

ハイバリューケミカルズ自動発明装置の 開発と医薬候補分子創製への適用

バイオメディカル研究部門 招聘研究員 本田 真也



産総研で重点的に推進している開発の1つである、「ハイバリューケミカルズ自動発明装置の開発と医薬候補分子創製への適用」についてご説明いたします。この開発課題は、医薬品をはじめとする高付加価値な機能性分子（ハイバリューケミカルズと総称）の発明ならびに

創製を、研究デジタルトランスフォーメーション（研究 DX）の手法を活用して超効率化する技術を開発し、併せて、その技術を使った医薬品候補分子の作製を目指すものです。

・この技術の必要性

製造業をはじめとする企業の間では熾烈な競争が継続しています。技術も人材も速やかにグローバル化する現代において、コモディティと呼ばれる汎用品の製造だけでは、コスト競争に巻き込まれて日本の企業の勝ち目は薄くなります。そのため、高付加価値な製品の開発製造技術を確保し続けることが我が国の企業にとって重要です。代表的なものが医薬品ですが、本技術は製薬企業以外にもっと広い産業での利用も視野に入れています。

また、国家的な観点から、技術安全保障の一端として、戦略物質の開発技術と生産拠点の確保も重要です。直近の例では、新型コロナウイルス感染症のワクチンを迅速に内製できなかった反省があります。また、ジェネリック薬品の不足も日常生活に大きな影響を及ぼしています。ハイバリューケミカルズを開発する技術を常に高度化し、また恒常的に生産できる体制を維持していくことが重要です。

さらに、少子高齢化にともない医療財政が逼迫していますので、なるべく低コストで開発し、できるだけ安価な医薬品を必要な分だけ速やかに供給できるようにしたい、という要請があります。ハイバリューケミカルズの開発に研究 DX 手法を取り込むことで、これらの課題を解決することを目指します。

・開発内容

主に低分子をターゲットとし、フロー合成装置を中核とする化学実験装置群を単腕ロボットで連結して一体化し、すでに構築済みの自動分子設計プログラムとのデジタル連動を実現します。そして自動合成した候補分子の機能計測結果を一元的に処理するようなデータ連携プラットフォームを構築し、実証的なシステムとして稼働させることを目指します。候補分子の設計の段階では、これまで創薬化学者が行ってきたリード化合物の最適化の思考パターンを学習させたプログラムを用いて化合物設計を自動化します。また、解析の段階は、膨大な過去の公共データを自動的に収集するエージェント等を用いることによって、効率化、省人化を図ります。このような自動化されたサイクルを回すことによって、有望な候補分子を連続的に創製できる技術の構築を目指します。

・アピールポイント

製薬企業における医薬品開発をメインのターゲットとしていますが、動物薬、農薬、機能性材料を含む他のハイバリューケミカルズに広く適用可能と考えています。これまでは、自動分子設計のパートのみで企業共同研究の実績を積み上げてきましたが、今後は合成のパートも産総研が担当することが可能になりますので、合成装置等を保有していないバイオベンチャーのような企業との共同研究も行うことができるようになることを期待しています。現在、技術の開発とともに、本装置を見学ならびに体験できる環境の整備を進めています。また、本技術は、当部門の石原司 主任研究員のこれまでの成果をさらに高度化することが基本ですが、波平昌一 研究グループ長、落石知世 主任研究員らの当部門メンバーおよび材料・化学領域のメンバーとの協業による多角的な横展開も強調したいです。ドライ研究者のみならずウェット研究者との密な連携が、研究 DX の推進に不可欠と考えています。ご興味がありましたら、ぜひお声がけください。

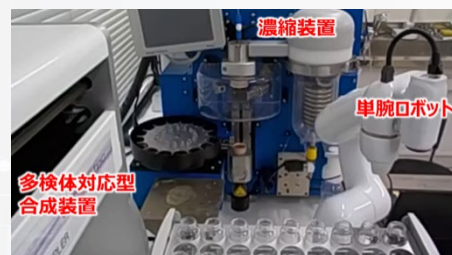


図 開発中のシステム（フロー合成装置と濃縮装置を単腕ロボットで連結）

研究グループ紹介

健康医工学研究部門

運動生理学・バイオメカニクス研究グループ

・グループのミッション

要支援・要介護に繋がる健康リスクの早期発見と早期介入を実現する技術の研究開発を目的として、ヒトの身体の生理・運動機能の維持・改善に資する新たな科学的知見の獲得とそのヘルスケア産業への応用に取り組んでいます。歩行を含む身体動作の解析や外部刺激（運動・栄養介入など）に対する生理的・身体的応答の評価などに関する研究を進め、ヒトの身体の生理・運動機能の評価技術と、科学的根拠に基づいた運動・栄養処方 of 確立を目指しています。

