

関西バイオ医療研究会 第11回講演会

(産業技術総合研究所関西センター研究講演会)

日時：2020年11月20日(金) 13:00~17:45

場所：産業技術総合研究所・関西センター(池田市) C-4棟 2階 大会議室

主催：産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門/関西センター

共催：関西医薬品協会

【講演プログラム】 敬称略

司会進行：七里 元督(産総研 バイオメディカル研究部門 細胞・生体医工学研究グループ グループ長)

13:00 開会挨拶 角口 勝彦(産総研 関西センター 所長)

講演第一部

13:05 招待講演1 「視線検出技術を利用した次世代型認知機能評価法の開発とその社会実装に向けて」

武田 朱公(大阪大学大学院医学系研究科 臨床遺伝子治療学 寄附講座准教授)

13:55 「神経疾患解析技術開発の取り組み」

清末 和之(産総研 バイオメディカル研究部門 細胞分子機能研究グループ 研究グループ長)

14:15 <休憩>

講演第二部

14:35 招待講演2 「インフルエンザ感染症における治療と診断の現状と将来展望」

五十嵐 雅代(塩野義製薬株式会社 バイオマーカー研究開発部 事業推進ユニット長)

15:25 「蛍光RNAシステムの高輝度化とRNA検出プローブの開発」

古旗 祐一(産総研 バイオメディカル研究部門 構造創薬研究グループ 研究員)

15:45 「環状タンパク質の解離集合を制御する分子技術の開拓」

氷見山 幹基(産総研 バイオメディカル研究部門 生体分子創製研究グループ 研究員)

16:05 <休憩>

講演第三部

16:25 招待講演3 「診断・計測へのAI活用 ～人と地球の健康を実現するために～」

上野 功裕(株式会社島津製作所 基盤技術研究所 AIソリューションユニット ユニット長)

~~17:15 「バイオ実験自動化の応用事例紹介—LabDroidまほろの使い方—」~~

~~光出 統泰(産総研 人工知能研究センター オミクス情報研究チーム 研究チーム長)~~

17:35 閉会挨拶 田村 具博(産総研 生命工学領域 領域長)

【情報交換会】 17:50 ~19:00 (講演会場にて)

ご挨拶

本日は、「関西バイオ医療研究会第 11 回講演会」にご参加頂きありがとうございます。また、日頃より産総研の研究及び産学官連携活動にご理解とご協力を賜り、感謝申し上げます。

少子・高齢化が急速に進む中で、健康で質の高い生活を維持するためのヘルスケアに関わる技術開発への期待が強くなっています。特に、身体的な健康はもとより、精神的な健康も重要な関心事となっています。神経性疾患では、アルツハイマー病やうつ病など高次の認知機能に関わる病変を、客観的に早期に診断できる技術の開発が待たれています。またインフルエンザなどの感染症では、耐性菌の出現抑制や医療費負担軽減の観点から発症初期段階での診断精度の向上が求められています。これらの課題を解決するためには、AI などの新しい技術を統合した医療診断・計測技術の開発が必要になると考えられます。

そこで今回は、医療における診断・計測分野でご活躍の方々を講師として産業界および大学からお招きし、各分野での最前線の研究開発や動向についてご講演いただくことにしました。それに加えて、産総研バイオメディカル研究部門及び人工知能研究センターの最新の取り組みについてもご紹介します。

本研究会は、弊所関西センターが中心となって、医療に関わるバイオ関連の研究成果を広く紹介するとともに、創薬や新規診断装置などのデバイス開発に役立つ研究成果の情報交換の場として開催しています。今後も、医療現場や産業界のニーズとのマッチングの機会を提供するとともに、産総研と産業界・研究機関との連携強化に貢献していけるよう活動を進めていきたいと思っています。

