



文部科学省 イノベーションシステム整備事業  
 地域イノベーション・エコシステム形成プログラム (平成29年度採択)

# IT創薬技術と化学合成技術の融合による 革新的な中分子創薬フローの事業化

川崎地域・成果報告書



編集・発行



〒152-8550  
 東京都目黒区大岡山2-12-1 W8-76  
 東京工業大学 情報理工学院  
 秋山研究室内 MIDL 事務局  
<http://www.midl.titech.ac.jp>

令和4年3月15日 発行

本事業は、文部科学省 イノベーションシステム整備事業  
 「地域イノベーション・エコシステム形成プログラム」の助成により実施されました。







事業プロデューサー

Keiichi Masuya

## 地域イノベーション・エコシステム形成プログラムを振り返り

舩屋 圭一  
ペプチドリーム株式会社 取締役副社長 (COO)

平成29年度に採択された地域イノベーション・エコシステム形成プログラム「IT創薬技術と化学合成技術の融合による革新的な中分子創薬フローの事業化」にご尽力いただいた多くの皆様に感謝申し上げます。

医薬・創薬分野の最近10年は、低分子から抗体へ、さらには中分子であるペプチド、核酸医薬品の覚醒、また細胞治療等の出現と大きな変革期に入っています。歴史的に低分子創薬に強みを持つ日本の製薬業界もそのうねりの中、異なるモダリティの研究開発に軸足を移しつつあります。そのような背景の中、本事業が採択されるにあたり事業プロデューサーをお引き受けし、若輩ながら国・川崎市・川崎市産業振興財団・東京工業大学の皆様方と大きな目標に向かって邁進してきました。

東京工業大学の秋山教授・清尾教授がそれぞれご尽力されてきたサイエンスシーズに民間からのエッセンスを絡め、川崎市にファスタイド株式会社という形で事業化に至りました。また川崎市産業振興財団を中心に平行して進めてきた川崎市殿町地区のキングスカイフロントを中心とするエコシステムの形成及び中分子創薬に関わる次世代産業研究会 (IMD<sup>2</sup>) を基盤とした人的ネットワークの構築も極めて大きな成果をあげたと考えています。

本事業の成功に満足すること無く、ここで培われたシステム・経験・人材がこれからの日本の産業発展に微力ながらも寄与できれば、皆様との約5年間で大きく報われると考えております。

## 目次

Chapter 01	プロジェクトの概要	01
Chapter 02	事業化プロジェクト1	02
Chapter 03	事業化プロジェクト2	06
Chapter 04	研究成果一覧	10
Chapter 05	基盤構築プロジェクト	14
Chapter 06	川崎市の取組みと概要	18
Chapter 07	東京工業大学の取組みと概要	20
Chapter 08	5年間の歩み	22
Chapter 09	メディア掲載実績	24
Chapter 10	フォトギャラリー	28

# 中分子医薬のためのイノベーション・エコシステムの拠点構築

平成28年度から開始された文部科学省の「地域イノベーション・エコシステム形成プログラム」に東京工業大学と川崎市が共同提案した「IT創薬技術と化学合成技術の融合による革新的な中分子創薬フローの事業化」が平成29年7月に支援拠点として採択されました。

この事業では、東京工業大学が保有するIT技術を利用した創薬支援 (IT創薬) と化学合成技術等の融合による革新的な中分子創薬事業フローを構築するとともに、川崎市の殿町国際戦略拠点「キングスカイフロント」を中心とした川崎市内企業等との産学官連携により、基礎・基盤研究と創薬事業を橋渡しするイノベーション・エコシステムを形成することを目的としています。

そのため、東京工業大学のキャンパス内だけでなく、川崎市の殿町国際戦略拠点「キングスカイフロント」内の、Research Gate Building TONOMACHI2に中分子IT創薬研究推進体 (MIDL) の研究拠点を設置し、川崎市域企業等が参加する大型の産学官連携事業として展開してきました。舩屋圭一事業プロデューサーを中心とする体制 (下図参照) の下で、秋山泰教授を研究代表者とするペプチド創薬に向けたIT創薬技術の開発と、清尾康志教授を研究代表者とする核酸創薬に向けた人工核酸の開発との2つ

の事業化プロジェクトを進め、約5年間の活動により、前者では、大規模分子シミュレーションや機械学習等の技術を駆使したペプチド創薬に特化した体内動態の予測システムの開発、後者では、核酸ライブラリーの新しい合成法の確立などの成果をあげました。事業戦略や知財戦略の検討、人的ネットワークの構築などの活動と合わせて文部科学省の中間評価において最高評定である「総合評価S」と評価されました。

また、MIDLに参画している教員が中心となり、令和3年4月1日には中分子創薬支援事業をおこなう「ファスタイド株式会社」が設立されました。さらに、産業集積のためのネットワーク構築のため、中分子創薬に関わる次世代産業研究会 (IMD<sup>2</sup>) を川崎市産業振興財団が中核となって運営するなど地域活性化にも取り組んでおり、川崎地域にエコシステム形成の基盤が着実に構築されつつあります。本事業終了後の事業プロデュース体制は、東京工業大学 研究・産学連携本部と川崎市産業振興財団 クラスター事業部を中心とした体制の下で、本事業にコミットした企業、行政機関、大学等との連携を継続し、産官学の多様な主体の相互の連携・共創によって拠点のさらなる活性化に取り組んでいく予定です。







PJ1 研究代表者

Yutaka Akiyama

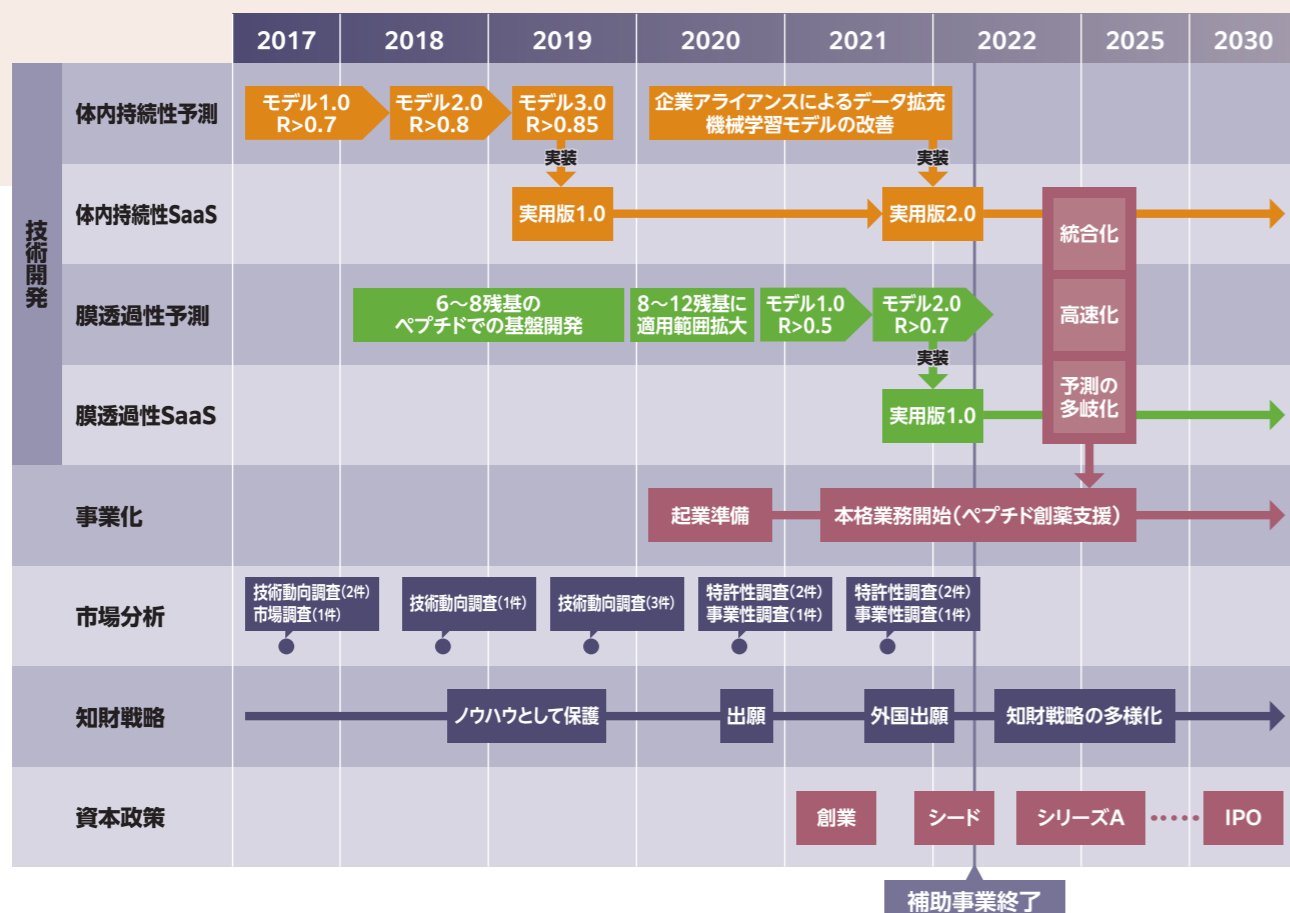
## ペプチド医薬開発を支援する体内持続性予測および膜透過性予測技術

秋山 泰

東京工業大学 情報理工学院 教授 / 中分子IT創薬研究推進体(MIDL) 研究代表者

ペプチド医薬は、中分子創薬の中でも先行して発展しており、抗体医薬に匹敵するほどの高い活性と標的選択性を持ちながら、比較的安価に工業的な製造ができると期待されています。特に、特殊アミノ酸を環状に結合した特殊環状ペプチド創薬では、標的分子との結合親和性の高い配列を多サイクルのスクリーニングを通じて自動的に取得する我が国独自の技術が確立されており、従来の低分子創薬における試行錯誤的な設計工程と比較して開発時間の大幅な短縮が期待されます。しかし一方、上述のスクリーニングを通じて結合親和性が高いペプチド配列は得られても、薬剤が実際に体内に入った後の薬物動態の特性が不適切であり薬剤として利用できない場合があります。そこでプロジェクト1では、特に重要な特性である体内持続性(具体的には血漿タンパク質結合率)と膜透過性を対象として選択し、計算機上で迅速に予測する技術を開発しました。上述の実験的なスクリーニング技術と組み合わせれば、薬物動態の特性が好ましい範囲内に絞って、結合親和性の高い配列を発見していくことが可能です。もしくは実際のペプチドを試行錯誤的に合成することなく、薬物動態の優れた配列群の特徴を研究していくことも可能となります。

予測のアプローチとしては、AI(機械学習)による予測と、超大規模分子シミュレーションによる予測の2つを組み合わせました。特殊環状ペプチドについては十分な公開データが存在していませんでしたが、独自のデータ収集の努力を通じて深層学習の技法が使えるレベルまで漕ぎつけました。また分子シミュレーションに基づく予測では、先端的な計算手法の積極的な採用と世界トップレベルのスパコン環境を駆使した粘り強い挑戦により、従来は不可能と考えられていた、計算に基づく膜透過性予測手法等を開発できました。



