

2.4.6 ケミカルバイオロジー

(1) 研究開発領域の定義

ケミカルバイオロジーとは、化学を基盤とした生命科学研究である。タンパク質や核酸などの生体分子やそれらが制御する分子プロセスを「可視化」あるいは「操作」する化学ツールを開発し、種々の生命現象や疾患の分子レベルでの作用機序解明ならびに制御を目指す領域である。現在、有機化合物を用いて生体分子や生命システム（細胞・組織・個体）を制御する技術開発研究が盛んになっており、生命研究ツールとしてのみならず、新しい創薬体系や治療法への展開が期待されている。本項では、特にケミカルバイオロジーによる「生体分子制御」に焦点を当てる。

(2) キーワード

小分子化合物、中分子化合物、タンパク質、細胞、創薬、コバレント阻害剤、プロテインノックダウン創薬、in vivo、ケモジェネティクス（化学遺伝学）、細胞治療

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

ゲノム解読技術の目覚ましい発展に伴い、ヒトをはじめとする生物（生命体）を構成する膨大な種類のタンパク質に関する情報（プロテオーム）が明らかとなった。それらタンパク質群の活性や相互作用が細胞・組織内で時空間的にどのように調節され、生命現象や生体機能を制御しているのかを分子レベルで解明することは次世代生命科学の大きな課題の一つである。また、医学の観点からは、がん、生活習慣病、難治性疾患などの原因となるタンパク質を特定し、その疾患発症機構を明らかにすることも、新たな治療法を開発する上で不可欠である。

従来、タンパク質の機能を調べるためのアプローチとして、遺伝子ノックアウトやRNA干渉法を用いて細胞内の対象タンパク質の発現を抑制するという戦略が用いられてきた。このような分子生物学的手法は大変有用である一方、タンパク質の発現レベルが十分下がるまでに数時間以上の時間を要する。そのため、その間に細胞システムによる補償機構が働き、対象タンパク質の発現抑制による効果が見られない場合も多い。これに対して、ケミカルバイオロジーでは、タンパク質の機能（活性・相互作用・局在など）を有機小分子化合物によって素早く制御することができる。このような迅速な生体分子制御技術は、細胞内のダイナミックな分子プロセスを任意のタイミングで操作し、その機能を解析・解明するきわめて強力な基盤技術となる。さらに、標的分子特異的な小分子化合物は、新たな治療薬としての展開に直結するばかりでなく、再生医療や細胞治療、合成生物学のための細胞機能制御スイッチなどへの利用も期待されている。

ケミカルバイオロジーは、有機化合物（薬剤）を武器に生命システムや疾患の分子レベルでの理解と制御を切り拓く学際的分野である。基礎生命科学・基礎医学のみならず、医薬品開発、細胞工学、細胞治療、再生医療などに資する新しい化合物テクノロジーを開拓・提供し、新医療の創出や人類の健康と福祉の向上へ大きく貢献する重要な領域である。

[研究開発の動向]

ケミカルバイオロジーによる生体制御は、大別すると2つの方向性がある。一つ目は、古典的な薬学に相当するもので、細胞に内在するタンパク質を制御する生物活性化合物の探索・開発研究である。二つ目は、

人工的に改変したタンパク質の機能を化合物によって制御する手法で、近年では「ケモジェネティクス」(化学遺伝学)と呼ばれるアプローチである。以下、それぞれの分野における最近の動向について記述する。

【生物活性化合物のケミカルバイオロジー】

生物活性化合物の最大の特徴は、細胞に発現している内在性タンパク質(疾患の原因となる異常タンパク質を含む)を制御できる点にあり、生物活性化合物は常に創薬としての展開に繋がる。生物活性化合物の開発研究では、化合物ライブラリーを用いたスクリーニングが今なお中核となる化合物探索アプローチとなっている。現在では、東京大学創薬機構をはじめ、理化学研究所、東京医科歯科大学、大阪大学、名古屋大学ITbMなどの主要の大学・研究機関に独自の化合物ライブラリーが整備され、それらを研究者が利用できる体制が国内に整いつつある。化合物ライブラリーのソースとしては、合成化合物と天然物があり、このあたりの動向は特に大きく変わっていない。また現状、化合物ライブラリースクリーニングによって得られる生物活性化合物のほとんどは、標的タンパク質に非共有結合的に結合してその機能を抑制する阻害剤である。多くの場合、酵素を標的とした酵素活性阻害剤である。一方、化合物ライブラリースクリーニングは膨大なコスト・労力に反して、ヒット化合物を得られる確率は今なおきわめて低い。生命科学や医学・疾患治療の対象となる標的分子は急速に多様化しており、従来のアプローチでは限界が見え始めている。そのため、近年、従来とは異なる様式・原理に基づいて作用する薬剤や、これまでundruggableと考えられてきた標的分子を制御するための新しい創薬モダリティを開発することが、アカデミアおよび製薬企業研究者の急務となっている。

