

2.3.9 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「生体機能の可視化」および「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、蛍光プローブ、イメージング、創薬、コバレント阻害剤、プロテインノックダウン創薬、ケモジェネティクス（化学遺伝学）、細胞治療、メンブレンレスオルガネラ、細胞内相分離

(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。こ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。

細胞内あるいは生体内の現象を解明するためには、タンパク質の発現およびその動きを知ることが必須である。ノーベル化学賞を受賞した蛍光タンパク質の開発およびその応用により、生体内でタンパク質の動きを可視化することができ、生命科学研究は劇的に加速した。しかし、蛍光タンパク質という分子量の大きなタンパク質を標的タンパク質に融合する必要がある。また、多くの場合においては、内在する標的タンパク質ではなく過剰に発現させた融合タンパク質を可視化しているにすぎない。これらの問題点を克服するために、ケミカルバイオロジーでは、細胞に内在的に存在するタンパク質を可視化する方法、あるいはそれに適した蛍光プローブの開発が進められている。また、細胞内小分子のダイナミックな変化が生体機能を制御していることを踏まえて、細胞内小分子の変化を可視化するセンサー開発も進められている。このような可視化技術は、次世代の診断技術につながると期待されている。

タンパク質を可視化するだけでなく制御することができれば、それは治療へとつながる。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の変化が不可逆的である、制御の時間分解能が非常に低い、細胞システムによる補償機構が働くなどの欠点も存在する。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。

以上、ケミカルバイオロジーは化合物（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、医療診断、細胞治療、再

生医療における新技術を提供し、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分野で中心的に進められている研究として、タンパク質および細胞応答の可視化、小分子化合物によるタンパク質の活性制御が挙げられる。タンパク質の活性制御に関しては、化合物投与と遺伝子工学手法を組み合わせたケモジェネティクス（化学遺伝学）の開発も進められている。以下、それぞれの分野における最近の動向を記述する。

【生命現象の可視化】

生命現象の可視化においては、蛍光を使ったアプローチが最も主流である。タンパク質の存在やその動態を可視化するためには、標的タンパク質に対して選択的に蛍光色素を修飾する必要がある。そのような背景の下、タンパク質に対する選択的な化学修飾法の開発が世界中で活発に研究されている。その代表例として、京都大学の浜地格は、リガンド認識に基づくタンパク質選択的なラベル化方法を開発し、生体内での応用を展開している^{1), 2)}。現時点では、選択的に可視化できるタンパク質標的は限られているため、今後さらなる研究展開が必要な研究分野と言える。用いる蛍光色素に関しても、国内外で活発に開発が進められている。具体的には、*in vivo*で使用できる近赤外蛍光プローブ³⁾、光褪色しにくい超耐光性プローブ⁴⁾、超解像顕微鏡に特化した蛍光プローブ⁵⁾の開発が挙げられる。国内では、東京大学の浦野泰照、名古屋大学の山口茂弘、海外では、ジャネリアファーム（米国）のLuke Lavis、マックスプランク研究所（ドイツ）のKai Johnssonらを中心に研究が展開されている。また、国内でも五稜化薬社に代表されるような蛍光プローブの開発・市販に関する産業も生まれている。

タンパク質の動態だけでなく、タンパク質や細胞の機能を評価できる蛍光センサーの開発も世界中で活発に進められている。ここでも、世界の潮流は、細胞レベルでの可視化から、動物個体での可視化に動きつつある。実用化に近い例として、東京大学の浦野泰照は、癌細胞で増える酵素に対する蛍光基質を用いて、手術時に癌細胞を可視化するような手法を開発している⁶⁾。

蛍光以外の検出方法の開発も進められている。生体イメージングとなると、PETやMRIなどの方法が強力である。一方で、分解能や感度の不十分さなどが問題となってきた。そこで、MRIに関して感度を劇的に向上させる技術開発も進められている⁷⁾。

【化合物による生体機能制御】

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、生物活性化合物研究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。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・労力とは反して、ヒット化合物を得られる確率は今なお極めて低い。機械学習を使ったタンパク質デザインが急速に進んでいることを考慮すると、今後、薬剤のインシリコデザインが薬剤開発の局面を大きく変える可能性がある。

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である。以下、新しい創薬モダリティの代表例を2つ挙げる。

1つ目は、「コバレント阻害剤」⁸⁾である。従来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、コバレント阻害剤は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。例

