

#### CBI 研究機構量子構造生命科学研究所設立三年目の春を迎えて



3月22日には東京も桜開花が予想され、開花が遅かった昨年よりだいぶ前倒しです。今年の冬は、大寒ぐらいまでは、記録的な降雨の少なさから大船渡での山火事による被災もあり14年前の東日本大震災につづき再被災された方もおられるとのこと、昨年の能登半

島の地震とそれに続き大雨等、つくづく我が国の自然災害の多さが再認識されます。被災されました方々には心よりお見舞いを申し上げますとともに、一日も早い復旧をお祈り申し上げます。昨年は国外におきまして、激動の年となりました。USにおいては、トランプ大統領が圧倒的な強さで再選出されまして、次々と大統領を発令しております。紛争の起こっていたガザ地区や、ウクライナで一時的にせよ停戦になり、終結の条件交渉のテーブルについたことは、いろいろ問題はあるものの、特筆すべきであり、このように、国のトップが変わるとガラッと国家の政策が一変するのは、日本のように、誰が首相になろうとも、政策自体が引き継がれるのが当たり前の環境にありますと、非常にびっくりすることです。関税の掛け合いにより、グローバルゼーションからの脱却は急激で、USAにおいては研究機関への間接費の大幅削減により、とりあえず、科学予算とそれに伴いポストドクなどの雇用がどうなるかが目下の懸念事項であります。いままで順調であった日本との共同研究にも早速いろいろな支障が生じているようでして、今後どのようにしていくかを見届ける必要があります。

我々の研究所も創立三年目の春を迎えることになりました。研究所をサポートいただく法人会員の皆さまには、Biortus 社、桂化学、Thermo Fisher Scientific 社、帝人ファーマ株式会社の皆さまには心より、感謝申し上げます。本ニュースレターには、研究所発足以来ご支援いただいております Biortus 社と

Thermo Fisher Scientific 社には、最新の会社のサービスについてアピールポイントを記述していただいております。

また研究所の最も重要なパートであります創薬研究については、当初CYP研究会として発足した研究会も、共同研究者とともに、徐々に成果がでつつありまして、研究会としての最初の学術論文も現在リビジョン中でもうすぐアクセプトされると思います。そこから派生した神経変性疾患領域への適応として現在大型の公的資金を獲得するために、鋭意努力しているところです。どんどん共同研究者も新たに加わっていただいております、研究所の目標である integrated 構造生物学と薬理との融合がさらに進んでいます。本ニュースレターにも新しく本研究会に加わった先生方には研究室紹介をお願いしております。これらの研究会は、参加研究者が全国におりますので、月一でオンラインでミーティングを重ねておりますが、昨年、昨年12月と本年4月に対面で集まり、研究方針を決定しております。もうひとつの重要なパートでありますオンラインシンポジウムは、昨年9月と、本年3月に実施いたしました。今まで、構造生物学的技術的な内容が主でしたが、今年からは構造生物学技術をどう創薬につなげるかという観点でプログラムを企画いたしました。9月は神経変性疾患への最新の取り組みを軸に、3月は、希少疾患への挑戦を主に研究会を実施いたしました。ご講演の先生方は、アカデミアの方から、製薬会社の方でそれぞれの切り口から最先端のご講演をいただきました。ご多忙のところ、未発表の内容を含め、情熱的にお話いただき心より感謝をいたしております。内容につきましては、本ニュースレターに掲載いたしました。2025年度は更なる研究の発展をめざし頑張っていきたいと思っております。

令和七年3月吉日

CBI 研究機構量子構造生命科学研究所 所長 上村 みどり

#### Contents

- 巻頭言
- 法人会員様のご紹介
  - Biortus 社
  - Thermo Fisher Scientific 社
- 新規研究会参加の先生の研究室の紹介
  - 東京大学薬学研究科 竹内研究室
  - 大阪大学薬学研究科 福澤研究室
- オンラインシンポジウム報告 その1、その2
- 編集後記



12月の対面での研究会後の記念撮影



BIORTUS

#### Deliverables

>2,500 Catalog Targets  
>35,000 Plasmids  
>5,000 Unique Targets Purified  
>6,000 Structures

#### 23

Co-authored publications with our clients e.g., *Nature Communications*, *Science*, *Cell Research*, etc.