## PJ1 研究の社会的背景

# ペプチド医薬品の強みと、開発のボトルネック

### ペプチド医薬品の強み

近年、低分子医薬品や抗体医薬品に続く新たなモダリティとして特殊環状ペプチドを含む中分子医薬品の開発が目立っている。特殊環状ペプチドは20種類の天然アミノ酸や多様な特殊アミノ酸を組み合わせて環状化した分子であり、そのアミノ酸の組み合わせにより多様な化学構造を容易に生成することができる。多様なライブラリの中から標的分子に対して抗体医薬品に匹敵する高い活性および特異性を持ち、タンパク質間相互作用(PPI)のような高難度な標的に対しても薬剤候補分子を探索できる技術がすでに確立されている。また、細胞膜透過性を持つように巧妙に設計されたペプチドは細胞内の標的を狙うことも可能である。細胞内のPPIを高い活性・特異性をもって阻害できるという特徴は低分子医薬品や抗体医薬品にはなかったものであり、これまで医薬品開発が困難であった標的に対する医薬品の開発や、副作用を低減した医薬品の開発につながることを期待されている。

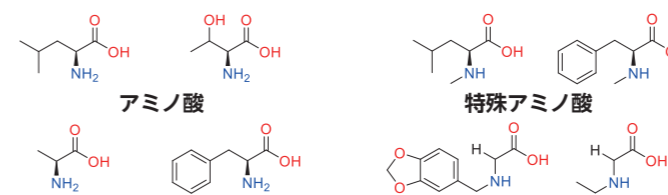
### ペプチド医薬品開発における2つのボトルネック

しかしペプチド医薬品の持続的な開発を成功させるためには2つの課題を解決する必要がある。第一の課題は血漿タンパク質との低い結合(plasma protein binding, PPB)率の改善である。血液中の薬剤は血漿タンパク質と結合しながら全身を巡り、その過程で血漿タンパク質

から解離した薬剤が標的と結合することで薬理作用を発揮する。多くの薬剤は90-100%程度のPPB率を持つことが知られており、もし多様な環状ペプチドから所望のPPB率を有する環状ペプチドを初期段階で設計する事ができれば、医薬品開発の成功率を高めることができる。第二の課題は低い細胞膜透過性の改善である。細胞膜透過性は経口投与の可否や薬剤の細胞内への移行の可否を決定する重要な要素であり、特に細胞内の標的への到達はペプチド医薬品用途の門戸を広げるために必須の条件である。しかし、環状ペプチドは低分子医薬品と比較して大きな分子量をもつため、一般的には細胞膜透過性が低い。シクロスポリンAのように高い細胞膜透過性を持つ環状ペプチドも存在しており、細胞膜透過性の高い環状ペプチドを創薬の初期段階で適切に設計する事ができれば、医薬品開発の成功率を飛躍的に高めることができる。

これらの課題は薬物動態特性に関するものであるが、ペプチドのような比較的大きな分子の薬物動態とその改善に関する研究は低分子医薬品に比べて進展が遅く、大きな課題として残されている。本プロジェクトでは、PPB率及び細胞膜透過性を予測するIT技術確立し、創薬の初期段階で好ましい薬物動態を持つペプチドをスクリーニング可能とする。さらに、より高いPPB率および細胞膜透過性を持つペプチドの設計原理を探る。

### 特殊環状ペプチド



### 各モダリティの特徴

	低分子医薬品	特殊環状ペプチド医薬品	抗体医薬品
分子量	1,000以下	600~2,500	150,000以上
活性	普通~高い	極めて高い	極めて高い
特異性	低い	極めて高い	極めて高い
PPI阻害	困難だが可能	可能	可能
血中安定性	低い~普通	普通~高い	極めて高い
経口投与	可能	可能	不可能
毒性・副作用	多い	少ない	少ない
細胞内標的	狙える	狙える	狙えない
製造コスト	低い	低い~普通	高い

外歴, 日本薬理学雑誌, 148, 322 (2016)

### 環状ペプチド創薬のボトルネック

**問題点①** 体内持続性が比較的低い

In blood

血中タンパク質結合率(PPB)が低めで、短時間で体内から分解・排泄されてしまう

**現状** ・既存技術では予測が不可能  
・試行錯誤による設計

**体内持続性予測の事業化**  
(独自データ+機械学習)

**問題点②** 細胞膜を通過しにくい

残基数が増えると膜透過性が低下

**現状** ・既存技術では予測が不可能  
・膜透過性の良い設計が見つからない

**膜透過性予測の事業化**  
(独自データ+機械学習+大規模分子シミュレーション)



PJ1 研究開発の成果 1

# 機械学習を用いた環状ペプチド体内持続性予測技術の開発

## 機械学習による体内持続性関連物性値の抽出

薬剤の体内持続性は、薬剤の薬効や投与頻度等にかかわる重要な要素である。特に、血漿タンパク質結合(plasma protein binding, PPB)率が適度に高ければ、分子の体外への排出が緩やかになる。このような背景から薬剤候補分子のPPB率を、薬物の合成やアッセイ試験の前に計算によって予測する研究が行われてきた。低分子化合物に対するPPB率予測手法は既に商用システムにも多数組み込まれているが、これらを環状ペプチドのPPB率の予測に応用することはできなかった(相関係数  $R = 0.26$ )。

機械学習ではPPB率既知の環状ペプチドのデータが何より重要であるが、当事業の開始時点において公開データが50件未満と少なかった。本プロジェクトでは、低分子、環状ペプチドにかかわらず血漿タンパク質結合という物理現象は同一であることに着目して解析を行い、分子の表面の性質(溶媒接触可能面積 ASA)や親油性(分配係数  $\log P$ )が共通して重要であることを見出した。その結果、環状ペプチドのPPB率予測精度を大幅に向上させることに成功した(相関係数  $R = 0.83$ , Tajimi, *et al.*, 2018)。

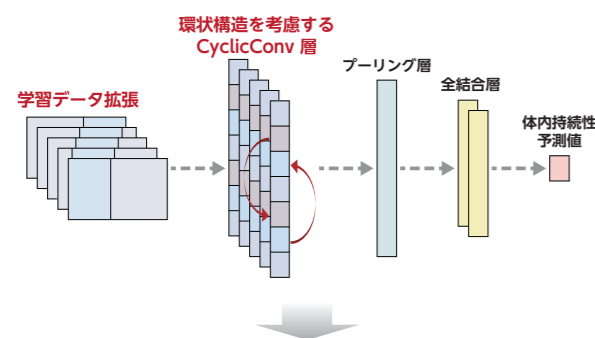
この時点では、低分子の情報と環状ペプチドの情報を同時に活用することで予測精度の向上を実現したが、環状ペプチドの局所的な構造の違いによるPPB率の変化を十分に予測できない問題が露見した。また、環状ペプチドの局所的構造は、環状ペプチドの構成要素であるアミノ酸の並びに着目することでより鋭敏に検出できることが示唆された。

## 産学連携によるデータ増強と深層学習の相乗効果

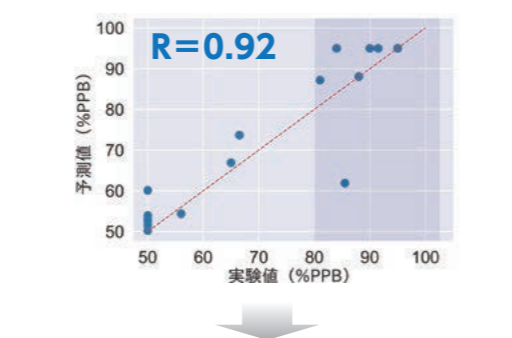
本プロジェクトでは、環状ペプチドが、アミノ酸が数珠つなぎになっている構造的特徴を活用する手法を当初から検討していたが、前述した既知情報の極端な少なさのために、その特徴を十分に活用することができずにいた。この環状ペプチドの体内持続性情報について、本プログラムの協力機関であるペプチドリーム株式会社と協同し、300件以上の非公開データを取得した。6倍以上にもなるデータ増強が、環状ペプチドの構造的特徴の活用を可能にしたと言って過言ではない。

環状ペプチドの構造的特徴を用いた機械学習予測の実現のために、深層学習手法に目を付けた。既存の深層学習手法では長さの異なる環状ペプチドを1つの予測モデルに統合することは困難であったため、可変長・環状構造を考慮するCyclicConvモデルと、環状性を考慮した学習データ拡張法を新たに開発した。最終的に、相関係数  $R = 0.92$  という高精度なPPB率予測手法の構築に成功した(Li, *et al.*, 2021)。このシステムは前述した環状ペプチドの局所的な構造の違いにも十分に鋭敏であり、例えば1つのアミノ酸の変化によりPPB率が12%から92%に劇的に変化するDaptomycinのケースにおいても適切に予測できる結果となった。さらに、体内持続性に重要な影響を与えているアミノ酸を示唆し、アミノ酸置換による体内持続性の変化も先回りして計算できるようにした。今後はこれらの機能を用いた設計支援サービスを展開し、産業界における活用が期待される。

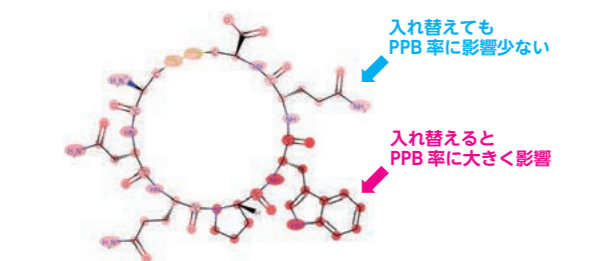
### 深層学習技術に環状性を表現する手法を新規開発



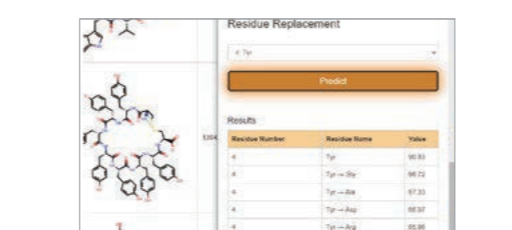
### 環状ペプチドに対する高い予測性能を実現



### 環状ペプチドの設計変更の影響評価



### クラウド上で動作するビジュアルな設計提案サービスへ展開



PJ1 研究開発の成果 2

# 機械学習および分子動力学シミュレーションに基づく膜透過性予測技術の開発

## 機械学習に基づく膜透過性予測

薬剤の膜透過性は経口投与や細胞内の標的へのアクセスの可否を左右する重要な性質である。ペプチド医薬品の強みを十分に活かすためには、膜透過性の高いペプチドを効率よく開発することが必要となる。もし膜透過性を高精度かつ高速に予測することができれば実験的なアッセイを介さずに膜透過性の高いペプチドを選択することが可能となり、有望なペプチドの探索効率が飛躍的に高まる。そのため、本プロジェクトでは機械学習に基づいた膜透過性予測法の開発を行った。

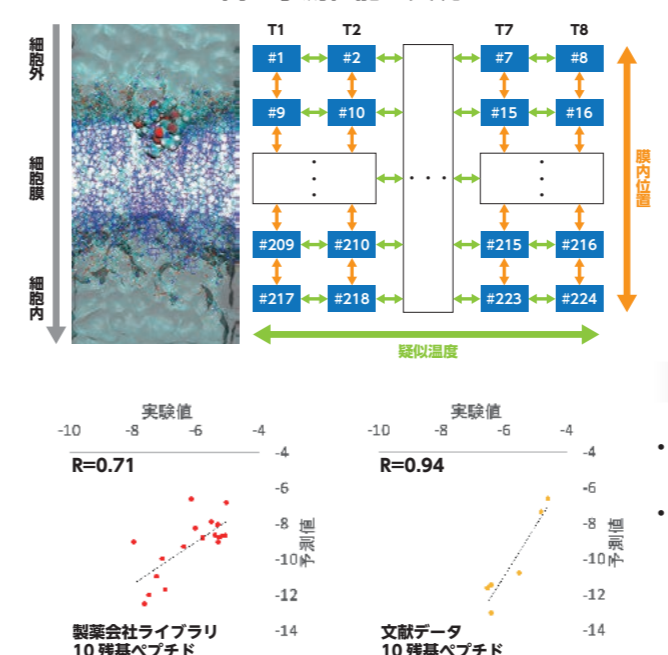
まず、公開文献や特許情報を調査し、6残基から12残基までの環状ペプチドに対して、総計1339件の膜透過性に関する実験データおよびペプチド配列データを収集し、独自のデータセットを確立した。本データから環状ペプチドのコンフォメーションおよび物理化学的な特徴を学習させた結果、データセット内での予測において最終目標としていた相関係数  $R > 0.7$  を越える値を達成することができた。現在は、最新の深層学習プロトコルの導入や学習データの収集を続けており、予測の精度を高める試みを続けている。