上述のように、これまでの生物活性化合物は、非共有結合型の可逆的阻害剤が多い。これに対して、標的タンパク質と共有結合を形成し、その機能を不可逆的に阻害する薬剤は「コバレント阻害剤」として知られる。例えば、アファチニブは、世界で初めてFDAから承認されたコバレント阻害剤で、上皮成長因子受容体(EGFR)を標的とした抗悪性腫瘍薬である。コバレント阻害剤は一般に、強い薬理作用や薬効の長期持続などの利点を有する。一方で、標的以外のタンパク質と非特異的に反応すると強い副作用を引き起こすため、製薬企業でのコバレント阻害剤開発は長年にわたり避けられてきた。しかしここ数十年の間に、有用性と安全性を兼ね備えた新しいタイプのコバレント阻害剤の開発が展開されており、新しい創薬体系として大きな期待が寄せられている。

従来の酵素活性の阻害とは異なり、有機化合物を用いて標的タンパク質の分解を誘導する「プロテインノックダウン技術」が新しい創薬モダリティとして注目を集めている。プロテインノックダウン技術は、転写因子や酵素活性のないタンパク質など、これまで制御が難しいと考えられてきた(undruggableな)標的分子を分解することでその機能を消失させることができる。米国イェール大学のCraig Crews教授らが開発した「PROTAC (Proteolysis Targeting Chimera)」¹⁾がその代表例であり、本技術では、標的タンパク質とE3ユビキチンリガーゼを二量化するようなキメラ化合物を用いることで、標的タンパク質をユビキチン化し、プロテアソームによる分解経路へと導く。CrewsらはPROTAC技術をもとに、創薬ベンチャーArvinas社を設立し、それに続く形で、プロテインノックダウンを基盤とする多くのベンチャーが設立されるに至った。日本では、2018年にファイメクス社が設立され、独自のRaPPIDS (Rapid Protein Proteolysis Inducer Discovery System)をプラットフォーム技術とした標的タンパク質分解誘導剤の開発が展開されている。最近では、標的タンパク質を分解する機構として、オートファジー系を利用する「AUTAC (Autophagy Targeting Chimera)」²⁾や、リソソーム系を利用して細胞外タンパク質を分解する「LYTACs (Lysosome Targeting Chimeras)」³⁾なども報告されており、プロテインノックダウン技術は着実にその勢いを増している。

プロテインノックダウン技術の開発には、日本の貢献も大きく、東北大学の有本は上記のAUTACを、国立医薬品食品衛生研究所の内藤はPROTACと同様の原理の「SNIPER (Specific and Nongenetic IAP-dependent Protein Eraser)」⁴⁾を独自に開発している。

【ケモジェネティクス (化学遺伝学)】

上述の生物活性化合物 (薬剤) のケミカルバイオロジーは、内在性タンパク質の機能制御を実現する強力な化学的方法論である。一方、標的タンパク質特異的な化合物の創製には多大な時間と試行錯誤を要するため、生命科学の対象となる非常に多くの種類のタンパク質に対して特異的な化合物を個々に開発するのは現実的ではない。また、PROTACなどの分解誘導薬剤を含め、生物活性化合物のほとんどは標的分子の機能を抑制する薬剤であり、標的タンパク質を化合物で活性化するという応用展開は難しい。このような課題を克服するケミカルバイオロジーのアプローチとして、「ケモジェネティクス (化学遺伝学)」と呼ばれる手法が注目されている。ケモジェネティクスでは、既知の小分子化合物や薬剤を利用し、その化合物と結合することで機能 (活性・相互作用・局在など) がスイッチングされるように設計した人工タンパク質を創製する。その人工タンパク質を細胞や組織に発現させ、化合物を添加することで、任意のタイミングでそのタンパク質を制御することができる。近年、光でタンパク質機能を操作する「オプトジェネティクス (光遺伝学)」が注目されているが、ケモジェネティクスは (光ではなく) 化合物をタンパク質制御スイッチとして用いる技術であり、オプトジェネティクスよりもその歴史は古い。また、オプトジェネティクスを *in vivo* に展開する場合、基本的に光が届く領域でしか使うことができないが、ケモジェネティクスは小分子化合物を用いるため、化合物の経口もしくは静脈・腹腔内投与などにより、光が届かないような生体深部でのタンパク質機能制御を実現できる。このような利点から、ケモジェネティクスは培養細胞レベルのみならず、組織や個体内の標的タンパク質を化合物で人為的に操作する次世代テクノロジーとして期待されている。