#### >400

Scientists across 2 sites

BIORTUS

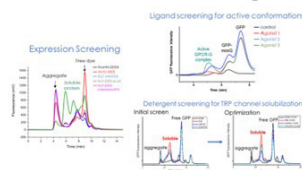
## Protein Expression & Purification

**Biotus: An extension of your lab**

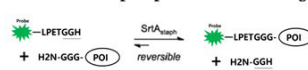
Biotus has over 250 people on the protein production team, with a dedicated **membrane protein purification team**. We offer multiple adaptable expression systems and iterative multivariable optimization for proteins.

#### For your pipeline

##### FSEC for Construct Screening



##### N-Sortase for post-purification relabeling



##### Off-the-shelf Catalog for initial MOA, POC studies



##### Nanobody Selection Platform

**Synthetic nanobody library**

Yeast strain: *Saccharomyces cerevisiae* BJ5465

Surface display plasmid: pYD5649

Library Size:  $5 \times 10^8$

Partial sequence randomization on CDR1, CDR2 and CDR3

We are always here to help! For custom: [info@biortus.bio](mailto:info@biortus.bio)

## Streamlined for Fast Turnaround



Guided design from the beginning.

#### Evaluation & Design

Construct and condition screening.



Expression & Purification



Quality control is standard practice.

Quality Control

BIORTUS

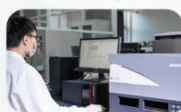
## In Vitro Assay & Screening

**Biotus: An extension of your lab**

Biotus has over 40 experienced scientists with extensive experience in **functional characterization and affinity measurements**. We offer a one-stop service for reagent generation, multiple assays available for fragment screening, and orthogonal assay validation.

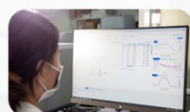
#### For your pipeline

##### Biochemical Assays Available



- UV-Vis Spectra Assays
- Fluorescence Intensity Assays
- Fluorescence Polarization Assays
- TR-FRET Assays
- Chemiluminescence Assays
- Radiometric Assays

##### Biophysical Assays Available



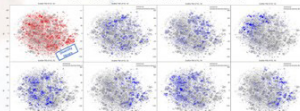
- Thermal Shift Assay
- Surface Plasmon Resonance (SPR)
- Intact Mass Spectrometry
- TRIC
- Mass Photometry
- SEC-MALS

##### NEW: SPR Reusable Chip

- Advantage of Biotus SPR Chip:**
- Reusable for >25 cycles
  - Stable for >1 month storage
  - Cost effective
  - Feasible for unstable target
  - Patent covered



##### NEW: Lead-like Libraries



Lead-Like Diversity Sets (50K and 250K libraries)  
SP<sup>2</sup> rich library  
SDF files are available upon request

## Core Capabilities

### 1) Assay Development (transferred or de novo)



Biochemical Assays

Biophysical Assays

### 2) Fragment & Compound Screening

Client provided and internal fragment library screening



### 3) Characterization for all Stages of Drug Discovery



Membrane Protein assessment in detergent and nanodisc formats available



## X-ray Crystallography

Biortus: An extension of your lab

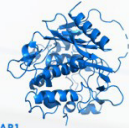
Biortus has over 40 experienced scientists who delivered over 1,530 structures in 2024, with over 186 unprecedented targets solved thus far. We offer co-crystallization and/or soaking, and Weekly Synchrotron Access.