## 分子動力学シミュレーションに基づく膜透過性予測

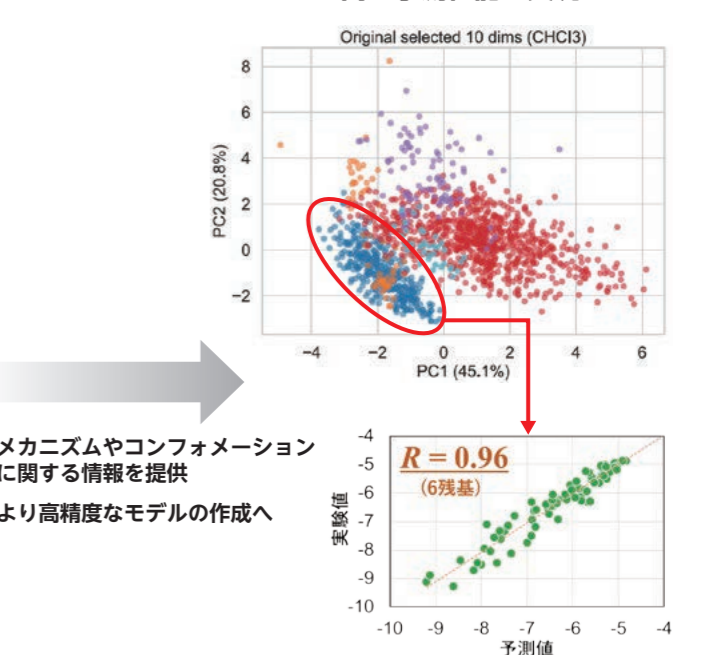
機械学習による予測は十分な訓練データが存在する場合には強力な方法であるが、データが乏しい場合には安定な予測を行うことが難しい。一方で、分子動力学シミュレーションは計算コストは大きいものの、新規のペプチド配列に対しても適用可能である。さらに、膜透過プロセスの詳細を観察することができるため、膜透過性の高いペプチドがスムーズに膜を透過するメカニズムにも迫ることが可能である。そのような観点から本プロジェクトでは分子動力学シミュレーションに基づく膜透過性予測プロトコルの開発も行った。

本プロトコルは2次元レプリカ交換法に基づいて細胞膜の内外の各位置におけるペプチドの安定なコンフォメーション(配座)を網羅的に予測するものである。本プロトコルを用いることで、10残基を超える医薬候補ペプチドにおいても相関係数  $R > 0.7$  を越える値を得ることができた。また、シミュレーションの結果より、ペプチドが膜透過するためには膜内への侵入時にうまく脱水できるか否か、そのためにコンパクトかつ親油的な構造にうまく変化できるか否かが決定手的な要素となっている事が示された(Sugita *et al.*, 2021)。これらの知見は膜透過性の高いペプチドを合理的に設計するための指針として有用である。

### MDの計算スキームの改良により高い予測性能を実現



### 大規模なデータの学習により高い予測性能の実現



- メカニズムやコンフォメーションに関する情報を提供
- より高精度なモデルの作成へ





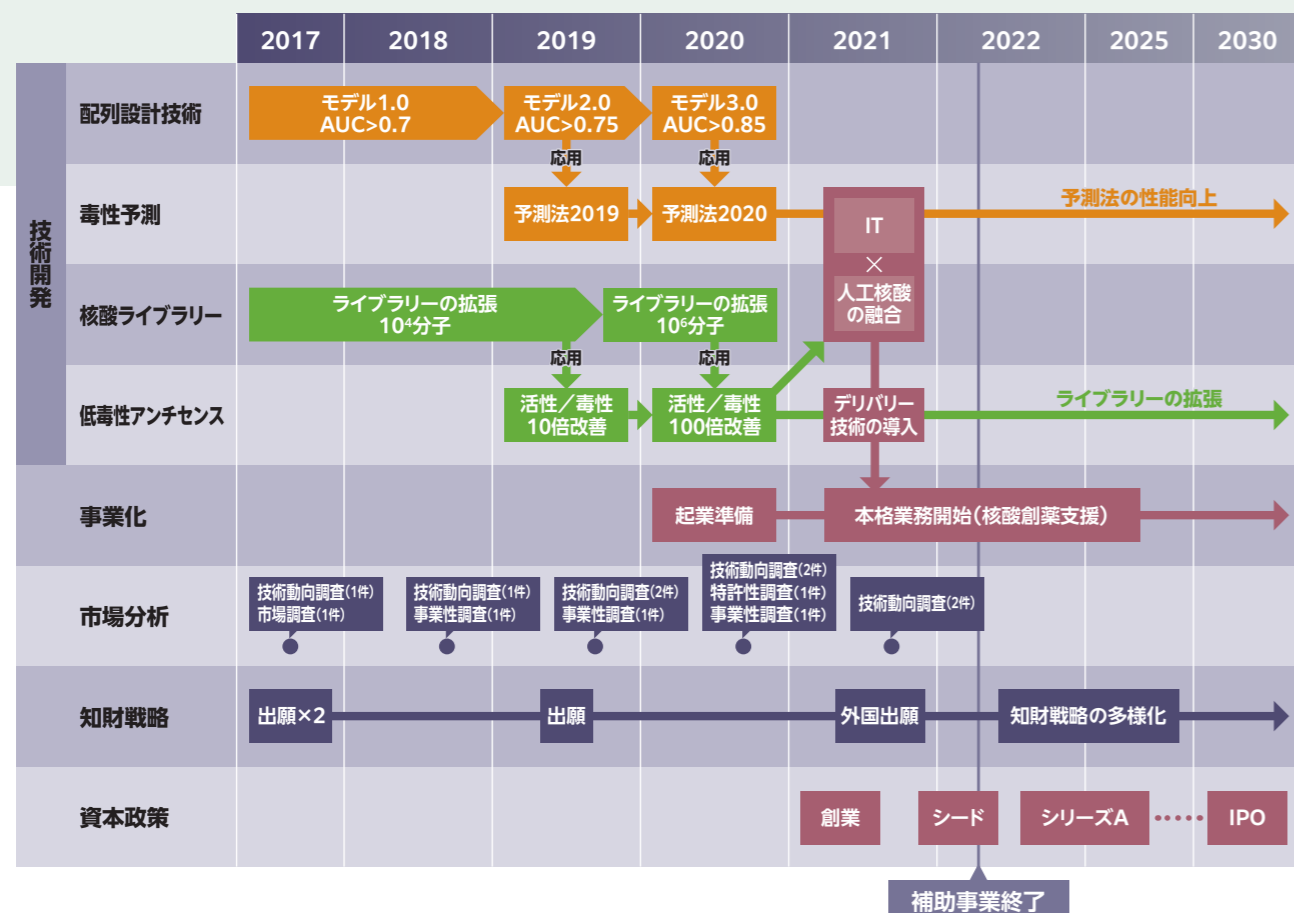
PJ2 研究代表者

Kohji Seio

## 生体安定性と結合性の高い創薬向け人工核酸

清尾康志  
東京工業大学 生命理工学院 教授

アンチセンス核酸などの核酸医薬は遺伝子変性疾患などの難病の治療薬として期待されており、ここ10年で複数の核酸医薬が上市されています。私たちの研究グループは核酸医薬のさらなる発展を目指し、平成29年度 文部科学省「地域イノベーション・エコシステム形成プログラム」川崎拠点のプロジェクト2として、「革新的な核酸医薬開発を目指した化学合成技術と in silico 技術」をテーマに研究開発を行いました。まず、有機合成の技術を利用し、人工核酸の構造多様性を大幅に拡張することができる人工核酸として XCE 核酸を開発し、アンチセンス核酸への応用を行いました。さらに、人工核酸を含むアンチセンス核酸が標的 RNA に結合する能力や、非標的 RNA を抑制する能力を予測するための独自の IT 技術を開発し、アンチセンス核酸のリード配列を in silico で設計する技術としての応用も行いました。今回のプロジェクトで開発した技術を互いに融合し、in silico 技術を用いて設計したリード配列を XCE 核酸でさらに修飾することで、従来よりも安全で効果の高いアンチセンス核酸が開発されると期待されます。



## PJ2 研究の社会的背景

# 革新的な核酸医薬開発を目指した核酸合成技術と in silico 技術

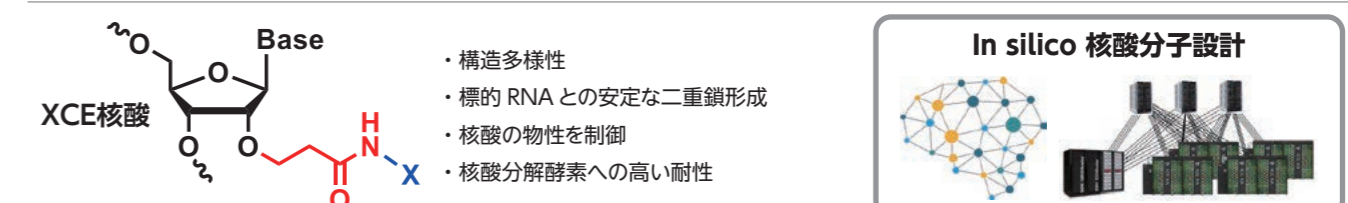
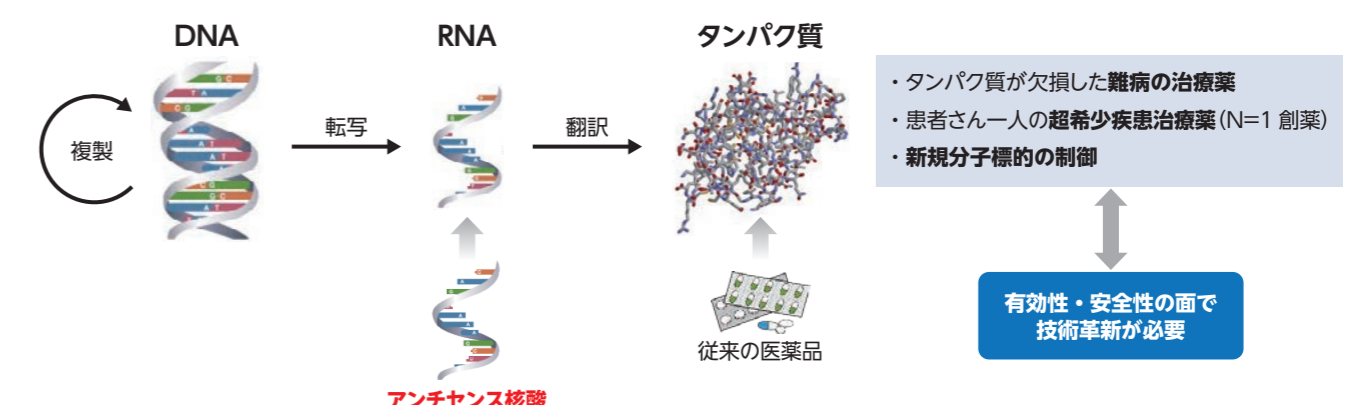
アンチセンス核酸 (ASO) は疾患の原因遺伝子から転写される pre-mRNA や mRNA に結合する人工核酸である。従来の低分子薬品や抗体医薬の多くは mRNA から翻訳されるタンパク質に結合してその作用を阻害し薬効を発揮する。しかし、遺伝子の変異によりタンパク質のアミノ酸配列に変異が入った疾患や、そもそもタンパク質が作られない疾患ではこれら低分子や抗体医薬は十分な効果を示さない。一方 ASO は遺伝情報がタンパク質に翻訳される前の RNA に作用するため、従来の低分子薬品や抗体医薬で治療できない難病を治療できる。そのため ASO の難病治療薬としての開発が行われている。また、ASO の設計は、原理的には標的となる RNA の塩基配列を調べ、それに相補的な塩基配列を設計すればよいため、各々の患者さんの遺伝子変異を調べその患者のためだけの治療薬を迅速に開発する N=1 創薬など全く新しい医薬品の分野が開拓されている。