CAR-T細胞療法は、通常の免疫機能だけでは完全に死滅させることが難しい難治性のがんに対する治療法として大きな注目を集めている。しかし、CAR-T細胞はその高い免疫活性のために重篤な副作用・毒性を示す可能性があることが問題となっている。米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校のLimらは、キメラ抗原受容体とケモジェネティクスを融合することで、特定の小分子化合物 (ケミカルダイメライザー) の存在下でのみ抗腫瘍活性を示すCAR-T細胞を作り出せることを実証した⁵⁾。このような小分子応答性スイッチを導入したCAR-T細胞は、化合物の非存在下では活性を示さず、化合物の投与によってその活性をコントロール・調節できるため、通常の (小分子応答機能をもたない) CAR-T細胞よりも毒性が低く、安全な細胞治療を実現できることがマウスを用いた実験により示された。この技術は現在、臨床応用へ向けた研究が展開されている。また、米国ジャネリアリサーチキャンパスのSternsonらは、禁煙補助薬であるバレニクリンの誘導体に応答して活性化する高親和性人工イオンチャネルを創製し、マウスや猿といった動物の神経細胞の活性を *in vivo* で制御することに成功している⁶⁾。このように、ここ数年で、動物の神経細胞や免疫細胞の活性を化合物を用いて *in vivo* でリモート操作することが可能になり始めており、ケモジェネティクスは今後、基礎研究から医療応用までを指向したさらなる技術開発が盛んになるものと予想される。

(4) 注目動向

【新展開・技術トピックス】

- ・コバレント阻害剤

多くの小分子阻害剤は標的タンパク質に非共有結合的に結合してその機能を可逆的に阻害する。これに対

して、標的タンパク質と共有結合を形成してその機能を不可逆的に阻害する薬剤を「コバレント阻害剤」と呼ぶ。コバレント阻害剤は、強力で持続的な薬理効果を発揮することができるばかりでなく、従来の可逆的薬剤では標的とするのが困難であった (undruggable な) タンパク質に対する阻害剤を提供できる可能性があることから、創薬における重要なモダリティの一つとして注目されている⁷⁾。特に近年、その開発が盛んになり、腫瘍関連のキナーゼを標的としたコバレント阻害剤開発が成功を収めている。例えば、非小細胞肺癌治療薬として上市されたアフアチニブ (Boehringer Ingelheim) やオシメルチニブ (AstraZeneca) は代表的なコバレント阻害剤で、上皮成長因子受容体 (EGFR) の ATP 結合ポケット内で Cys797 と共有結合してキナーゼ活性を不可逆的に阻害する。これらのコバレント阻害剤はゲフィチニブ耐性の EGFR 二重変異体 (L858R/T790M) も強力に阻害し、可逆的薬剤に対する耐性の克服にも成功している。また最近では、長年 undruggable だと考えられてきた KRas (G12C) に対するコバレント阻害剤となる AMG510 が Amgen 社によって開発され、第 II 相試験へと進んでいる⁸⁾。

・ プロテインノックダウン創薬

小分子阻害剤の標的のほとんどは酵素である。そのため、酵素活性のないタンパク質に対して有効な分子標的薬を開発することは一般的に難しく、細胞の全タンパク質のおよそ 7 割が undruggable な標的とされてきた。これら undruggable な標的タンパク質に対する新しい創薬コンセプトとして、化合物を使って標的タンパク質を選択的に分解する「プロテインノックダウン創薬」が注目を集めている^{11), 9)}。これまでに報告されたプロテインノックダウン活性を示す化合物には、E3 モジュレーター、キメラ化合物 (PROTAC や SNIPER)、DUB 阻害剤がある。例えば、E3 モジュレーターとして知られるサリドマイド誘導体は、E3 コビキチンリガーゼ複合体中の CRBN と転写因子 IKZF1 (あるいは IKZF3) の結合を媒介し、それら転写因子のコビキチン化とプロテアソームによる分解を誘導することで、多発性骨髄腫への治療効果を生じる¹⁰⁾。有本が開発した AUTAC では、オートファジーを利用することで、機能不全ミトコンドリアなど、非タンパク質を含むさまざまな基質を分解できることが示されている^{2), 11)}。キメラ化合物を用いるアプローチでは、それ単独では薬剤として有効な活性や効能を示さなかった化合物を PROTAC などに展開することで、新しいプロテインノックダウン化合物として再活用 (repurposing) できる可能性がある点も大きな魅力である。プロテインノックダウン創薬は世界中で注目を集めており、競争が激化している。

