett.* 18;583(12):2077-82(2009 Jun)
 56. Arimitsu T, Nuriya M, Ikeda K, Takahashi T, Yasui M. Activity-dependent regulation of HCN1 protein in cortical neurons. *BBRC.* [Epubahead of print](2009 Jun 27)

総説等

57. 夏目 亮、栄徳勝光、赤井 祐介、佐野徳彦、堀越正美、千田 俊哉「ヒストンシャペロン CIA によるヌクレオソーム構造変換とエピジェネティクス」生物物理, **48**, 108-113 (2008)
58. 千田 美紀、木村成伸、福田雅夫、石田哲夫、千田 俊哉 「電子伝達タンパク質間の酸化還元状態依存的親和性調節機構」化学と生物, **46**, 689-696 (2008)
59. 千田 美紀、木村成伸、福田雅夫、石田哲夫、千田 俊哉 「反応中間体構造から明らかになった電子伝達タンパク質間の酸化還元依存的な親和性調節機構」日本結晶学会誌, **50**, 341-347 (2008)
60. Miki Senda Shigenobu Kimura, Masao Fukuda Tetsuo Ishida, Toshiya Senda Molecular Mechanism of the Redox-dependent interaction between NADH dependent

Ferredoxin Reductase and Rieske-type [2Fe-2S] Ferredoxin, *Flavin and Flavoproteins 2008* (Prensas Universitarias de Zaragoza; Frago, S., Gomez-Moreno, C., Medina M eds), pp.113-118(2008).

61. Akito Nishizawa, Daisuke Matsumura, Shigenobu Kimura, Shinya Kishigami, Toshiya Senda, Miki Senda, Masao Fukuda (2008) Inversion of NADH/NADPH-specificity of BphA4 from *Pseudomonas* sp. strain KKS102 by substitutions of Glu175 and Gln177, *Flavin and Flavoproteins 2008* (Prensas Universitarias de Zaragoza; Frago, S., Gomez-Moreno, C., Medina M eds), pp.273-278 (2008)
62. Hirai, T., Lanyi, J. K. & Subramaniam, S. Structural snapshots of conformational changes in a seven-helix membrane protein: lessons from bacteriorhodopsin. *Curr. Opin. Struct. Biol. (in print)* (2009)
63. 平井照久 電子線結晶学による膜輸送タンパク質の構造と動作機構の観察. *ナノイメージング エヌ・ティー・エス* (2008)

1. 2 研究開発項目②「核磁気共鳴法等による膜タンパク質及びその複合体とリガンド分子の相互作用解析技術」

<バイオメディシナル情報研究センター&東京大学分室>

(平成 19 年度)

論文

1. Hideo Takahashi & Ichio Shimada. "Pairwise NMR Experiments for the Determination of Protein Backbone Dihedral Angle - Based on Cross-Correlated Spin Relaxation" *J. Biomol. NMR* 37, 179-185 (2007).
2. Masayoshi Sakakura; Hideo Takahashi; Nobuhisa Shimba; Ikuo Fujii; Ichio Shimada "Structural basis of the transition-state stabilization in antibody-catalyzed hydrolysis" *J. Mol. Biol.* 367, 133-147(2007).
3. Koh Takeuchi, Hideo Takahashi, Seiko Kawano, and Ichio Shimada. "Identification and characterization of the slow-exchanging pH-dependent conformational rearrangement in KcsA" *J. Biol. Chem.* 282, 15179-15186(2007).
4. Osamu Ichikawa, Masanori Osawa, Noritaka Nishida, Naoki Goshima, Nobuo Nomura, and Ichio Shimada. "Structural Basis of the Collagen-binding Mode of Discoidin Domain Receptor 2" *EMBO J.* 26, 4168-4176(2007).
5. Shingo Nakadaa, Hideo Takahashi, Masayoshi Sakakura, Masuo Kurono, and Ichio Shimada. "Backbone resonance assignments for the periplasmic chaperone LolA from *Escherichia coli*" *Biomolecular NMR Assignments*, 1, 125-127 (2007).
6. Shingo Nakadaa, Hideo Takahashi, Masayoshi Sakakura, Masuo Kurono, and Ichio Shimada. "Backbone resonance assignment for the outer membrane lipoprotein receptor LolB from *Escherichia coli*" *Biomolecular NMR Assignments*, 1, 121-123(2007).