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。最近の実例も含めた研究展開は、次項 (4) で述べる。

2つ目は、「プロテインノックダウン技術」⁹⁾ であり、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。イエール大学 (米国) の Craig Crews が開発した「PROTAC」¹⁰⁾ 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ている。国内においても、2018年に Fimecs 社が設立され、独自の RaPPIDS 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。最近の実例も含めた研究展開は、次項 (4) で述べる。

【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。しかし、標的タンパク質は複数の細胞や組織に発現しているため、薬剤が標的タンパク質に対して高い選択性を示したとしても、多くの場合において細胞種選択的なタンパク質の機能制御は困難である。この課題を克服するケミカルバイオロジー技術として、「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¹¹⁾。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る。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。また、近年その存在が明らかにされたメンブレンレスオルガネラ (細胞内相分離) の物理化学的な特徴を利用してタンパク質機能を人為制御するケモジェネティクス法の開発も進んでいる。最近の研究展開に関しては、次項 (4) で述べる。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

• コバレント阻害剤

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⁸⁾。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ァチニブ (Boehringer Ingelheim 社) やオシメルチニブ (AstraZeneca 社) 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、Phase II試験へと進んでいる¹²⁾。ファイザー社が臨床試験を進めているSARS-CoV-2プロテアーゼ阻害剤もコバレント阻害剤である。

• 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ユビキチンリガー複合体中のCRBNと転写因子IKZF1 (あるいはIKZF3) の結合を媒介し、それら転写因子のユ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¹³⁾。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」¹⁴⁾ 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「LYTAC」¹⁵⁾ 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、東北大学の有本博一は上記のAUTACを、国立医薬品食品衛生研究所の内藤幹彦はPROTACと同様の原理の「SNIPER」¹⁶⁾ を独自に開発している。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。

• ケモジェネティクス (化学遺伝学)

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勢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。例えば、CAR-T細胞療法への応用が挙げられる。CAR-T細胞療法は、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が、その高い免疫活性のために重篤な副作用・毒性を示すことが懸念されている。カリフォルニア大学サンフランシスコ校 (米国) のWendell 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¹⁷⁾。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CAR-T細胞に比べて安全な細胞治療の実現が期待される。また、安全性が確認されている承認薬を用いる方法も開発されている。Janelia Research Campus (米国) のScott Sternsonは、禁煙補助薬として認可されているバレニクリンに応答して活性化する高親和性人工イオンチャンネルを創製し、マウスやサル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¹⁸⁾。産業界においても、米国において複数のケモジェネティクスに関するベンチャー企業が設立されており、今後、基礎研究から医療応用までを指向した技術開発が盛んになるものと予測される。

• 細胞内相分離を利用したタンパク質機能制御

近年、細胞はタンパク質やRNAなどの生体分子を自己集合・相分離させることで液滴やゲル状のドロップレットをつくり、それを“場 (メンブレンレスオルガネラ)”として、様々な生命現象を制御していることが明らかとなってきた。特に、興味深い点として、ドロップレットはその内部に特定のタンパク質を取り込むことで、

その活性を抑制することが知られる。そのようなドロップレットの性質を利用した、細胞内のタンパク質の活性制御が進められている。その先駆的な例として、名古屋工業大学の築地真也は細胞内での相分離ドロップレットを人為的に構築し、小分子化合物を用いたタンパク質の放出および格納によるタンパク質機能の制御に成功した¹⁹⁾。その直後にペンシルバニア大学（米国）のMatthew Goodも同様の制御方法を報告している²⁰⁾。このような制御はまだ始まったばかりであり、今後いろいろな技術が開発されると期待される。

[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年度－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、京都大学の浜地格が開発した脂質蛍光ラベル化法²¹⁾、京都大学の浜地格、名古屋大学の清中茂樹が開発した配位結合を利用したグルタミン酸受容体のケモジェネティクス法²²⁾などは、今後の*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年度－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年度－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、本領域から新規の反応基が開発され^{23, 24)}、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年度－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。多くの場合においてシステイン残基を標的とするため、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。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、他の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、ごく最近に可逆的な結合を用いるコバレント阻害剤も報告されており²⁵⁾、非特異的な結合に基づく毒性を低減させるための1つの戦略になると期待される。

標的コバレント阻害剤設計においては、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、機械学習も含めたインシリコデザインが開発を効率化すると期待されるが、そのハードルはまだ高い。