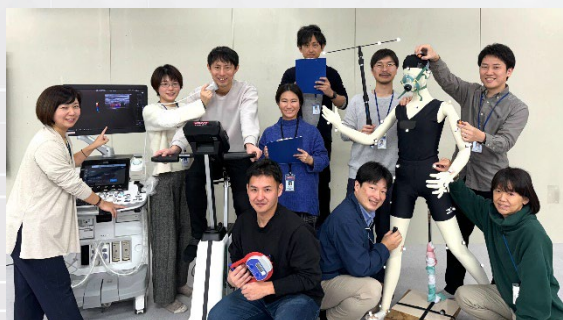
・グループの研究内容

(1) (基礎研究) 生理・運動機能の制御メカニズムの解明

要介護状態へ繋がるサルコペニア・フレイル、転倒、糖尿病や生活習慣病などの予防・改善に資する知見の獲得を目指して、①生理生化学・分子生物学的解析による筋委縮・筋機能の低下メカニズムや骨格筋における糖代謝を含む血糖調節の分子メカニズムの解明と、②歩行を含む身体動作の解析とシミュレーションによるヒトの姿勢・運動制御メカニズムの解明などに取り組んでいます。

(2) (応用研究) 生理・運動機能の評価・改善技術の確立

要介護状態へ繋がる健康リスクの評価とその低減を可能にする技術の確立を目指して、①外部刺激・運動・栄養介入に対する骨格筋の糖代謝や筋細胞応答の評価、②簡易計測機器を活用した身体動作計測による要介護リスクの定量評価技術の研究開発やヒトの神経・筋骨格モデルによる身体動作のシミュレーションとその運動介入への応用などに取り組んでいます。



組んでいます。



藤本雅大 グループ長

(3) (社会実装・地域イノベーション) ヘルスケア産業への応用

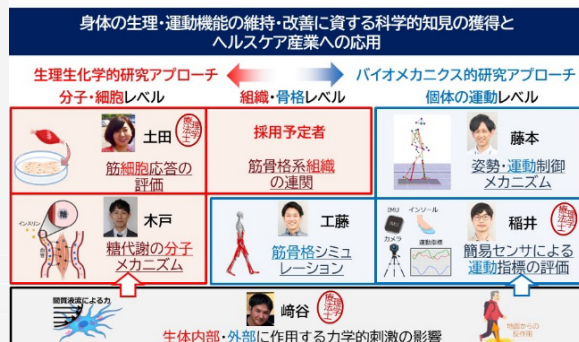
上記(1)、(2)の取り組みを通じて、ヒトの身体の生理・運動機能の評価技術と、科学的根拠に基づいた運動・栄養処方を確立し、大学や企業と協働し研究成果の社会実装を推進することで、糖尿病などの生活習慣病、サルコペニア・フレイルや要介護状態に繋がる生理・運動機能の低下の予兆・リスクの早期発見と早期介入を可能にする社会基盤の構築を目指しています。

・アピールポイント

情報・人間工学領域と連携し、2023年4月に新設された研究グループです。生理生化学的研究アプローチによる身体の中からの解析と、バイオメカニクスの研究アプローチによる身体の外からの解析により、ヒトの身体を分子・細胞レベルから組織・骨格、個体の運動レベルに至るまで、グループで一丸となり一気通貫に取り組むことができる点が大きな強みです。

・グループ長のメッセージ

他領域・分野の皆さんと協働し、ヒトを含めた生き物の不思議を解き明かす面白い研究と、ヒトの役に立つ研究を楽しく進めて行きたいと思っています。是非お気軽にお声がけください！



成果のターゲット
糖尿病、生活習慣病、運動器疾患、サルコペニア・フレイル、転倒・認知症など

細胞分子工学研究部門

食健康機能研究グループ

・グループのミッション

健康長寿社会の実現を目指し、睡眠障害やうつ病などの精神疾患や、肥満、糖尿病、メタボリックシンドロームなどの生活習慣病、ロコモティブシンドロームやフレイルなどの加齢性疾患などの発症メカニズムの解明に向けた研究を行うとともに、疾患の予防や改善に資する食品の機能性成分や天然化合物の探索・同定・作用メカニズムの解明などを通して、食の新たな可能性についての先進的な研究を行っています。また、睡眠障害やうつ病、ロコモティブシンドロームなどの未病状態を検出するための早期診断技術の開発を行うことにより、国民の健康寿命の延伸に貢献したいと考えています。

