

CRDS-FY2007-SP-13

ATTAATC A AAGA C CTA ACT CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT
CTCGCC AATTAATA
TTAATC A AAGA C CTA ACT CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAAC
TGA C CTA ACT CTCAGACC

戦略プログラム

低分子量化合物による細胞機能制御技術

0101 000111 0101 00001
001101 0001 0000110
0101 11
0101 000111 0101 00001
001101 0001 0000110
0101 11
00110 11111100 00010101 011

平成20年3月



独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター
Center for Research and Development Strategy, Japan Science and Technology Agency
江口グループ (ライフサイエンス担当)

戦略イニシアティブ

国として大々的に推進すべき研究で、社会ビジョンの実現に貢献し、科学技術の促進に寄与するもの

○戦略プログラム

研究分野を設定し、各チームが協調、競争的に研究することによって、その分野を発展させるもの

戦略プロジェクト

共通目的を設定し、各チームがこれに向かって研究することによって、その分野を発展させると同時に共通の目的を達成するもの

Executive Summary

本プログラムは、天然物の骨格を母体とし、タンパク質に作用する低分子量の化合物を合成することにより細胞機能の発現制御を行う技術、すなわち「低分子量化合物による細胞機能制御技術」を確立する研究戦略である。

ゲノムプロジェクトは予想外の速さで進捗し、ヒトゲノムの全 DNA 配列の解読や染色体上にある 2 万種程度の遺伝子を同定するなど、多くの成果をもたらしてきた。また、これらの遺伝子配列から想定される 10 万種以上のタンパク質のうち、細胞の機能に重要な役割を担うものや結晶化が容易なものを中心として、構造や機能に関する解析が精力的に進められ、タンパク質間の相互作用に基づく細胞機能の発現システムが明らかとなってきた。このような流れの中で、近年、このタンパク質のシステム制御に基づいた細胞機能制御技術を生体外にある低分子量化合物を用いて確立する研究が欧米を中心に活発に行われつつある。化合物を活用して細胞機能の制御を担うタンパク質をゲノムワイドに解析し、生命機能の包括的な理解とその制御を目的としたケミカルゲノミクスを中核とする研究開発である。しかしながら、このようなケミカルゲノミクスを活用し、種々の細胞機能の制御を行うためには、制御標的となるタンパク質を同定し、同定されたタンパク質に作用させる最適な化合物を合成する必要があるが、これらの技術が未熟であるため、現在ほとんどの細胞機能が制御不能となっている。

以上を踏まえ、本戦略研究では、天然化合物を活用して、以下の 3 つの技術開発を中核とした研究開発を展開することにより種々の細胞機能の制御技術の達成を目指す。

- ✓ 生理活性を有する化合物の探索技術
- ✓ 生理活性化合物が標的とするタンパク質の同定技術
- ✓ 生理活性化合物の最適化技術

本研究開発の推進にあたり敢えて天然化合物を選択する根拠は、本来的に天然物は多種多様に存在し、しかも生理活性を有するものが少なくなく、加えて我が国が絶対保有数、合成技術等において他国を圧倒している点が挙げられる。また、タンパク質を直接標的とするのではなく、細胞の表現型の解析に着目する理由としては、細胞の形態変化等を可視化または計測する技術に強みを持ち、ユニークなアッセイ系の開発が多く行われていることに加え、生物学の分野において、化合物により制御が可能な多くの重要な細胞系が構築されていることに基礎付けられている。具体的には、iPS 細胞や免疫細胞に代表される多くの細胞研究が既に世界のイニシアチ

ブを獲得しており、これらの細胞機能を制御することにより従来にない新しい医療技術が創出されることが期待されている。以上に加え、文部科学省などで化合物ライブラリーの整備が進められ、ケミカルバイオロジー研究会の発足により化学と生物学の融合研究が醸成されつつあることなど、最近の推進基盤の充実も本プログラムを提案する根拠となっている。

本研究領域の推進による直接的な成果は、タンパク質を中心とした細胞の機能発現メカニズムの理解、タンパク質の機能を調節する化合物、さらにはスクリーニング等に関する新規技術等の創出に他ならない。しかしながら、これらの成果は以下にあるような科学技術上、社会経済上の多くの効果を生むことが期待されることから、国が本領域に投資する意義は極めて大きいと考える。

- ✓ これまで、遺伝子の機能的カスケードとして捉えられてきた細胞の機能発現を、具体的なタンパク質の面から明らかにすることにより、生命科学研究が飛躍的に進展する。
- ✓ 細胞機能制御を担うタンパク質に関する知見や、細胞機能を制御することを実証された化合物、またそれらを獲得する技術等が、企業における創薬開発を加速する。

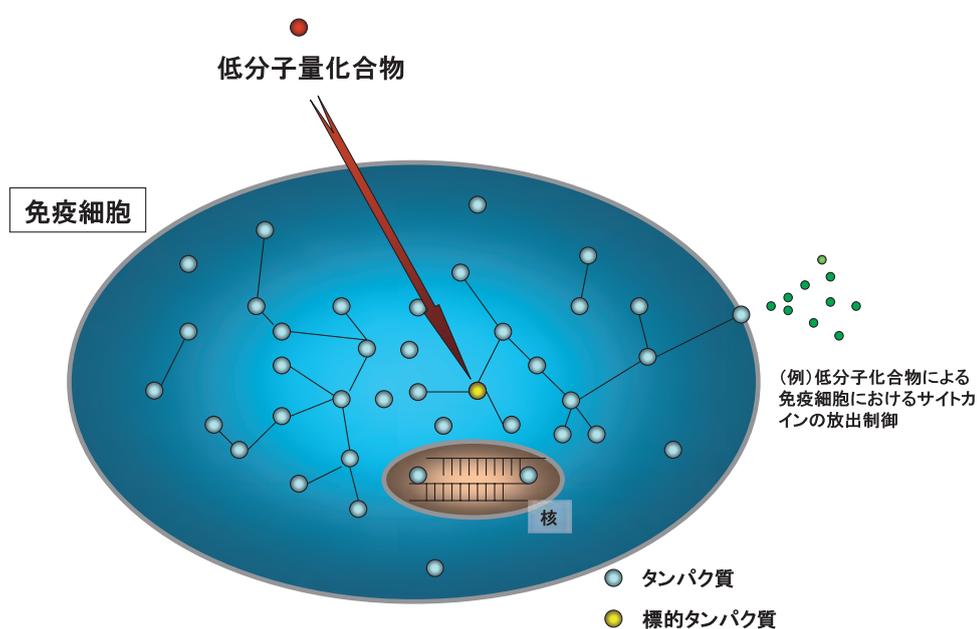


図 低分子量化合物による細胞機能制御の例（免疫細胞の機能制御技術）

本戦略研究は、細胞の機能に変化を及ぼす化合物を活用して、制御を担うタンパク質（標的タンパク質）を同定し、同定されたタンパク質を中核とした機能発現システムを明らかにする。さらにこのタンパク質に対して比活性を向上させた低分子量化合物を作用させることにより解明した発現システムの評価・検証を行う。図に免疫細胞のサイトカインの放出を化合物で制御する事例を模式的に示した。

目 次

エグゼクティブサマリー

第 1 章 提案する研究の内容	1
第 2 章 研究投資する意義	3
第 3 章 具体的な研究開発課題	4
第 4 章 研究開発の推進方法	7
第 5 章 科学技術上の効果	8
第 6 章 社会・経済的効果	9
第 7 章 時間軸に関する考察	10
第 8 章 検討の経緯	11
【付録】 ケミカルゲノミクスに係る国内外の研究開発動向	15

第1章 提案する研究の内容

「低分子量化合物による細胞機能制御技術」とは、タンパク質に作用する低分子量化合物を天然化合物の骨格を母体として合成し、細胞機能の発現制御を行う技術である。

本戦略研究では、この技術を確立するために、細胞の機能に変化を及ぼす天然化合物から機能発現の制御を担うタンパク質を同定し、同定されたタンパク質と相互作用を行っているタンパク質を解析することにより機能発現の分子メカニズムを明らかにする。さらに、同定に用いた化合物からタンパク質に対する比活性を向上させた低分子量化合物を合成し、これを活用してメカニズムの評価・検証を行う。制御対象と考えられる具体的な細胞機能の例を以下に列挙する。

