

「創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発」

中間評価報告書（案）概要

目 次

分科会委員名簿	1
プロジェクト概要	2
評価概要（案）	9
評点結果	15

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 研究評価委員会
「創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発」(中間評価)

分科会委員名簿

(平成21年8月現在)

	氏名	所属、役職
分科会長	にしむら よしふみ 西村 善文	横浜市立大学 大学院 生命ナノシステム科学研究科 生体超分子システム科学専攻 教授
分科会長 代理	あきら しずお 審良 静男*	大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 自然免疫学分野 教授
委員	あおやま せいこ 青山 聖子	サイエンスライター 早稲田大学 政治経済学術院 客員教授
	いしぐる まさじ 石黒 正路	新潟薬科大学 応用生命科学部 応用生命科学科 教授
	こうだ だいすけ 神田 大輔	九州大学 生体防御医学研究所附属感染防御研究センター 教授
	しみず けんたろう 清水 謙多郎*	東京大学 大学院農学生命科学研究科 応用生命工学専攻 教授
	にしじま かずみ 西島 和三	持田製薬株式会社 医薬開発本部 専任主事

敬称略、五十音順

事務局：独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
研究評価部

注*：実施者の一部と同一大学であるが、部署が異なるため（実施者：①大阪大学 蛋白質研究所、②東京大学大学院 薬学系研究科 機能薬学専攻）、
「NEDO 技術委員・技術評価委員規程(平成21年7月15日改正)」第34条(評価における利害関係者の排除)により、利害関係はないとする。

プロジェクト概要

		作成日	平成21年7月 23 日
プログラム名	健康安心イノベーションプログラム		
プロジェクト名	創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発	PJコード	P08005
担当推進部/担当者	バイオテクノロジー・医療技術開発部/主査 伊豆本 義隆		
0. 事業の概要	<p>本事業は、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、並びに高精度 in silico スクリーニング等のシミュレーション技術を活用し深度化して、細胞膜上で複合体を形成している生体内に近い状態の膜タンパク質およびその複合体の立体構造情報およびリガンド相互作用情報を抽出する方法論の開拓とそれに基づくヒット化合物の高効率探索技術の開発を行い、企業との課題解決型連携を通じて、これら技術を産業界に普及させるとともに創薬への有用性の実証研究を行う。また創薬上有用な膜タンパク質およびその複合体の解析と医薬リード化合物の取得を行い、タンパク質立体構造に指南された創薬戦略 (SGDD: Structure-Guided Drug Development) を進展させる。</p>		
I. 事業の位置付け・必要性について	<p>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。</p> <p>現在、市販薬剤のほぼ 50%が膜タンパク質を作用点としているといわれており、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。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。従って、細胞表面における膜タンパク質およびその複合体の立体構造情報やリガンドとの相互作用の情報を取得し、それら情報に基づいた計算科学的解析により医薬リード化合物を効率よく絞り込んでいく「タンパク質立体構造に指南された創薬戦略 (SGDD: Structure Guided Drug Development)」を進展させることは、さまざまな技術的困難さがあるものの、我が国において緊急かつ挑戦的な課題である。</p> <p>このような状況に鑑み、NEDO のプロジェクトとして「生体高分子立体構造情報解析」(平成14～18年度)プロジェクトが実施され、膜タンパク質及びその複合体を対象として電子顕微鏡による立体構造解析技術および核磁気共鳴法 (NMR) などを用いた相互作用解析技術が開発され、さらに化合物結合の高速・高精度な計算科学的シミュレーション技術の開発が行われた。</p> <p>本事業では、これらの技術を活用して企業との課題解決型連携を行い、これら技術を産業界に普及させるとともに創薬への有用性の実証研究を行う。さらにこれら技術を深度化しつつ、細胞膜上で複合体を形成している状態での膜タンパク質の立体構造情報およびリガンド相互作用情報を抽出する方法論の開拓やそれに基づくヒット化合物の高効率探索技術の開発を行い、SGDD を進展させることを目的とする。</p> <p>これら一連の技術を開発し、統合的に利用することは広く国民の利益に資する基盤的研究であり、国 (NEDO) の積極的な関与が必要なものと考えられる。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り、個の医療を通じて健康寿命の延伸、QOL (Quality of Life: 生活の質) の向上を図る目的で行われる「健康安心イノベーションプログラム～健康で安心して暮らせる社会の実現を目指して～」プログラムの一環として本事業を実施する。</p>		