・グループの研究内容

・時間栄養学研究

睡眠や体内時計の乱れによる精神疾患や生活習慣病の発症メカニズムの解明とともに、産学官の連携を積極的に推進することにより、食による睡眠や体内時計の積極的な制御技術の開発を目指した研究を行っています。

・免疫調節機能を有する天然化合物の探索

培養細胞の発光イメージング技術を用いた独自のバイオアッセイ系を開発し、抗炎症・抗アレルギー・免疫賦活化などの免疫機能に作用する天然物の探索や化合物の単離・同定を行っています。これまでに、スキンケアに有用な化合物や、生活習慣病の予防や改善に効用のある化合物などの同定に成功しています。

・サルコペニアの予防や改善を目指した研究

骨格筋は運動器として身体活動を支えるのみならず、全身の代謝調節にとっても重要な役割を担っています。高齢者の



大石勝隆 グループ長

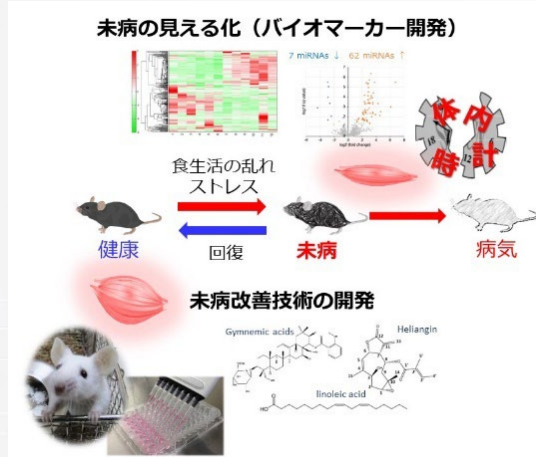
骨格筋細胞モデルを構築することにより、加齢による筋力や筋量の減少（サルコペニア）を抑制するための機能性食品の開発を目指しています。また、時間栄養学を活用した骨格筋機能の維持のための食事療法に関する研究も行っています。

・アピールポイント

私がグループを任された 2009 年から、社会実装を目指した企業連携に力を入れてきました。体内時計に関する基礎研究の成果を産業界へと橋渡しすべく、日本で初めて「時間栄養学」に特化した産学官連携のための研究会「ニュートリズム検討会」を立ち上げました。その流れは、現在の日本時間栄養学会へと引き継がれています。細胞・動物試験からヒト試験まで企業連携の実績も多く、その成果は特許や論文のみならず、プレス発表を通してテレビや新聞、週刊誌などで広く報道されてきました。長期連携も多く、10 年間以上も継続している共同研究もあります。

・グループ長のメッセージ

若い研究者には、基礎研究でも社会実装でも、日本を背負って世界一を目指す気概をもってチャレンジして欲しいと思います。



バイオメディカル研究部門

脳機能調節因子研究グループ

・グループのミッション

私達のグループは、高次機能を司る脳神経において、その機能を支えるタンパク質や生理活性物質の役割を詳細に解析するとともに、それらを利用して、脳神経疾患の治療のための創薬に貢献することを目指しています。また、脳機能の恒常性は、他の臓器との綿密な連携によって支えられています。その観点から、脳腸相関に関する研究にも取り組んでいます。

・グループの研究内容

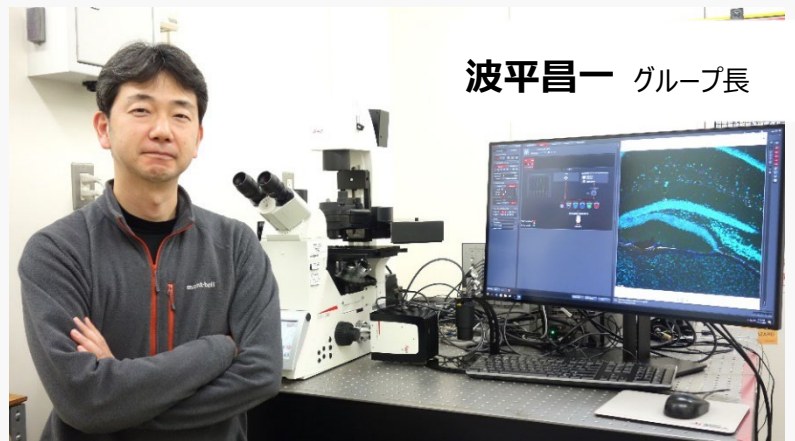
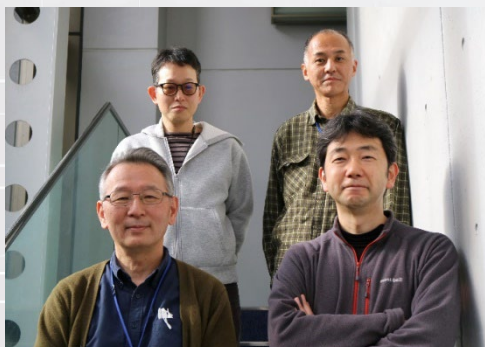
当グループでは、それぞれの研究員が自身の専有する技術を利用し、グループのミッションに取り組んでいます。ここで各研究員の研究について紹介します。