ASO には標的となる RNA に結合してそれらを切断する RNase-H 依存型 ASO や、pre-mRNA に結合してそのスプライシングを制御する splicing switching oligonucleotide (SSO) など複数の種類があり、疾患の原因となる RNA の働きを様々なメカニズムで制御することができる。この特徴を利用し 2010 年代から複数の ASO が様々な疾患の治療薬として上市されてきた。例えば Mipomersen (2013: 家族性高コレステロール血症)、Eteplirsen (2016: 筋ジストロフィー)、Nusinersen

(2016: 脊髄性筋萎縮症)、Inotersen (2019: ATTR アミロイドーシス)、Volanesorsen (2019: カイロミクロン症)、Viltolarsen (2020: 筋ジストロフィー)、Casimersen (2021: 筋ジストロフィー) などである。しかし、承認された ASO 以上に臨床開発の段階でドロップした ASO も非常に多く、ASO の薬効や安全性を向上させるための技術革新が望まれている。

本研究では我々は ASO の技術構造の中でも特に、ASO の開発に必要な不可欠な人工核酸と ASO の配列設計技術に注目し、独自の技術開発を行った。まず、人工核酸の開発については、これまでの ASO の開発においては 2'-O-メトキシエチル核酸やモルホリノ核酸など、限られた人工核酸しか用いられていないことを問題視し、ASO の構造多様性を大きく拡張することの可能な 2'-O-カルバモイルエチル核酸 (XCE 核酸) を開発し、その性質を明らかにした。また XCE 核酸の一つ 2'-O-メチルカルバモイルエチル核酸 (MCE 核酸) の性質を詳細に検討し、従来の架橋型核酸と組み合わせることにより薬効を損ねることなく肝障害を軽減できることを見出した。

また、ASO の設計技術としては特に安全性の問題が生じやすい RNase-H 依存型 ASO について、標的 RNA との親和性を予測するための独自パラメーターの作成や、非標的 RNA の切断を極小化するような配列設計法など独自の IT 技術を開発した。





PJ2 研究開発の成果 1

# 人工核酸の化学構造多様性を拡張する XCE核酸の開発

XCE核酸は2'位にカルバモイルエチル基を介して様々な修飾基を導入可能な東工大独自の人工核酸である。最初に開発したのは窒素原子上にメチル基を有するMCE核酸である。これまでの研究からMCE基で修飾した人工核酸は標的RNAに対し十分な結合能を示す一方、核酸分解酵素に対する安定性が2'-MOE核酸の3.3倍向上することを見出していた。そこで窒素原子上の修飾基の多様性をさらに拡張したXCE核酸の合成研究を行った。多様なXCE核酸を迅速に合成するために、基本的な合成法の開発から検討を開始し、2'位にベンジルオキシメチル基を有するヌクレオシド誘導体を共通の中間体として用いることで、様々なXCE核酸を迅速に合成することに成功した。合成したXCE核酸としては、窒素原子上の置換基として種々のアルキル基を有する誘導体やペプチドをコンジュゲートするためのアミノ酸を有する誘導体、アミンやヘテロ芳香環などの塩基性置換基を導入した誘導体の合成に成功した。

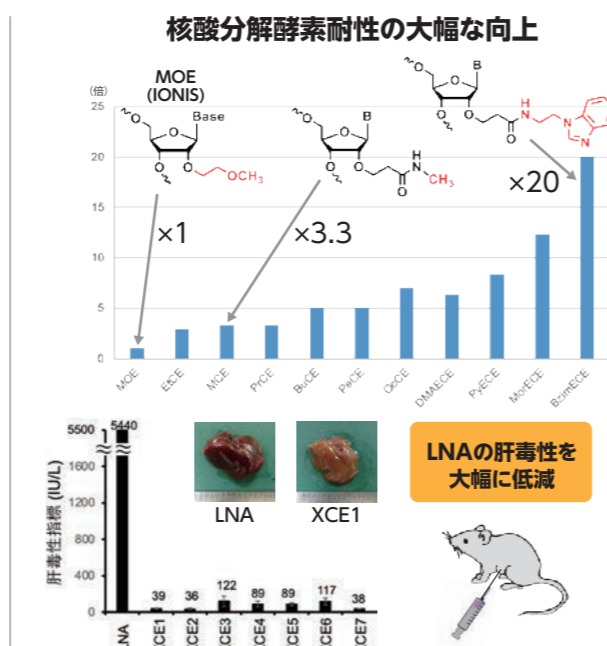
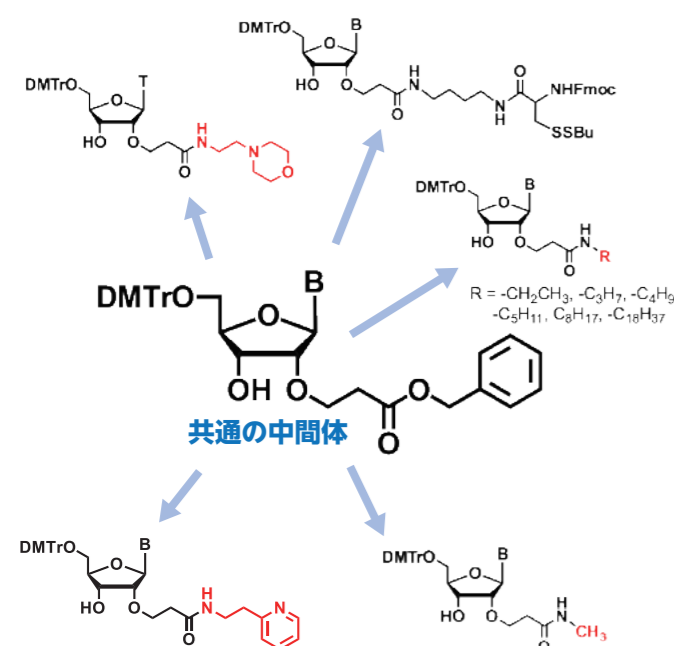
さらにこれらXCE核酸の性質を調べたところ、アルキル基を導入したXCE核酸は核酸分解酵素に対する耐性がMOE核酸の7倍程度にまで向上し、さらにベンズイミダゾールを導入した誘導体については20倍にまで向上することが分かった。さらに、アルキル基を導入したXCE核酸を人工核酸に適当な個数導入することで、人工核酸の脂溶性を幅広い範囲で自由に制御することが可能になり、

人工核酸の物性をコントロールすることに成功した。

またXCE核酸のプロトタイプであるMCE核酸についてはRNaseH依存型ASOに導入しそのASOとしての性質も調べた。まず、二十量体のホスホロチオエートオリゴデオキシヌクレオチドの両末端各5塩基をMCEもしくはMOEに置き換えたASOを合成し、マウスに静脈内投与した場合のアンチセンス活性について調べたところMCEを含むASOはMOEを含むASOと同等なアンチセンス活性を肝臓で示すことが分かった。一方、肝障害の指標であるALTやASTについては特に高用量投与した場合にそれらの上昇がMOEを含むASOよりも抑えられている可能性が示された。

また、ASO活性が強いものの強い肝障害を示す架橋型核酸を両末端に3塩基ずつ挿入した全長16量体のASOについて、その1~2個の塩基をMCEに置き換えた誘導体も合成し、そのASO活性と肝障害の程度について調べた。その結果、MCEを導入したASOはMCEを導入しないASOよりも多くの場合に肝障害の指標であるALT、ASTの上昇が抑制されていることが分かった。特に、5'側の末端から3つ目の塩基をMCEに置換した場合に活性を示す投与量と肝障害を示す投与量の差、すなわち安全域が大きくなることが分かった。

以上の結果からXCE核酸がASOの素材として有望である可能性が示された。



PJ2 研究開発の成果 2

# 統合型核酸設計支援システムの開発

アンチセンス核酸 (ASO) の設計では、標的mRNA上のどの位置に結合させるかという要素だけでなく、結合させるASOの長さ、ASOに導入する化学修飾の種類や数、修飾位置などの複数の要素があるため、設計可能な組み合わせは膨大である。また設計により、薬としての効果であるオンターゲット効果と、安全性に関わるオフターゲット効果、両方が変化する。特に、安全性に関わるオフターゲット効果のうち特に標的外遺伝子の発現抑制効果は、ヒトと前臨床試験で用いられる動物の遺伝子の塩基配列が異なるため、動物試験での安全性担保が難しいという課題も挙げられる。

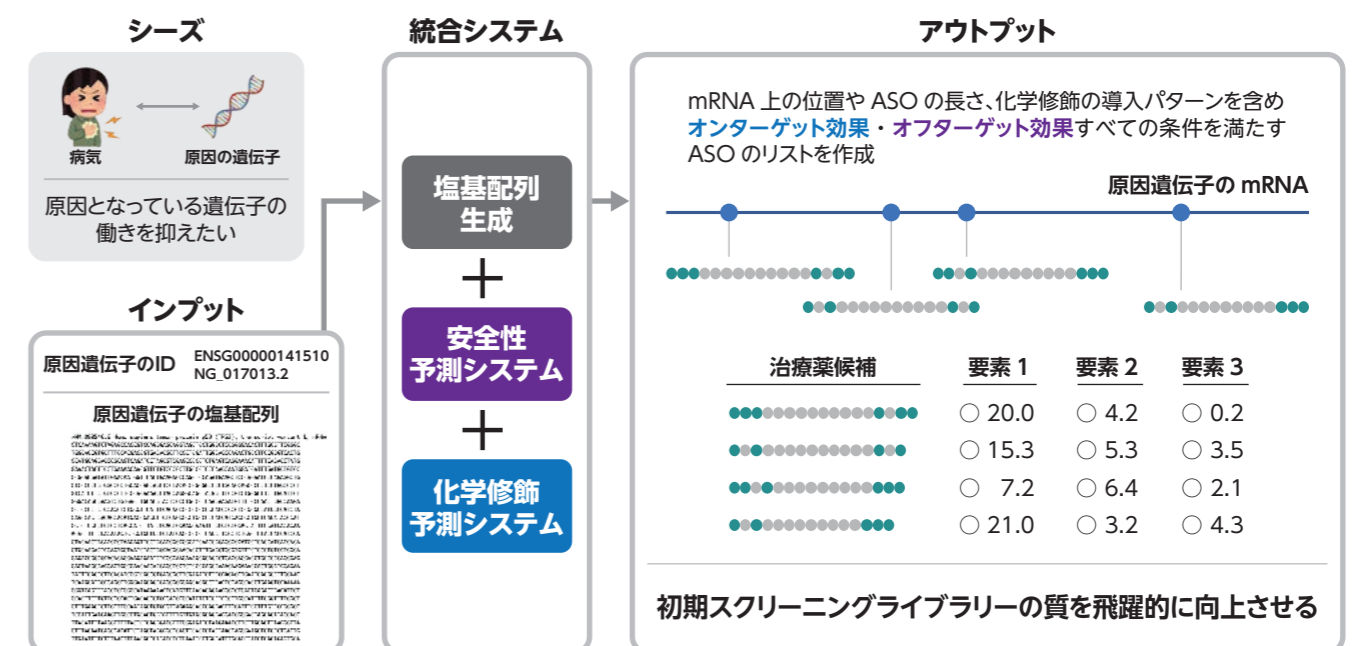
現状のASOの開発ではASOの長さや化学修飾の種類、数、修飾位置といった要素を固定化し、位置のみを実験的にオンターゲット効果の側面だけで最適化を行い、候補となるASOを中心として最適化していく方法がよく用いられている。しかし安全性を開発初期では考慮できていないため、開発後期での安全性のリスクが高まるとともに、化学修飾による影響を予測できず、試行錯誤による最適化によるコストの増大や、修飾の組み合わせを網羅できないといった課題を残している。