- ✓ 細胞の増殖機構
- ✓ 免疫細胞の機能発現機構
- ✓ 体細胞の分化誘導機構

細胞の増殖機構については、これまでの我が国における癌研究の推進により、異常増殖または細胞死に関する多くの知見が蓄積されている。また、免疫細胞に関しては、TLR¹に代表される自然免疫の発症機構の解明に強みを持ち先導的な多くの研究成果が挙げられている。さらに、体細胞についてはiPS細胞²の樹立に端を発したリプログラム研究が世界のイニシアティブを獲得している。このように我が国には現在、化合物により制御が可能な多くの重要な細胞系が構築されており、これらを活用した新しい医療技術創出の期待が高まりつつある。

本戦略研究においては、上記の例に示した細胞機能を化合物によって制御する技術を確立するために、以下の3つの技術開発を包含する研究チームを細胞機能ごとに組織し、効率的に制御技術の確立を目指す。

1. 生理活性を有する化合物の探索技術
2. 生理活性化合物が標的とするタンパク質の同定技術
3. 生理活性化合物の最適化技術

1. に挙げた「生理活性を有する化合物の探索技術」に係る課題では、制御を目的とした細胞機能に変化を及ぼす化合物を天然化合物の中から同定するために、細胞レベルにおける各種スクリーニング技術³を開発する。近年、細胞形態の微細な変化や細胞内タンパク質の局在化などを可視化して定量的に検出するハイコンテツスクリーニング技術が目覚ましい進展

¹ 巻末の「用語の説明」参照

² 同上

³ 同上

を遂げている。このため、本課題においても細胞内タンパク質の変化を顕微鏡で可視化したり、またはそれらを数値化するアッセイ系⁴などを開発し、新規スクリーニング技術を構築する。

2. の「生理活性化合物が標的とするタンパク質の同定技術」に係る課題では、スクリーニングによって得られた生理活性化合物が細胞内で作用しているタンパク質の同定を行うため、化合物を作用させた際の遺伝子やタンパク質の発現量から化合物が結合しているタンパク質を効率的に同定するための技術開発を行う。また、同定されたタンパク質を中核とした細胞機能の分子レベルでの発現システムの概念を構築し、遺伝子ノックアウトの手法などを活用することによりシステムの検証・評価を行う。

3. にある「生理活性化合物の最適化技術」においては、2つの重要な課題が挙げられる。まず第一に、化合物とタンパク質の分子レベルでの作用メカニズムの解明である。このため、化合物がタンパク質に結合した状態での結晶構造の解析を行い、原子間のエネルギー論に基づく相互作用の原理を解明する。次に、上記解析結果に基づき化合物の最適化を行う。ここではタンパク質に結合している官能基の同定や結合エネルギーの解析から比活性の高い化合物を設計すると同時に、結合骨格を母体とした合成展開を行い、新たなライブラリーを構築する。

上述のとおり本戦略研究では目的とする細胞機能の制御技術を効率的に確立するために、上記3課題を包含する研究チームを組織し研究開発を実施する。従って、それぞれのチームは有機合成化学、タンパク質工学、医学・生化学、計算機科学など多岐にわたる分野の研究者が参画する学際的な組織となるため、推進にあたっては、このような異分野の専門家で構成される研究チームを統括する、強力なリーダーシップを有する研究者の存在が不可欠となる。また、代表者には、明確な目標を設定し、研究者間の緊密な連携を促進させるマネジメントの資質に加え、化学のバックグラウンドを有していることが求められる。上述の通り、本提案にある細胞機能の制御は、化合物のタンパク質への作用により行われるため、構造解析により明らかとなった原子間力学の理解や化合物の合成技術が研究推進上一貫して要求されるからである。

⁴ 巻末「用語の説明」参照

第2章 研究投資する意義

本戦略研究は、生命科学研究の飛躍的な進展、我が国における化学と生物学の融合研究の促進、さらには製薬企業の創薬力強化という3つの観点から極めて大きな意味を持つ。

以下に本研究開発に投資する3つの意義を記述する。

第一に、細胞機能が遺伝子産物としてのタンパク質の機能の面から明らかとなり、生命科学研究が飛躍的に進展する。化合物を細胞機能の解析ツールとして用いる最大の特徴は、その作用因子が遺伝子産物であるタンパク質であることが挙げられる。これの意味するところは、これまで遺伝子の機能的カスケードとして捉えられてきた細胞の機能が、具体的なタンパク質の作用機作として理解されることであり、これにより新しい生命科学研究が展開する。

第二に、化学と生物学の融合研究が促進されるとともに、日本独自のケミカルゲノミクス研究が展開される。我が国の化学分野は有機合成や構造決定に関する研究が伝統的に強く、現在も著名な科学誌への論文掲載が相次いで発表されている。また、生物学の分野においてもiPS細胞に代表される細胞のリプログラムに関する研究やTLRの機能解明による免疫細胞研究が世界のイニシアティブを獲得している。本提案は、以上に代表される化学と生物学の融合促進のトリガーとなりうるもので、これまで分断されていた両学問に大きな風穴を開けることが期待される。

第三に、細胞機能を制御するタンパク質やこれに作用する化合物、さらに創出された技術等は企業等における創薬研究の基盤情報として活用される。本戦略研究の推進により、疾患の原因となっている異常細胞や、疾患の修復を担う細胞の制御を行う化合物が見い出された場合、この化合物やタンパク質に関する情報は創薬シード化合物や創薬標的分子としての価値を持つことと等しい。また、これらを同定するために開発されたスクリーニングやバリデーション⁵の技術は創薬開発においても応用展開が可能である。よって将来、以上に挙げた知見や技術が企業等で活用されパイプライン⁶の拡充に寄与する可能性は十分考えられる。

⁵ 巻末「用語の説明」参照

⁶ 巻末「用語の説明」参照

第3章 具体的な研究開発課題

これまで述べてきたように、本戦略研究は、天然化合物を用いた細胞の表現型スクリーニングを基本的な出発点としている。化合物については、現在、文科省のプロジェクトにより化合物ライブラリーの構築が進められており、また、理化学研究所においても天然物を中心としたライブラリーの構築が行われている。この他、我が国の天然物化学者により、微生物、海洋生物そして植物などに由来した多くの化合物が見出されており、それらの中には既に生理活性が確認されたものや全合成が達成されたものも存在している。

一方、対象となる細胞機能に関しても、これまでのライフサイエンス分野への国の投資により、多くの知見が蓄積されている。

ここで、制御対象と考えられる具体的な細胞機能の例を以下に列挙する。

- ✓ 細胞の増殖機構
 - エピジェネティックス関連酵素による腫瘍細胞の増殖制御機構
 - 腫瘍因子による血管内皮細胞の増殖機構
- ✓ 免疫細胞の機能発現機構
 - 自然免疫受容体とそのシグナル伝達機構
 - 転写因子の制御による炎症反応発現機構
- ✓ 体細胞の分化誘導機構
 - 体細胞におけるリプログラミング機構

以上の例に挙げた細胞機能は、遺伝子組換え等の手法により機能を担ういくつかのタンパク質の同定が行われ、同定されたタンパク質をコードする遺伝子が表現型に及ぼす影響についても既に確認が行われているものである。しかしながら、これらの機能の制御を担うタンパク質の同定が遅々として進んでいないため、ほとんどの制御技術が確立されていない現実がある。そこで、本プログラムでは、化合物を活用して制御に適したタンパク質を同定し、同定されたタンパク質と他の関連するタンパク質との相互作用を明らかにすることにより機能発現に至る分子機構を明らかにする。さらに同定に用いた化合物からタンパク質に対する比活性を向上させた化合物を合成し、制御が可能であることの検証・評価を行う。

具体的には、上記の例に示した細胞機能を化合物によって制御する技術を確立するために、以下の3つの技術開発が実施可能な研究チームを細胞機能ごとに組織し、効率的に細胞の機能制御を達成する(次ページ図参照)。