For your pipeline

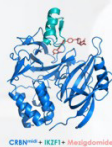
Structure Gallery:  
Quicker turnaround time



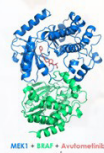
ADAR1  
2 Å



Structure studies of  
PROTAC or Molecular Glues



CERN1 + K291 + thapsigargin  
3.5 Å

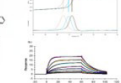


MEK1 + S6A + Arbutinamide  
4 Å

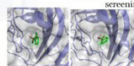
Crystallographic Fragment Screening



Fragment Library



Biochemical and Biophysical  
screening



Lead Candidate

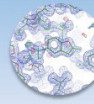
## Crystallography with Versatility



Screening &  
Optimization



In-house and  
International  
Sources



Phasing



Structure  
Refinement

## CryoEM

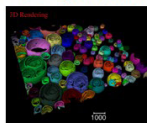
Biortus: An extension of your lab

At Biortus, we take pride in having ownership of a CryoEM center with 8 microscopes that allow us to have no leadtime. Our accomplished CryoEM team ensures a swift turnaround from Gene to Structure, typically within one quarter. Reconstruction of a variety of protein classes resolved to high resolution.

For your pipeline

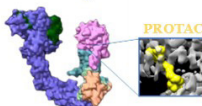
LNP Characterization

Quantitative and qualitative assessment



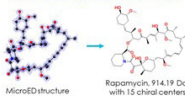
CryoEM-

Full Complex Structure



MicroED for Small Molecules

Absolute configuration determination



Rapamycin, 914.19 Da,  
with 15 chiral centers

Impurity  
detection



Micro-  
crystallization

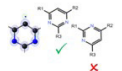


Structure  
Determination

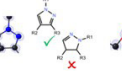


Structure confirmation from ambiguous NMR/MS result

Accurate atom  
location/differentiation



Isomer  
differentiation



Functional group  
identification



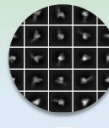
## Crystal Clear without Crystals



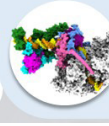
Negative Stain



Vitrification



Data Collection &  
Processing



Publication  
Quality Work

## 法人会員のご紹介

### サーモフィッシャーサイエンティフィック 電子顕微鏡事業部

ThermoFisher  
SCIENTIFIC

#### 電子顕微鏡事業部の紹介

サーモフィッシャーサイエンティフィック電子顕微鏡事業部は、科学と技術の最前線で常に変革を追求しています。我々は、研究者やエンジニアが微細構造をより深く理解し、新たな発見をするための最先端のツールを提供することを目的としています。

これまでにない革新的な技術開発 私たちは、透過型電子顕微鏡（TEM）、走査型電子顕微鏡（SEM）、および集束イオンビーム（FIB）システムの技術を絶えず進化させています。これにより、より高解像度で鮮明な画像取得が可能となり、ナノスケールでの詳細な分析を実現します。

デジタル化と自動化 最新のデジタル技術と自動化ソリューションを統合することで、ユーザーの操作性を大幅に向上させています。AI 駆動の画像解析とデータ管理システムにより、研究プロセスを効率化し、迅速な結果を提供します。

グローバルなサポートネットワーク グローバルに展開するサービスチームとサポートネットワークを活用し、各地の研究者や技術者に対して迅速かつ的確なサポートを提供しています。これにより、顧客は常に最新の技術を最大限に活用することができます。

未来への貢献 環境に配慮した製品設計と製造プロセスを採用し、持続可能な未来を目指しています。エネルギー効率の高いシステムとリサイクル可能な材料を使用することで、環境負荷を最小限に抑えています。

教育とトレーニング 専門的かつ先進的なトレーニングと教育の場を提供し、次世代の科学者と技術者の育成に貢献しています。これにより、ユーザーが最新の技術を習得し、最大限に活用することができます。

サーモフィッシャーサイエンティフィック電子顕微鏡事業部は、これからも科学と技術の進歩を牽引し、世界中の研究者に貢献し続けます。私たちの変革は、未来を切り拓く力となります。

#### サーモフィッシャーサイエンティフィックグループ 電子顕微鏡の適応範囲

サーモフィッシャーサイエンティフィックの電子顕微鏡は、様々な分野で多岐にわたる応用がなされています。以下に、主な応用範囲を紹介します。

##### 1. 生命科学

- 細胞生物学：細胞の微細構造を詳細に観察し、細胞内のオルガネラや細胞骨格の構造を解析することで、細胞機能や病態生理学の理解に貢献します。
- 構造生物学：タンパク質や核酸の 3D 構造を高解像度で解析し、分子機構の解明や新薬の設計に役立てられています。
- 病理学：組織サンプルの詳細な観察により、疾患の診断や病態の理解をサポートします。