波平： ヒトの神経細胞や、神経細胞の機能を支えるグリア細胞を生み出す「神経幹細胞」を利用し、DNA メチル化やヒストンタンパク質のメチル化といった「エピジェネティクス制御」を担うタンパク質の脳神経系における役割の解明や、食品や腸内細菌由来の機能性物質のヒトの脳機能への影響を解析しています。

林崇 主任研究員： 神経細胞同士のつながりである脳シナプスの作動原理を解明し、更に脳の機能変調としての精神疾患に関する新規診断マーカーの研究開発をしています。また、細胞系での1分子イメージング技術を応用した化合物探索と標的分子のリアルタイム動態観察を進めています。

室富和俊 主任研究員： ヒトの腸内細菌叢（マイクロバイオーム）をマウスに保持させるための技術開発に取り組んでいます。それが可能になれば、ヒト腸内環境を再現したマウス

で、新しい腸内細菌の有効性や安全性の評価だけでなく、新しい



波平昌一 グループ長

治療薬候補の探索にも活用が期待されます。

大塚幸雄 主任研究員： 体の作りが単純な脊索動物ホヤを使って、神経分化誘導における遺伝子ネットワークの全貌解明を目指しています。また、ゲノム情報を利用した生理活性物質の探索にも取り組んでいます。

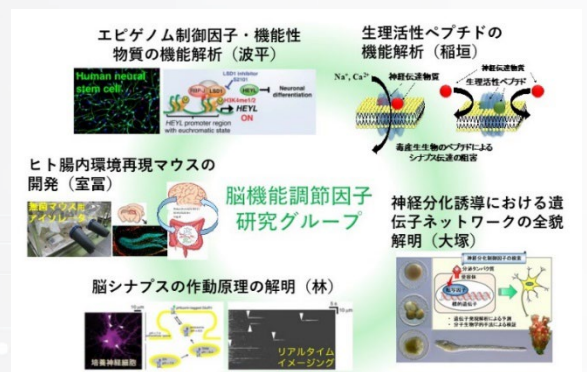
稲垣英利 主任研究員： アリ、ヘビ、カエルなどの様々な生物からの生理活性ペプチド及びタンパク質を単離し、その機能を明らかにしています。また、指向的分子進化の技術を使って、これらのペプチド及びタンパク質に新たな機能を付与することにも取り組んでいます。

・アピールポイント

エピジェネティクス解析や1分子イメージングといった多彩な技術を専有し、ヒト神経幹細胞からホヤまで多様な実験モデルを用いて、互いに密に連携しつつ研究を進めているところが我々のグループの強みです。

・グループ長のメッセージ

セレンディピティの創出には、異分野の方々との熱い対話が必須と思っています。「脳」が煮詰まってきたら、ぜひ我々にお気軽にお声がけください。



生物プロセス研究部門

生物システム研究グループ

・グループのミッション

当グループは、情報解析を取り入れた微生物によるバイオものづくりにより、持続可能な社会の実現に貢献します。微生物の持つ潜在的な化合物生成ポテンシャルを、生物オミクス情報の解析等により引き出します。加えて、食品廃棄物等の未利用バイオマスを経微生物の栄養源として利用し、有価物に変換する、アップサイクリングの実現を目指します。