II. 研究開発マネジメントについて

<p>事業の目標</p>	<p>本事業では最終的に、①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、2次元結晶解析技術、電子線トモグラフィー、および単粒子解析技術等を開発し、これらの技術と既存の技術を活用して、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。②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、結合力が弱いリガンド分子の結合構造の解析技術開発、固体と液体が混合した不均一な系における解析技術の向上、および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開発等を実施し、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。③高精度のin silicoスクリーニングを実現するため、in silicoスクリーニングの効率を従来法に比べ10倍程度に上げる技術およびターゲット選択性能を従来法に比べ10倍程度に上げる技術を開発し、さらに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)を得る一般的手法等を開発して、産業上有用な化合物を10個以上取得する。これらを通じてSGDDを進展させることを目標とする。</p>						
<p>事業の計画内容</p>	<p>主な実施事項</p>	<p>H19fy</p>	<p>H20fy</p>	<p>H21fy</p>	<p>H22fy</p>	<p>H23fy</p>	
	<p>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</p>	←				→	
	<p>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</p>	←				→	
	<p>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</p>	←				→	
	<p>4. 総合調査研究</p>	←				→	
<p>開発予算 (単位:百万円) (委託)</p>	<p>会計・勘定</p>	<p>H19fy</p>	<p>H20fy</p>	<p>H21fy</p>	<p>H22fy</p>	<p>H23fy</p>	<p>総額</p>
	<p>一般会計</p>	<p>(当初)</p>	<p>(980)</p>	<p>882</p>	<p>860</p>		
		<p>(実績)</p>	<p>(980)</p>	<p>882</p>	<p>860</p>		
	<p>総予算額</p>	<p>(当初)</p>	<p>(980)</p>	<p>882</p>	<p>860</p>		
		<p>(実績)</p>	<p>(980)</p>	<p>882</p>	<p>860</p>		
<p>開発体制</p>	<p>経産省担当原課</p>	<p>経済産業省産業技術環境局研究開発課 経済産業省製造産業局生物化学産業課</p>					
	<p>プロジェクトリーダー</p>	<p>京都大学大学院理学研究科 教授 藤吉 好則</p>					
	<p>委託先 (参加企業)</p>	<p>(社)バイオ産業情報化コンソーシアム 味の素(株)、アステラス製薬(株)、エーザイ(株)、協和発酵キリン(株)、塩野義製薬(株)、(株)情報数理研究所、第一三共(株)、東レ(株)、(株)東レリサーチセンター、日本電子(株)、日本電子データム(株)、富士通(株)、日立ソフトウェアエンジニアリング(株)、三井化学アグロ(株)、三菱化学(株)</p>					
	<p>共同研究実施先</p>	<p>独立行政法人産業技術総合研究所バイオメディカル情報研究センター、独立行政法人産業技術総合研究所脳神経情報研究部門、独立行政法人理化学研究所播磨研究所、国立大学法人東京大学大学院薬学系研究科 機能薬学専攻、国立大学法人京都大学大学院理学研究科、国立大学法人京都大学大学院農学研究科、国立大学法人大阪大学蛋白質研究所、学校法人慶應義塾大学大学院医学研究科</p>					

