

ERATO 金井触媒分子生命プロジェクト事後評価（予備評価）報告書

【研究総括】金井 求（東京大学 大学院薬学系研究科／教授）

【評価委員】（敬称略、五十音順）

北 泰行（委員長；立命館大学 総合科学技術研究機構／招聘研究教授・創薬科学研究センター長）

久保 和生（協和発酵キリン株式会社 研究開発本部 研究機能ユニット化学研究所／所長）

眞貝 洋一（理化学研究所 眞貝細胞記憶研究室／主任研究員）

杉山 弘（京都大学 大学院理学研究科／教授）

野崎 京子（東京大学 大学院工学系研究科／教授）

評価の概要

ERATO 金井触媒分子生命プロジェクト「触媒」をキーワードに、2つの方向性により医薬開発への貢献を目指している。第1に、複雑な構造を有する医薬候補物質を短工程で、環境に優しく合成できる革新的触媒を開発し、合成困難な分子を医薬候補物質として利用することである。第2に、生体内の酵素機能と置き換えられる人工触媒システムを開発し、これを細胞内に導入して、触媒自体が医薬になるという新しい病態治療概念「触媒医療」を提唱することである。そのために、金井研究総括の強いリーダーシップのもと、専門分野の異なる若手研究者が東京大学に結集し、3つの研究グループが緊密な連携が取れる研究環境を構築している。化学と生物の相乗的観点から触媒開発に取り組む研究集団は世界でも稀であり、本プロジェクトは挑戦的かつ融合的であると高く評価する。

プロジェクトが発足して約4年が経過し、新たな医薬品や機能性材料の開発や効率的合成のための基礎研究として、芳香環への位置選択的なトリフルオロメチル基の導入や、芳香環のメタ位選択的にボリル基を導入する手法の開発に成功した。これらの導入方法は、有機合成化学の分野では世界中で競争しているターゲットで学術的な意義は高く、医薬品合成への応用として工業的なインパクトは高いと評価できる。

また、アルツハイマー病の治療につながる基盤研究として、発症に関与するとされるアミロイドβペプチド(Aβ)の凝集を抑制する低分子阻害剤や、Aβ凝集体に含まれるアミロイド構造のみを識別して酸素化する光触媒、細胞傷害性の少ない長波長光で酸素化する光触媒の開発に成功した。病態の分子レベルでの理解に基づく治療法の開発は非常に独創的で、世界に先駆けて優位に展開していると考えられる。今後、企業との本格的な連携協力により、開発した化合物の構造最適化やin vivoでの薬効性を示すことが期待される。

さらに、生体内酵素の欠損・失活による細胞癌化や記憶障害等の代謝異常疾患の治療に向けて、エピジェネティックな遺伝子発現制御に注目して、ヒストンのリジン残基を生細胞内で選択的にアシル化する人工触媒の開発に成功し、その生物学的意義を実証した。これらの成果は、有機合成化学を用いた遺伝子発現制御の方法として、新しい医薬フォーマットとしてのポテンシャルを示すものである。今後、生物・医学系の研究機関や製薬企業との共同研究も入れることで、新しい創薬概念の確立と次世代の医薬を担う成果が見出されると評価できる。

本プロジェクトの研究成果は、国際学術誌への掲載やプレス発表、学会発表を通して積極的に外部発表されているだけでなく、国内外の研究者や産業界との共同研究により、効果的な研究成果の推進に努めていると判断する。また、知的財産として権利化するにふさわしい研究成果は、積極的に国内特許出願を行い、より有効性の高いものは外国特許出願を行っている。こうした取り組みは、基礎科学技術が産業界や医療の方向に進むことをプロジェクト関係者全員が意識した賜物と言えよう。プロジェクトの若手研究者に対しては、研究会での活発なディスカッションの

他、ERATO レクチャーシップによる海外での研究成果の講演やディスカッション、国際共同研究による海外への研究員派遣を行っており、これらの活動は人材育成とキャリアパスに大きく貢献していると高く評価したい。

以上を総合すると、本プロジェクトは全体的に順調な進捗であり、戦略目標「レアメタルフリー材料の実用化及び超高保磁力・超高靱性等の新規目的機能を目指した原子配列制御等のナノスケール物質構造制御技術による物質・材料の革新的機能の創出」の達成に資する十分な成果が得られていると評価できる。残り1年の研究期間における進展も大いに期待できるものである。