・グループの研究内容

微生物を用いた発酵生産は、日本の伝統的な産業～研究分野の一つです。その中で当グループは伝統的に、非可食バイオマスを利用した微生物による物質生産に取り組んできました。木質バイオマスを分解する酵素群の探索と機能改良、木質バイオマスのバルクな分解物を炭素源としたエタノール生産など。さらに、生物のゲノム情報やトランスクリプトーム情報、代謝物情報といったオミクス情報の取得が容易になった時代背景を元に、情報解析に基づいた新規化合物の生合成経路探索や、代謝経路の改変による物質生産ボトルネック解消と大量生産を行ってきました。その結果、糸状菌で初めての翻訳後修飾系環状ペプチドの生合成経路の同定に成功し、この経路がほぼすべての糸状菌に保存されている普遍的な生合成クラスであることを見出しています (Umemura et al., Fungal Genet. Biol., 68:23-30, 2014; doi: 10.1016/j.fgb.2014.04.011)。

近年は、これまでに得た微生物代謝経路に関する詳細な知見に基づき、民間企業との共同研究による製品化を視野に



梅村舞子 グループ長

入れた研究にも力を入れています。食品産業での使用に抵抗の少ない分裂酵母による有用物質生産や、タンパク質工学に基づいた酵素の独自技術による高機能化などです。また直近では、「有機廃棄物を含む生物資源の資源循環」をテーマとして地域経済の活性化を目指す NAGAOKA・AIST-BIL 事業において、長岡市の企業とともに、食品製造過程で発生する未利用資源をアップサイクリングする研究を実施しています。さらに、新規生物機能の発見を目的として、社会性昆虫を題材とした世界でトップクラスの基盤研究も継続して行っています。

・アピールポイント

大腸菌・酵母・糸状菌といった幅広い宿主に対応しており、それぞれの宿主が得意とする物質生産と社会実装を行うことが可能です。

・グループ長のメッセージ

当グループには、微生物物質生産に関する知見と技術、装置が集まっています。機械学習による新規代謝経路改良も実施中ですので、ご興味あればぜひご連絡ください。

各種宿主でのバイオものづくりにより
炭素循環型社会を実現



若手紹介 菅野茂夫 主任研究員

生物プロセス研究部門

植物機能制御研究グループ

・研究内容

植物のゲノム編集技術の開発をしています。植物は細胞壁をもち、我々動物とは全く異なる生活環を有しています。遺伝子導入の方法、遺伝子が導入された植物細胞から、ゲノム編集個体を作製するプロセス、そして遺伝子型の固定方法、それぞれについて、植物ならではの問題があり、ゲノム編集育種を実現するのは容易ではありません。私たちは、合成化学から機械工学まで、あらゆる知見を総動員して、どのような植物が対象であったとしても、速やかに遺伝子編集ができるような技術基盤を構築しようとしています。また、最近では、植物の遺伝子を活用して、分子スイッチをつくる研究にも着手しはじめました。

・目指す社会実装

私たちの文明は、植物に支えられています。植物資源は「コモディティ」と呼ばれることもあり、数か月でトレンドがうつる流行りの業界と比べると、地味で、製品化にも時間がかかり、単価も安い傾向があります。しかし、その改良や社会への実装を目指す企業さんたちは、熱意をもって取り組まれていると感じています。共同研究などを通じて伴走させていただくとともに、いつかは自分たちのプロダクトが、「コモディティ」として人知れず使われることを目指して、励んでおります。

・産総研の良いところ

基礎科学、という言葉は、20世紀になってから生まれたもので、それ以前は、産業と学問はより渾然一体としていたのではないかと私は思っています。私個人は理学部出身で、



“基礎科学”を愛してやみませんが、産業と学問が交差している産総研は、他の研究機関には無い多様な刺激があるのではないかと感じています。それに加えて、他の職員もよく言っていることですが、ファシリティの充実度、多様な研究者がいること、子育てなどに関する支援の深さを体感しており、これも得難い環境だなと感じています。

・メッセージ

取扱いの難しい植物の性質をどうにかしたい、というお話、歓迎いたします。

プレスリリース

・ウイルスのスパイクタンパク質でウミホタルの発光基質が発光
—新型コロナウイルスの検知の手法として有望—

2024年1月17日（健康医工学研究部門）

新メンバー紹介

菅野 学 企画主幹



1月1日付で生物プロセス研究部門から生命工学領域研究企画室に着任しました菅野（かんの）学と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

■発行 国立研究開発法人産業技術総合研究所
生命工学領域

〒305-8560 茨城県つくば市梅園 1-1-1 本部

<https://unit.aist.go.jp/drp-lsbt2022/index.html>

■編集 生命工学領域 研究企画室

■第17号：2024年2月5日発行

本誌記事写真等の無断転載を禁じます。

© 2024 AIST