1. 生理活性を有する化合物の探索技術
2. 生理活性化合物が標的とするタンパク質の同定技術
3. 生理活性化合物の最適化技術

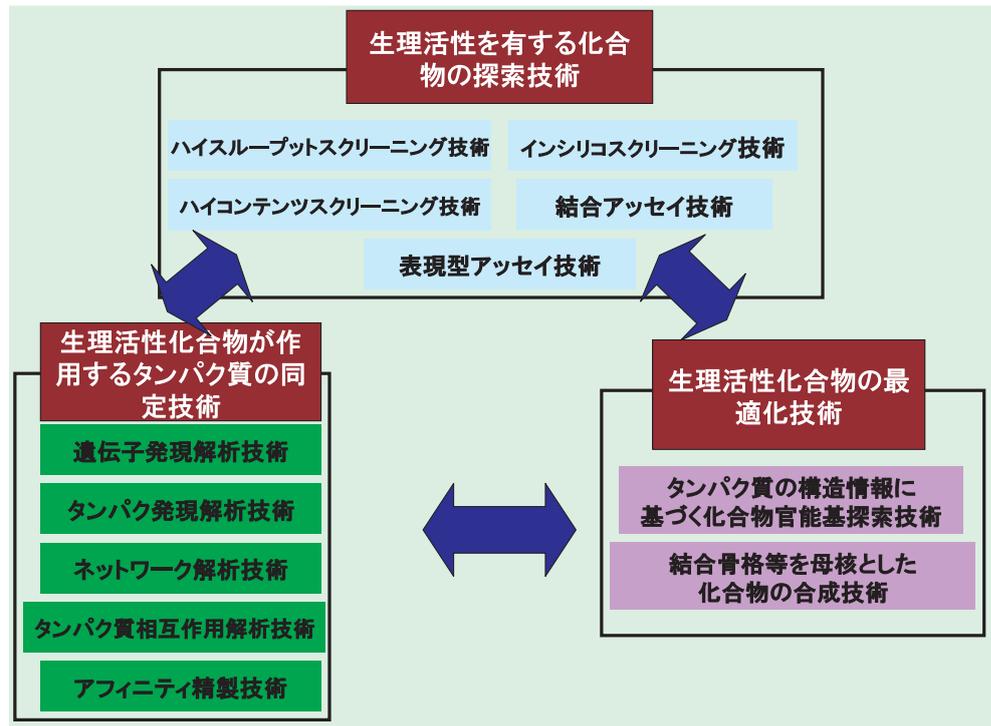


図 本戦略研究の関連技術

本戦略研究では、天然化合物を基軸とし、図にある3つの技術開発を包含する研究チームを細胞機能ごとに組織し、効率的に制御技術を確立する。

1. 生理活性を有する化合物の探索技術

本課題では、制御を目的とした細胞に変化を及ぼす化合物を天然化合物の中から同定するために、細胞レベルにおける新規スクリーニング技術を開発する。具体的には、細胞の生死や血管伸長などの形態変化、また物質の取り込みや分泌等の機能変化を指標として開発されてきた従来のアッセイ系の高度化に加え、細胞周期やタンパク質の細胞内移行など、これまで定量化が困難であった細胞内の変化を可視化したり、細胞の形態や挙動を数値化して可能な限り定量的に検出する新規アッセイ系を取り入れたスクリーニング技術の開発を行う。

【具体的な研究課題例】

- ✓ 細胞内タンパク質の局在化を可視化する蛍光分子の構築
- ✓ 遺伝子操作によるアッセイ用モデル細胞の作成
- ✓ 細胞の形態変化を数値化するアルゴリズムの構築
- ✓ 細胞内の情報を読み取り可能な化学情報に変換するセンサー分子の創製

2. 生理活性化合物が標的とするタンパク質の同定技術

本課題では、スクリーニングによって得られた生理活性化合物の細胞内作用タンパク質の同定技術を開発する。具体的には、化合物を作用させた

際の遺伝子やタンパク質の発現量の解析から化合物が結合しているタンパク質を予測する技術や新規アフィニティ精製技術などを開発し、化合物が作用しているタンパク質を迅速に検出する。

また、同定したタンパク質を中核とした細胞機能の分子レベルでの発現システムの検証・評価をタンパク質をコードしている遺伝子のノックアウトや、RNAの分解技術などを活用して行う。

【具体的な研究課題例】

- ✓ 化合物の作用による細胞の遺伝子・タンパク質の発現パターンの解析
- ✓ アフィニティ担体と化合物を結合させるためのリンカー分子の創製
- ✓ 制御標的タンパク質と相互作用しているタンパク質のネットワーク解析
- ✓ 制御タンパク質をコードする遺伝子の RNA 分解技術による解析

3 生理活性化合物の最適化技術

本課題では2つの重要な課題が挙げられる。第一に、化合物とタンパク質の分子レベルでの相互作用メカニズムの解明である。このため、化合物がタンパク質に結合した状態での結晶構造の解析を行い、原子間のエネルギー論に基づく化合物の作用原理の解明を行う。近年、結晶化技術の高度化や計算機の高速度によりタンパク質の立体構造の解明や作用部位の同定が短時間でできるようになりつつある。本課題では、化合物を結合させることにより、タンパク質の結晶化を安定的に行い、これらの結合状態を詳細に解析する。

次に、上記解析結果に基づき化合物の最適化を行うために、化合物の官能基の同定や、結合エネルギーを計算機を活用して行い、比活性の高い化合物の設計を試みる。また、タンパク質に結合している活性化合物の骨格を母体とした新しい合成技術を開発し、新規活性化合物を創製する。

本課題では、以上の研究開発により創製された低分子量化合物を、再び細胞に投与し、目的とする細胞機能が化合物によって制御可能であることの評価・検証を行う。

【具体的な研究課題例】

- ✓ 生理活性化合物とタンパク質が結合した状態での X 線構造解析
- ✓ タンパク質に結合している活性化合物の結合部位の探索
- ✓ 天然物の結合部位を母核としたコンビナトリアル合成技術の開発
- ✓ タンパク質の部分構造に基づく新規化合物の合成

第4章 研究開発の推進方策

本戦略研究では、制御目的の細胞機能ごとに複数のチームを組織し、それぞれのチームが化学、医学・生物学、計算機科学の異分野の研究者を結集させることにより学際研究を実施する。

参画する化学者の要件としては、化合物の高度な合成技術を有することが挙げられる。本提案にある課題では、タンパク質と化合物が結合した状態での結晶構造の解析から化合物の結合骨格を同定し、同定された骨格から合成展開を行う必要がある。このため、複雑な構造を有する天然物の構造解析とこれに基づく多様な誘導体の合成技術が要求される。

一方、生物学者には細胞の機能発現機構の概念構築とその実証にあたり一貫して細胞生物学や分子生物学の知識や技術が求められる。特に本戦略研究では、制御標的タンパク質と関連するタンパク質のネットワーク解析が発現機構の概念構築において重要となるため、生物学者には、個々のタンパク質の機能に関する知識やそれらが細胞に与える影響に関する豊富な知識が必要となる。この他、化合物からタンパク質を精製するためのアフィニティ等の精製技術など、生化学に関する基礎的な技術も要求される。

さらに、タンパク質や化合物の構造や機能に関する膨大な情報の中から、細胞制御技術の確立に有用な情報を迅速に抽出・解析するインフォマティックスの技術や、化合物とタンパク質の結合予測等のシミュレーション技術など、計算機科学者の本戦略研究での役割も大きい。よって、研究の推進にあたっては、計算科学者が化学者や生物学者と緊密な連携を図ることも重要である。

また以上に挙げられる異分野の専門家で構成された研究チームを統括するために、強力なリーダーシップを有する研究者の存在も不可欠である。明確な目標を設定し、研究者間の緊密な連携を促進させるマネジメントの資質に加え、化学のバックグラウンドを有していることがリーダーの重要な要件といえる。上述の通り、本提案にある細胞機能の制御は、化合物のタンパク質への作用により行われるため、構造解析より明らかとなった原子間力学の理解と化合物の合成技術が研究推進上一貫して要求されるからである。

提案する研究の内容

研究投資する意義

具体的な研究開発課題

研究開発の推進方法

科学技術上の効果

社会・経済的效果

時間軸に関する考察

検討の経緯

「付録」

第5章 科学技術上の効果

本戦略研究の推進により得られる科学技術上の効果は以下の3つに集約される。

1. 細胞機能が遺伝子産物としてのタンパク質の機能の面から明らかとなり、細胞の理解が急速に進む。
2. 細胞機能の制御が実証された化合物を生物個体へ応用することにより生命科学研究が飛躍的に進展する。
3. 化学・生物学・計算科学の融合により新しい学問分野の創出が期待される。

本提案にある細胞機能制御技術に係る研究開発は、化合物を活用して未知の標的タンパク質を同定することに主眼が置かれている。このため、従来の組換え技術に代表される分子生物学や細胞生物学的手法では解析が困難であった機能の解明や未知の発現メカニズム等の解析が可能となることが考えられるため、細胞の理解が急速に進むことが期待される。例えば、白血病細胞の分化に關与する標的分子として同定された HDAC により遺伝子に規定されない細胞分化の制御研究が発展し、エピジェネティクスの概念が構築された例などは化合物が寄与した生命科学研究の典型的な例の一つとして挙げられる。⁷