1. 研究プロジェクトの設定および運営

1-1. プロジェクトの全体構想

近年の生物科学の進歩により、創薬ターゲットとなりうる生物機能の分子機構が次々と解明されてきている。しかし、優れた薬理作用が期待できる分子であっても、複雑な分子構造を持つために合成コストが高くなると、医薬品の開発候補から除外される場合が多い。そのため、合成技術の問題で医薬候補になる分子構造が限定される現状を克服し、医薬構造の多様性を拡張するためには、複雑な構造を有する医薬リードの合成を抜本的に変革しうる真に強力な触媒の創製が求められている。

また、現在の医薬の中心である低分子医薬は、薬効や副作用の面でいくつかの顕著な欠点も明らかになっており、抗体や核酸といったバイオ医薬や、幹細胞を利用した再生医療などの新しい医薬や治療の概念が提唱され始めている。低分子医薬だけに頼るのではなく、新しい医薬や治療の概念を模索していくことが、医療の進歩につながると考えられる。

本プロジェクトは「触媒」をキーワードに、日本の強い技術として発展してきた「触媒化学」と生命科学分野を融合させ、産業応用に耐える医薬品開発技術の確立を目指して、2011年10月に発足した。本プロジェクトを指揮する金井研究総括は、①複雑な構造を有する医薬候補物質を短工程で環境に優しく合成できる革新的触媒を開発し、合成難度にとらわれない独自の医薬リードを創出するとともに、②生体内の酵素機能と置き換えられる人工触媒システムを開発し、細胞内に導入することで触媒自体が医薬となる新しい「触媒医療」の概念の提唱と実証、という2つの方向性から医薬開発への貢献に取り組んでいる。金井研究総括のこれまでの研究の延長や大規模化とは全く異なり、化学と生物学の研究の敷居を取り払い、生体内（細胞内さらには生体内）で利用可能な技術を確認するという生命指向型の課題設定は、挑戦的かつ融合的な構想であり、「新しい科学技術の源流」を創出するERATOに相応しいと評価できる。

特に、本プロジェクトの「触媒医療」で提唱されている化合物は人工的な酵素と考えられ、天然の酵素に匹敵する基質特異性、反応特異性に迫ることができれば、画期的な医薬品になりうると考えられる。将来的には、生体酵素では達成できない機能をもたらす医薬への応用につながる可能性があり、大きな波及効果が期待できる。

1-2. プロジェクトの目標・計画

本プロジェクトの目標は、「革新的触媒の開発」「独自の触媒を用いた特色ある医薬リードの創出」および「生体へ導入するための人工触媒システムの開発」であり、化学的手法である「触媒」を医薬品として利用するという挑戦的なものである。当然、目標達成には分野融合による連携が必須となるが、本プロジェクトでは「触媒グループ」、「医薬機能グループ」、「触媒医療グループ」の3グループが1カ所の研究拠点で研究を推進することにより密な連携を取るという方針の下、研究を推進している。

「触媒グループ」では、独自の触媒や反応創出による効率的分子変換の達成を目標としている。製薬企業では、医療経済的な視点から短工程、迅速かつ地球環境に優しい手法を常に求めており、

C-H 活性化反応の適用、 π 結合保護脱保護を経由しない一般的手法の開発は、製造コストの低減に直結するものであり、目標設定として適切と評価できる。

「医薬機能グループ」では、アルツハイマー病の原因物質とされる $A\beta$ をターゲットとして、独自の分子特性を活かした画期的な治療体系の構築を目標としている。高齢化社会を迎え、今後患者数の増加が見込まれるアルツハイマー病は大きな社会問題であり、世界の多くのグループがしのぎを削る中、独自の医薬品リード開発は貢献が大きい。

「触媒医療グループ」では、真核生物のクロマチン（染色体）を構成する主要なタンパク質（ヒストン）のリジン残基を生細胞内で選択的にアシル化する触媒の開発および開発した人工触媒による細胞機能制御を目標としている。細胞内で化学反応を進行させる「人工触媒システム」という新規概念の提案と、これを用いた疾病治療へのアプローチは、従来の医薬品では適わない疾患に対する新規医薬の創出が期待できる。