##### 2. 材料科学

- ナノテクノロジー：ナノ材料やナノ構造の形態と組成を解析し、新材料の開発や特性評価に貢献します。
- 半導体：半導体デバイスの微細構造を解析し、製造プロセスの最適化や故障解析を行います。

##### 3. 化学

- 触媒研究：触媒材料の表面構造や反応中間体を観察し、触媒作用のメカニズム解明や新しい触媒の開発を支援します。
- ポリマー科学：高分子材料の微細構造を解析し、その物理的・化学的特性を理解することで、新しいポリマー材料の設計と開発に寄与します。

##### 4. 物理学

- 物性物理学：材料の結晶構造や電子構造を詳細に観察し、物質の基本的な物性を理解するための研究に利用されます。
- ナノスケール物理学：ナノスケールでの物理現象を観察し、新しい物理現象の発見やナノデバイスの開発に貢献します。

##### 5. 環境科学

- 微生物学：環境中の微生物の構造を解析し、その生態や機能を理解することで、環境保護やバイオレメディエーションに役立てられます。
- 汚染物質の解析：環境中の微量汚染物質の構造を明らかにし、汚染源の特定や除去方法の開発に貢献します。

サーモフィッシャーサイエンティフィックの電子顕微鏡は、その高解像度と多機能性により、科学研究から産業応用まで幅広い分野で不可欠なツールとして活躍しています。これにより、新しい発見や技術革新を促進し、様々な分野での進歩に貢献しています。

サーモフィッシャーサイエンティフィック 日本 FEI 株式会社  
140-0002 東京都品川区東品川 4-12-2 品川シーサイドウェストタワー

## －研究室紹介－

### 東京大学大学院薬学系研究科 生命物理化学教室

竹内 恒

私たちの研究室では、How does a molecule drive life? という問いを念頭に、タンパク質をはじめとする生命を支える構成分子の動的なふるまいを、核磁気共鳴 (NMR) 法を中心とする様々な物理化学的手法によりつぶさに観察し、その機能メカニズムを明らかにすることを目指しています。

2021 年 10 月に生命物理化学教室に着任させていただき、まだ 3 年目、総勢 17 名と東京大学大学院薬学系研究科の中では小さめの教室ではありますが、幸福 裕講師、徳永 裕二助教、外山 侑樹助教、秘書、テクニカルスタッフ、大学院生、学部学生とともにアクティブに研究を行っています。

生命は、多様な分子がダイナミックに機能することで維持されています。特にタンパク質などの生体高分子は、自らの構造を動的に変化させることで機能を発揮します。私たちは、原子分解能で定量的な構造ダイナミクス情報を得ることのできる NMR 法の強みを生かし、生物学的に重要なタンパク質の構造 - 機能相関を明らかにしてきました。例えば、多剤耐性はすべての生物界に広く保存された最も基本的な防御機能ですが、病原性細菌やがんにおいては、その存在が薬剤治療の大きな障害となります。一方、多剤結合タンパク質の薬剤認識においては、多様な分子に結合できる一方で、それぞれの分子には高い親和性を示します。なぜそのような広い特異性と強い親和性の両立が可能なのかは不明でした。当研究室における NMR 法による解析の結果、多剤結合タンパク質は、薬剤を結合しない状態では多様な構造間の平衡にある一方、薬剤結合時にはその多様な構造の中から化合物に合った構造が選択されることで、様々な薬剤に結合できることがわかりました。また、その際、多剤結合タンパク質は、結合部位から離れた領域で運動性を増大させ、構造エントロピーの増大により高い親和性を実現していました [1, 2]。また、多剤結合タンパク質の一部は、薬剤に応じて転写活性を示す構造の存在割合が変化し、転写活性化度が変化することも明らかになりました [3]。このようにダイナミックな多剤耐性の分子メカニズムは、タンパク質の構造ダイナミクスを溶液中でありのままに解析可能な NMR 法により初めて明らかとなったものです。