	情勢変化への対応	<p>本事業では「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」、および「高精度in silicoスクリーニング等のシミュレーション技術」の3つの重要な技術開発を同時に行うというユニークさを持ち、その先見性と先進性は、国内のみならず世界的にも認められつつある。</p> <p>各研究開発項目では、企業を含むプロジェクト参加グループとの共同研究を含めて、それぞれ順調に進捗している。しかし、3つのそれぞれの研究開発項目内の研究を進める必要性と重要性から、ややもすると開発項目間の協力による研究テーマ推進が弱くなるおそれがある。そのため、意識的に3つの開発項目間の共同研究を強化・発展させる努力を行っている。具体的には阻害剤開発およびタンパク質複合体モデル構築を可能とする新規手法の開発などを連携して実施している。</p>
Ⅲ. 研究開発成果について		<p>本プロジェクトでは、以下の研究開発項目について推進し、これまでそれぞれ以下の成果を導いた。</p> <p>研究開発項目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」 水チャネル AQP4 の変異体を2次元結晶化して電子線結晶構造解析することにより、X線結晶学の1.8 Å分解能の解析(J.D. Ho et al., PNAS, 106, 7437-7442 (2009))より高い精度でチャネル内の水分子を可視化することに成功した。また、脂質分子の構造解析にも成功した。その結果、水チャネルの速い水透過と高い選択性の分子機構を説明するH-bond isolation機構を実証した。また、AQP4が脳浮腫の原因となるので、AQP4の水透過を阻害するための分子AZAを同定した。ギャップジャンクションチャネルCx26のM34A変異体の2次元結晶の電子線解析により、プラグ構造を解明し、野生型Cx26の構造決定と併せて、チャネルのゲーティングモデルを提案した。多層膜2次元結晶の解析用プログラムを改良し、上記AQP4やCx26等の解析を可能にした。また単粒子解析用プログラムを開発し、基質含有シヤペロニン GroEL/ESの構造解析に成功し、非対称変形による基質フォールディングモデルを提案した。さらに、ヒストンシヤペロン CIA/Asf1 とヒストン H3/H4 複合体の構造と機能解析を行って、ヒストン(H3/H4)₂4量体を解離させる新しい概念となるCIAの機能を解明した。</p>
		<p>研究開発項目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」 1分子蛍光分析法をもとにした測定条件の体系的スクリーニング法および大腸菌発現系と同様の条件下で安定同位体標識できる酵母発現系を開発した。固液界面の分子間相互作用解析に有効な高分解能マジック角回転条件下の転移交差飽和(TCS)法において、非特異的相互作用を抑制できる多孔性担体を開発し、高感度・高精度なTCSデータ取得に成功した。さらにアミノ酸選択的交差飽和方法の実験データと分子動力学計算を組み合わせて、高精度なタンパク質複合体の立体構造構築方法を計算科学チーム(研究開発項目③)と共同で開発した。また創薬標的タンパク質であるケモカイン受容体、ディスコインドメイン受容体、細胞接着因子CD44、ならびにGPVIのリガンド認識機構を解明した。</p> <p>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」 ドッキングスコアの精度向上のため、sequence-based DSM法を開発しより高いヒット率が得られる手法とした。FP法とTI法に基づく滑らかな解離経路で結合自由エネルギーを算出するSRPG法を開発し、それを電子顕微鏡実験チーム(研究開発項目①)によって解析されたアクアポリン4の阻害剤解析に応用した。核磁気共鳴実験チーム(研究開発項目②)と共同してASCS(アミノ酸選択的交差飽和)法の観測結果から蛋白質複合体モデルを構築する方法を開発し、ディスコインドメイン受容体とコラーゲンの複合体モデル構築へ応用した。生理活性を有する非ペプチド性化合物の探索のため、新たにMD-MVO法を開発し、μオピオイド受容体に対して検証した。hERGの立体構造モデルにCOMBINE法を適用し、従来法の7.9倍の選択性をもつ阻害活性予測法を開発した。水溶解度推定のため、物理化学的特徴を分子記述子に加える新たな高精度の予測法を開発した。μオピオイド受容体アゴニスト、農薬のシードとなる化合物、およびインフルエンザ・ウィルスのPA-PB1複合体阻害剤等の70を超えるヒット化合物を得、有用な化合物を20ヶ程得た。その際、ヒット率や選択性も向上できた。</p>
	投稿論文	「論文」86件、「総説・解説記事等」44件
	特許	「出願済」13件(うち国際出願4件)

IV. 実用化の見通しについて

研究開発項目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ートイングモデルを提案した(PNASとNatureに発表)。そのギャップ結合などの立体構造について、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、アクアポリン-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、脳浮腫を防ぐことが出来ると期待され、そ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、電子線結晶学により解析したAQP4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)、バルプロイクアシッド(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、このよう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。

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」

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、固定化担体や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)と分子動力学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ずに、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。我々は、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。

IV. 実用化の見通しについて

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」

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、ベタ・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、ナベインターナショナル）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、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。

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。

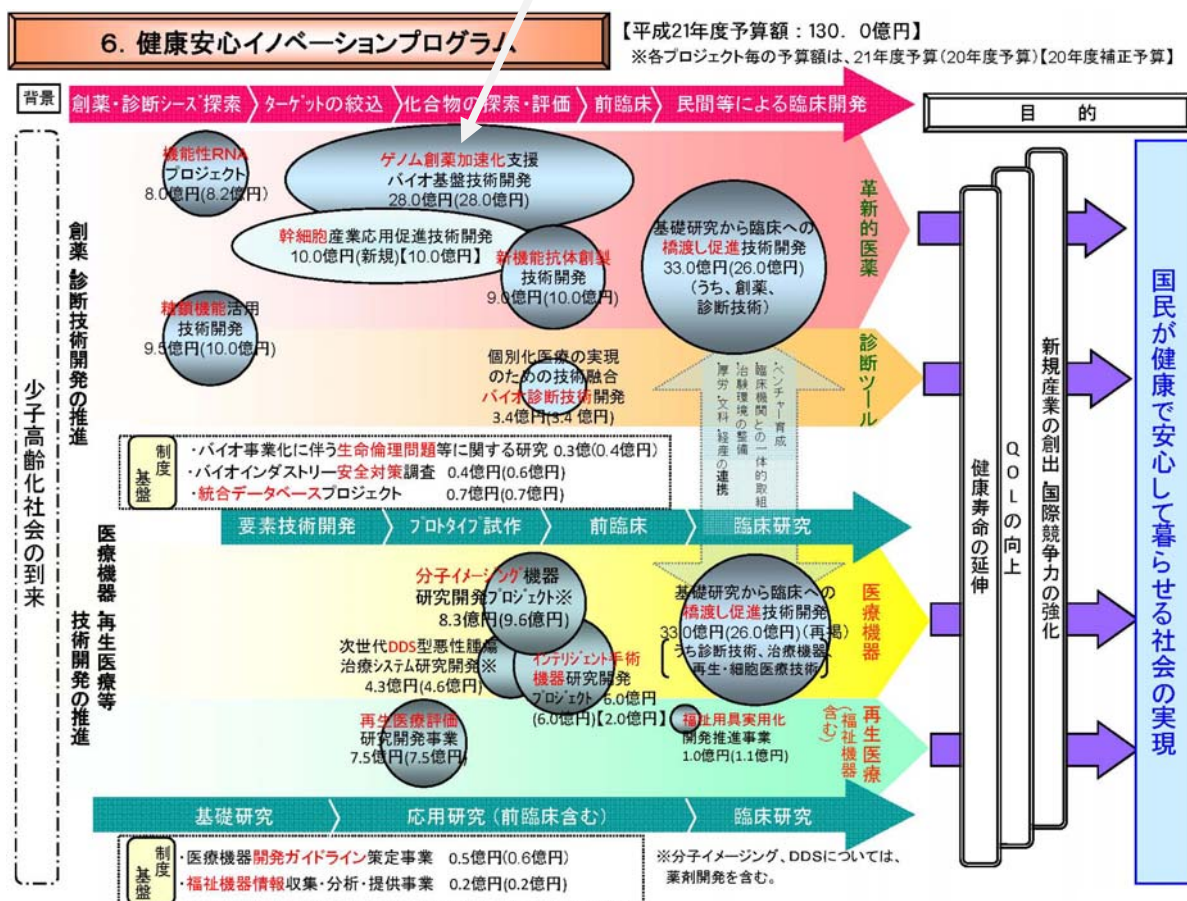
V. 評価に関する事項	事前評価	H19年度は経済産業省の直轄事業として実施。H19年度末に事前評価を行い、H20年度からNEDO事業として実施。
	中間評価以降	平成24年度 事後評価実施予定
VI. 基本計画に関する事項	作成時期	平成20年3月制定
	変更履歴	なし