特に医薬リード創出を行う医薬機能グループと、生体に導入するための人工触媒システムを開発する触媒医療グループのテーマは、いずれも触媒化学の手法をベースに研究計画を立案した、壮大なものである。新しい病態治療概念の確立を目指した本プロジェクトの目標および研究計画の設定は、ERATO のような課題解決型基礎研究でしか扱えないテーマである。研究計画の難易度は非常に高いが、これまでの金井研究総括の研究経験を踏まえて十分に練られたものであると判断でき、高く評価できる。本プロジェクトの研究期間終了までに、多様な夾雑物が存在する生細胞で反応を誘導することを示すために、どのターゲットを *in vivo* の評価まで進めるか、優先順位をつけることが重要だと考えられる。

1-3. プロジェクトの運営

プロジェクトの推進にあたっては、種々の分野の経験豊かな研究者と若手の研究者を結集した。プロジェクト立ち上げ時は、研究が先行していた触媒グループの研究員の割合が多かったが、研究が進展するにつれ全グループにバランスよく配属され、企業や海外の研究者との連携も図られている。当初、触媒グループに参加していたが、研究の進展に伴い、複数のグループにまたがって活躍している者も見られ、研究総括はもとより各グループリーダーのリーダーシップが発揮され、若手研究者の育成も十分に行われている。4年間で120名が本プロジェクトに関与しているのは分野融合が成功した証左でもあり、適格な運営であると言える。

本プロジェクトが触媒をキーワードに触媒化学と生命化学の双方向の研究を推進するために、触媒グループ、医薬機能グループおよび触媒医療グループを設置し、相互に連携しながら研究を推進しているのは適切である。金井研究総括のリーダーシップのもと、有機合成化学、有機金属化学、創薬科学、ペプチド化学、蛋白質化学、細胞生物学、高分子化学、材料化学、生化学など様々なバックグラウンドを持つ、経験豊かな研究者や若手メンバーが参画し、他大学、企業、研究所、外国の研究者などと連携し、効果的なプロジェクトが運営されている。本プロジェクトのように分野の異なるグループがほぼ対等の立場で、1つの大きな目標に向かって連携・融合し、互いプラスの成果をあげつつ全体が大きな目標に向かって挑戦しているプロジェクトは、極めて稀である。構想実現を期待させるに見合った研究体制を構築しており、非常に効果的に運営されていると評価できる。

研究成果が出た時には、それにふさわしい国内外の研究者や産業界等と共同研究を行って効果的に連携する他、知的財産の権利化を積極的に行なっている。医療機能グループで見出された $A\beta$ の凝集を阻害する低分子型阻害分子研究については、計算化学や薬物評価による分子設計を、本プロジェクトの触媒グループだけでなく、企業や研究所の創薬の専門家と本格的に連携協力して行う時期に来ているように思われるので、今後の展開に期待したい。

2. 研究の達成状況および得られた研究成果

2-1. 触媒グループ

触媒グループでは、複雑な構造を有する医薬リードを短工程で迅速に、かつ生命環境を汚染することなく合成できる、新しい反応形式を有する革新的触媒反応の開発を目指している。これまでの有機合成化学で用いられている方法にとらわれない、効率的かつ選択的な反応を開発することにより、従来の医薬品の範疇に入らない合成困難な複雑な分子も医薬品の候補に入れようとする野心的なものと言える。

医薬品において、フッ素系官能基は代謝安定性の向上や標的タンパク質との結合強化といった機能発現に重要な役割を担っているため、その効率的かつ実用的な導入法の開発は重要である。しかし、6員環ヘテロ芳香族化合物への直截的かつ位置選択的なフッ素系官能基導入反応の報告例はこれまでなかった。これに対して本グループでは、ピリジンやキノリンなどの窒素原子を含む6員環ヘテロ芳香族化合物を酸化したN-オキシドに電子求引性基のトリフルオロメチルボリル基 (BF_2CF_3) を付加することで他のどの電子求引性基を付加した場合よりも含窒素ヘテロ芳香環のLUMOが低下し、2位への求核種の反応が高められると予想し、初めてピリジンの2位やベンジル位へのトリフルオロメチル (CF_3) 化導入に成功した。これまでフッ素原として利用されてきた CF_3 化試薬の利用を省略できる本グループの方法は、革新的かつ有効な反応だと評価できる。また、研究の途上で、 BF_2CF_3 基を導入したピリジンやキノリンのN-オキシドは溶液のみならず固体でも発光する蛍光材料となることを見出している。この蛍光材料は、医薬機能グループにとって安定性と活性の優れた有機分子酸素化触媒となり得ると考えられ、今後の発展を期待したい。