私たちは同時に、リガンドや標的分子の運動性を積極的に創薬に活用する「動的構造創薬」を推進しています。NMR 法によって明らかになる構造・運動性情報は、好ましい結合特性を持つリガンドの開発 [4] や、中分子などの新しい創薬モダリティの利用の促進 [5] に繋がるだけでなく、動的な創薬作用点の発見と活用にもつながります。特に、タンパク質 - タンパク質相互作用 (PPI) は、多くの魅力的な創薬標的を含んでいますが、PPI サイトは一般的に平面的で広いため、低分子化合物によりカバーすることが困難で、PPI 標的創薬は容易ではありません。一方、いくつかの PPI 阻害剤は、リガンドが結合すると形成されるように見える動的な創薬作用点：クリプティックサイトに結合することが知られています。クリプティックサイトは、これまでリガンドと標的との複合体構造が決定されて、初めて見



研究室メンバー（2024 年）

出されてきましたが、私たちは NMR 法を用いて、リガンドが結合していない状態でも、数%と僅かな割合ではあるもののクリプティックサイトが開いた構造が存在することを、NMR 法を用いたダイナミクス解析により見出しました。また、NMR 情報をもとに、クリプティックサイトを開いた状態で保持させる変異体を見出すことに成功し、標的に対するスクリーニングの効率化にも成功しています。このことは、NMR 法を用いたタンパク質のダイナミクス制御により、そのドラッグビリティを改善し、PPI 阻害剤を含め難しい標的に対する薬剤の構築を効率化できることを示しています [6]。

このようなアプローチを実現するためには、NMR 法の可能性を拡げる方法論の開発を行い続けることも重要です。私たちは、これまで NMR 法でアプローチすることの難しかった 100 kDa を超えるような高分子量タンパク質の機能メカニズムの解明を可能にする研究を行っています。100kDa を超える高分子量領域における溶液 NMR の適用はいまだに難しさがありますが、これまであまり着目されてこなかった異種核検出に着目し N-CRINPT 法 [7] や FC-TROSY 法 [8] といった独自の測定法を開発することで、例えば実効分子量として 300 kDa にもなる低温・保存温度において、抗体医薬アナログの構造的特徴を明らかにするなどの成果を挙げることも成功しています。

今後多様な NMR 基盤技術の開発と活用により、生物学的、創薬科学的に重要な生体高分子の構造・ダイナミクス情報にさらなる付加価値を与え、それらがどのようにして生命を駆動するのかを解明するとともに、得られた情報の創薬応用や NMR 法を適用する分野の拡大を進めていこうと考えています。

#### References:

- [1] Sci Rep, 7 (2017) 267.
- [2] Sci Rep, 4 (2014) 6922.
- [3] Proc Natl Acad Sci U S A, 116 (2019) 19963-19972.
- [4] Angew Chem Int Ed Engl, 55 (2016) 14606-14609.
- [5] Angew Chem Int Ed Engl, 60 (2021) 6567-6572.
- [6] Sci Adv, 6 (2020).
- [7] J Med Chem, 63 (2020) 5360-5366.
- [8] Nat Methods, 16 (2019) 333-340.