また、化合物は組換え技術のような特別なベクター開発が不要である。従って、例えば細胞の特定の機能が化合物により調節できることが証明された場合、この化合物は種を超えた個体等への応用が可能となり、個体レベルにおける生命科学研究が飛躍的に進展する。

さらに、本戦略研究が融合研究であることも見逃してはならない。本提案の推進が、これまで強いとされてきた我が国の化学分野と近年際だった成果を挙げている生物学の融合促進の起爆剤となる可能性は十分に考えられるため、これによる新しい学問分野やイノベーションの創出が期待されることも科学技術上の効果の一つとして挙げられる。

⁷ P16 参照

第6章 社会・経済的効果

本戦略研究の推進による社会・経済的効果は、研究開発のプロセスにおいて見出された化合物やタンパク質、創出された技術等が、企業等における創薬開発に大きく寄与することである。本章では、それぞれに分けてその意義をまとめる。

○生理活性化合物

本戦略研究の推進により見出された活性化合物は医薬品候補化合物として企業等のパイプラインの拡充に寄与することが期待される。細胞機能の制御に用いられる化合物は、ヒトに対する安全性等を考慮すると臨床試験に供する化合物として十分な質を有しているとは言い難い。しかしながら、創薬標的としての妥当性が立証されたタンパク質に作用する化合物が、細胞の異常に起因する疾患の治療薬としてのポテンシャルを有する可能性は高い。癌、免疫不全、神経異常などの重篤な疾患は、細胞の異常増殖や分化不全が疾患発症の主な要因となっている。よってこれらの細胞の機能を司るタンパク質の制御を担う化合物が本領域の推進により創出された場合、それらは医薬品候補化合物としてパイプラインの拡充に寄与する可能性は十分考えられる。

○制御標的タンパク質

上記のような化合物の医薬品候補化合物としての価値に加えて、細胞の機能制御を担うタンパク質に関する情報も創薬開発において重要な意味を持つ。近年、製薬企業のパイプラインが減少し、我が国の将来の新薬開発に対する懸念がさげばれて久しいが、この最大の理由は、候補化合物の不足というよりむしろ「創薬標的タンパク質」の絶対的な量の不足にあるとも言われている。よって、本戦略研究の推進により細胞異常に起因する疾患を制御するタンパク質が同定されると、それはすなわち企業における創薬標的分子として極めて大きな意味を持つことになる。

○各種技術等

細胞制御の達成に向けた研究開発プロセスにおいて確立された様々な技術は企業等における創薬研究を加速させる。例えば、化合物の絞り込みのために開発される新規スクリーニング技術や標的タンパク質を同定するためのバリデーション技術などは企業内の研究開発においても十分応用が可能である。上述の通り、創薬標的となるタンパク質の同定については、各企業とも苦慮している現状があることから、本戦略研究の推進により制御標的タンパク質の同定に資する汎用性の高い技術が創出された場合、それらは企業等における創薬開発に寄与することが期待される。

提案する研究の内容

研究投資する意義

具体的な研究開発課題

研究開発の推進方法

科学技術上の効果

社会・経済的効果

時間軸に関する考察

検討の経緯

「付録」

第7章 時間軸に関する考察

本研究開発の着手後の社会実装までの時間軸を図示する（下図）。

本戦略研究の推進により細胞機能を制御する技術を確立するまでの期間は、制御を目的とした細胞機能に関係しているタンパク質や作用させる化合物の情報量によって大きく異なるが、概ね研究開発着手後5年程度で達成可能である。これは新しい技術を開発することに2～3年程度の期間を必要とし、またこの技術を用いた解析研究や新概念の構築、およびその検証を行うために2年程度の期間を要するからである。本戦略研究においては、特に化合物が作用している標的タンパク質の同定が律速となると考えられることから、このタンパク質を迅速かつ正確に同定するための新技術が創出された場合は、最終的な目標達成までの期間を大幅に短縮させることが可能になると考えられる。

一方、成果の社会実装という観点に立って時間軸を当てはめると、創製された低分子量の化合物は、大学等におけるタンパク質や細胞の機能解析ツール（ケミカルプローブ）として比較的短期間で活用されると考えられる。またアッセイ等の技術も数年以内に実用化が可能である。しかしながら、創薬による社会還元を最終的な目的とする場合は、モデル動物に対する安全性や有効性の確認試験に3～5年、ヒトへの臨床試験に3～7年間、さらにこれらのデータ解析、製造承認申請に1～2年程度の期間を必要とし、本領域の研究推進終了後、約15年後に化合物が新薬として上市されると推定される。

時間軸に関する考察

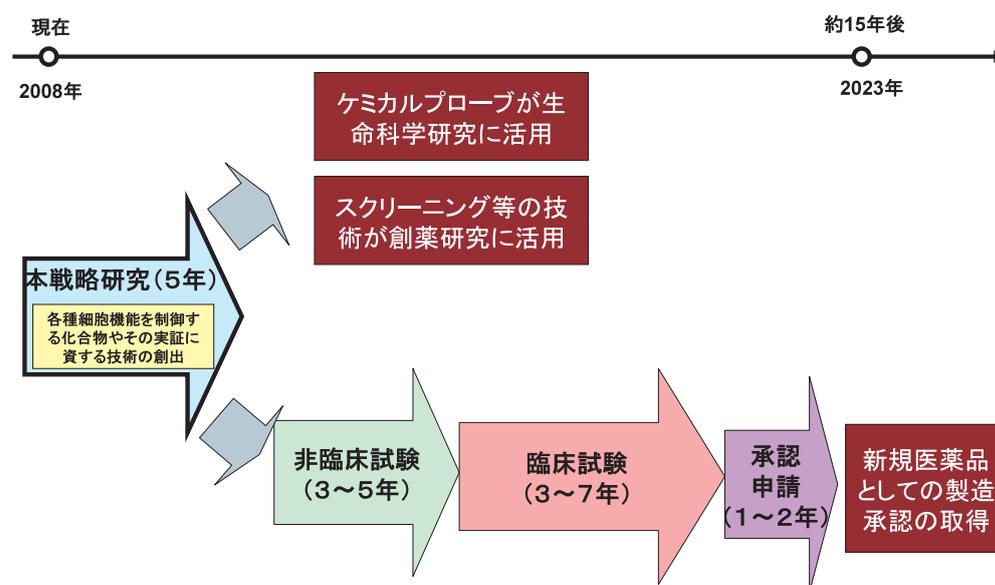


図 本戦略を起点にした社会実装までの時間軸

第8章 検討の経緯

1. 科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ 「低分子量化合物による生体機能制御」⁸

〈概要〉

【開催趣旨】

日本の製薬産業の競争力強化を目的とし、国のファンディングによるリード化合物の創出に資する研究開発戦略を検討した。このため、本ワークショップでは、欧米で活発に行われているケミカルゲノミクスを中核とした研究領域の現状を俯瞰するとともに、我が国にとって重要な研究課題を系統的に抽出し、その研究推進方法について時間軸まで含めた討議を行った。

【実施概要】

ワークショップは平成19年9月10日（月）に開催された。セッションを「本領域に投資する意義」、「具体的な研究開発課題」、「研究開発の推進方策」、の3部構成とし、杉浦幸雄教授（同志社女子大学薬学部）の下、当該分野の第一線で活躍している17名の有識者が終日かけて検討を行った。

【まとめ】

- ・ 企業が公的研究機関に求めている研究開発は創薬標的タンパク質の同定（バリデーション）⁹とその技術開発であった。
- ・ しかしながら、このようなタンパク質の同定に関する研究開発が我が国では絶対的に不足していることが明らかとなった。
- ・ 一方、公的研究機関には多くの疾患関連分子と活性化化合物に関する知見が蓄積されているものの、これらは標的タンパク質の同定のための研究に十分活用されていないことが確認された。
- ・ よって標的タンパク質の同定に関する研究開発に対して国が積極的に投資を行い、創薬に関する生物学的情報と基盤技術の蓄積を行うべきであると結論付けた。

⁸ JST/CRDS 戦略ワークショップ「低分子量化合物による生体機能制御」報告書 平成19年12月発行 <http://crds.jst.go.jp/output/rp.html>