また、分子の中に尿素ユニットを導入し、反応基質と水素結合をさせ、一方で分子内にビピリジン型配位子を導入し、触媒と基質の二次的相互作用させることにより、メタ位選択的な新ボリル化法を開発した。本芳香環上のメタ位に選択的にC-Hボリル化する反応は注目すべき成果であり、プレス発表も行っている。関連する研究としては、近年、ケンブリッジ大の Gaunt 教授らの超原子価ヨウ素を用いるメタ位選択的触媒的C-H芳香化反応や Wang らによるノルボルネン配位子を利用する芳香環のメタ位選択的メチル化反応が報告されたが、何れも分子内でベンゼン環のオルト位選択的C-H活性化を経て、メタ位が選択的に反応しており、触媒グループの直接的なメタ位反応とは本質的に異なっている。さらに、ビピリジン部分のリンカーの長さを検討してパラ位選択的官能基導入にも成功した。触媒と基質の二次的相互作用による極めて意義深い反応である。本研究の考え方は、触媒医療グループでは、ヒストン選択的なアセチル化を行う人工触媒システムの構築の考え方に応用され、また逆に本触媒グループにフィードバックさせており、グループ間の相互連携もうまく作用している。さらに、総括所属研究室との共同研究で、この考え方が本格的に進展し、ラジカル配向活性化基による酸素を酸化剤とした位置選択的C(sp³)-H酸化反応が開発されている。CF₃置換型N-オキシラジカル型配向活性化基を、基質との間をリンカーで繋ぐ構造チューニングで遠隔位置選択的ベンジル型C(sp³)-H酸化に成功しているのは特筆すべき成果である。

さらに、ヘテロ芳香環化合物に、銅、パラジウム、モリブデン等の触媒を用いて新たな医薬品や機能性材料の開発や効率的な合成のための基礎研究として、これまで例の無かったC-H官能基化反応を報告した。銅触媒はコスト面では有利な点があるが、今後、本基礎研究の中から創薬に役立つ反応が見つかった場合には、銅触媒よりも毒性の少ない環境に優しい超原子価ヨウ素反応剤など有機触媒等を用いる高効率合成を検討する必要もあると考えられる。

本グループの研究成果の論文 *Nature Communication* や *Nature Chemistry* をはじめとした国際的なトップジャーナルに多数掲載され、会議での発表も口頭・ポスター共に国内外で活発に行われている。有機合成化学の領域では、例えば米国ではプリンストン大学の MacMillan グループなどとのしごを削りながら競争している分野であり、学問的な意義は高く、また医薬品合成への応用として社会的工業的なインパクトも高いと評価できる。

2-2. 医薬機能グループ

タンパク質は、フォールディングすることにより特定の立体構造を形成して生命機能を果たす。一方、タンパク質によっては、異常なフォールディングによって凝集体を形成し、この凝集体が細胞毒性を呈することにより種々の疾患を引き起こす。これらはアミロイドタンパク質と呼ばれ、ヒトの疾患に関連するアミロイドタンパク質は20種類以上存在する。例えば、 $A\beta$ や α シヌクレイン (α -Syn) は、凝集して神経毒性を呈することで、それぞれアルツハイマー病やパーキンソン病の原因となる。特に、高齢化社会を迎え認知症、アルツハイマー病は非常に大きな社会問題であり、世界の多くのグループがしのぎを削っている分野である。

医薬機能グループでは、アミロイドタンパク質の凝集を標的とした創薬化学アプローチを目指して（1）アルツハイマー病に関する $A\beta$ の凝集を阻害する分子の開発、（2）病原性アミロイドを標的とする人工触媒の開発研究を行っている。病態の分子レベルでの理解に基づく治療法の開発は非常にユニークなものであり、これまでにかなり効果的な阻害剤の開発と治療法の開拓を行っている。