## －研究室紹介－

### 大阪大学 大学院薬学研究科 量子生命情報薬学分野 FMO 創薬コンソーシアム

福澤 薫

FMO 創薬コンソーシアム (FMODD) は、日本発の理論手法であるフラグメント分子軌道 (FMO) 法の創薬分野での実用化を目指して、2014 年に発足しました。タンパク質－リガンド結合をはじめ抗体・中分子、タンパク質間相互作用、核酸医薬、ウイルス、製剤など幅広い創薬モダリティを対象とし、構造生物学とも連携して分子レベルでの生命科学現象の解明に繋がる研究を実施しています。「富岳」などのスーパーコンピュータを用いて、FMO 法ばかりでなく、ドッキング、古典分子動力学 (MD)、機械学習、AI などの各種シミュレーション手法を組み合わせた新規インシリコ創薬手法を用いた実践的研究を推進し、また計算結果を FMO データベース (<https://drugdesign.riken.jp/FMODB/>) として一般公開しており、日本蛋白質構造データバンク (PDBj) との相互連携も始まっています。2024 年末時点で大学・研究所 28 機関、製薬・IT 企業 20 社が参画し、180 名以上のメンバーが日々研究を行っています。そのうち3分の1以上が学生さんたちで、最先端のインシリコ創薬研究を推進するばかりでなく、若手教育および産業界への普及の場になっています。2012 年に CBI 学会の最初の研究会として設立された「FMO 研究会」との関係も深く、講演会やチュートリアル、夏の学校などを合同で開催しています。

FMODD と共に歩んだこの 10 年間の計算科学技術の発展は目覚ましく、我が国のフラッグシップ計算機が「京」から「富岳」に変わって計算パワーが 100 倍になったこと、また AI の技術革新によって Alpha Fold をはじめ私たちの研究の随所に AI が浸透したことは強く印象に残る出来事でした。各種シミュレーション技術を連携する中で、FMO 法のような量子化学計算手法の役割は、とすればブラックボックスになりがちな結果を論理的に解釈し、物理化学的な思考をもって創薬に取り組むことではないかと考えております。私は当初から研究代表者を務めさせて頂いておりますが、世話人の世代交代も行われ、中堅の研究者が FMODD の活動を大いに支え発展させてくれています。限られた手法やグループに収まることなく、インシリコ手法が多くの実験研究と広く連携して実践的な創薬に繋がることを夢見て、これからも活動を続けて参ります。

2022 年 4 月からは、大阪大学大学院薬学研究科に研究室を構えて、若い研究者の育成と薬学部では稀少な計算化学研究拠点の形成を頑張っています。社会人大学院生も募集しております。

薬学部で計算化学を学びたい方、また FMODD の活動にご興味のある方は、ぜひご連絡ください。

FMO 創薬コンソーシアム HP : <https://fmodd.jp/>

研究室 HP : <https://ryojo.phs.osaka-u.ac.jp/>



FMODD 設立 10 周年記念シンポジウムでの集合写真 (2024 年 5 月 8 ～ 9 日)

## シンポジウム開催報告

2024 年度は中性子産業利用推進協議会、生物・生体材料研究会と合同で 2 件のシンポジウムを開催いたしました。

### 【その１】「神経疾患の分子メカニズム最先端」

2024 年 9 月 19 日（Zoom によるオンライン開催）

アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病などの疾患では神経細胞が徐々に機能を失い、最終的には死に至りますが、超高齢化社会においてその発症率は激増し、患者とその家族にとって大きな負担となっています。本シンポジウムは、最新の研究成果や治療法の開発状況を共有し、これら疾患の根本治療に向けて、新たなアプローチを探索する最前線にたつ先生方にご講演いただきました。演題及び演者は以下の通りでした（敬称略）。

司会：上村 みどり

- ・「精神・神経疾患の治療薬のスクリーニング系の開発とシーズ探索」 貝淵 弘三（藤田医科大学 精神・神経病態解明センター センター長）
- ・「神経再生過程におけるニューロンの移動メカニズムと再生医療への応用」 澤本 和延（名古屋市立大学大学院 医学研究科 脳神経科学研究所 神経発達・再生医学分野）
- ・「相分離異常によって生じる神経変性疾患の分子病態」 森 英一朗（奈良県立医大医学部 未来基礎医学（株）モルミル）

司会：玉田 太郎

- ・「神経再編を促す細胞・分子機構の探索」 上野 将紀（新潟大学脳研究所 システム脳病態学）
- ・「Diosgenin によるアルツハイマー病脳内での軸索修復作用と臨床研究への展開」 東田 千尋（富山大学 和漢医薬学総合研究所 神経機能学領域）