技術分野全体での位置づけ
(分科会資料6-1より抜粋)

事業の位置づけ・必要性

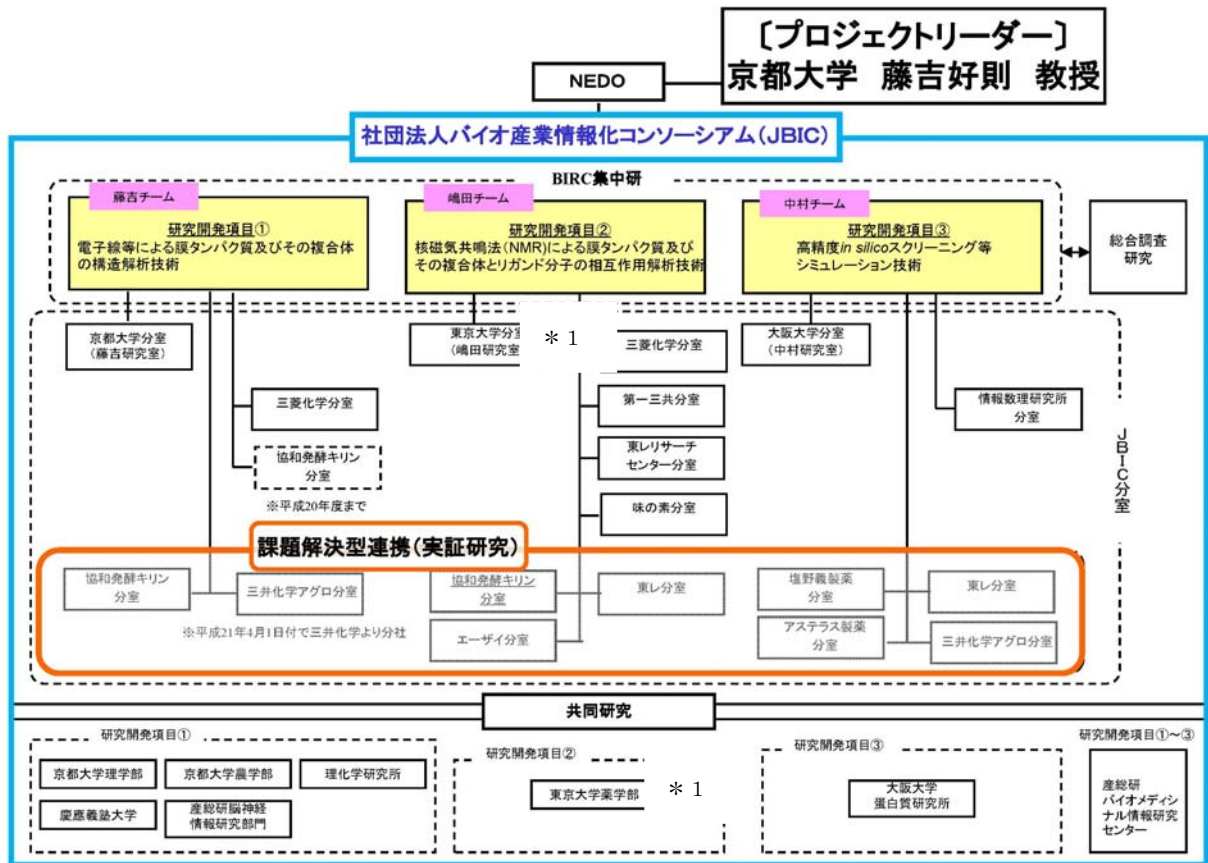
「創薬・診断技術開発」の推進における「革新的医薬品の創出」を目指すプロジェクトとして位置づけられている。