今後とも、弊所および本研究会をどうぞよろしく願いいたします。

国立研究開発法人 産業技術総合研究所 生命工学領域 領域長 田村具博

視線検出技術を利用した次世代型認知機能評価法の開発とその社会実装に向けて

武田 朱公

大阪大学大学院医学系研究科 臨床遺伝子治療学 寄附講座准教授

バイオマーカーによる認知症診断法の開発が進む一方で、神経心理学的検査によって「認知機能を数値化する(認知機能のスコアリング)」という評価尺度が認知症診療のあらゆる場面において重要な要素であることには変わりがない。認知症の初期スクリーニング、鑑別診断、重症度評価、薬効評価、フォローアップ等において、認知機能評価は必須の検査といえる。

神経心理学的検査の認知症評価における有用性や妥当性・信頼性は十分に確立されているが、一方で検査の煩雑性が問題になることも多い。一般的に使用される質問形式の認知機能検査は、測定に時間がかかり、被検者の心理的負担が大きく、熟練した検査者を要するという特性から、認知症のスクリーニング法としては問題点が多いことが指摘されている。認知症リスクを早期に判別して早期診断・介入に繋げるためには、より簡便な認知機能評価法が必要である。

こういった従来の認知機能検査における課題を克服するため、我々は視線検出技術を用いた簡便かつ客観的で定量性の高い認知機能評価法の開発を進めてきた。視線検出技術と独自に開発した認知機能タスク映像を組み合わせることで、注視点データから被検者の認知機能を定量的にスコアリングするシステムの確立にこれまで成功している(Oyama, Takeda, et al. *Scientific Reports* 2019)。本法によって算出される認知機能スコアは MMSE や ADAS 等の標準的認知機能評価尺度のスコアと高い相関を示し、短時間(約 170 秒)かつ低ストレスで施行可能であることを実証している。特に軽度認知障害の検出精度に優れ、短時間の検査であるにもかかわらずその感度・特異度は MMSE とほぼ同等であった。また全注視点データを活用して機械学習を用いた解析を加えることで、認知症の鑑別診断にも役立つ情報が得られる可能性も見出している。本演題では、視線検出技術を用いた認知機能評価法の実際とその有用性、また具体的な社会実装に向けた取り組みや展望について概説したい。

神経疾患解析技術開発の取り組み

清末和之

産業技術総合研究所バイオメディカル研究部門細胞分子機能研究グループ

アルツハイマー病に代表される痴呆や心の健康に関する問題は、高度高齢化社会において、健康で安心な社会を構築する上で大きな課題である。神経疾患の多くはシナプスに何からの機能不全があり、その責任分子と細胞内シグナル伝達系の理解が、その問題解決に必須のものと考えられている。しかしながら神経疾患に関連する遺伝子や分子の機能を精緻に評価する技術は不十分である。その課題に対して、神経細胞で神経疾患関連遺伝子を評価する基本的な技術の開発に取り組んで来た。今回は、評価する遺伝子を長期に発現することのできる非ウイルスベクターの開発や、神経細胞でのゲノム編集技術について紹介をする。

インフルエンザ感染症における治療と診断の現状と将来展望

五十嵐 雅代

塩野義製薬株式会社 バイオマーカー研究開発部 事業推進ユニット長

インフルエンザウイルス感染症は、インフルエンザウイルスに起因する急性呼吸器感染症であり、主として飛沫感染により伝播する。感染後は1~4日の潜伏期間を経て、突然の発熱、悪寒、頭痛、筋肉痛、食欲不振等の臨床症状が発現する。特に発熱は発症から24時間以内に38°C~40°Cに達する。この他に咳嗽、咽頭痛、鼻閉等の症状も発現し、咳嗽は高頻度かつ持続しやすい。こうした季節性インフルエンザウイルス感染症は毎年世界中で流行し、世界的には年間罹患率は、成人で5~10%、小児で20~30%と推定されている。国内での感染者数は年間1,200万人程度であり、その半数を小児患者が占めると推定されている。中でも特に、高齢者や幼児、妊婦、基礎疾患を有する人は、インフルエンザ感染症による重症化のリスクを有しており、全世界で年間300~500万人が重症化するということが報告されており、基礎疾患の悪化や続発性の細菌性肺炎などにより死に至る報告もある。こうしたインフルエンザウイルス感染症においては、抗インフルエンザウイルス薬による早期治療が、重症化抑制や入院防止に有効なことも報告されており、適切な早期診断と抗インフルエンザウイルス薬による治療が重要であると考えられている。