閉会の辞：佐藤 衛（横浜市立大学 名誉教授 /CROSS/ 中性子産業利用推進協議会主査）

貝淵先生は神経伝達物質の下流で誘発される細胞内リン酸化シグナルの包括的解析を推進し、情動行動や学習・記憶などの高次脳機能の分子基盤の理解を進めると共に、新規治療薬の開発に対する新しい情報基盤を確立することを目指しています。

澤本先生は中枢神経系の発生・再生のメカニズム解明と再生医療への応用をめざして、成体脳における神経幹細胞の増殖・分化と新生神経細胞の移動・成熟機構を研究されており、中でもニューロン再生を促進するバイオマテリアルに注目されています。

森先生はタンパク質凝集や変性と非常に密接な関係があることが近年明らかになってきた LC（low-complexity）ドメインの生物学的な機能解明の成果を発表されました。

上野先生は脳の病気で壊れた神経回路をどのように再建し、機能を回復するか、そのための原理や方法論を探っており、特に神経回路の再編メカニズムなどを発表されました。

東田先生は漢方の成分である Diosgenin が神経軸索修復作用を持つことを発表されました。

以上、神経疾患の病態解明から新しい治療薬の創製に向けた最新の研究成果が発表され、活発な質疑応答が交わされました。参加登録者は約 150 名でした。

### 【その２】「希少疾患への挑戦」

2025 年 3 月 5 日（Zoom によるオンライン開催）

患者数の少ない希少疾患は、糖尿病などの生活習慣病や感染症などとは異なり、すでに多くの薬剤で充足している領域とは対極をなしています。ヨーロッパの希少疾患患者会の連携組織である EURORDIS によると、その 80% が遺伝子由来とことです。通常は一生を通じて患う慢性疾患ですが、残りはまれな感染症や免疫疾患、がんなどもあり、その種類は非常に多いと言えます。小児、特に新生児の場合は重度なことも多く、EU ではおよそ半数が 18 歳を迎えずに亡くなってしまいますが、治療法が承認されるものは 1% に満たないとも言われています。いわゆるブロックバスター薬とはなりえないため、製薬会社もビジネス として取り組むことが難しい疾患でもあります。しかし、患者さんには大きなニーズがあり、アカデミア、産業界で協力して開発していく必要性があります。今回はこれに着目し、さまざまな方法で希少疾患にとりくむ先生方をお迎えし、オンラインシンポジウムを開催することとしました。

司会 玉田 太郎

- ・「タンパク質 low-complexity ドメインの相分離異常と神経変性疾患」 加藤 昌人（米国 テキサス大学 Southwestern Medical Center / 量子科学技術研究開発機構・量子生命科学研究所）
- ・「Drug Discovery for Neglected Tropical Diseases」 塚原克平（エーザイ株式会社 hhc データクリエーションセンター長兼筑波研究所長）

司会：上村 みどり

- ・「小頭症の発症基盤としての神経発生の分子メカニズム」 大隅 典子（東北大学医学系研究科 発生発達神経科学分野）
- ・「Structural biology of the vitamin D nuclear receptor: from molecular mechanisms to therapeutics for cancer and rare diseases.」 Natacha Rochel, PhD. (Integrated Structural Biology Institute of Genetics and of Molecular and Cellular Biology)

閉会の辞：佐藤 衛（横浜市立大学 名誉教授 /CROSS/ 中性子産業利用推進協議会主査）

テキサス大学 /QST の加藤先生は、神経変性疾患を引き起こす変異を持つタンパク質として、TDP-43、FUS、TIA1 などの RNA 結合タンパク質が同定されてきた。これらのタンパク質には共通して low-complexity ドメイン（LCD）と呼ばれる Gly, Ser, Glu, Tyr の四種類からなる構造を持たない領域が存在し、多くの病原性変異がこの LCD 上に同定されている。液 - 液相