低分子型阻害分子の開発研究で $A\beta$ 配列のうち凝集に重要な領域である $A\beta_{16-20}$ の部分ペプチドを環状化し、優れた凝集阻害活性を示すファーマコアを捜し、ピリジンやピリミジン骨格を有する化合物を見出している。また、触媒反応によりタンパク質を酸化化することのできる人工触媒の開発に着手し、フラビン分子に対して $A\beta$ 親和性ペプチドを連結した光触媒の開発に成功した。

また、病原性アミロイドタンパク質に特徴的な高次構造（クロス β シート）を認識することにより、選択的に活性化することのできる酸化触媒の開発に成功している。本触媒は非アミロイド性基質を酸化化せず、凝集した $A\beta$ を効率的に酸化化し、 $A\beta_{1-42}$ 由来の細胞毒性を低減するという特徴を有している。また、触媒グループで得られた知見を活かして、650nm 以上の長波長の光照射により酸化化活性を発現出来て、かつ光耐性に優れたホウ素-トリフルオロメチル結合を有する触媒を開発している。これらの成果については特許を出願しており、高く評価できる。今後アルツハイマー病モデルマウスを用いて脳内 $A\beta$ の凝集や神経毒性に体する阻害作用の効果が期待される。

新しい試みとして、アミロイドタンパク質のペプチド結合の選択的切断を毒性の少ない超原子価ヨウ素反応剤 $PhI(OAc)$ を用いて検討しているが、アスパラギン酸残基選択的なアミド結合切断反応を行うためには、触媒グループと連携した反応剤自身の分子設計とチューニングが必要と思われる。

2-3. 触媒医療グループ

触媒医療グループは、生体分子をターゲットとして細胞内で化学反応を進行させる人工触媒システムの開発、すなわち触媒自体が医薬になるという新概念（触媒医療）の創出を目的としている。細胞内で人工的に化学反応を行う試みは盛んに行われているが、人工化学システムによる生体内翻訳後修飾とそれによる細胞機能制御は全く未開拓領域である。現在、ヒストン選択的およびヒストンのリジン残基選択的アシル化人工触媒システム構築を検索し、まず新規人工触媒システム $8DMP-3NMD-8R$ を構築したが、これは残基選択性が発揮できなかった。ついで、リジン残基選択的アセチル化を指向した新規人工触媒 $DMAP-SH$ を開発した。現在ヒストン（リジン）のアセチル化、セリンのリン酸化、DNA のメチル化および脂肪酸化による細胞内局在制御も研究している。

ヒストンのアセチル化は2つの酵素で制御されており、histone deacetylase (HDAC) 阻害剤は抗がん剤として使用されている。Histone acetyltransferase (HAT) が駄目になると HDAC 阻害剤も駄目になると考えられるので、酵素を介さずにアセチルを導入する合成化学的なヒストンアセチルを目的とし、触媒反応を薬にしようとする独創的かつ挑戦的なアプローチである。

本グループは、既にヒストンアセチル化のリジン残基を網羅解析できる LC-MS/MS による評価系を確立し、さらにアセチル化の位置によりその機能が異なることを明らかにしたのは特筆すべき成果である。今後触媒グループとの密な連携によりアセチル化の位置と機能の解明が大きく進展する事が期待できる。

以上に基づき研究成果を俯瞰すると、当初は、触媒というキーワードで分子の構造変換という基盤はあるものの触媒化学と生命科学の融合は困難なことが予想されたが、分子を造る物質科学と生命科学分野の医療機能や触媒医療グループとの連携が顕著に現れてきていると考えられる。各グループの方向性がそれぞれ発展して興味深い成果に繋がっており、成果が蓄積してきていると評価できる。