「創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術」プロジェクト



「創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発」

研究開発実施体制



* 1 東京大学大学院 薬学系研究科 機能薬学専攻

「創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発」（中間評価）

評価概要（案）

1. 総論

1) 総合評価

創薬の基盤となる膜タンパク質の構造解析に関して、電子顕微鏡/X線結晶構造解析、NMR、計算科学という3つの異なるアプローチによる本プロジェクトは、国際的にも極めてレベルが高い、学問的に極めて優れたものである。産学官がそれぞれ果たすべき役割分担を十分認識して、産学官連携を円滑に運用しつつ、その連携による相乗効果を上げている。中間目標は十分合格点に達しており、世界水準での当該分野の競争力の確固たる基盤を形成するものと期待できる。本プロジェクトの対象は、従来解析困難であった膜タンパク質であるが、他の疾患関連タンパク質群にも広く使える汎用性があり、波及効果が大きい。課題解決型連携企業の参加やNEDO特別講座での教育を通じて技術の普及も図られている。

膜タンパク質を解析ターゲットとしている点で課題も大きいですが、特に構造解析としての二次元および三次元結晶化技術の確立は一朝一夕にはいかないものであるので、粘り強い研究を期待したい。

2) 今後に対する提言

創薬に至った具体的な実例が望まれることは言うまでもない。本事業の期間後でもよいので、本事業をきっかけとして、こうした象徴的な成果が得られれば、本事業に対する一般の評価は格段に高まることになる。膜タンパクとしても産業界に大きな影響を与えるようなターゲットをさらに見つけ、世界に先駆ける構造解析をしてもらいたい。日本のタンパク質構造解析の基盤技術の研究レベルは非常に高いものの、実用化の面では海外企業に比して十分であるとは言い難い。今後、実用化に向けて企業の役割が重要であり、最終評価に向けて、課題解決型連携の評価方法を予め定めておくことが望ましい。研究成果の非公開かつ占有を基本とする製薬産業との連携では困難なことは理解できるが、本プロジェクトに関与した製薬企業での創薬加速の実績をある程度示すことも必要である。

2. 各論

1) 事業の位置付け・必要性について

健康安心イノベーションプログラムの目標達成に大きく貢献する事業である。創薬の基盤となる膜タンパク質の構造解析は、社会的にも学術的にも重要な意義をもつが、一企業、一研究機関が取り組むのは困難である。各分野で優れた研究実績をもつグループが集中して実施する本事業は大きな意義があり、NEDO の関与は必要である。本プロジェクトの対象とするタンパク質は、疾患関連の膜タンパク質が主であり、その構造情報・機能情報は生命科学の解明と共に創薬プロセスへの貢献・波及効果が期待される。国内の製薬企業は膜タンパク質の重要性を十分認識しているが、現状はその困難さから可溶性タンパク質等の構造解析に留まっているので、本プロジェクトの意義は高い。

2) 研究開発マネジメントについて

本プロジェクトに先行した 5 年間プロジェクトの実績および経験を踏まえつつ、非常に高い目標設定と計画的な研究の遂行が行われている。個別課題の技術開発における数値目標が明確化されていることは評価できる。各分野で国際的にリーダー的存在となっている研究者を中心として産学官の研究者が有機的に連携できる体制となっている。特に、企業関係者の人材育成・教育、および企業の個別課題解決に向けた配慮ある事業体制が運用されていることを評価したい。構造生物学と計算科学の密接な連携は、先駆的であり、先行プロジェクトからの特徴と言える。少なくとも中間評価時点では大きな情勢変化がなく、比較的順調に推移しているとの印象である。

一方で、課題解決型連携に関しては、本プロジェクトの成果を活かした創薬加速の実績をある程度示すべく、何らかの公表できる方法を検討して欲しい。

3) 研究開発成果について

解析対象として大変難易度の高い膜タンパク質の構造解析に関して、いずれの研究開発項目も中間目標をクリアし、非常にレベルの高い成果を上げている。世界的な水準の論文も多く、国際的に十分評価できる。論文発表、学会および公開シンポジウム等を通じての情報発信は適切であり、企業の若い研究者向けの実践的な NEDO 特別講座も高く評価できる。中間時点での実績を考慮すると最終目標への達成可能性は高く、数値目標だけではなく、今後も質の高い成果を追求することを期待する。