⁹ 巻末「用語集」参照

【参加者一覧】

杉浦 幸雄	同志社女子大学 薬学部（コーディネーター）
石原 雄二	武田薬品工業(株) 医薬研究本部 化学研究所
上杉 志成	京都大学 化学研究所
上村 大輔	名古屋大学大学院 理学研究科
梅澤 一夫	慶應義塾大学 理工学部
大和 隆志	エーザイ(株) 創薬研究所
長田 裕之	理化学研究所 中央研究所
加藤 秀之	中外製薬(株) 創薬資源研究所
菊地 和也	大阪大学大学院 工学研究科
北浦 良彦	理化学研究所
柴崎 正勝	東京大学大学院 薬学系研究科
高柳 輝夫	第一三共(株)
寺西 豊	京都大学「医学領域」産学連携推進機構
中島 秀典	アステラス製薬(株) 醗酵研究所
夏目 徹	産業技術総合研究所生物情報解析研究センター
萩原 正敏	東京医科歯科大学大学院 疾患生命科学研究部
福山 透	東京大学大学院 薬学系研究科
吉田 稔	理化学研究所 中央研究所

五十音順、敬称略

2. G-TeC「低分子量化合物による細胞機能制御技術」に係る国際技術力比較調査

〈概要〉

- ・ ケミカルゲノミクスに係る研究開発の国際技術力比較を行うため欧米の主要研究機関を訪問した。
- ・ 米国は最も早く本分野への投資に着手し、有機合成化合物を用いたタンパク質の網羅的スクリーニングをNIHが中心となり展開していた。
- ・ 欧米の主要大学においては、学内にケミカルゲノミクスの拠点を設置し、生物学と化学の融合を目的とした研究開発を実施していることを確認した。

- ・ また各国とも主に市販の合成化合物とタンパク質のスクリーニングを研究の出発点としていることを確認した。
- ・ 創薬に関しては、NIH、マックスプランク以外の機関においてその意識の高さが確認された。
- ・ 我が国のケミカルゲノミクス研究の取り組みは欧米に比べ1-2年程度遅れており、特に大学における基盤整備に著しく差があることが明らかとなった。
- ・ 以上より、我が国は早急にケミカルゲノミクスの基盤整備に着手するとともに、日本の強みを活かした研究展開を行うべきであると結論付けた。
- ・ 例えば、他国で取り組みがなされていない天然化合物の活用については、日本の強みを活かす意味でも重要であり、これらをiPS細胞に代表される日本の細胞生物学の成果と早急に融合させる研究戦略などが重要であると思われた。

〈訪問日時、訪問機関および調査者〉

(米国)

期間：2007年11月25日(日)～2007年12月2日(日)

訪問先：

11月26日(月) UCLA (University of California, Los Angeles) :

- ✓ Dr. Ken Bradley (Assistant Professor, Department of Microbiology, Immunology and Molecular Genetics)
- ✓ Dr. Fuyuhiko Tamanoi (Professor and Vice Chair, Department of Microbiology, Immunology and Molecular Genetics)
- ✓ Dr. Jing Haung (Assistant Professor, Department of Molecular & Medical Pharmacology)

11月27日(火) Stanford University :

- ✓ Dr. James Chen (Assistant Professor, Center for Clinical Science Research)

11月29日(木) Broad Institute of MIT and Harvard :

- ✓ Dr. Stuart L. Schreiber

11月30日(金) NIH NCGC (NIH Chemical Genomics Center) :

- ✓ Dr. Christopher P. Austin (Director)
- ✓ Dr. Anton Simeonov (Group Leader)

調査者：大和隆志 エーザイ株式会社 創薬第二研究所

田中明人 兵庫医療大学 薬学部 教授

川口 哲 科学技術振興機構 研究開発戦略センター

提案する研究の内容

研究投資する意義

具体的な研究開発課題

研究開発の推進方法

科学技術上の効果

社会・経済的效果

時間軸に関する考察

検討の経緯

「付録」

(欧州)

期間：2008年1月6日(日)～2008年1月13日(日)

訪問先：

1月7日(月) UCL (University College London) :

- ✓ Dr. Helen Hailes
- ✓ Prof. William Motherwell
- ✓ Dr. Alethea Tabor
- ✓ Professor Steve Caddick
- ✓ Dr. Derek MacMilan
- ✓ Prof. Charles Marson

1月8日(火) ICL (Imperial College London) :

- ✓ Prof. Robin Leatherbarrow (head of biological & biophysical chemistry)

1月9日(水) EMBL (The European Molecular Biology Laboratory) :

- ✓ Dr. Joe Lewis (Head of Chemical Biology Core Facility)
- ✓ Dr. Christian Boulin (Coordinator of Core Facilities and Services and Senior Scientist)
- ✓ Dr. Martin Radisch (Deputy Managing Director)

1月10日(木) Max Planck Institute of Molecular Physiology

- ✓ Prof. Herbert Waldmann (Department of Chemical Biology)
- ✓ Professor Roger S. Goody (Department of Physical Biochemistry)
- ✓ Dr. Daniel Rauh (Group Leader)
- ✓ Dr. Markus Kaiser (Junior Group Leader)

1月11日(金) Evotec:

- ✓ Dr. Rainer Netzer (Senior Vice President)
- ✓ Ms Karen Hinson-Rehn (Assistant Manager)
- ✓ Prof. Carsten Claussen (Managing Director)

調査者：大和隆志 エーザイ株式会社 創薬第二研究所

菊地和也 大阪大学 工学研究科

川口 哲 科学技術振興機構 研究開発戦略センター

【付録】ケミカルゲノミクスに係る国内外の研究開発動向

1. ケミカルジェネティクスからケミカルゲノミクスへ

化合物を活用して生命現象の解明に挑むケミカルジェネティクスは、従来の分子遺伝学では困難であった生命機能の解析を可能にし、多くの興味深い知見を提供してきた。そして現在、ケミカルジェネティクス研究は、解読されたゲノム情報を基により包括的な研究展開へ大きくシフトし、ケミカルゲノミクス研究へと発展しつつある。

ここでは、まずケミカルジェネティクスの提唱者である、Stuart Schreiber 博士（米）の具体的な研究成果と我が国の天然化合物の寄与について概説し、現在展開されているケミカルゲノミクス研究の今後の方向性について記述する。

Schreiber 博士は、ケミカルジェネティクスの概念を 1990 年代中頃に提唱している。DNA の組換え技術による細胞機能の解析研究が盛んに行われていたこの時代にあって、化合物を解析ツールとして活用する試みは当時としては斬新なアイデアであったといえる。博士は、当時薬効が確認されているにもかかわらず、その作用機序が不明であった FK506 という化合物に着目し、この化合物を利用したバイオロジーを展開した。

藤沢薬品工業（当時）で開発された FK506 は、その特異的な免疫抑制作用から、現在も腎移植やアトピー性皮膚炎など、免疫系の制御を目的とした治療薬として世界の医療機関において使用されている医薬品である。Schreiber 博士らのグループはこの FK506 の免疫系における作用を分子レベルで探るべく、担体にこれを結合させたアフィニティ樹脂を構築し、化合物が結合しているタンパク質の同定を行った。この結果、同グループは、後に FKBP と命名される新しい機能因子の同定に成功している。また、その後の FKBP の詳細な解析から、本因子が免疫細胞の特定の酵素を制御する機能を持つことも解明している。さらに、同グループは、このタンパク質が細胞内で別のタンパク質と複合体を形成することを突き止め、カルシニューリンという新規制御分子を同定、これにより免疫細胞がサイトカインを産生し機能を発現する仕組みの全容を見事に解き明かしたのである。

以上のように我が国で見いだされた天然化合物は本概念の構築に多大な寄与が認められているが、上記に挙げた免疫研究以外にもライフサイエンスの新しい潮流の形成に寄与した複数の化合物が存在している。例えば、理化学研究所の吉田稔博士により発見された TSA（トラコスタチン）と呼ばれる化合物は、遺伝子の発現を後天的に制御する HDAC（ヒストン脱アセチル化酵素）の同定に大きく貢献している。本酵素は、その後多くのファミリー分子が同定され、遺伝子の転写制御機構の解明に多大な寄与を

提案する研究の内容

研究投資する意義

具体的な研究開発課題

研究開発の推進方法

科学技術上の効果

社会・経済的效果

時間軸に関する考察

検討の経緯

付録

及ぼすと同時に、エピジェネティクス¹⁰という遺伝子配列に規定されない生命科学の新しい研究分野の創成への貢献が認められている。また本酵素の阻害剤は抗癌剤として既に米国において上市されており、当該分野のイノベーション創出の典型的な事例として挙げられている。