プロジェクト全体では、専門が異なるグループが同じ研究室の中で研究をしながら討論出来ているため、グループ間の溝が解決でき、互いにレベルアップするプラス効果が見られる。このようなアプローチは、縦割り体制の多い日本では今迄殆ど見られないが、外国では、こうしたものづくりの基礎科学技術が、産業界や医療の方向にスムーズに向かわせる路が既に敷かれている。また、大学の中に本格的に金井触媒分子生命プロジェクトのような成果を支援できる、ベンチャーキャピタルや企業との連携システムをサポートする体制づくりを国や企業からも本気で考える時期に来ていると言える。このような動きの中から、革新的な次世代医療産業が生まれてくることも夢ではない。

3. 研究成果の科学技術、社会・経済への貢献

3-1. 科学技術への貢献

本プロジェクトは「触媒」をキーワードに「医薬」への貢献を全体構想として掲げている。プロジェクトで開発した革新的触媒や反応は、医薬・農薬等機能性分子合成において高いニーズを有し、国際的な評価も高い。先導的・独創的な科学技術上に大きなインパクトを与えていると言える。特にプロジェクトで取り扱っているアルツハイマー病に対する独自の医薬品リード開発は貢献が大きい。触媒医療グループはアルツハイマー病の病原性標的分子の化学変換や、がんを標的としてエピジェネティクス制御を可能とする独自の人工触媒を開発する等、これ迄に無い全く新しい触媒医療という分野を切り開く可能性があり、科学技術への貢献は極めて大きいと言える。

3-2. 社会・経済への貢献

本プロジェクトでの金井研究総括のアプローチは、これまでの研究の延長ではなく、現代社会が抱える様々な問題に解決策を提案する可能性があり、科学技術の社会への貢献として高いものになっている。この研究によって生まれる技術や知財は、現時点では一般的な手法や実際の医薬品にはつながっていないが、今後の発展によって社会にとって大きく貢献することが期待される。

触媒グループの革新的な触媒の開発や機能性分子合成法の確立は、これまで合成技術の問題で排除された分子も医薬候補物質として利用を可能にすると考えられる。人工触媒を開発し、触媒自体が医薬になるという新概念のもと薬をつくる、それはすなわち新領域の創生であり、大きな社会・経済への貢献が期待される。また、医薬機能グループでの研究はアルツハイマー病の治療につながる新たな基盤研究として期待できる。クロスβシート構造を認識する触媒スイッチシステムは、コンセプトとして様々な局面で応用できる技術だと評価できる。触媒医療グループの人工触媒システムの開発は、これまで解決できなかった生体の酵素欠損・失活が病因となる先天性の代謝異常疾患の治療等を可能にする新しい医薬フォーマットとして発展しうる。医薬品になった場合、化学合成手法で合成できることもメリットであるとともに、新しい概念の取り組みにつき、日本が世界に先駆け優位に展開できると期待できる。

4. その他特記すべき事項

4-1. 若手研究者支援

プロジェクトでは、研究総括補佐、研究推進委員、研究推進主任、グループリーダーのすべてに若手の人材を雇用している。さらに研究員やリサーチアシスタントとしても、多くの大学院の学生が参画している。本プロジェクトの研究に参画している若手研究者は、研究会でのディスカッションを継続的に実施し、研究の進捗状況の共有やアイデアの交換を行い、外部アドバイザーの招聘、海外講演、また国際共同研究も進め、若手研究者は大きく成長していることが推測できる。海外からの優秀な研究者を雇用してプロジェクトの国際化を図り、国内研究者のみでは得難い研究スタイルのノウハウの共有や英語でのコミュニケーションを行うなど、多様な研究環境のために様々な努力がなされている。その効果は、若手研究者の多くがシンポジウムや学会での優秀発表賞や奨励賞を受賞していることから明らかである。研究成果は若手研究者との連名で、論文、国内外での学会発表、書籍・総説および知的財産権も取得している。プロジェクトのホームページ、研究成果のプレスリリースなども十分に行われており、結果的には若手研究者のステップアップのための大きな支援になっていると評価できる。さらに、複数の研究者が外部機関へ転出して、さらに上位の職を得ていることから、キャリアパスに貢献していることが伺える。

また、ERATO レクチャーシップの実施により、触媒グループのグループリーダーはイギリス・ドイツ・スイスを歴訪し、本プロジェクトの研究成果について講演やディスカッションを行っている。またヒストンアシル化剤 DMAP-SH については、米国ロックフェラー大学に触媒医療グループの研究員を派遣して共同研究を鋭意進めており、国際共同研究としても成果が期待される。これら一連の活動は人材育成という観点からも大きく貢献したと言える。