膜タンパク質を解析ターゲットとしている点で課題も大きいですが、特に構造解析としての二次元および三次元結晶化技術の確立は一朝一夕にはいかないものであるので、粘り強い研究を期待したい。

4) 実用化の見通しについて

本プロジェクトが創薬開発に将来繋がり得る基盤技術の開発であり、各要素技術は非常に高い完成度にあることから、実用化イメージに繋がる成果を得ていると言える。一部の研究成果については、既に実用化されているものがある。課題解決型研究開発や NEDO 特別講座での教育を通じて、実用化に向けた成果普及がなされ、明日の新薬誕生に結実することが期待できる。

一方で、タンパク質の構造解析に基づく基盤技術がどのような波及効果を及ぼすかは、今後の各企業の取り組みに負う点が大である。開発技術は高度であるだけに、企業などで開発技術を利用するには、利用側のニーズに合わせてノウハウを渡し易くするための仕組み作りが必要と想定できる。実用化に繋がる創薬ターゲットの選定も戦略的に行う必要があり、ターゲットとしての膜タンパクの種類を、もう少し増加させて、結晶化の成功例を増やすようなことも考えて欲しい。創薬を出口とするなら、課題解決型連携がどこまで名目ではなく実質的なものになるかが焦点である。5年間の創薬加速の実績をある程度示すことが必要であり、有効な方法の検討が望まれる。

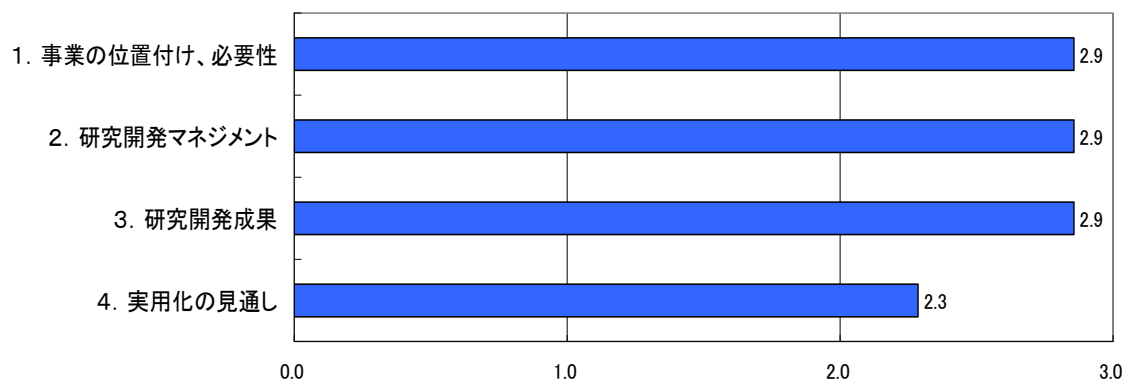
個別テーマに関する評価

	成果に関する評価	実用化の見通しに関する評価	今後に対する提言
(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	<p>膜タンパク質の発現・精製・結晶化技術の開発、電子顕微鏡のハードとソフトの高度化により、この分野で世界をリードする非常に優れた研究成果を上げている。特に、Cx26の構造解析、1.9Å分解能での解析など、特記すべき成果を上げて目標を十分にクリアしている。極低温電子顕微鏡などを使って細胞膜内での膜タンパク質について生体内に近い状態で解析する技術開発は、国内製薬企業単独では実施不可能であり、本研究開発の意義は大きい。</p> <p>一方で、発現、精製、結晶化が進んでいないグループもある。また、膜タンパク質、とりわけGPCRの結晶化にはまだ多くの解決すべき点が多い。チーム内での連携及びNMRや計算科学のチームとの連携も進めることにより、創薬加速に繋がる成果を期待する。</p>	<p>本プロジェクトが関わる創薬加速は探索ステージが主たる対象であるが、生体内に近い状態での標的タンパク質の構造・機能情報が、結果的には革新的に創薬を飛躍させるとの印象である。AQP4の阻害剤が治療に使える可能性がある。本技術の構成要素はいずれも高度であり、簡単に普及できる性格のものではないので、NEDO特別講座を通じて製薬業界などへの教育・普及が図られていることも評価できる。</p> <p>従来、個別に対応してきた、発現、精製、結晶化の作業を改善できるような、多くの対象に適用できる一般的な技術の確立が望まれる。GPCRなど企業が直ぐにでも興味を持つような成果が今後出てくることを期待する。</p>	<p>電子顕微鏡によるタンパク質の構造解析は、日本が世界をリードしている分野であり、本プロジェクトにおける産学官連携体制を活かしつつ、これまでの研究をさらに発展させ、結晶化困難と考えられている膜タンパク質の機能的構造が解明されることを期待する。成功した場合のインパクトは大きく、本プロジェクトを通して、PLを始めとするトップ研究者の発想と情熱を受け継ぐ若手を是非育てて欲しい。</p>