ゾフルーザ[®]（一般名：バロキサビル マルボキシル）は塩野義製薬株式会社で創製した新規作用機序を有する抗インフルエンザウイルス薬であり、2018年2月に世界に先駆けて本邦で承認、同年3月に発売された。米国でもFDAにより優先審査品目に指定され、2018年10月に承認され、2019年10月には、合併症を併発するリスクが高いハイリスク患者への追加適応が承認された。本薬は、インフルエンザウイルスに特異的な酵素であるキャップ依存的エンドヌクレアーゼの活性を選択的に阻害し、ウイルスゲノムの転写反応を妨げることでウイルスの増殖を抑制する。

本講演では、ゾフルーザ[®]の特徴を紹介するとともに、同薬の臨床試験実施を通じて得られた日本ならびに世界各国における診断と治療の違いにも言及し、インフルエンザ感染症における診断と治療の現状と将来展望について述べる。

蛍光 RNA システムの高輝度化と RNA 検出プローブの開発

古旗祐一

産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門 構造創薬研究グループ 研究員

RNA は遺伝情報の伝達やタンパク質の合成、遺伝子発現の抑制といった様々な細胞機能の根幹を担う生体高分子である。また癌や細菌・ウイルス性疾患等においては特徴的な RNA が高発現しているため、疾患マーカーとしても注目を集めている。こうしたことから、細胞内外の RNA の解析及び検出は、複雑な細胞機構の理解や疾患診断を行う上で重要な研究課題の 1 つとなっている。近年開発された、蛍光性低分子化合物と RNA アプタマーが複合体を形成することで発蛍光する蛍光 RNA システムは、RNA 解析における強力なツールとなる可能性を秘めている。本システムは Nature 誌において「2020 年に注目すべきテクノロジー」の 1 つに選出されており、今後大きな成長が見込まれる研究技術である¹。しかしながら現行の蛍光 RNA システムは、蛍光強度の低さや励起光による急速な光褪色、さらに標的 RNA へのタグ付けの必要性など、様々な問題点を抱えている。

本発表ではこうした近年の蛍光 RNA 研究動向について紹介しながら、我々の研究成果についても報告したい。我々の研究グループでは、現行の蛍光 RNA システムの中で最も明るいとされていた Broccoli-DFHBI-1T システムを起点とし、蛍光強度が 3-4 倍改善された高輝度蛍光 RNA システム “Romanesco-DFHBI-1T” と、配列特異的な内在 RNA 検出プローブの開発に成功している²。

1. Landhuis, E. (2020). Nature, 577(7791), 585–587.

2. Furuhata, Y. et al., (2019). RNA, 25(5), 590–599.



研究室 HP

環状タンパク質の解離集合を制御する分子技術の開拓

氷見山幹基

産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門 研究員

多くのタンパク質は三次構造を超分子的に集積し、多種多様な四次構造を形成する。四次構造は、タンパク質の機能発現において重要な役割を担っており、その特徴的な構造から、分子集積のテンプレートとしても魅力的な研究対象である。一方で、タンパク質の複雑な構造と巨大な分子サイズから、四次構造の制御は未だ困難な課題である。本発表では環状四次構造を形成するタンパク質、*Aeropyrum pernix* K1 由来ペルオキシレドキシソ (ApPrx) の解離・集合状態を、アミノ酸変異と化学修飾を組み合わせることで人為的に制御する手法について紹介する。ApPrx は二量体が5つ集合してドーナツ状の十量体を形成する (図1)。隣り合う二量体の界面には芳香族アミノ酸残基が集中して疎水性相互作用を形成する。我々はこれらの芳香族アミノ酸残基のうち一つにアミノ酸変異を行うことで、疎水性界面に空隙を形成して相互作用を消失し、十量体構造を二量体に解離可能であることを見出した。また、アミノ酸変異により芳香族アミノ酸をシステインに置換すると、二量化と同時にチオール基を導入可能である。チオール基に対する芳香族化合物の化学修飾により、二量体が十量体に再構築されることが判明した。すなわち、人工的に結合した分子によって、タンパク質間の相互作用を再生し、四次構造を任意のタイミングで構築可能となった。タンパク質の環状構造を利用する取り組みについても併せて紹介する。