5. 総合評価

本プロジェクトは「触媒」をキーワードに、医薬品開発へ貢献することを目指して、複雑な構造を有する医薬候補物質を短工程で環境に優しく合成できる革新的触媒の開発、生体内の酵素機能と置き換えられる人工触媒システムの開発および細胞内導入などに取り組んで来た。挑戦的な目標を達成するために「触媒グループ」、「医薬機能グループ」、「触媒医療グループ」という3つのグループを設置し、このグループが1つの拠点で研究を推進することでグループ間の連携、協力を密に行うという体制を構築した。このマネジメント体制は大変有効に機能し、通常はグループ毎に立案する研究計画の一部をグループ間共同で策定するなど、グループの垣根を越えた融合研究が推進されている。

学術面では、触媒グループが開発した芳香環のフルオロアルキル化反応や位置選択的ホウ素化触媒は、既存の医薬品開発をより効果的かつ実用的なステージへと上昇させ、より迅速な医薬品供給を実現するものとして期待される。また、医薬機能グループで見出したアルツハイマー病に対する独自の医薬骨格と実践的な治療薬開発手法は、ペプチド科学と触媒反応化学を併せた世界でも類のない観点からのアルツハイマー病に対する研究を進展しており、本医薬品リード開発は、アルツハイマー病治療薬開発を大いに加速するものと期待される。触媒医療グループでは、独自に開発した人工触媒によるエピジェネティクス制御を可能とする一定の概念実証を達成している。このようなアプローチは、先進的かつハイインパクトな研究成果であるとともに、重大疾患に対する独創的かつ新規な治療アプローチの源流を生み出すものとして、今後の開発に期待が持てるものである。こうした研究進捗は、海外の一流学術雑誌に論文が多数掲載されるなどの成果を挙げており、その成果を基に ERATO レクチャーシップによる海外での研究成果の講演やディスカッション、国際共同研究による海外への研究員派遣といった活動に繋がるなど、国際的にも認知・評価される活動を行っている。

社会への貢献という観点では、本プロジェクトにおいてアルツハイマー病の克服につながる A β に関する基盤研究に果敢に挑戦し、課題解決の糸口発見にこぎ着けている。この研究が進展すれば社会への大きな貢献が期待できる。また、本プロジェクトで提唱している触媒反応システムによる「触媒医療」という新しい概念は、非常に応用範囲が広いことから、生物・医学系の研究機関や製薬企業と共同研究を積極的に実施することで次世代医薬を担えるような成果が見出される可能性が見込まれる。今後、この技術がどこまでの可能性を有するものなのか、低分子医薬、抗体医薬、再生医療に次ぐ第4の創薬コンセプトとなり得るかを示すために、試験管内での反応だけに終わらず、少なくとも生きた細胞で目的とする反応を誘導できることを残りの研究期間中にぜひ明らかにしてほしい。このような発展は、これまでの研究の単純な延長線上では無い課題に取り組んだ結果であり、高く評価されるべきものである。

また、本プロジェクトにはグループリーダーを始めとした研究者の他、プロジェクトを支援する研究推進要員にも若手を多く登用している。そのため、研究者が積極的にディスカッション出来る場を継続的に設け、その場に研究推進要員も同席するといったスタイルを構築することで、研究の進捗状況の共有や意見交換などを活発に実施出来る体制を構築しており、結果的に若手研究者および研究推進要員の人材育成といった面で、大きな貢献を果たしている。

残された課題を挙げるとすれば、触媒グループで開発された反応を他のグループがさらに応用することや、医薬機能グループで創製された低分子凝集抑制剤の最適化などが挙げられる。これらについては、本プロジェクトの残された期間内で、より積極的に取り組み、成果を挙げることを期待したい。

以上を総合すると、本プロジェクトは全体的に順調な進捗であり、戦略目標「レアメタルフリー材料の実用化及び超高保磁力・超高靱性等の新規目的機能を目指した原子配列制御等のナノスケール物質構造制御技術による物質・材料の革新的機能の創出」の達成に資する十分な成果が得られていると評価する。

以上