<p>(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</p>	<p>NMR を用いた創薬のためのリガンド(タンパク質)―受容体相互作用解析のための同位体標識発現系の開発、膜タンパク質系の測定法の開発から、受容体相互作用解析に至るまで創薬に重要な構造情報の獲得が可能な例が示されるなど順調な進展を示している。</p> <p>一方で、測定対象に応じた NMR の試料調製法の開発は重要な課題であり、グループの成果のチームへの展開も行い、今後も積極的に取り組むべきである。</p>	<p>開発した新手法について、実施に必要な情報の公開や NEDO 特別講座での教育が行われており、実用化への努力がなされている。課題解決型を含めた企業との共同研究の取り組みは評価でき、今後の各社における創薬プロセスを加速すると期待できる。酵母 <i>K. lactis</i> を用いた新規 NMR 用発現系の開発は、大腸菌以外の宿主で安定同位体標識を経済的に安価に可能にする可能性があり、実用化が期待できる。</p> <p>一方で、溶液条件の調製の自動化、高速化について、一般的な手法の確立が実用上重要である。NMR 測定と構造計算に関わるソフトウェアをシステム化した実用的な創薬ソフトの構築が期待される。</p>	<p>水溶液中の系での今までの研究をさらに発展させ、今後は、膜内にあるタンパク質とリガンドの相互作用を NMR で解析する研究を強力に進め、ユニークな成果をあげることが期待する。アミノ酸選択的交差飽和 (ASCS) 法を用いた複合体モデル構築手法は有効であり、検証を含めて成功例を増やし、ノウハウ、技術を蓄積していくことが望まれる。安定同位体標識を効率よく安価に行えるタンパク質発現系の探索を今後も継続し、大量発現に向けた菌株の選別や譲渡体制の整備が望まれる。創薬加速という視点では、例えば、タンパク質複合体モデル構築での成果を利用したスクリーニングでのヒット化合物が、標的タンパク質の予想位置に本当に結合しているかを迅速に評価できるかが課題であるが、大いに期待したい。</p>
--	--	--	---

<p>(3) 高精度 <i>in silico</i> スクリーニング等のシミュレーション技術</p>	<p>タンパク質の動的構造を考慮した結合解析法、リガンド探索法の開発により、目標を上回る効率でヒット化合物を得ており、中間目標をクリアする世界的水準の十分な成果を上げている。本事業で開発されたシミュレーション技術は、新規性、有効性に優れており、基礎科学としての観点からも、大変意義があると同時に、今後の応用展開が期待できる。</p> <p>一方で、「産業上有用な化合物」という定義がやや不透明である。例えば、<i>in vivo</i> での活性の目標値などを設定することにより、候補化合物としての有用性を示すことなど、定義の明確化が必要であろう。計算結果を実験と摺り合わせるようなタイプの研究をもっと数多くできるとなると良い。アクセラレータによる並列化では、未だ十分な性能発揮が得られていないが、情報系の研究者が参画しているので、今後のハードウェアの動向をふまえ、将来を見据えた並列化技術の開発に取り組んでいただけると良い。</p>	<p>シミュレーションソフト <i>myPresto</i> が公開され、多くのユーザーがダウンロードして利用していることから、既に実用的な成果が上がっているとも言える。今後、これに新たに開発されたプログラムが追加され、<i>in silico</i> ドッキング計算を活用した実証研究も蓄積されることによって実用化の見通しは高く、創薬において強力なツールになる可能性がある。</p> <p>一方で、多くの要素技術が開発され、評価も行われているが、実用化に向けて、それらの総合的利用、改善を期待する。ソフトウェアツールの開発では、開発者とユーザーの密接な交流が実用化にとって重要であり、<i>NEDO</i> 技術講座など、交流の場を今後も活用することが望まれる。数値目標を達成することだけではなく、企業の創薬探索を加速した実績を上手く提示して欲しい。</p>	<p>新規手法の開発では、その有用性について、可能性を示した段階のものも多く、今後は、現場のメディシナルケミストの意見なども参考にして、普遍的、一般的手法の確立と、実用に向けた検討をさらに行う必要がある。<i>in silico</i> の手法の高速化は非常に重要であり、将来を見据えた並列化技術の開発や次世代スパコンを意識したソフト開発と企業への利用浸透を検討して欲しい。実験で構造を決定することが難しい膜タンパク質のホモロジーモデリングとリガンドの構造や配座の探索とを上手く組み合わせることやデータベースの整備や水溶性予測問題解決も重要であり、これらの技術の発展とメンテナンスを合わせて解決し、企業における実用化に結びつくことを期待する。</p>
---	---	--	---