・ RaPID システムによる特殊環状ペプチド創薬

東京大学の菅が開発した「RaPID (Rapid Peptide Integrated Discovery) システム」は、N-メチル化や人工側鎖といった特殊官能基を持つ多様な (10^{13} 以上の) 環状ペプチドライブラリーの中から、さまざまな標的分子に対する高親和性ペプチドリガンドを効率良くスクリーニングすることのできる日本発の技術である¹²⁾。PeptiDream 株式会社のコア技術として、世界中の製薬企業との連携のもと、創薬展開が繰り広げられている。最近では、 β アミノ酸¹³⁾ やアミノ安息香酸¹⁴⁾ の導入も可能になり、RaPID システムに適用できる特殊ペプチド・ペプチドミメティクス構造 (ケミカルスペース) の多様化・拡張が進んでいる。本技術は、さまざまな基礎研究・創薬研究に展開可能な標的分子特異的リガンドを取得するための革新的プラットフォームとして、今後ますます重要性が高まるものと期待される。

・ ケモジェネティクス (化学遺伝学)

化合物でタンパク質を制御する方法論の一つで、特定の化合物に応答して機能が変化するようにエンジニア

リングした人工タンパク質を用いる手法（化合物とタンパク質工学の融合技術）である。ケモジェネティクスでは、改変型タンパク質を細胞や組織に外来発現させて使用するため、その発現細胞特異的に標的タンパク質を制御することができる。また、既存の化合物を用いてさまざまなタンパク質を制御できるため、拡張性と汎用性にも優れている。現在、細胞内のさまざまなタンパク質の活性・相互作用・局在・分解などを制御するためのケモジェネティクスツールの開発が海外を中心に精力的に進められており、生命科学、脳神経科学、細胞治療などの領域で積極的に利用されるようになってきた。ゲノム編集技術やin vivo 遺伝子導入技術などとの融合により、化合物でタンパク質機能、そして細胞機能を自在に操るための基盤技術としてさらなる発展が期待されており、臨床応用も視野に入れた研究が展開されている。

・ DREADD (Designer Receptor Exclusively Activated by Designer Drug)

動物脳内の特定の神経細胞の機能・活性をin vivoで特異的にオン/オフ制御する技術は、脳機能や神経疾患の理解のための強力なツールとなる。DREADDは、合成リガンドによって活性化される改変型GPCRを用いたケモジェネティックシステムであり、改変型GPCRを発現した神経細胞の活性を特異的に操作することができる¹⁵⁾。その代表例として、クロザピン-N-オキシド(CNO)と、CNOによって活性化される改変型M3ムスカリン性アセチルコリン受容体(mAChR)のペアがある¹⁶⁾。この改変型受容体は、内在性のアセチルコリンには応答せず、合成リガンドCNOにのみ応答し、一方、CNOは薬理的に不活性である。すなわち、mAChRを発現させた神経細胞を特異的にCNOでのみ活性化することができる。最近では、CNOよりも性能と安全性を大幅に高めた改変型受容体作動薬DCZが放射線医学総合研究所のグループから報告され、サルを用いた実験でその有効性が確認された¹⁷⁾。同様の原理をイオンチャンネルに適用した技術(LGIC: Ligand-Gated Ion Channel)の開発も進んでおり^{6), 18)}、in vivoでの薬効・薬理動態・直交性などに優れた化合物をいかに見いだしていくかが重要な焦点となっている。

・ 化学誘導二量化法

タンパク質-タンパク質間相互作用は、生命現象や細胞内シグナル伝達を制御する普遍的原理の一つである。化学誘導二量化法は、ケミカルダイメライザーと呼ばれる化合物を用いて二種類のタンパク質を人為的に結合・相互作用・近接させる技術で、細胞内のタンパク質の活性や局在をケモジェネティックに制御するための基盤ツールとなっている¹⁹⁾。最も代表的な化学誘導二量化法として、免疫抑制剤ラパマイシンによるFKBPとFRBの二量化システムが知られており、これを利用した細胞内シグナル分子操作ツールが細胞生物学研究でその威力を発揮してきた²⁰⁾。近年では、化学誘導二量化法の原理を生命研究ツールのみならず、創薬や細胞工学へと応用展開しようとする流れになっている。上述のプロテインノックダウン技術(PROTACやAUTACなど)やCAR-T細胞の活性スイッチなど、化学誘導二量化法を基盤とする次世代バイオテクノロジー・創薬技術が創出され始めている。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

・ AMED創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS)

オールジャパン体制による創薬研究支援システムであり、医薬品開発などの実用化を指向したライフサイエンス研究やケミカルバイオロジー研究が展開されている。

・ JST ERATO 浜地ニューロ分子技術プロジェクト (2018～2022年度)

脳・神経系の分子レベルでの理解と操作を革新するケミカルバイオロジー技術の開発が進められている。特に、配位結合を利用したAMPA型グルタミン酸受容体の構造制御技術²³⁾や、金属錯体-アゴニストコンジュゲートを用いたGPCR活性化技術²⁴⁾などは、京都大学の浜地格が独自に開発した日本発のケモジェネティクスツールとして内外の注目を集めており、その *in vivo* 展開に期待が寄せられている。

・ 文部科学省科研費 新学術領域研究

・ 「化学コミュニケーションのフロンティア」(2017～2021年度)