総説等

7. 大澤匡範、嶋田一夫. 「等温滴定型カロリメトリー(ITC) ～熱量測定による相互作用の定量的解析～」実験医学別冊「生命科学のための機器分析実験ハンドブック」羊土社, 249-253 (2007)
8. 高橋栄夫、嶋田一夫. “交換系利用 NMR によるリガンド分子の標的分子結合構造解析”蛋白質 核酸 酵素, 共立出版, 52, 959-965 (2007)

(平成20年度)

論文

9. Keisuke Maenuma, Masayoshi Sakakura, Kaori Denda-Nagai, Makoto Tsujii, Ichio Shimada, Sachiko Nakamura-Tsuruta, Jun Hirabayashi, Nicolai V. Bovin and Tatsuro Irimura Sarawut Oo-puthinan. “The amino acids involved in the distinct carbohydrate specificities between macrophage galactose-type C-type lectins 1 and 2 (CD301a and b) of mice” *Biochim. Biophys. Acta* 1780, 89-100(2008).
10. Shunsuke Igarashi, Masanori Osawa, Koh Takeuchi, Shin-ichiro Ozawa, and Ichio Shimada. “Amino acid selective cross-saturation method for identification of proximal residue pairs in a protein-protein complex” *J. Am. Chem. Soc.* 130, 12168-12176(2008).
11. Masayoshi Sakakura, Sarawut Oo-Puthinan, Chifumi Moriyama, Tomomi Kimura, Jun Moriya, Tatsuro Irimura, and Ichio Shimada. “Carbohydrate binding mechanism of the macrophage galactose-type C-type lectin 1 revealed by saturation transfer experiments” *J. Biol. Chem.* 283, 33665-33673 (2008).
12. Kazuki N. Sugahara, Takako Hirata, Toshiyuki Tanaka, Shinji Ogino, Mitsuhiro Takeda, Hiroaki Terasawa, Ichio Shimada, Jun-ichi Tamura, Gerdy B. ten Dam, Toin H. van Kuppevelt, and Masayuki Miyasaka. “Chondroitin sulfate E fragments enhance CD44 cleavage and CD44-dependent motility in tumor cells” *Cancer Res.* 68, 7191-7199(2008).
13. Toshihiko Sugiki, Ichio Shimada, and Hideo Takahashi. “Stable isotope labeling of protein by *Kluyveromyces lactis* for NMR study” *J. Biomol. NMR* 42, 159-162(2008).
14. Toshihiko Sugiki, Chie Yoshiura, Yutaka Kofuku, Takumi Ueda, Ichio Shimada and Hideo Takahashi. “A High-throughput Screening of Optimal Solution Conditions for Structural Biological Studies with Fluorescence Correlation Spectroscopy” *Protein Sci.* 18, 1115-20 (2009).
15. Kozue Kato-Takagaki, Yumiko Mizukoshi, Yoshitaka Yoshizawa, Daisuke Akazawa, Yuichi Torii, Katsuki Ono, Ryuji Tanimura, Ichio Shimada, and Hideo Takahashi. “Structural and Interaction analysis of glycoprotein VI-binding peptide selected from phage display library.” *J. Biol. Chem.* 284, 10720-7(2009).

16. Mariko Yokogawa, Takahiro Muramatsu, Koh Takeuchi, Masanori Osawa, and Ichio Shimada. “Backbone resonance assignments for the cytoplasmic regions of G protein-activated inwardly rectifying potassium channel 1 (GIRK1)” *Biomolecular NMR Assignments*, 3, 125–128 (2009).
17. Jun Moriya, Masayoshi Sakakura, Yuji Tokunaga, R. Scott Prosser, Ichio Shimada. “An NMR Method for the Determination of Protein Binding Interfaces using TEMPOL-Induced Chemical Shift Perturbations” *Biochim. Biophys. Acta*, in press.
18. Shingo Nakada, Masayoshi Sakakura, Hideo Takahashi, Suguru Okuda, Hajime Tokuda & Ichio Shimada. “Structural investigation of the interaction between the periplasmic chaperone LolA and the outer membrane receptor LolB using NMR” *J. Biol. Chem.* in press.
19. Shinji Ogino, Satoshi Kubo, Ryo Umemoto, Shuxian Huang, Noritaka Nishida, Ichio Shimada. “Observation of NMR signals from proteins introduced into living mammalian cells by reversible membrane permeabilization using a pore-forming toxin, Streptolysin O” *J. Am. Chem. Soc.* in press.
20. Masanori Osawa, Mariko Yokogawa, Takahiro Muramatsu, Tomomi Kimura, Yoko Mase, and Ichio Shimada. “Potassium channel” *J. Biol. Chem.* in press.