以上に代表されるケミカルジェネティクスは、個々の遺伝子やタンパク質に対して化合物を作用させるアプローチにより 10 年以上の長い歳月を経て行われてきた。しかしながら、ゲノム解読が完了した今日においては、化合物の作用をゲノムワイドに解析することが可能となっている。これが遺伝子産物としてのタンパク質すべてに対応する化合物を探索し生命機能を網羅的に解析するケミカルゲノミクスの概念といえる。このケミカルゲノミクスの推進により、上記に代表される未知の生命機能の解明と、これに基づく創薬開発の加速化が期待されるため、米国の NIH（国立衛生研究所）が、世界に先駆けて当該分野への大型投資を行い、全米のスクリーニングセンターでタンパク質に作用する化合物の探索を精力的に実施している。またこれに追随する形で、欧州やアジアの主要研究機関が化合物ライブラリーやスクリーニング施設の整備を進めており、ケミカルゲノミクスまさに 90 年代のゲノムプロジェクトの様相を呈している。

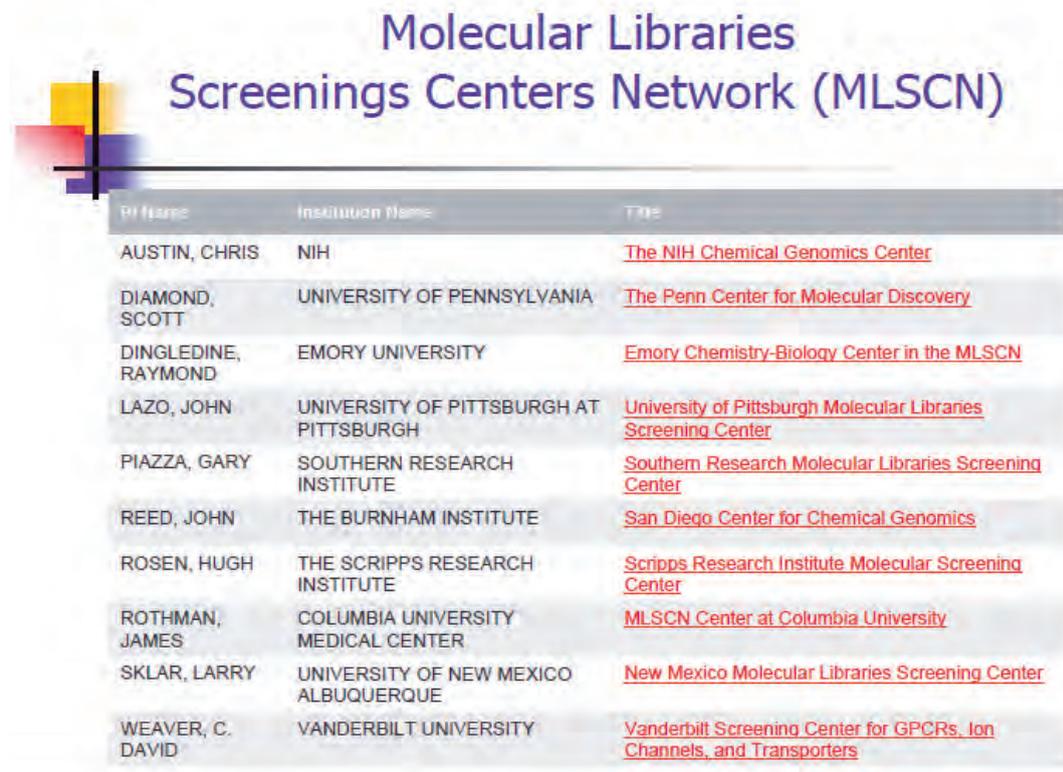
¹⁰ 巻末の「用語の説明」参照

2. 海外の主な研究拠点とその概況

【米国】

当該分野に係る米国の研究戦略は NIH のロードマップを抜きに語ることはできない。

2004 年より実質的な稼働をはじめた本ロードマップ中の「Molecular Libraries and Imaging Roadmap」イニシアティブは、分子ライブラリー・スクリーニングセンター・ネットワーク (MLSCN: Molecular Libraries Screening Centers Network) とスクリーニングセンターの全国ネットワークの試験的な設置を主な目的としてきた。現在、図 1 にある 10 の施設において、NIH が指定した 10 万化合物を含む 20 – 30 万の化合物を活用してタンパク質や細胞に対するハイスループット・スクリーニング (HTS) を実施している。またこれらの施設では、並行して新規スクリーニング技術の開発も行っている。



**Molecular Libraries
Screenings Centers Network (MLSCN)**

PI Name	Institution Name	TYPE
AUSTIN, CHRIS	NIH	The NIH Chemical Genomics Center
DIAMOND, SCOTT	UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA	The Penn Center for Molecular Discovery
DINGLEDINE, RAYMOND	EMORY UNIVERSITY	Emory Chemistry-Biology Center in the MLSCN
LAZO, JOHN	UNIVERSITY OF PITTSBURGH AT PITTSBURGH	University of Pittsburgh Molecular Libraries Screening Center
PIAZZA, GARY	SOUTHERN RESEARCH INSTITUTE	Southern Research Molecular Libraries Screening Center
REED, JOHN	THE BURNHAM INSTITUTE	San Diego Center for Chemical Genomics
ROSEN, HUGH	THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE	Scripps Research Institute Molecular Screening Center
ROTHMAN, JAMES	COLUMBIA UNIVERSITY MEDICAL CENTER	MLSCN Center at Columbia University
SKLAR, LARRY	UNIVERSITY OF NEW MEXICO ALBUQUERQUE	New Mexico Molecular Libraries Screening Center
WEAVER, C. DAVID	VANDERBILT UNIVERSITY	Vanderbilt Screening Center for GPCRs, Ion Channels, and Transporters

図 1. NIH のイニシアティブで選定された全米のスクリーニング施設

さらに、本イニシアティブではスクリーニングにより得られた成果や関連するタンパク質、および活性化化合物等の情報を、オンラインデータベース「PubChem」を通じて常時提供しており、当該分野の研究開発に大きな寄与が認められている。

本イニシアティブで実施されてきた試験プログラムは、2008 年度には試験段階を終了し、今後はさらなる投資により正式なスクリーニングセンター・ネットワークの設立が進められる。具体的には、公開スクリーニングセンター（Extramural Screening Centers）に 6,600 万ドル、アッセイ技術開発（Assay Technology Development）に 1,000 万ドルの予算が費やされる予定である。また、低分子リポジトリのさらなる開発のために新しい助成（研究グラント）プログラムもスタートする¹¹。

一方、NIH のロードマップとは独立してケミカルゲノミクスを展開している研究機関も多く存在している（図 2）。この中で、特に大規模に研究開発を展開しているのは、Schreiber 博士がリーダーとして指揮するブロード研究所であろう。本研究グループは、ケミカルゲノミクスの推進に不可欠である低分子量化合物に着目し、従来のコンビナトリアル合成を進化させた独自の技術を開発することにより、特色のある多様性ライブラリーの構築を精力的に行っている。また並行して制御を目的とした生命体に対するスクリーニングを大規模に実施していることから今後の展開が注目されている。

その他、スタンフォード大学や UCLA などの有力大学が、学内にコアファシリティを設置し、大学内の生物学分野において見出された成果を基にスクリーニングを行う施設を稼働させている。化合物の保有量は 3~5 万検体と決して多いとはいえないが、細胞等への作用が確認された化合物をメディカルスクールやビジネススクールが強力にサポートすることにより、産業化をにらんだ継ぎ目のない研究開発が展開されている。

研究機関名	特徴
Broad Institute of MIT and Harvard	<ul style="list-style-type: none"> • Schreiber 博士を中心に 100 億円規模の予算で研究開発を展開。 • ドラッグライクな化合物を独自のコンビケム技術で合成。30 万化合物のライブラリー構築を初期の目標としている。
Stanford University	<ul style="list-style-type: none"> • 元来細胞生物学に強みを持つ大学であるため、タンパク質から小動物まであらゆる対象物に対してスクリーニングを行っている。 • 化合物は数万種類でほとんどが市販の合成品である。
UCSF	<ul style="list-style-type: none"> • Shokat 博士によるキナーゼの制御の研究が有名。
UCLA	<ul style="list-style-type: none"> • 学内にコアファシリティを設置し、タンパク質に対して数万の有機合成化合物を供するスクリーニングを実施している。 • 有機研究室には有機合成に強みを持つ研究者が多数在籍している。