このような課題を解決する方法の一つとして、in silicoでの網羅的スクリーニングによる初期の実験ライブラリーの質の向上が挙げられる。安全性を予測するシステムと、化学修飾の影響を予測するシステムを構築するこ

とで、オンターゲット効果、オフターゲット効果両方の側面からリスクを回避し、ASOの迅速な開発が可能になると期待される。

本プロジェクトではASOの安全性を予測するシステムの構築と、化学修飾の効果を予測するシステムの開発を行った。安全性はASO開発において最も重要な課題の一つである肝毒性を予測する系を構築した。我々が新規に導入した指標は、細胞実験によるカスパーゼ活性の測定を指標にした予測よりも高い信頼性をもって肝毒性を予測することができる。また化学修飾の効果については、活性・安全性両方の側面において重要であるとされる標的RNAとの親和性への効果に着目した。従来報告のある手法よりも高い精度で化学修飾による効果を予測可能であることを実証しており、化学修飾の数や位置などの最適化をin silicoで行うことを可能にした。

ASOの開発では、一つ一つの要素技術を統合し、多角的に最適化することが重要である。そこで、本プロジェクトで開発した指標だけでなく、従来用いられている指標をも組み合わせ、多角的に最適化を行う統合型核酸設計支援システムの開発を行った。このシステムでは、オンターゲット効果、オフターゲット効果両方の側面から、ASOが標的とする位置、ASOの長さ、化学修飾の数や修飾位置などの複数の要素を最適化し、初期スクリーニングライブラリーの質の飛躍的な向上を可能にした。





## 事業化プロジェクト1の論文

01. Li J, Yanagisawa K, Yoshikawa Y, Ohue M, Akiyama Y. **Plasma protein binding prediction focusing on residue-level features and circularity of cyclic peptides by deep learning.** *Bioinformatics*, 38(4): 1110–1117, 2022.
02. Shimizu N, Asatsuma-Okumura T, Yamamoto J, Yamaguchi Y, Handa H, Ito T. **PLZF and its fusion proteins are pomalidomide-dependent CRBN neosubstrates.** *Communications Biology*, 4(1): 1277, 2021.
03. Kosugi T, Ohue M. **Quantitative estimate index for early-stage screening of compounds targeting protein-protein interactions.** *International Journal of Molecular Sciences*, 22(20): 10925, 2021.
04. Takabatake K, Izawa K, Akiyama M, Yanagisawa K, Ohue M, Akiyama Y. **Improved large-scale homology search by two-step seed search using multiple reduced amino acid alphabets.** *Genes*, 12(9): 1455, 2021.
05. Okuda M, Suwa T, Suzuki H, Yamaguchi Y, Nishimura Y. **Three human RNA polymerases interact with TFIIH via a common RPB6 subunit.** *Nucleic Acids Research*, 50(1): 1–16, 2022.
06. Sugita M, Sugiyama S, Fujie T, Yoshikawa Y, Yanagisawa K, Ohue M, Akiyama Y. **Large-scale membrane permeability prediction of cyclic peptides crossing a lipid bilayer based on enhanced sampling molecular dynamics simulations.** *Journal of Chemical Information and Modeling*, 61(7): 3681–3695, 2021.
07. Tsukahara T, Sahara Y, Ribeiro N, Tsukahara R, Gotoh M, Sakamoto S, Handa H, Murakami-Murofushi K. **Adenine nucleotide translocase 2, a putative target protein for 2-carba cyclic phosphatidic acid in microglial cells.** *Cellular Signalling*, 82: 109951, 2021.
08. Ito T, Yamaguchi Y, Handa H. **Exploiting ubiquitin ligase cereblon as a target for small-molecule compounds in medicine and chemical biology.** *Cell Chemical Biology*, 28(7): 987–999, 2021.
09. Izawa K, Okamoto-Shibayama K, Kita D, Tomita S, Saito A, Ishida T, Ohue M, Akiyama Y, Ishihara K. **Taxonomic and gene category analyses of subgingival plaques from a group of Japanese individuals with and without periodontitis.** *International Journal of Molecular Sciences*, 22(10): 5298, 2021.
10. Ohue M, Akiyama Y. **MEGADOCK-GUI: a GUI-based complete cross-docking tool for exploring protein-protein interactions.** In *Proceedings of The 27th International Conference on Parallel & Distributed Processing Techniques and Applications (PDPTA'21)*, 9 pages, 2021.
11. Ohue M, Watanabe H, Akiyama Y. **MEGADOCK-Web-Mito: human mitochondrial protein-protein interaction prediction database.** In *Proceedings of The 27th International Conference on Parallel & Distributed Processing Techniques and Applications (PDPTA'21)*, 12 pages, 2021.
12. Isawa K, Yanagisawa K, Ohue M, Akiyama Y. **Antisense oligonucleotide activity analysis based on opening and binding energies to targets.** In *Proceedings of The 27th International Conference on Parallel & Distributed Processing Techniques and Applications (PDPTA'21)*, 14 pages, 2021.
13. Sugita S, Ohue M. **Drug-target affinity prediction using applicability domain based on data density.** In *Proceedings of The 18th IEEE International Conference on Computational Intelligence in Bioinformatics and Computational Biology (CIBCB 2021)*, 6 pages, 2021.
14. Kosugi T, Ohue M. **Quantitative estimate of protein-protein interaction targeting drug-likeness.** In *Proceedings of The 18th IEEE International Conference on Computational Intelligence in Bioinformatics and Computational Biology (CIBCB 2021)*, 8 pages, 2021.
15. Ohue M. **Re-ranking of computational protein-peptide docking solutions with amino acid profiles of rigid-body docking results.** In *Proceedings of The 21st International Conference on Bioinformatics & Computational Biology (BIOCOMP'20)*, *Advances in Computer Vision and Computational Biology*, 749–758, 2021.
16. Sugita M, Kuwano I, Higashi T, Motoyama K, Arima H, Hirata F. **Computational screening of a functional cyclodextrin derivative for suppressing a side-effect of Doxorubicin.** *The Journal of Physical Chemistry B*, 125(9): 2308–2316, 2021.
17. Fujimoto K, Kimura Y, Allegretti JR, Yamamoto M, Zhang YZ, Katayama K, Tremmel G, Kawaguchi Y, Shimohigoshi M, Hayashi T, Uematsu M, Yamaguchi K, Furukawa Y, Akiyama Y, Yamaguchi R, Crowe SE, Ernst PB, Miyano S, Kiyono H, Imoto S, Uematsu S. **Functional restoration of bacteriomes and viromes by fecal microbiota transplantation.** *Gastroenterology*, 160(6): 2089–2102.e12, 2021.
18. Sugita M, Onishi I, Irisa M, Yoshida N, Hirata F. **Molecular Recognition and Self-Organization in Life Phenomena Studied by a Statistical Mechanics of Molecular Liquids, the RISM/3D-RISM Theory.** *Molecules*, 26(2): 271, 2021.
19. Ito S, Senoo A, Nagatoishi S, Ohue M, Yamamoto M, Tsumoto K, Wakui N. **Structural basis for binding mechanism of human serum albumin complexed with cyclic peptide dalbavancin.** *Journal of Medicinal Chemistry*, 63(22): 14045–14053, 2020.
20. Launay G, Ohue M, Santero JP, Matsuzaki M, Hilpert C, Uchikoga N, Hayashi T, Martin J. **Evaluation of CONSRANK-like scoring functions for rescoring ensembles of protein-protein docking poses.** *Frontiers in Molecular Biosciences*, 7: 559005, 2020.
21. 大上雅史. **構造情報に基づくタンパク質間相互作用の計算予測.** *ファインケミカル*, 2020年10月号, 49(10): 25–31, シーエムシー出版, 2020.
22. Yamamoto J, Suwa T, Murase Y, Tateno S, Mizutome H, Asatsuma-Okumura T, Shimizu N., Kishi T, Momose S, Kizaki M, Ito T, Yamaguchi Y, Handa H. **ARID2 is a pomalidomide-dependent CRL4CRBN substrate in multiple myeloma cells.** *Nature Chemical Biology*, 16: 1208–1217, 2020.
23. Fujimoto K, Kimura Y, Shimohigoshi M, Satoh T, Sato S, Tremmel G, Uematsu M, Kawaguchi Y, Usui Y, Nakano Y, Hayashi T, Kashima K, Yuki Y, Yamaguchi K, Furukawa Y, Kakuta M, Akiyama Y, Yamaguchi R, Crowe SE, Ernst PB, Miyano S, Kiyono H, Imoto S, Uematsu S. **Metagenome data on intestinal phage-bacteria associations aids the development of phage therapy against pathobionts.** *Cell Host & Microbe*, 28(3): 380–389, 2020.
24. Izawa K, Kubosaki A, Kobayashi N, Akiyama Y, Yamazaki A, Hashimoto K, Konuma R, Kamata Y, Hara-Kudo Y, Hasegawa K, Ikaga T, Watanabe M. **Comprehensive fungal community analysis of house dust using next-generation sequencing.** *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(16): 5842, 2020.
25. Ohue M, Aoyama K, Akiyama Y. **High-performance cloud computing for exhaustive protein-protein docking.** In *Proceedings of The 26th International Conference on Parallel & Distributed Processing Techniques and Applications (PDPTA'20)*, *Advances in Parallel & Distributed Processing and Applications*, 737–746, 2021.
26. Cho J, Hiramoto M, Masaie Y, Sakamoto S, Imai Y, Imai Y, Handa H, Imai T. **UGGT1 retains proinsulin in the endoplasmic reticulum in an arginine dependent manner.** *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 527: 668–675, 2020.
27. Aoyama K, Watanabe H, Ohue M, Akiyama Y. **Multiple HPC environments-aware container image configuration workflow for large-scale all-to-all protein-protein docking calculations.** In *Proceedings of the 6th Asian Conference on Supercomputing Frontiers (SCFA2020)*, *Lecture Notes in Computer Science*, 12082: 23–39, 2020.
28. Kurayama F, Bahadur NM, Furusawa T, Suzuki N. **Facile preparation of aminosilane-alginate hybrid beads for enzyme immobilization: Kinetics and equilibrium studies.** *International Journal of Biological Macromolecules*, 150: 1203–1212, 2020.
29. Tateno S, Iida M, Fujii S, Suwa T, Katayama M, Tokuyama H, Yamamoto J, Ito T, Sakamoto S, Handa H, Yamaguchi Y. **Genome-wide screening reveals a role for subcellular localization of CRBN in the anti-myeloma activity of pomalidomide.** *Scientific Reports*, 10: 4012, 2020.
30. Takahashi H, Ranjan A, Chen S, Suzuki H, Shibata M, Hirose T, Hirose H, Sasaki K, Abe R, Chen K, He Y, Zhang Y, Takigawa I, Tsukiyama T, Watanabe M, Fujii S, Iida M, Yamamoto J, Yamaguchi Y, Suzuki Y, Matsumoto M, Nakayama K, Washburn M, Saraf A, Florens L, Sato S, Tomomori-Sato C, Conaway R, Conaway J, Hatakeyama S. **The role of Mediator and Little Elongation Complex in transcription termination.** *Nature Communications*, 11: 1063, 2020.
31. Sekino M, Kuwahata A, Fujita S, Matsuda S, Kaneko M, Chikaki S, Sakamoto S, Saito I, Handa H, Kusakabe M. **Development of an optimized dome-shaped magnet for rapid magnetic immunostaining.** *AIP Advances*, 10(2): 025317, 2020.
32. Matsuno S, Ohue M, Akiyama Y. **Multidomain protein structure prediction using information about residues interacting on multimeric protein interfaces.** *Biophysics and Physicobiology*, 17: 2–13, 2020.
33. Sekino M, Kuwahata A, Yoshibe A, Imai K, Kaneko M, Chikaki S, Saito I, Tsuruma A, Sakamoto S, Handa H, Matsuda A, Kusakabe M. **Development of an automatic magnetic immunostaining system for rapid diagnosis of cancer metastasis.** *AIP Advances*, 10(1): 015106, 2020.
34. Aoyama K, Kakuta M, Matsuzaki Y, Ishida T, Ohue M, Akiyama Y. **Development of computational pipeline software for genome/exome analysis on the K computer.** *Supercomputing Frontiers and Innovations*, 7(1): 37–54, 2020.
35. Chiba S, Ohue M, Gryniukova A, Borysko P, Zozulya S, Yasuo N, Yoshino R, Ikeda K, Shin WH, Kihara D, Iwadate M, Umeyama H, Ichikawa T, Teramoto R, Hsin KY, Gupta V, Kitano H, Sakamoto M, Higuchi A, Miura N, Yura K, Mochizuki M, Ramakrishnan C, Thangakani AM, Velmurugan D, Gromiha MM, Nakane I, Uchida N, Hakariya H, Tan M, Nakamura H, Suzuki SD, Ito T, Kawatani M, Kudoh K, Takashina S, Yamamoto K, Moriwaki Y, Oda K, Kobayashi D, Okuno T, Minami S, Chikenji G, Prathipati P, Nagao C, Mohsen A, Ito M, Mizuguchi K, Honma T, Ishida T, Hirokawa T, Akiyama Y, Sekijima M. **A prospective compound screening contest identified broader inhibitors for Sirtuin 1.** *Scientific Reports*, 9: 19585, 2019.
36. Ohue M, Yamasawa M, Izawa K, Akiyama Y. **Parallelized pipeline for whole genome shotgun metagenomics with GHOSTZ-GPU and MEGAN.** In *Proceedings of the 19th annual IEEE International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (IEEE BIBE 2019)*, 152–156, 2019.
37. Kurayama F, Bahadur NM, Sato M, Furusawa T, Suzuki N. **One-step preparation of organic-inorganic hybrid capsules based on simultaneous gelation and silicification.** *Engineering Reports*, 1(4): e12061, 2019.
38. Ohue M, Suzuki SD, Akiyama Y. **Learning-to-rank technique based on ignoring meaningless ranking orders between compounds.** *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 92: 192–200, 2019.
39. Jiang K, Zhang D, Iino T, Kimura R, Nakajima T, Shimizu K, Ohue M, Akiyama Y. **A playful tool for predicting protein-protein docking.** In *Proceedings of the 18th International Conference on Mobile and Ubiquitous Multimedia (MUM 2019)*, Article No. 40, 1–5, 2019.
40. Asatsuma-Okumura T, Ando H, De Simone M, Yamamoto J, Sato T, Shimizu N, Asakawa K, Yamaguchi Y, Ito T, Guerrini L, Handa H. **p63 is a cereblon substrate involved in thalidomide teratogenicity.** *Nature Chemical Biology*, 15: 1077–1084, 2019.
41. Ando H, Sato T, Ito T, Yamamoto J, Sakamoto S, Nitta N, Asatsuma-Okumura T, Shimizu N, Mizushima R, Aoki I, Imai T, Yamaguchi Y, Berk AJ, Handa H. **Cereblon control of zebrafish brain size by regulation of neural stem cell proliferation.** *iScience*, 15: 95–108, 2019.
42. Kabe Y, Suematsu M, Sakamoto S, Hirai M, Koike I, Hishiki T, Matsuda A, Hasegawa Y, Tsujita K, Ono M, Minegishi N, Hozawa A, Murakami Y, Kubo M, Itonaga M, Handa H. **Development of a highly-sensitive device for counting the number of disease-specific exosomes in human sera.** *Clinical Chemistry*, 64(10): 1463–1473, 2018.
43. Suzuki H, Okamoto-Katsuyama M, Suwa T, Maeda R, Tamura T, Yamaguchi Y. **TLP-mediated global transcriptional repression after double-strand DNA breaks slows down DNA repair and induces apoptosis.** *Scientific Reports*, 9: 4868, 2019.
44. Aoyama K, Yamamoto Y, Ohue M, Akiyama Y. **Performance evaluation of MEGADOCK protein-protein interaction prediction system implemented with distributed containers on a cloud computing environment.** In *Proceedings of the 2019 International Conference on Parallel and Distributed Processing Techniques & Applications (PDPTA'19)*, 175–181, 2019.
45. Ohue M, Ii R, Yanagisawa K, Akiyama Y. **Molecular activity prediction using graph convolutional deep neural network considering distance on a molecular graph.** In *Proceedings of the 2019 International Conference on Parallel and Distributed Processing Techniques & Applications (PDPTA'19)*, 122–128, 2019.