総説等

21. Ichio Shimada, Takumi Ueda, Masahiko Matsumoto, Masayoshi Sakakura, Masanori Osawa, Koh Takeuchi, Noritaka Nishida, Hideo Takahashi. “Cross-saturation and transferred cross-saturation experiments” *Prog. Nuc. Magn. Reson. Spect.* 54, 123–140(2009).
22. 西田紀貴・嶋田一夫. “コラーゲン結合タンパク質を介した生命プロセスの活性化機構” *生化学*, 80, 483–92 (2008)
23. 松本昌彦・上田卓見・嶋田一夫. “NMRによるソフトな分子間相互作用解析法の開発と光合成明反応電子移動タンパク質間相互作用への応用” *生化学*, 80, 959–71 (2008)
24. 西田紀貴・嶋田一夫. “不溶性の細胞外マトリックスとの相互作用を解明する新しいNMR測定法” *生体の科学*, 59, 358–59 (2008)
25. 創薬開発におけるNMR法の活用, 高橋栄夫, 嶋田一夫, “実験医学増刊・分子標的薬開発への新たなる挑戦” *羊土社*, 27, 771–776 (2009)

1. 3 研究開発項目③「高精度in silicoスクリーニング等のシミュレーション技術 (平成19年度)

論文

1. Y. Fukunishi and H. Nakamura “Improvement of protein–compound docking scores by using amino–acid sequence similarities of proteins” *Journal of Chemical Information and Modeling*, 48, 148–156 (2008)
2. Y. Fukunishi “Structure–Based Drug Screening and Ligand–Based Drug Screening with Machine Learning”, *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, accepted
3. Y. Hosaka, M. Iwata, N. Kamiya, Y. Fukunishi, K. Tsujimae, H. Hibino, Y. Aizawa, A. Inanobe, H. Nakamura, Y. Kurachi “Mutational analysis of block and facilitation of HERG current by a class III anti–arrhythmic agent, nifekalant”, *Channels*, vol 1, No3, 198–208 (2007).
4. E. Kanamori, Y. Murakami, Y. Tsuchiya, D. M. Standley, H. Nakamura, K. Kinoshita “Docking of protein molecular surfaces with evolutionary trace analysis”, *Proteins*, 69(4), 832–838(2007)

総説等

5. 福西 快文、“ドッキングシミュレーションは創薬の標準手段” 最新医学 2007年9月増刊号、62, 2225–2233 (2007)

(平成20年度)

論文

6. Y. Fukunishi, T. Mashimo, M. Orita, K. Ohno, H. Nakamura “In–silico fragment screening by replica generation (FSRG) method for fragment–based drug design”, *Journal of Chemical Information and Modeling*, (2009), in press.
7. Y. Fukunishi “Structure–based drug screening and ligand–based drug screening with machine learning”, *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, (2009), in press.
8. K. Koizumi, K. Yamaguchi, H. Nakamura, Y. Takano “Hybrid–DFT study on electronic structures of the active site of sweet potato purple acid phosphatase –The origin of stronger antiferromagnetic coupling than other purple acid phosphatase–” *Journal of Physical Chemistry A* (2009) in press.
9. Y. Fukunishi, Y. Sugihara, Y. Mikami, K. Sakai, H. Kusudo, H. Nakamura “Advanced in–silico drug screening to achieve high hit ratio–development of 3D–compound database”, *Synthesiology*, 2, 60–68 (2009).
10. Y. Fukunishi and H. Nakamura “A new method for in–silico drug screening and similarity search using molecular–dynamics maximum–volume overlap (MD–MVO) method” *Journal of Molecular Graphics and Modeling*, 27, 628–636 (2009).
11. K. Omagari, D. Mitomo, S. Kubota, H. Nakamura, Y. Fukunishi “A method to enhance

the hit ratio by a combination of structure-based drug screening and ligand-based screening”, *Computational Biology and Chemistry: Advances and Applications*, 1, 19–28 (2008).