本新学術領域の中で、生物機能を制御する化学コミュニケーションの理解や、新規天然物リガンド・生物活性化合物の探索などが推進されている。

・ 「分子夾雑の生命化学」(2017～2021年度)

本新学術領域では、細胞内の分子夾雑環境下で使用できる分子ツールの開発を大きな目標の一つに掲げており、生体分子制御のための独自のケミカルバイオロジー研究が展開されている。特に、標的コバレント阻害剤の開発においては、標的タンパク質と共有結合を形成するための新しい反応性基の開発が待たれている中、本領域から新規のクロロフルオロアセトアミド (CFA) 基²¹⁾ や N-アシル-N-アルキルスルホンアミド (NASA) 基²²⁾ が開発され、当該領域を世界的にリードしている。

・ 「ケモテクノロジーが拓くユビキチンニューフロンティア」(2018～2022年度)

本新学術領域の中で、ユビキチン・プロテアソーム系を利用したプロテインノックダウン創薬やタンパク質分解制御技術の開発が強力に推進されている。

(5) 科学技術的課題

・ コバレント阻害剤

コバレント阻害剤では、リガンド結合ポケットの近傍にある求核性アミノ酸と求電子性反応性基が化学反応を引き起こすことで、阻害剤と標的タンパク質間に共有結合が形成される。現在、マイケルアクセプターを反応性基として有するコバレント阻害剤が最も多いが、マイケルアクセプターはシステイン側鎖と反応するため、リガンド結合ポケット周辺にシステイン残基を有するタンパク質にしか適用できない。リガンド結合ポケット周辺のアミノ酸の種類は標的タンパク質によって異なるため、さまざまな標的タンパク質に対するコバレント阻害剤を開発していくためには、さまざまなアミノ酸側鎖に対応するための反応性基レパートリーを飛躍拡張することが急務である。そのためには、タンパク質の化学修飾のための有機化学のさらなる発展が不可欠である。

また、標的コバレント阻害剤のケミストリーにおいては、反応性基と求核性アミノ酸との近接効果が共有結合形成反応の効率を決める重要な因子となる。そのため、高効率なコバレント阻害剤を設計・創製するためには、リガンドが標的タンパク質に結合した際の反応性基と標的アミノ酸の空間配置をその動態も含めて事前に精度よく予測することのできる技術の開発が望まれる。今後、*in silico* ドッキングやモデリングなどの計算化学との融合が重要な課題となるであろう。

・ プロテインノックダウン創薬

プロテインノックダウン創薬は、現在、世界中で競争が激化している。今後は、タンパク質分解誘導剤の創製に必須である E3 リガーゼリガンドや、標的タンパク質特異的リガンドのさらなる探索・開発が重要な焦点の一つとなる。特に、組織特異的に発現する E3 リガーゼのリガンドや経口投与が可能なリガンドは多くの興

味を集めている。タンパク質分解誘導剤の中でも、キメラ化合物を基盤とする PROTAC は汎用性と拡張性に優れるが、高効率な標的タンパク質分解を誘導するためのリガンドとリンカー（つなぎ方）を予測することは非常に困難である。そのため、リガンドやリンカー構造の異なる多数の候補化合物ライブラリーを高効率に短期間で構築することのできる合成技術やオートメーション化、およびそのスクリーニングプラットフォームの確立も重要な鍵となる。

・ペプチドリガンドの低分子化技術

現在、mRNA ディスプレイや RaPID システムなどの分子進化工学的手法を利用することで、標的タンパク質特異的な（特殊）ペプチドリガンドを短期間で取得することが可能になった。その一方、ペプチドリガンドは細胞膜透過性が低い、酵素分解を受けやすい、体内動態が悪い、などの欠点も多い。そのため、ペプチドリガンドの低分子化が中分子創薬における重要課題の一つとなっており、第一三共株式会社の TaNeDS をはじめ、複数の製薬企業ではそのためのシーズ技術の探索・開拓に力を入れている。ペプチドミメティクスとなるような中分子化合物は、タンパク質-タンパク質間相互作用（PPI）阻害剤のためのモダリティとして以前より注目を集めているが大きくは進展しておらず、ブレイクスルーが待たれている。

・ケモジェネティクス

ケモジェネティクスは、さまざまな標的タンパク質の化合物による制御を実現するための汎用的なコンセプトとしてさらなる発展が期待される。特に今後は、標的タンパク質の *in vivo* での制御を実現するケモジェネティクスシステムの開発が大きな課題の一つである。*in vivo* ケモジェネティクスに適した化合物の探索においては、抗ウイルス治療薬のような、ヒトや動物の内因性分子には作用しない臨床承認薬を用いるというアプローチが現在注目されている。抗ウイルス治療薬を化合物として用い、その標的となるウイルス由来タンパク質をリガンド結合タンパク質として利用することで、生体直交性の高いケモジェネティクスシステムを創製することができる。*in vivo* ケモジェネティクスが汎用的な技術となることで、免疫細胞や神経細胞をはじめとする、さまざまな細胞の機能を生きた動物やヒトの体の中で操作するという新しい展開が切り拓かれる。