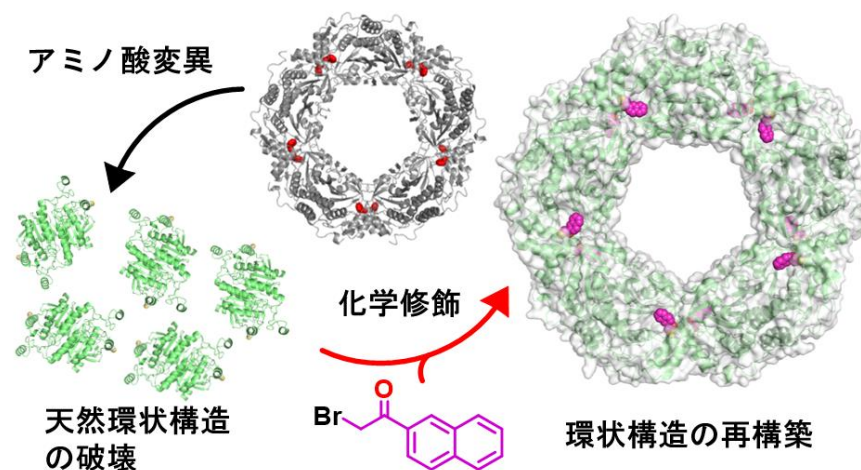


図1. タンパク質環状構造の破壊と再生



診断・計測への AI 活用 ～人と地球の健康を実現するために～

上野 功裕

株式会社島津製作所 基盤技術研究所 AIソリューションユニット

島津製作所は 1875 年の創業依頼、日本初の医療用 X 線撮影装置やガスクロマトグラフィー一等、多様な計測機器・診断機器を創出し、社は「科学技術で社会に貢献する」、経営理念「人と地球の健康への願いを実現する」の元、様々な「計測」に取り組んできた。

「人の健康」では、医療、医薬、ライフサイエンス、食の安全、などのヘルスケア領域において、人体のレントゲン画像から血液中の物質同定まで、即ち、生体スケールから分子スケールまで、幅広い計測手段を提供することで、疾患の早期発見による適切な医療の提供や健康寿命の延伸を目指している。また、「地球の健康」では、環境・エネルギー・インフラ・マテリアルの各領域において、自然環境の保全、再生可能エネルギーの開発支援、老朽インフラの診断、省エネや軽量化を促進するための材料開発支援など、安心・安全な社会や産業の発展に繋がる計測手段を提供し、持続的な地球環境への貢献を目指している。

これらを実現するために、極めて強力なツールである AI を、あらゆる機器・サービスに取り込み、匠の技に依存している診断・計測を自動化・高度化し、科学的根拠に基づいた新たな応用や発見につなげたいと考えている。例えば、X 線画像からの計測支援、培養細胞の品質管理支援、波形データの自動計測には AI 機能を搭載済みであり、医療現場・研究開発現場での省力化や測定結果の高精度化・安定化が期待されている。

製品・サービスへの AI 搭載には、法規制・契約・倫理・マネタイズ・セキュリティなど、多くの課題があるが、日進月歩の技術を正しく理解して AI 活用を推し進め、疾患の診断や計測結果の解釈などの知的活動を支援する診断・計測ソリューションを実現し、人や地球に関わる社会課題の解決につなげたいと考えている。