図 2 ケミカルバイオロジーに積極的に取り組んでいる米国内の主要な研究機関

¹¹ <http://www.nedo.go.jp/kankobutsu/report/1014/1014-02.pdf>

【欧州】

欧州におけるケミカルゲノミクスの研究拠点は英国とドイツに集中して存在している（図3）。英国では、UCL（University College London）、ICL（Imperial College London）などの主要大学が学内にコアファシリティを設置し、関連する各研究室を有機的に連携させることにより、ケミカルゲノミクス研究の拠点としての機能を担っている。また、両大学はロンドンという地理的な利点を活かし、相互に人材の交流を行うとともに、大手製薬企業とも連携をとりながら成果の迅速な社会還元を目指した研究開発を展開している。この他、レスター大学、リード大学などが学内にケミカルゲノミクスの研究施設を設立している。

ドイツ国内では、EMBL（The European Molecular Biology Laboratory 欧州分子生物学研究所）とマックスプランク研究所が中核となり欧州のケミカルゲノミクスを牽引している。また企業としては Evotec が当該分野へ積極的な投資を行っている。

EMBL は 2004 年にハイデルベルグ大学とドイツ癌研究センター（DKFZ: Deutsches Krebsforschungszentrum）の 3 機関がジョイントでコアファシリティを設立し、タンパク質の機能解析に用いるケミカルプローブの探索を開始している。化合物は 8 万検体を保有し、常時 10 前後のスクリーニング系を稼働させて一次スクリーニングまでを請け負っている。

また、マックスプランクはドイツのケミカルゲノミクス研究の中核的な拠点としての地位を確立すべく基盤整備を行っている。具体的には、ケミカルゲノミクス研究のための専用施設（ケミカルゲノミクスセンター）を研究所内に設立し、ここに有力な研究者を結集させることにより、「化合物ライブラリーの構築」、「タンパク質の機能解析」、そして「イメージング技術」の 3 つのテーマを基軸とした研究開発を実施している。

Evotec 社はドイツ国内のベンチャー企業であるが、独自のアッセイ技術と保有している多様なスクリーニング装置を基盤とし、大手製薬企業から初期スクリーニングを受託する事業を展開している。また、ハンブルグ市と共同でスクリーニングポート¹²を開設し、欧州の主要大学の研究成果を企業へ橋渡しする独自の事業を行っている。Evotec 社は、化合物をケミカルプローブではなく創薬に繋げることに特化していることが特徴といえる。これにより欧州におけるライフサイエンスのイノベーションを加速する重要な役割を担っているといえる。

¹² www.screeningport.com/

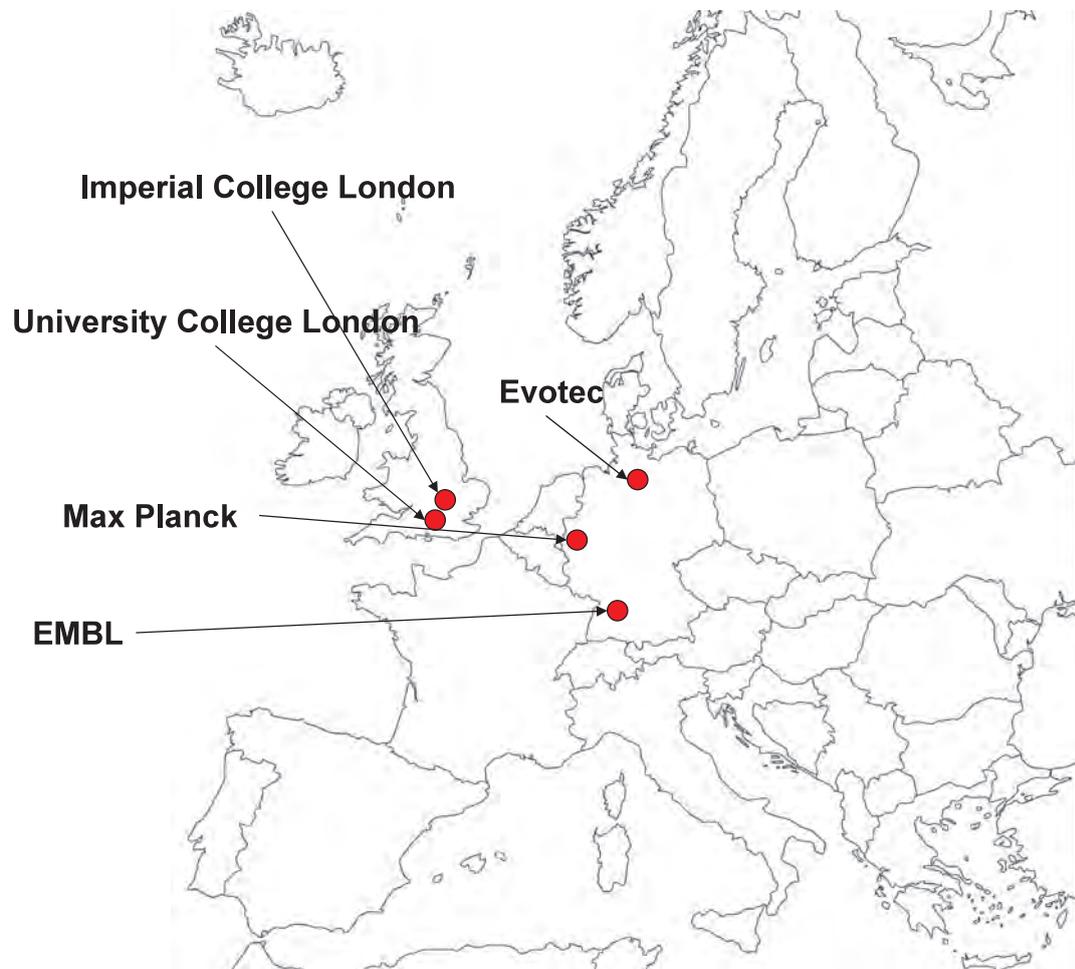


図 3. 欧州におけるケミカルバイオロジーの主な研究拠点

3. 国内で進行中の関連プロジェクト

国内では、主に3つのプロジェクトが進行中である。

JSPS の特定領域として実施されている「生体機能分子の創製」では、生体機能分子の探索、構造解析、およびその合成技術に主眼を置き、我が国の強みである天然化合物を基軸とし、生理活性化合物の創製を目的とした研究開発を実施している。欧米の主要国が、スクリーニング用の化合物として主に市販の有機合成化合物を利用していることから、本プロジェクトから創製される天然化合物は、我が国の特徴的なケミカルゲノミクス推進の基盤整備という意味で期待が大きい。

また、NEDO の支援の下、産業技術総合研究所では、タンパク質の相互作用ネットワークの解析を基盤とした化合物の大規模スクリーニングを展開している。ここでは、バイオインフォマティクスや計算科学の手法を有効に活用し、相互作用に関係しているタンパク質に作用する化合物を効率的に同定し、創薬を強く意識した研究開発を行っている。本プロジェクトには多くの製薬企業が参加していることが特徴といえる。

2007年に発足したターゲットタンパクプログラムにおいては、東京大学の敷地内に「生物機能制御化合物ライブラリー機構」が設置され、国内の化合物ライブラリーの拠点としての整備が進んでいる。我が国の大学等研究機関には、多くの有望な化合物が死蔵されていることから、本機構の設置により、そのような化合物が大量に収集されるとともに、このバンクを通じた有効活用が期待されている。また、本機構は日本の大学におけるケミカルゲノミクス研究の拠点としての役割も期待されていることから、将来、生理活性化合物や機能性タンパク質等の多くの基盤情報を提供する機能を担うことが考えられる。

表 1. 国内で展開されている主なプロジェクト¹³

プロジェクト名	代表者	研究実施機関	実施期間	予算	研究費助成機関
生体機能分子の創製	福山透	東大	2004 - 2007	2.5億円/年	JSPS/特定領域
ケミカルバイオロジープロジェクト	夏目徹	産総研	2006 - 2011	25億円/年	NEDO
ターゲットタンパクプログラム	長野哲雄	東大	2007 - 2012	15億円/年	文部科学省