• 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。タンパク質分解誘導剤の中でも、E3リガンドと標的タンパク質リガンドの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、薬物送達の点で問題を抱えている。それに対して、1つの分子でE3リガーゼと標的タンパク質に結合するサリドマイド誘導体に代表される“molecular glue”と呼ばれる化合物は、薬物送達の点で優れる²⁶⁾。いずれにしても、現在の主な分子標的は小分子リガンドが結合できるタンパク質である。今後は、小分子リガンドが結合しないタンパク質にどう応用するかが大きな鍵となる。

• 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、*in vivo*で評価でき、かつ遺伝子工学との融合により化合物による制御の細胞選択性を付与できる点は、ケモジェネティクスの大きな利点および特徴と言える。ただし、*in vivo*で十分に特異性を発揮できる化合物は限られるため、その種類を増やすことが今後の課題と言える。また、*in vivo*ケモジェネティクスにおいては、Janelia Research Campus (米国)のScott Sternsonの成功例¹⁸⁾にあるように、承認薬を使うことで、医療も含めて応用が加速することが期待される。その際には、臨床応用における遺伝子工学技術の安全性確認も必要であるが、遺伝子工学の臨床応用はすでに進んでおり、ゲノム編集も含めた遺伝子工学自体も今後さらなる研究展開が予測されるので、その課題も克服できると期待される。

• 細胞内相分離を利用したタンパク質機能制御

近年に細胞生物学の分野でその存在が明らかにされた細胞内相分離構造 (メンブレンレスオルガネラ) を利用して、タンパク質機能を人為的に制御しようという新しい研究分野が注目されている。メンブレンレスオルガネラに関する生物学研究自体が発展途上であるため、その理解を深め、また新たなタンパク質の機能制御法が開拓される可能性がある。特に、従来のタンパク質機能制御は、そのタンパク質に選択的に結合するリガンドを用いた機能制御であったが、メンブレンレスオルガネラに収納して機能を押さえるというコンセプトは斬新である。本研究はスタートしたばかりであるため、現時点では報告例は限られているが^{19, 20)}、メンブレンレスオルガネラを積極利用した研究アプローチの今後の研究展開が期待される。

(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、化学の観点のみならず生物学の観点からの検証実験が必要であるため、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多い。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、本来の目的である生物学の探究まで踏み込めていない研究が多い。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。実際に、ケミカルバイオロジーを大きく牽引する米国では、MIT・ハーバード大学ブロード研究所、ハワード・ヒューズ医学研究所ジャネリアファームなど、ケミカルバイオロジーを主軸に加えて、生物学を専門とする研究者と有機的に連携する研究所が設立されている。中国でも、北京や深圳に同様規模の巨大研究所が設立されており、研究進展が大幅に加速することが予測される。

国内では、化学者と植物学者が有機的に連携して世界的にインパクトある研究成果を挙げた名古屋大学 ITbMはその成功例と言えよう。今後、世界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、そのニーズを精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。そのためには、ケミカルバイオロジーを含めた異なる研究分野の研究者が1つの目的のために集結できる大型研究費、あるいは研究施設の設定が必要である。

(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）。 ・受容体活性制御法（名大・清中）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。 ・メンブレンレスオルガネラを用いたタンパク機能の人為制御（名工大・築地）が世界に先駆けて報告された。 ・ERATOプロジェクト（京大・浜地）において、脳・神経系の理解するためのケミカルバイオロジー技術が開発されている。 ・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。 ・MRIの感度向上は、東大・山東を中心に研究が展開され、世界をリードしている。
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・エーザイ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る、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。 ・PROTAC、Molecular glueなどのプロテインノックダウン創薬が提案され、創薬の新しい方向性として大きく発展している。 ・ケモジェネティクスツールの<i>in vivo</i>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<i>in vivo</i>での活性制御に成功し始めている。 ・MIT・ハーバード大学ブロード研究所、ハーワード・ヒューズ医学研究所ジェネリアファームなど、化学ラボと生物ラボの融合研究が非常に多くの成功を取っており、Science誌やNature誌に多数の論文を発表している。そこでは、化学を専門とする研究室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。