総説等

12. 福西 快文、中村 春木, “タンパク質構造に指南された活性化合物評価—近年の薬物スクリーニング—”, *実験医学*, 27, 151–158 (2009).
13. 井上豪、安達宏昭、村上聡、高野和文、松村浩由、森勇介、福西 快文、中村 春木、木下誉富、仲西功、奥野恭史、南方聖司、下条真司、坂田恒昭 “膜タンパク質の結晶化技術の新展開及び創薬バリューチェーンの紹介” *YAKUGAKU ZASSHI*, 128, 497–505 (2008).
14. 福西 快文、中村 春木ら, “タンパク質結晶の新展開—新しい育成技術から構造解析・応用研究へ—”(高野 和文 監修)、シーエムシー出版 (2008).

(平成21年度)

論文

15. Y. Fukunishi, T. Mashimo, M. Orita, K. Ohno, H. Nakamura “In-silico fragment screening by replica generation (FSRG) method for fragment-based drug design”, *Journal of Chemical Information and Modeling*, (2009), 49, 925–933 (2009).
16. Y. Fukunishi “Structure-based drug screening and ligand-based drug screening with machine learning”, *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, (2009), vol 12, No. 4. 397–408 (2009).
17. Fukunishi Y., Mitomo D., and Nakamura H. “Protein-Ligand Binding Free Energy Calculation by the Smooth Reaction Path Generation (SRPG) Method”, *J. Chem. Inf. Model.*, in press.

3. 特許

1. 1 研究開発項目①「電子線等による膜タンパク質及びその複合体の構造解析技術」

<共同研究先:産業技術総合研究所脳神経情報研究部門>

(平成19年度)

1. 川田正晃、佐藤主税、特願 2005-223566「構造推定システム、構造推定方法およびプログラム」
2. 川田正晃、佐藤主税、特願 2006-339812「構造推定システム、構造推定方法およびプログラム」
(外国出願)
3. 川田正晃、佐藤主税、PCT/JP2007/069565「構造推定システム、構造推定方法およびプログラム」

(平成20年度)

(外国出願)

4. 川田正晃、佐藤主税、特願 2008-289005「画像処理システム、画像処理方法、プログラムおよび記録媒体」

1. 2 研究開発項目②「核磁気共鳴法等による膜タンパク質及びその複合体とリガンド分子の相互作用解析技術」

(平成19年度)

1. 「蛋白質複合体解析法」, 高橋栄夫、嶋田一夫、中村壮史, 特許3947775号(2007.4.27)

(平成20年度)

2. 「ファージディスプレイ法を用いた分子間相互作用解析方法」, 水越弓子、高橋栄夫、嶋田一夫, 特許第4184907号(2008.9.12)

4. 受賞歴等

(1)平成20年度 日本学士院賞

藤吉 好則 教授

研究題目 極低温電子顕微鏡の開発により膜タンパク質の構造決定

(2)平成20年度 日本薬学会賞 受賞

嶋田 一夫 教授

研究題目 核磁気共鳴法を用いた高分子量淡白質複合体における相互作用解析法の開発と応用

(3)平成19年度日本薬学会薬学研究ビジョン部会賞

高橋栄夫 産業技術総合研究所バイオメディシナル情報研究センター 主任研究員

研究題目 創薬加速技術としてのNMR 相互作用解析手法の開発

5. その他特記事項

(1)成果普及の努力(プレス発表等)

①蛋白質立体構造解析NEDO特別講座開催(平成19年度～平成23年度)

②蛋白質立体構造解析NEDO特別講座 国際シンポジウム(平成20年1月28日)

③分子シミュレーションシステム「*myPresto*(*Medicinally Yielding PRotein Engineering SimulaTOr*)」公開(平成21年3月 <http://presto.protein.osaka-u.ac.jp/myPresto4>)