評点結果〔プロジェクト全体〕



評価項目	平均値	素点 (注)							
		A	A	A	A	B	A	A	
1. 事業の位置付け・必要性について	2.9	A	A	A	A	B	A	A	
2. 研究開発マネジメントについて	2.9	A	A	A	A	A	A	B	
3. 研究開発成果について	2.9	A	B	A	A	A	A	A	
4. 実用化の見通しについて	2.3	B	B	B	B	B	A	A	

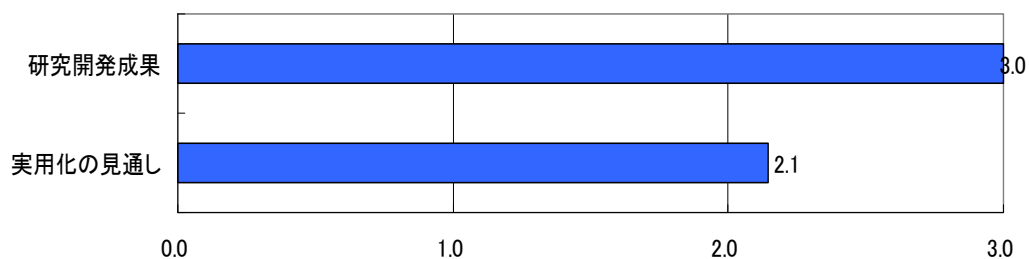
(注) A=3, B=2, C=1, D=0 として事務局が数値に換算し、平均値を算出。

〈判定基準〉

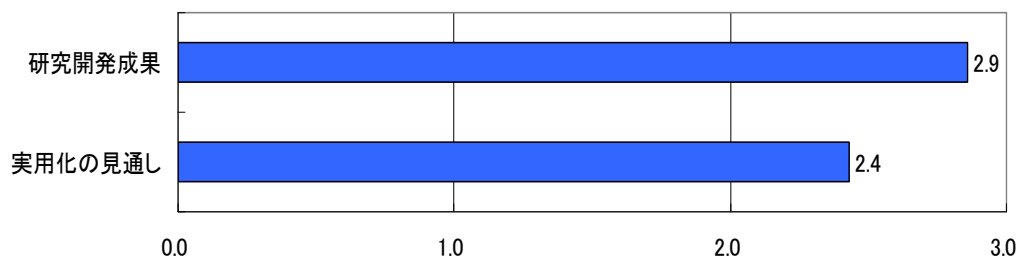
1. 事業の位置付け・必要性について	3. 研究開発成果について
・非常に重要 →A	・非常によい →A
・重要 →B	・よい →B
・概ね妥当 →C	・概ね妥当 →C
・妥当性がない、又は失われた →D	・妥当とはいえない →D
2. 研究開発マネジメントについて	4. 実用化、事業化の見通しについて
・非常によい →A	・明確 →A
・よい →B	・妥当 →B
・概ね適切 →C	・概ね妥当であるが、課題あり →C
・適切とはいえない →D	・見通しが不明 →D

評点結果〔個別テーマ〕

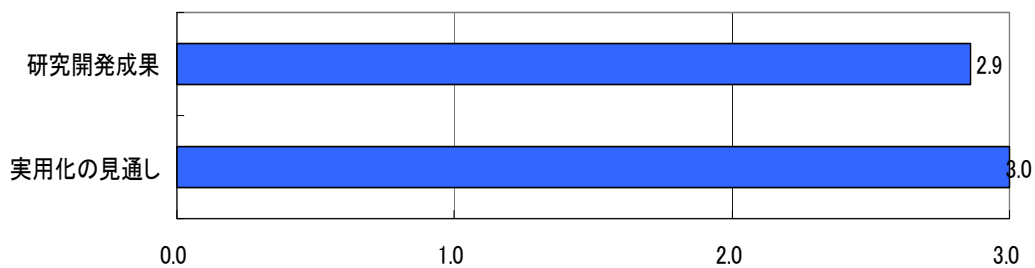
(1) 電子線等による膜タンパク質及びその複合体の構造解析技術



(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



(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



個別テーマ名と評価項目	平均値	素点 (注)							
(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. 研究開発成果	3.0	A	A	A	A	A	A	A	A
2. 実用化の見通し	2.1	B	B	B	B	B	A	A	B
(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. 研究開発成果	2.9	A	B	A	A	A	A	A	A
2. 実用化の見通し	2.4	B	B	B	A	B	A	A	A
(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. 研究開発成果	2.9	A	A	A	A	A	A	A	B
2. 実用化の見通し	3.0	A	A	A	A	A	A	A	A

(注) A=3, B=2, C=1, D=0 として事務局が数値に換算し、平均値を算出。

〈判定基準〉

1. 研究開発成果について	2. 実用化、事業化の見通しについて
・非常によい	→A ・明確
・よい	→B ・妥当
・概ね適切	→C ・概ね妥当であるが、課題あり
・適切とはいえない	→D ・見通しが不明