分離（LLPS）を起こし、非可逆性のアミロイド様クロスβ線維を形成したりする。神経変性疾患の変異が LCD に入ると、自己相互作用のバランスが崩れ、細胞内相分離液滴から LCD の非可逆性クロスβ線維が形成して細胞内に蓄積する。ニューロフィラメントタンパク質のヘッドドメインに変異が生じると、ニューロフィラメント形成が正常に行われなくなるのが原因と考えられる。TDP43 では中央の R N A 結合部位の変異で早くβ線維構造を形成することを見出した。また F U S については、C 末端側の変異のほうがクリティカルに凝集に関与することが分かった。エーザイ株式会社の塚原先生のご講演では、製薬会社としての使命を明確にされながら希少疾患に対する進歩的な取り組み方やその成果が続々と発表され非常に感銘を受けた。マイセトーマは最も顧みられない熱帯病（Neglected Tropical Diseases: NTDs）のひとつといわれている。皮膚から感染し、腫瘍を形成する NTD で、感染経路や罹患者数などの基本的情報が不足しており、治療法も限られている。マイセトーマ患者対象試験による世界初の治療薬の創出をめざし、蔓延国のひとつであるスーダンで、Mycetoma Research Centre、開発パートナーの DNDi および、グローバルヘルス技術振興基金（GHIT Fund）と協力して、エーザイさんの創製の E1224 の臨床試験を実施し、スーダンでの承認申請に向け準備している。また、世界トップレベルのアカデミアや研究機関、DNDi などの非営利研究開発団体と協働することで、優れたアイデアや最先端技術、蔓延国での臨床開発経験等の叢智を結集し、多くの創薬プロジェクトを情熱をもって進めておられた。大隅先生は、ジカウイルス感染症について小頭症発生メカニズムについてご講演いただきました。最新の研究から、発生のキーとなる

キネシンを活性化する Kif23 の関与を in vivo での子宮内の遺伝子導入することで証明されたとのことでした。最後は、フランスの Institute of Genetics and of Molecular and Cellular Biology の Rochell 博士からの VitamineD アンタゴニストを用いた創薬への挑戦であった。V D については、アゴニストについては、ハイパーカルセミック作用が副作用と問題になるが、アンタゴニストはこの副作用を回避できると考えられている。Carborane を 25 位側につけた V D 3 誘導体化合物およびバルキーな側鎖を持ついわゆる Z K の薬理作用についての構造生物学と薬効についての言及があった。Carborane は非常に V D R に選択的に作用し、クル病患者のがん治療に用いられており、Z K は、C Y P 24A1 を経由しアゴニスト様に加水分解される際にその代謝異常により小児希少疾病である特発性乳児高カルシウム血症（Idiopathic Infantile Hypercalcemia, IIH）を引き起こされているとのこと。いずれのご講演もこれらの疾患の疫学的要因や、関与遺伝子あるいはそのタンパクの性質や機能など、最先端の情報や実験的なエビデンスを紹介され、未発表データを含め、非常に興味深いものでありました。

（近藤 史郎 & 上村 みどり 記）

#### 編集後記

桜のたよりが聞かれる季節となりました。毎春発行しておりますニューズレーターも第 3 回となり、今回も会社および研究室のご紹介などをお届けできました。ご執筆いただいた皆様、またご協力くださった関係者の皆様に、厚く御礼申し上げます。特に、2024 年度は中性子産業利用推進協議会および生物・生体材料研究会との合同で 2 件のシンポジウムを開催し、今後の研究や治療の進展に向けた新たな知見を得る有意義な機会を得ることができました。今後、より一層興味深い内容をお届けするため、会員の皆様には引き続きご投稿・ご協力いただければ幸いです。皆様のご投稿やご提案をもとに、さらに充実したニューズレーターを作り上げてまいりたいと考えております。

編集者 平坂 雅男



法人会員



---

#### 投稿のお願い

学会情報、最近の研究、研究室紹介、書評など、会員からの投稿をお持ちしております。

---

ニュースレター 2025 年 3 月号

発行者・著作権：CBI 研究機構 量子構造生命科学研究所

発行責任者：上村 みどり

編集者：平坂 雅男

発行日：2025 年 3 月 31 日