敬称略

¹³ <http://organic2.sci.hokudai.ac.jp/seitaikinou/>
http://www.jbic.or.jp/member_s/fil_houk/jbic2006/4-0-1nat.pdf
<http://www.cbri.u-tokyo.ac.jp/index.html>

4. ケミカルゲノミクスのアプローチに関する各国動向

ケミカルゲノミクスの研究開発においては、機能解明や制御を目的とした生命体（個体、細胞、タンパク質）と化合物（有機合成、天然物）によるスクリーニングが研究開発の出発点となる。3つの生命体を対象としたスクリーニング系の特徴を以下にまとめた（図4）。

スクリーニングの特徴

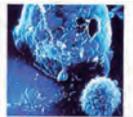
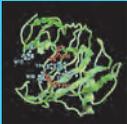
対象	個体 (モデル動物) 	① ・ 個体に対する効果や副作用を直接解析できるアッセイ。 ・ スクリーニングにおいては多量の化合物を必要とする。ロースループトであることが難点といえる。	
	細胞 	② ・ 表現型を解析するには最も効率的な系。 ・ アッセイ系の構築に時間を要することが欠点。	
	タンパク質 	③ ・ アッセイスピードが速いことが特徴。 ・ 表現系の解析には細胞や個体でのさらなる検証が必要。	
		有機合成 化合物	天然 化合物
		化合物	

図4

このような化合物を利用した生命体の制御技術に関する研究開発は、製薬企業の創薬開発で主に実施されてきた取り組みが源流となっている。企業では、1980年代に細胞を対象にしたランダムスクリーニングを盛んに行い、化合物による表現型解析を基に多くの医薬品を開発してきた。そして1990年代には、疾患に関係している遺伝子情報を基に、その産物であるタンパク質をスクリーニングの対象に変え、コンビナトリアルケミストリーの技術で合成した膨大な数の有機合成化合物によるハイスループトスクリーニング（HTS）に盛んに取り組んだ。現在も一部の企業が天然物を用いた表現型スクリーニングへの回帰を示しているものの、HTSを基軸とした創薬開発が世界の製薬企業の主流となっている。

このような企業における創薬技術を大学等の研究機関においても活用し、生命科学研究に役立てようという試みが、現行のケミカルゲノミクスである。このような視点から海外の主要研究機関のアプローチを見ると、図のように欧米とも市販の有機化合物と既知タンパク質の組み合わせによるHTSが研究開発の大勢を占めている（図5）。この理由としては、タンパク質や化合物の構造・機能に関する情報が充実しているため、これらを活用した合理的な研究開発の展開が可能となったことが大きな要因であると考えられる。一方、天然物を活用した細胞のスクリーニングは、まず天然物自体の量の確保が困難であり、またスクリーニングに際しての調製に時間を必要とし、さらに合成展開が困難であることなどが推進の妨げになっていると推察される。我々の調査では、天然物に興味を示しているのはSchreiber博士が率いるブロード研究所と漢方薬研究に強みを持つアジアの施設のみであった。しかしながら本文にも記述したように、天然物の活性ポテンシャルと我が国の保有量、および合成技術の強みを考えると独自の戦略として天然物を選択する価値は十分にあり、むしろ諸外国や我が国のターゲットタンパク研究プログラムなどで実施されるスクリーニング結果を、天然物を主体としたケミカルバイオロジーに活用することにより、効果的に細胞機能制御技術の確立が行えると考えている。

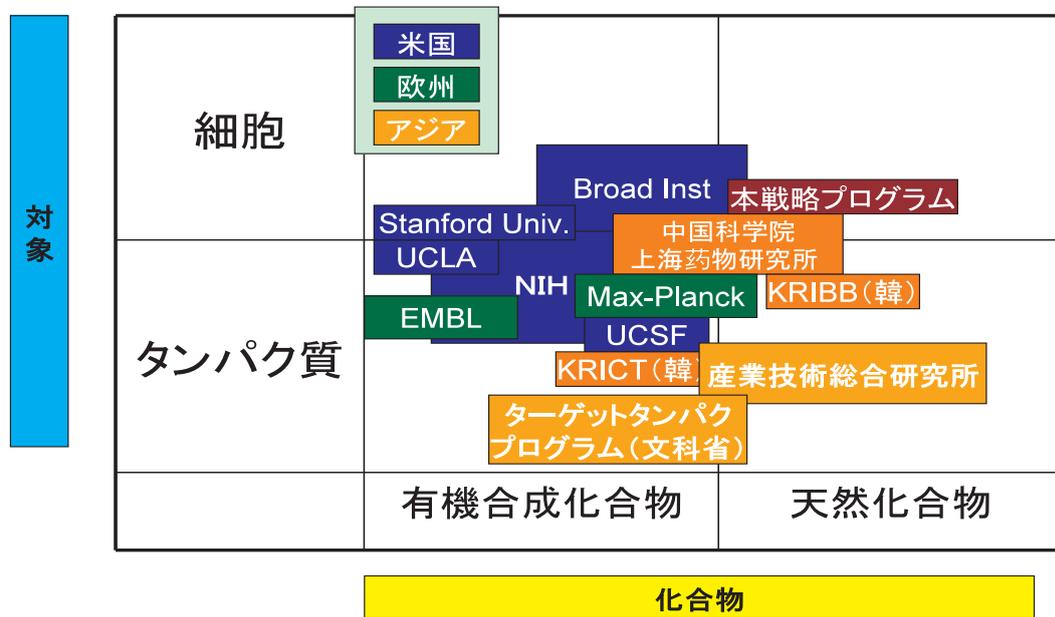


図 5. 海外主要研究機関におけるアプローチ

欧米は市販の有機合成化合物を用いたタンパク質へのアッセイが主流。一方、アジア諸国は天然物に力を入れている国が多く見られる。ただアジアでも生命体としてはタンパク質を対象にしている機関が多い。

* CRDS の独自の調査に基づいて各機関の主なアプローチをマッピングした。各機関の研究動向を巨視的に捉えているため、個々の研究室では全く異なるアプローチで実施していることも十分考えられる。

○用語の説明

TLR：Toll Like Receptor の略称。動物の細胞表面にある受容体タンパク質で、種々の病原体を感知して免疫系を作動させる機能がある。このレセプターを介した自然免疫に関する研究は我が国の独壇場となっている。

iPS 細胞：induced Pluripotent Stem Cell の略称。さまざまな組織への分化が可能で、再生医療などへの応用が期待されている細胞。2007 年に日本の研究グループらによりヒトの皮膚細胞から世界で初めて構築された。

スクリーニング：酵素活性、受容体との結合や細胞の様々な応答といった生化学的な指標によって、主に低分子の生理活性物質を発見すること。

アッセイ：スクリーニングを構築する 1 つの要素（1 つのスクリーニング系が複数のアッセイ系で構築されることもある）

パイプライン：企業等における新薬候補化合物

ターゲットバリデーション：創薬のターゲット（標的）として適当な分子を選定すること。学術分野でも制御標的タンパク質の選定において用いられることがある。

エピジェネティクス：DNA の塩基配列に基づかない後天的な遺伝子発現機能を解明する学問領域。DNA のメチル化や DNA が結合しているヒストンのアセチル化などの解析に主眼を置いた研究が活発に行われている。

戦略プログラム

低分子量化合物による細胞機能制御技術

CRDS-FY2007-SP-13

独立行政法人 科学技術振興機構 研究開発戦略センター

平成20年3月

江口グループ（ライフサイエンス担当）

〒102-0884 東京都千代田区二番町3番地

電話 03 (5214) 7481

ファクス 03 (5214) 7385

<http://crds.jst.go.jp/>

平成20年3月

©2008 JST/CRDS

許可なく複写・複製することを禁じます。
引用を行う際は、必ず出典を記述願います。

ATTAATC A AAGA CCTAACT CTCAGACC
CT CTCGCC AATTAATA
TAA TAATC
TTGCAATTGGA CCCC
AATTCC AAAA GGCCTTAA CCTAC
ATAAGA CTCTAACT CTCGCC
AA TAATC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT CTAAT A TCTAT
CTCGCC AATTAATA
ATTAATC A AAGA CCTAACT CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT
CTCGCC AATTAATA
TTAATC A AAGA CCTAACT CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT
ATTAATC A AAGA CCT
GA CCTAACT CTCAGACC
0011 1110 000
00 11 001010 1
0011 1110 000
0100 11100 11100 101010000111
001100 110010
0001 0011 11110 000101