46. Ban T, Ohue M, Akiyama Y. **NRLMF  $\beta$  : Beta-distribution-rescored Neighborhood Regularized Logistic Matrix Factorization for Improving the Performance of Drug-Target Interaction Prediction.** *Biochemistry and Biophysics Reports*, 18: 100615, 2019.
47. Onishi T, Matsuda S, Nakamura Y, Kuramoto J, Tsuruma A, Sakamoto S, Suzuki S, Fuchimoto D, Onishi A, Chikaki S, Kaneko M, Kuwahata A, Sekino M, Yasuno H, Hanyu N, Kurita T, Takei H, Sakatani T, Taruno K, Nakamura S, Hayashida T, Jinno H, Kusakabe M, Handa H, Kameyama K, Kitagawa Y. **Magnetically-promoted rapid immunofluorescence staining for frozen tissue sections.** *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 67(8): 575–587, 2019.
48. Kabe Y, Sakamoto S, Hatakeyama M, Yamaguchi Y, Suematsu M, Itonaga M, Handa H. **Application of high-performance magnetic nanobeads to biological sensing devices.** *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 411(9): 1825–1837, 2019.
49. Yamamoto K, Yoshikawa Y, Ohue M, Inuki S, Ohno H, Oishi S. **Synthesis of Triazolo- and Oxadiazolo-piperazines by Gold(I)-Catalyzed Domino Cyclization: Application to the Design of a Mitogen Activated Protein (MAP) Kinase Inhibitor.** *Organic Letters*, 21(2): 373–377, 2019.
50. Tajimi T, Wakui N, Yanagisawa K, Yoshikawa Y, Ohue M, Akiyama Y. **Computational prediction of plasma protein binding of cyclic peptides from small molecule experimental data using sparse modeling techniques.** *BMC Bioinformatics*, 19(Suppl 19): 527, 2018.
51. Kami D, Kitani T, Nakamura A, Wakui N, Mizutani R, Ohue M, Kametani F, Akimitsu N, Gojo S. **The DEAD-box RNA-binding protein DDX6 regulates parental RNA decay for cellular reprogramming to pluripotency.** *PLoS ONE*, 13(10): e0203708, 2018.
52. Wakayama N, Toshimoto K, Maeda K, Hotta S, Ishida T, Akiyama Y, Sugiyama Y. **In Silico Prediction of Major Clearance Pathways of Drugs among 9 Routes with Two-Step Support Vector Machines.** *Pharmaceutical Research*, 35(10): 197, 2018.
53. Mochizuki M, Suzuki SD, Yanagisawa K, Ohue M, Akiyama Y. **QEX: Target-specific druglikeness filter enhances ligand-based virtual screening.** *Molecular Diversity*, 23(1): 11–18, 2019.
54. Yanagisawa K, Komine S, Kubota R, Ohue M, Akiyama Y. **Optimization of memory use of fragment extension-based protein-ligand docking with an original fast minimum cost flow algorithm.** *Computational Biology and Chemistry*, 74: 399–406, 2018.
55. Hayashi T, Matsuzaki Y, Yanagisawa K, Ohue M, Akiyama Y. **MEGADOCK-Web: an integrated database of high-throughput structure-based protein-protein interaction predictions.** *BMC Bioinformatics*, 19(Suppl 4): 62, 2018.
56. Ban T, Ohue M, Akiyama Y. **Multiple grid arrangement improves ligand docking with unknown binding sites: Application to the inverse docking problem.** *Computational Biology and Chemistry*, 73: 139–146, 2018.
57. Kimura A, Kitajima M, Nishida K, Serada S, Fujimoto M, Naka T, Fujii-Kuriyama Y, Sakamoto S, Ito T, Handa H, Tanaka T, Yoshimura A, Suzuki H. **NQO1 inhibits the TLR-dependent production of selective cytokines by promoting  $\kappa$  B- $\zeta$  degradation.** *Journal of Experimental Medicine*, 215(8): 2197–2209, 2018.
58. 坂本 聡, 半田 宏. **抗体標識蛍光磁性ビーズを用いた迅速磁気免疫染色法の開発.** *まぐね (Magnetics Japan)*, 日本応用磁気学会, 13(4): 167–173, 2018.
59. 田中俊行, 畠山 士, 安野 寛, 羽生尚広, 坂本 聡, 半田 宏. **蛍光磁性ビーズを利用した高速高感度免疫測定システムの開発.** *メディカル・サイエンス・ダイジェスト (Medical Science Digest)*, 44(8): 201–204, 2018.
60. Kaneko M, Chikaki S, Matsuda S, Kuwahata A, Namita M, Saito I, Sakamoto S, Kusakabe M, Sekino M. **Development of magnet configurations for magnetic immunostaining.** *AIP Advances*, 8(5): 056732, 2018.
61. Mori T, Ito T, Liu S, Ando H, Sakamoto S, Yamaguchi Y, Tokunaga E, Shibata N, Handa H, Hakoshima T. **Structural basis of thalidomide enantiomer binding to cereblon.** *Scientific Reports*, 8(1): 1294, 2018.
62. Wakui N, Yoshino R, Yasuo N, Ohue M, Sekijima M. **Exploring the selectivity of inhibitor complexes with Bcl-2 and Bcl-XL: a molecular dynamics simulation approach.** *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 79: 166–174, 2018.
63. Suzuki SD, Ohue M, Akiyama Y. **PKRank: A novel learning-to-rank method for ligand-based virtual screening using pairwise kernel and RankSVM.** *Artificial Life and Robotics*, 23(2): 205–212, 2018.
64. Yanagisawa K, Komine S, Suzuki SD, Ohue M, Ishida T, Akiyama Y. **Spresso: An ultrafast compound pre-screening method based on compound decomposition.** *Bioinformatics*, 33(23): 3836–3843, 2017.
65. Ban T, Ohue M, Akiyama Y. **Efficient Hyperparameter Optimization by Using Bayesian Optimization for Drug-Target Interaction Prediction.** In *Proceedings of the 7th IEEE International Conference on Computational Advances in Bio and Medical Sciences (ICCABS 2017)*, 6 pages, 2017.
66. Kakuta M, Suzuki S, Izawa K, Ishida T, Akiyama Y. **A massively parallel sequence similarity search for metagenomic sequencing data.** *International Journal of Molecular Sciences*, 18(10): 2124, 2017.
67. Chiba S, Ishida T, Ikeda K, Mochizuki M, Teramoto R, Taguchi Y-h, Iwadate M, Umeyama H, Ramakrishnan C, Thangakani AM, Velmurugan D, Gromiha MM, Okuno T, Kato K, Minami S, Chikenji G, Suzuki SD, Yanagisawa K, Shin WH, Kihara D, Yamamoto KZ, Moriawaki Y, Yasuo N, Yoshino R, Zozulya S, Borysko P, Stavnichuk R, Honma T, Hirokawa T, Akiyama Y, Sekijima M. **An iterative compound screening contest method for identifying target protein inhibitors using the tyrosine-protein kinase Yes.** *Scientific Reports*, 7: 12038, 2017.
68. Yoshino R, Yasuo N, Hagiwara Y, Ishida T, Inaoka DK, Amano Y, Tateishi Y, Ohno K, Namatame I, Niimi T, Orita M, Kita K, Akiyama Y, Sekijima M. **In silico, X-ray crystallography, and integrated strategies for discovering spermidine synthase inhibitors for Chagas disease.** *Scientific Reports*, 7: 6666, 2017.
69. Ohue M, Yamazaki T, Ban T, Akiyama Y. **Link Mining for Kernel-based Compound-Protein Interaction Predictions Using a Chemogenomics Approach.** In *Proceedings of the Thirteenth International Conference On Intelligent Computing (ICIC2017) (Lecture Notes in Computer Science)*, 10362: 549–558, 2017.
70. Boccitto M, Lee N, Sakamoto S, Spruce L, Handa H, Clardy J, Seeholzer S, Kalb R. **The Neuroprotective Marine Compound Psammalyse A Binds the RNA Binding Protein HNRNPK.** *Marine Drugs*, 15(8): 246, 2017.
71. Ramakrishnan C, Thangakani AM, Velmurugan D, Krishnan DA, Sekijima M, Akiyama Y, Gromiha MM. **Identification of type I and type II inhibitors of c-Yes kinase using in silico and experimental techniques.** *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 36(6): 1566–1576, 2018.
72. Suzuki S, Ishida T, Ohue M, Kakuta M, Akiyama Y. **GHOSTX: A Fast Sequence Homology Search Tool for Functional Annotation of Metagenomic Data.** *Methods in Molecular Biology (the volume on Protein Function Prediction)*, 1611: 15–25, 2017.
73. Matsuzaki Y, Uchikoga N, Ohue M, Akiyama Y. **Rigid-docking approaches to explore protein-protein interaction space.** *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology (the volume on Network Biology)*, 160: 33–55, 2017.