(6) その他の課題

ケミカルバイオロジーは、化学と生物学の融合領域であるため、化学者と生物学者の連携が極めて重要である。欧米ではそのような連携・共同研究が当たり前のように行われているにも関わらず、日本では分野横断的な連携に対する垣根がいまだに非常に高いというのが現状である。

ケミカルバイオロジーの分野では、サポーターインフォメーションの普及により、論文を一報通すためにかなりの量の実験を要求される場合が増えている。分野のレベルが上がっている証拠であり、素晴らしいことではある一方、国内では（戦力、時間、予算の不足のために）この要求をこなすのが困難な研究者が増えており、当該分野における発表論文数の低迷につながっている。特に、ケミストリーを専門とするケミカルバイオロジー研究者にはその傾向が強く、細胞レベルの実験までは行えても、組織や個体レベルの実験を要求された際に対応できない場合が多い。このような状況を打破し、日本のケミカルバイオロジーを強化するためには、化学者と生物学者との有機的な連携が不可欠であり、それを実現するための体制や仕組みを整備することが急務である。また、欧米との競争に負けない独創的なケミカルバイオロジー研究を展開するためには、ツール開発者は、生命科学ではどのようなツールが求められているのか、そのニーズを正確に把握する必要があり、生物学者は、どのような最新ツールが開発されているのか、またそれをどのように使えば、どのよう

2.4
俯瞰区分と研究開発領域
分子・細胞
基礎基盤科学技術

な新しい実験が可能になるのかをいち早く知る必要がある。このような、ツール開発者とツールユーザーの連携の場を、学会などを利用して、今後より積極的に企画していくことも重要であろう。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 天然物化学や生物有機化学をバックグラウンドとして持つ研究者がケミカルバイオロジーの分野に参画し、日本独自のケミカルバイオロジーが次第に確立しつつある。 AMED BINDSにおいて、オールジャパン体制で医薬品開発を指向したケミカルバイオロジー研究が展開されている。 新学術領域研究「化学コミュニケーション」の中で、生物活性化合物の開発に関する研究が精力的に展開されている。 新学術領域研究「分子夾雑化学」では、標的コバレント阻害剤のための新しい反応性基の開発において世界をリードしている(京大 浜地、九大 王子田など)。 金属錯体を利用した神経伝達物質受容体やGPCRの人工制御法(京大 浜地)や、タンパク質局在制御化合物(名工大 築地)など、ケモジェネティクスツールの開発においても、卓越した成果を上げている。 京大浜地によるERATOプロジェクトが発足し、脳・神経系の理解を制御のためのケミカルバイオロジー技術の創出に期待が寄せられている。 新学術領域研究「ケモユビキチン」の中で、プロテインノックダウン創薬を目指した研究が展開されている。 プロテインノックダウン技術に関して、サリドマイド(東京医 大半田)、SNIPER(NIHS 内藤)、AUTAC(東北大 有本)、AID法(遺伝研 鐘巻)など、日本発の独自技術の開発に成功している。 蛍光イメージングプローブの開発においても、東大浦野を筆頭に、日本の強みを見せている。
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> エーザイ株式会社やファイメクス社がプロテインノックダウン創薬に力を入れている。 PeptiDream 株式会社が成功モデルとして飛躍的成長を見せる一方、これに後続するような成功例が出てきていない。 中規模企業と比べると、基礎研究の産業展開を橋渡しする役目となるベンチャー企業が圧倒的に少ない。
米国	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ケミカルバイオロジーの発祥の地であり、当該分野を世界的に牽引している。研究資金もトップクラスで、優秀で活力のある人材が豊富で流動性も高く、革新的な研究が生まれ続ける仕組みが有効に機能している。 圧倒的な研究者人口の利もあり、米国内のさまざまな大学や研究所から、新しい独自の生物活性化合物やケミカルバイオロジーツールが誕生している。 化学誘導二量化技術の細胞生物学への応用研究は、ジョンズホプキンス大のInoueとスタンフォード大のMeyerが先駆的存在であり、最近ではInoueらによって化学誘導三量化技術が報告された。 ケモジェネティクスツールのin vivo応用を指向した研究がすでに展開されており、CAR-T細胞や神経細胞のin vivoでの活性制御に成功し始めている。 Jenalia Research Campusでは、化学ラボと生物ラボの融合研究が非常に多くの成功を収めており、Science誌やNature誌に多数の論文を発表している。特筆すべきは、Jenalia Research Campusでは、Lavisのラボが唯一の化学ラボで、そこに最先端のバイオロジーの情報が集まる形で共同研究が展開されている点である。