2.3 俯瞰区分と研究開発領域
基礎基盤

米国	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エンチャー企業・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。 PROTAC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LYTAC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。
	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Herbert 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。 タンパク質ラベリングタグである「SNAP-tag」の発明者であるKai 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いる。
欧州	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。 北京大学のPeng Chenを中心に、アメリカ化学会やNature publishing groupとの連携を強めている。 Shenzen（深圳）Bay laboratory、Peking（北京）-Tsinghua（清華）Joint Center for Life Scienceなどケミカルバイオロジーを含む新しい研究施設が設立されている。
	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現時点では限定的であるが、複数の研究所の設立も伴い今後は発展することが予測される
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

関連する他の研究開発領域

・人工生体組織・機能性バイオ材料 (ナノテク・材料分野2.2.1)

参考・引用文献

- 1) S. Tsukiji et al., “Ligand-directed tosyl chemistry for protein labeling in vivo”, *Nat. Chem. Biol.* 5, no. 5 (2009) : 341-343. doi: 10.1038/nchembio.157
- 2) K. Shiraiwa et al., “Chemical tools for endogenous protein labeling and profiling”, *Cell Chem. Biol.* 27, no. 8 (2020) : 970-985. doi: 10.1016/j.chembiol.2020.06016
- 3) J.B. Grimm, L.D. Lavis et al., “Caveat fluorophore: an insiders' guide to small-molecule fluorescent labels”, *Nat. Methods* 19, no. 2 (2022) : 149-158. doi: 10.1038/s41592-021-01338-6
- 4) M. Grzybowski et al., “A highly photostable near-infrared labeling agent based on a phospho-rhodamine for long-term and deep imaging”, *Angew. Chem. Int. Ed.* 57, no. 32 (2018) : 10137-10141. doi: 10.1002/anie.201804731
- 5) S-N. Uno et al., “A spontaneously blinking fluorophore based on intramolecular spirocyclization for live-cell super-resolution imaging”, *Nat. Chem.* 6, no. 8 (2014) : 149-158. doi: 10.1038/nchem.2002
- 6) R. Ito et al., “Molecular probes for fluorescence image-guided cancer surgery”, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 67 (2022) : 102112. doi: 10.1016/j.cbpa.2021.102112
- 7) Y. Saito et al., “Structure-guided design enables development of a hyperpolarized molecular probe for the detection of aminopeptidase N activity in vivo”, *Sci. Adv.* 8, no. 13 (2022) : eabj2667. doi: 10.1126/sciadv.abj2667
- 8) 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)
- 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. <https://www.molcom.jp/products/detail/140283/> (2020年12月19日アクセス)
- 10) 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
- 11) Y. Miura et al., “Chemogenetics of cell surface receptors: beyond genetic and pharmacological approaches” *RSC Chem. Biol.* 3, no. 3 (2022) : 269-287. doi: 10.1039/d1cb00195g
- 12) 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
- 13) 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. <https://www.molcom.jp/products/detail/140283/> (2020年12月19日アクセス)
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) C. J. Magnus et al., “Ultrapotent chemogenetics for research and potential clinical applications”, *Science* 364, no. 6436 (2019) : eaav5282. doi: 10.1126/science.aav5282
- 19) M. Yoshikawa et al., “Synthetic protein condensates that inducibly recruit and release protein activity in living cells”, *J. Am. Chem. Soc.* 143, no. 17 (2021) : 6434-6446. doi: 10.1021/jacs.0c12375
- 20) M.V. Garabedian et al., “Designer membraneless organelles sequester native factors for control of cell behavior”, *Nat. Chem. Biol.* 17, no. 9 (2021) : 998-1007. doi: 10.1038/s41589-021-00840-4
- 21) T. Tamura et al., “Organelle membrane-specific chemical labeling and dynamic imaging in living cells”, *Nat. Chem. Biol.* 16, no. 12 (2020) : 1361-1367. doi: 10.1038/s41589-020-00651-z
- 22) K. Ojima et al., “Coordination chemogenetics for activation of GPCR-type glutamate receptors in brain tissue”, *Nat. Commun.* 13, no. 1 (2022) : 3167. doi: 10.1038/s41467-022-30828-0
- 23) 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
- 24) 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
- 25) T. Yang et al., “Reversible lysine-targeted probes reveal residence time-based kinase selectivity”, *Nat. Chem. Biol.* 18, no. 9 (2022) : 934-941. doi: 10.1038/s41589-022-01019-1
- 26) J.M. Sasso et al., “Molecular glues: the adhesive connecting targeted protein degradation to the clinic”, *Biochemistry* in press (2022). doi: 10.1021/acs.biochem.2c00245