### 事業化プロジェクト2の論文

01. Kishimura T, Tomori T, Masaki Y, Seio K. **Synthesis of 2'-O-alkylcarbamoyl-ethyl-modified oligonucleotides with enhanced nuclease resistance that form isostable duplexes with complementary RNA.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 35: 127779, 2021.
02. Hara Y, Mizobe Y, Inoue YU, Hashimoto Y, Motohashi N, Masaki Y, Seio K, Takeda S, Nagata T, Wood MJA, Inoue T, Aoki Y. **Novel EGFP reporter cell and mouse models for sensitive imaging and quantification of exon skipping.** *Scientific Reports*, 10(1): 10110, 2020.
03. Seio K, Yamaguchi K, Yamazaki A, Kanamori T, Masaki Y. **Transcription of DNA duplex containing deoxypseudouridine and deoxypseudoisocytidine, and inhibition of transcription by triplex forming oligonucleotide that recognizes the modified duplex.** *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 39(6): 892–904, 2020.
04. Takeshita L, Yamada Y, Masaki Y, Seio K. **Synthesis of Deoxypseudouridine 5'-Triphosphate Bearing the Photoremovable Protecting Group at the N1 Position Capable of Enzymatic Incorporation to DNA.** *Journal of Organic Chemistry*, 85(4): 1861–1870, 2020.
05. Masaki Y, Yamamoto K, Yoshida K, Maruyama A, Tomori T, Iriyama Y, Nakajima H, Kanaki T, Seio K. **Modification of oligonucleotides with weak basic residues via the 2'-O-carbamoyl-ethyl linker for improving nuclease resistance without loss of duplex stability and antisense activity.** *Organic & Biomolecular Chemistry*, 17(19): 4835–4842, 2019.
06. Kanamori T, Masaki Y, Oda Y, Ohzeki H, Ohkubo A, Sekine M, Seio K. **DNA triplex-based fluorescence turn-on sensors for adenosine using a fluorescent molecular rotor 5-(3-methylbenzofuran-2-yl) deoxyuridine.** *Organic & Biomolecular Chemistry*, 17(8): 2077–2080, 2019.
07. Seio K, Shiozawa T, Sugiyama D, Ohno K, Tomori T, Masaki Y.  **$^{31}\text{P}$  NMR Study on the Reactions of Amino Acids and Sugar Derivatives with Pyrophosphorous Acid as a Possible Prebiotic Phosphorylating Agent.** *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 92(4): 905–911, 2019.
08. Masaki Y, Inde T, Maruyama A, Seio K. **Tolerance of N2-heteroaryl modifications on guanine bases in a DNA G-quadruplex.** *Organic & Biomolecular Chemistry*, 17(4): 859–866, 2019.
09. Masaki Y, Yamamoto K, Inde T, Yoshida K, Maruyama A, Nagata T, Tanihata J, Takeda S, Sekine M, Seio K. **Synthesis of 2'-O-(N-methylcarbamoyl-ethyl) 5-methyl-2-thiouridine and its application to splice-switching oligonucleotides.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 29(2): 160–163, 2019.
10. Ando K, Saneyoshi H, Seio K, Sekine M. **A theoretical study on the elimination reaction of acrylonitrile from 2'-O-cyanoethylated nucleosides by Bu $_4$ NF.** *Tetrahedron*, 75(1): 1–9, 2019.
11. Masaki Y, Iriyama Y, Nakajima H, Kuroda Y, Kanaki T, Furukawa S, Sekine M, Seio K. **Application of 2'-O-(2-N-Methylcarbamoyl-ethyl) Nucleotides in RNase H-Dependent Antisense Oligonucleotides.** *Nucleic Acid Therapeutics*, 28(5): 2018.
12. 清尾康志, 金森功史, 正木慶昭. **核酸塩基にヘテロアリール基や蛍光色素を導入した分子ローター型蛍光核酸の開発.** *有機合成化学協会誌*, 76 巻 8 号: 792–801, 2018.
13. Inde T, Nishizawa S, Hattori Y, Kanamori T, Yuasa H, Seio K, Sekine M, Ohkubo A. **Synthesis of and triplex formation in oligonucleotides containing 2'-deoxy-6-thioxanthosine.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 26(13): 3785–3790, 2018.
14. Tomori T, Nagaoka K, Takeshita L, Shiozawa T, Miyatake Y, Masaki Y, Sekine M, Seio K. **Deoxynucleoside Triphosphate Containing Pyridazin-3-one Aglycon as a Thymidine Triphosphate Substitute for Primer Extension and Chain Elongation by Klenow fragments.** *The Journal of Organic Chemistry*, 83(15): 8353–8363, 2018.
15. Seio K, Kanamori T, Masaki Y. **Solvent- and environment-dependent fluorescence of modified nucleobases.** *Tetrahedron Letters*, 59(21): 1977–1985, 2018.
16. Inde T, Masaki Y, Maruyama A, Ito Y, Makio N, Miyatake Y, Tomori T, Sekine M, Seio K. **Synthesis of oligonucleotides containing 2-N-heteroarylguanine residues and their effect on duplex/triplex stability.** *Organic & Biomolecular Chemistry*, 15(39): 8371–8383, 2017.
17. Ohno K, Sugiyama D, Takeshita L, Kanamori T, Masaki Y, Sekine M, Seio K. **Synthesis of photocaged 6-O-(2-nitrobenzyl)guanosine and 4-O-(2-nitrobenzyl) uridine triphosphates for photocontrol of the RNA transcription reaction.** *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 25(21): 6007–6015, 2017.
18. Seio K, Tokugawa M, Kaneko K, Shiozawa T, Masaki Y. **A Systematic Study of the Synthesis of 2'-Deoxynucleosides by Mitsunobu Reaction.** *Synlett*, 28(15): 2014–2017, 2017.





Atsushi Miura

## イノベーション・エコシステムの形成に向けて

三浦 淳  
公益財団法人川崎市産業振興財団 理事長

本プログラムは平成29年度に文部科学省より採択を受け、中分子創薬の開発効率の大幅な向上を目的として、東京工業大学が有するIT創薬技術と化学合成技術の融合による革新的な中分子創薬フローの構築と、川崎市域におけるイノベーション・エコシステムの実現に向けて、川崎市・東京工業大学・川崎市産業振興財団が共同で取り組んでまいりました。

中小・ベンチャー企業を支援する本財団は、東京工業大学が有する技術の事業化支援をサポートし、令和3年4月には本プログラムからベンチャー企業の実設が成されました。また、平成30年2月に設立したビジネス研究会を中心に、イノベーション・エコシステムの形成を持続的に機能させるための基盤づくりに取り組んでまいりました。

この間、国内外との広域連携、多様なイベントの開催、金融機関等との連携などを推進し、エコシステムの形成に繋げ、当財団が実施する殿町キングスカイフロントを中心としたクラスター運営事業にも寄与してまいりました。

本プログラムにおける取組みの経験と成果は、日本のライフサイエンス産業のさらなる飛躍に向けてキングスカイフロントを世界水準の戦略拠点へ成長させることに、大きく寄与するものと期待しております。

最後にこれまでの国内外のステークホルダーの皆様のご理解とご協力に心から感謝するとともに、今後ますますのご支援、ご協力をお願い申し上げます。



Yutaka Kono

## エコシステム形成事業を振り返って

河野 裕  
公益財団法人川崎市産業振興財団 ライフサイエンスチーフコーディネーター

平成29年度に採択された本プログラムにおいて、副プロデューサーとして中分子創薬事業のプロデュース活動を支援し、また『中分子創薬に関わる次世代産業研究会 (IMD<sup>2</sup>)』を設立し、それを核に基盤構築事業を推進してまいりました。