2.4 俯瞰区分と研究開発領域
基礎盤科学技術
分子・細胞

	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> シリコンバレーに代表されるように世界屈指の大学の周辺にベンチャー企業・中・大規模企業がクラスターを形成しており、アカデミアとの情報交換も障壁がなく、アカデミア発のシーズ技術がすぐに産業展開できる体制が整っている。 PROTACsを基盤としたベンチャー企業Arvanis社の設立後、多くのベンチャーが設立され、プロテインノックダウン創薬の競争が加速している。最近では、細胞外タンパク質の分解を誘導可能なLYTACsを基盤としたLycia Therapeutics社も設立された。 Cell Design Labs社では、小分子応答性CAR-T細胞を「Throttleテクノロジー」として臨床応用へ向けた研究を展開している。
欧州	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ドイツ、スイス、英国の三ヶ国を中心として、ケミカルバイオロジーを牽引する実力がある。特に、スイスのETH、ドイツのマックスプランク研究所とEMBL、英国トップ大学からは、素晴らしい研究成果が継続的に発表されている。 ケミカルバイオロジーでは、ドイツのWaldmannのグループが圧倒的なマンパワーと実績を有しており、独自の化合物ライブラリーを駆使してさまざまな生物活性分子を次々と見出している。 化学誘導二量化工具においては、ドイツのSchultzやWuのグループが卓越した成果を上げている（現在は米国に異動）。 タンパク質ラベリングタグである「SNAP-tag」の発明者であるJohnssonが最近では、ケモジェネティクスツールの開発に力を入れており、小分子応答性Nanobodyの開発などに成功している。
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> スイスは国際的な製薬企業が多く、欧州をリードしている。ドイツ、英国も新薬を創出できる実力を維持しているが、ベンチャー企業設立や新産業創出へ向けた取り組みは限定的のようである。
中国	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> 海外ハイレベル人材招致国家プロジェクト（千人計画）等により、海外で研鑽を積んだ優秀な研究者が中国に戻り、研究レベルが確実に向上している。 有機合成が強い研究室も多いため、ケミカルバイオロジーには力を入れており、新規生物活性化合物の同定などの論文発表数も多い。 ケモジェネティクスに関しては、今のところ目立つ研究者はいないが、北京大学のPeng Chenなどは非天然アミノ酸導入技術を駆使した人工機能性タンパク質の創製などでトップクラスの論文を多数発表している。
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> 海外ハイレベル人材招致国家プロジェクト（千人計画）等により、海外で研鑽を積んだ優秀な研究者が中国に戻り、研究レベルが確実に向上している。 ケミカルバイオロジー関連産業では、独自性の高い社会実装した例は限定的と思われる。
韓国	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> Young-Tae Chang、Seung Bum Park、Injae Shinの3名は韓国のケミカルバイオロジーの代表的研究者であり、3名とも独自の研究スタイルで卓越した成果を上げている。 Won Do Heoがオプトジェネティクスの分野で独創的なツール開発を展開しており、世界を牽引している。
	応用研究・開発	△	→	<ul style="list-style-type: none"> 財閥関連産業が主流であり、ケミカルバイオロジー関連の企業は少ない。新薬を開発できる規模の製薬産業基盤が整っていない。

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDS の調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：顕著な活動・成果が見えていない

×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

参考・引用文献

- 1) G. M. Burslem and C. M. Crews, “Proteolysis-Targeting Chimeras as Therapeutics and Tools for Biological Discovery”, *Cell* 181, no. 1 (2020) : 102–114. doi : 10.1016/j.cell.2019.11.031
- 2) D. Takahashi et al., “AUTACs : Cargo-Specific Degraders Using Selective Autophagy”, *Mol. Cell* 76, no. 5 (2019) : 797–810. doi : 10.1016/j.molcel.2019.09.009
- 3) S. M. Banik et al., “Lysosome-Targeting Chimeras for Degradation of Extracellular Proteins”, *Nature* 584, no. 7820 (2020) : 291–297. doi : 10.1038/s41586-020-2545-9
- 4) N. Ohoka et al., “In Vivo Knockdown of Pathogenic Proteins via Specific and Nongenetic Inhibitor of Apoptosis Protein (IAP) -Dependent Protein Erasers (SNIPERs)”, *J. Biol. Chem.* 292, no. 11 (2017) : 4556–4570. doi : 10.1074/jbc.M116.768853
- 5) C. Y. Wu et al., “Remote Control of Therapeutic T Cells Through a Small Molecule-Gated Chimeric Receptor”, *Science* 350, no. 6258 (2015) : aab4077. doi : 10.1126/science.aab4077
- 6) C. J. Magnus et al., “Ultrapotent Chemogenetics for Research and Potential Clinical Applications”, *Science* 364, no. 6436 (2019) : eaav5282. doi : 10.1126/science.aav5282
- 7) 進藤直哉, 王子田彰夫「コバレント阻害剤の標的特異性向上を目指した新規反応基の探索と EGFR 阻害剤への応用」, *MEDCHEM. NEWS* 27, no. 2 (2017) : 92–99. <https://ci.nii.ac.jp/naid/130007685118> (2020年12月19日アクセス)
- 8) J. Canon et al., “The Clinical KRAS (G12C) Inhibitor AMG510 Drives Anti-Tumor Immunity”, *Nature* 575, no. 7781 (2019) : 217–223. doi : 10.1038/s41586-019-1694-1
- 9) 内藤幹彦「プロテインノックダウン技術の沿革と今後の展開」『実験医学』内藤幹彦編, 第38巻14号 (東京：羊土社, 2020) 2300–2304.
- 10) 伊藤拓水, 半田宏「サリドマイドの作用機序とセレブロンモジュレーター」『実験医学』内藤幹彦編, 第38巻14号 (東京：羊土社, 2020) 2310–2314.
- 11) 高橋大輝, 有本博一「オートファジー創薬の扉をひらく AUTAC の開発と展望」『実験医学』内藤幹彦編, 第38巻14号 (東京：羊土社, 2020) 2331–2336.
- 12) T. Morioka et al., “Selection-Based Discovery of Macrocyclic Peptides for The Next Generation Therapeutics”, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 26 (2015) : 34–41. doi : 10.1016/j.cbpa.2015.01.023
- 13) T. Katoh et al., “Ribosomal Synthesis and De Novo Discovery of Bioactive Foldamer Peptides Containing Cyclic β -Amino Acids”, *Nat. Chem.* 12, no. 11 (2020) : 1081–1088. doi : 10.1038/s41557-020-0525-1

- 14) T. Katoh and H. Suga, “Ribosomal Elongation of Aminobenzoic Acid Derivatives”, *J. Am. Chem. Soc.* 142, no. 39 (2020) : 16518–16522. doi : 10.1021/jacs.0c05765
- 15) D. J. Urban and B. L. Roth, “DREADDs (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs) : Chemogenetic Tools with Therapeutic Utility”, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 55 (2015) : 399–417. doi : 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124803
- 16) B. N. Armbruster et al., “Evolving the Lock to Fit the Key to Create a Family of G Protein-Coupled Receptors Potently Activated by an Inert Ligand”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104, no. 12 (2007) : 5163–5168. doi : 10.1073/pnas.0700293104
- 17) Y. Nagai et al., “Deschloroclozapine, a Potent and Selective Chemogenetic Actuator Enables Rapid and Neural and Behavioral Modulations in Mice and Monkeys”, *Nat. Neurosci.* 23 (2020) : 1157–1167. doi : 10.1038/s41593-020-0661-3
- 18) C. J. Magnus et al., “Chemical and Genetic Engineering of Selective Ion Channel–Ligand Interactions”, *Science* 333, no. 6047 (2011) : 1292–1296. doi : 10.1126/science.1206606
- 19) B. Z. Stanton, E. J. Chory and G. R. Crabtree, “Chemically Induced Proximity in Biology and Medicine”, *Science* 359, no. 6380 (2018) : eaao5902. doi : 10.1126/science.aao5902
- 20) R. DeRose, T. Miyamoto and T. Inoue, “Manipulating Signaling at Will : Chemically-Inducible Dimerization (CID) Techniques Resolve Problems in Cell Biology”, *Pflugers Arch.* 465 (2013) : 409–417. doi : 10.1007/s00424-012-1208-6
- 21) N. Shindo et al., “Selective and Reversible Modification of Kinase Cysteines with Chlorofluoroacetamides”, *Nat. Chem. Biol.* 15, no. 3 (2019) : 250–258. doi : 10.1038/s41589-018-0204-3
- 22) T. Tamura et al., “Rapid Labeling and Covalent Inhibition of Intracellular Native Proteins Using Ligand-Directed *N*-Acyl-*N*-Alkyl Sulfonamide”, *Nat. Commun.* 9, no. 1 (2018) : 1870. doi : 10.1038/s41467-018-04343-0
- 23) S. Kiyonaka et al., “Allosteric Activation of Membrane-Bound Glutamate Receptors Using Coordination Chemistry within Living Cells”, *Nat. Chem.* 8, no. 10 (2016) : 958–967. doi : 10.1038/nchem.2554
- 24) R. Kubota et al., “Chemogenetic Approach Using Ni (II) Complex–Agonist Conjugates Allows Selective Activation of Class A G-Protein-Coupled Receptors”, *ACS Cent. Sci.* 4, no. 9 (2018) : 1211–1221. doi : 10.1021/acscentsci.8b00390