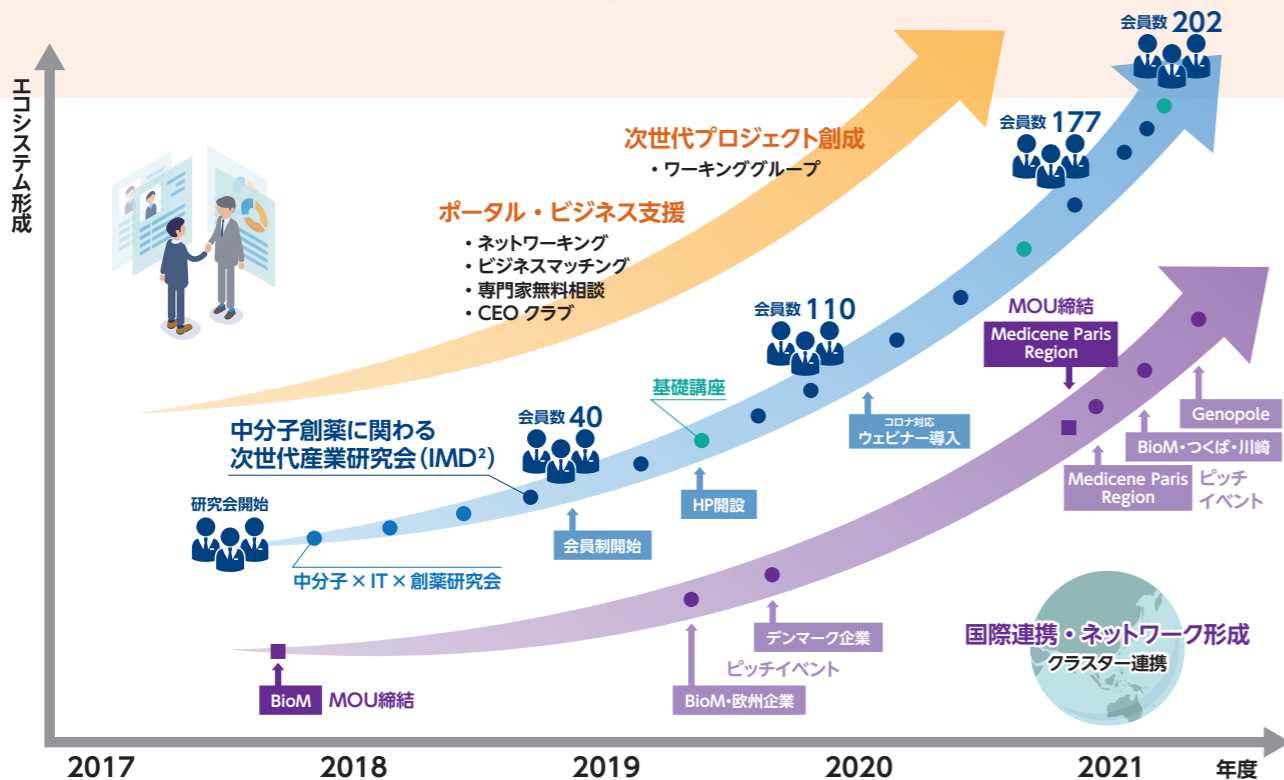
この5年間、東工大、川崎市、当財団がワンチームとなって事業プロデュース活動と連携した基盤構築事業に取り組めたと感じています。また本プログラムにおいて、種々の学会や国際展示会へ参加することにより、関連機関との広域ネットワークを形成することができました。

3年目に、COVID-19のパンデミックが起り、日本の産業にも大きな負荷を与えました。IMD<sup>2</sup>参加者へのアンケート調査から、人々の交流が阻害されライフサイエンス領域においても研究開発に負の影響を与えていることは明白でした。交流促進の意味からそれを機会に、早期にIMD<sup>2</sup>のデジタル化に取り組むなど、オンラインによる様々な交流機会を提供してまいりました。

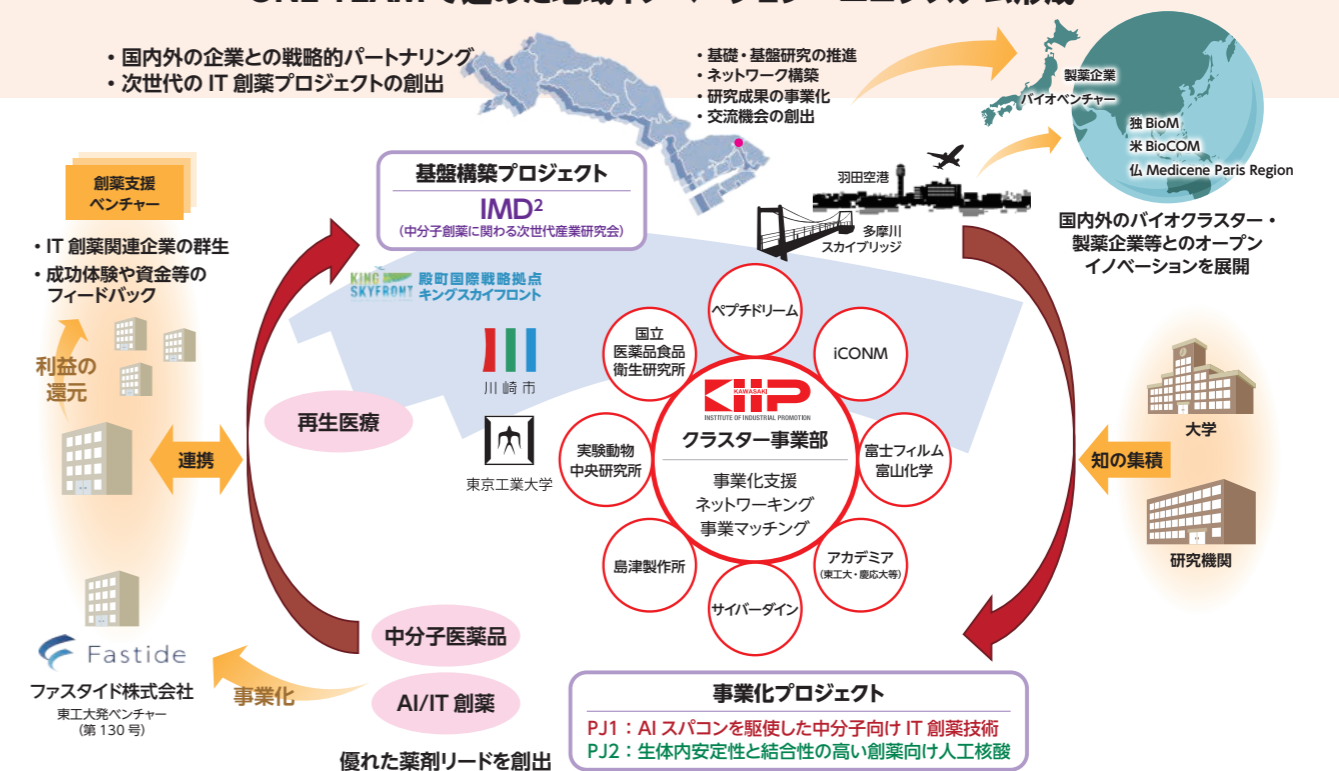
以上の全ての取組みにより、図に示すようなエコシステムの基盤が構築されました。関係者、関係機関の皆様へ深く感謝いたします。

このエコシステム形成事業に終わりはありません。今後も全ての関係者のご協力を得て、日本のライフサイエンス産業の飛躍のため、キングスカイフロントを中心に川崎市域において、世界最高水準のライフサイエンスクラスターの形成を目指してまいります。

### エコシステム形成への歩み(基盤構築プロジェクト)



### ONE TEAM で進めた地域イノベーション・エコシステム形成





# ライフサイエンス・創薬分野におけるエコシステム形成への取組み

IT創薬事業のようなイノベティブな事業を継続的に起こすには、異分野の融合、研究者の交流が不可欠であり、新たに出会いの場、異分野融合の場が必須です。そのような場として、「中分子創薬に関わる次世代産業研究会 (IMD<sup>2</sup>)」を立ち上げ、これを柱として基盤構築プロジェクトを進めてきました。

この事業は東京工業大学を中心とする事業化プロジェクトと緊密な連携が重要であり、双方の進捗・成果を相互に役立たせるように取り組んでまいりました。また、川崎市の拠点形成事業は、基盤構築に必要な要素である、事業活動の場所、人の交流、知識の集積、資金の流れを整えるものでした。東工大・川崎市・財団は、ワンチームとなって本プロジェクトに取り組んでまいりました。

基盤構築の柱であるIMD<sup>2</sup>は中分子創薬を旗印に会員を募った研究会です。現在、200を超える会員から構成され、その業種は多岐に渡っています。これは、異分野融合の点から、当初からの狙いに合致していました。

研究会には中分子創薬で著名な研究者を招き、講演後には、参加者間の交流の場の提供だけでなく、講演者とその領域の専門家を交えた意見交換会を実施し、最先端の研究開発動向などの貴重な情報交換が行われました。IMD<sup>2</sup>をコアとして、エコシステム形成への取組みを続け、川崎におけるエコシステムの実現に貢献する人材との出会いは徐々に増え、例えばペプチドを用いたDDS開発に関わる企業と大学の共同研究や大学間の核酸医薬の毒性軽減を目的とした共同研究のような異業種の融合、事業マッチングを実現しました。

また調査活動として、市域IT系企業のライフサイエン

ス産業への参入意欲や意向の調査を行い、イノベーション・エコシステムのプレイヤーを見出したり、呼び込んだりすることができました。その後、海外クラスターのエコシステム形成の取組みについての調査を行い、有用と思われたインフラや支援策の情報を得て、令和元年度からCEOクラブやワーキンググループの実証試験を進めてきました。これらの一連の取組みにより新規の事業や共同研究が開始されています。

中分子創薬のような先端技術分野のエコシステム形成には広域・国際連携によるグローバルネットワークの充実が欠かせません。平成30年の川崎市とBioMのMOU締結、および令和3年のMedicine Paris Regionと当財団のMOU締結を経て、欧州バイオクラスター拠点との相互訪問や欧州バイオクラスターとのビジネスピッチイベントを実施してまいりました。

令和3年4月には、本事業から中分子創薬ベンチャー「ファスタイド」が創業されましたが、この起業までのプロセスで、競合技術、マーケット、投資家の動向など多くの情報・知見が蓄積されました。この知見・経験はIMD<sup>2</sup>など様々な活動から生まれる次なる事業化支援に役だっています。本事業終了後も得られた様々な知見を活かし、エコシステム形成を進めるとともにイノベーション創出に尽力してまいります。



● 第6回 IMD<sup>2</sup>の交流会 (2019.10.18)



● 第5回 IMD<sup>2</sup> (2019.5.24)



● 第3回 基礎講座 (2021.12.2)



● 第3回 CEOクラブ (2021.12.16)

# 中分子創薬に関わる次世代産業研究会 (IMD<sup>2</sup>) 講演リスト

※第1回～第3回：旧 中分子×IT×創薬ビジネス研究会

開催	概要
第1回 研究会 2018.2.5 (月)	DeNAのライフサイエンス事業経過報告 佐野 毅 氏 株式会社ディー・エヌ・エー ヘルスケア事業部 ビジネスディベロップメントディレクター
第2回 研究会 2018.5.31 (木)	核酸アプタマー選抜実験系 (SELEX) における分離・洗浄工程の重要性 吉本敬太郎 氏 東京大学 大学院総合文化研究科 准教授
第3回 研究会 2018.10.15 (月)	シノノギの中分子創薬の取り組み — 核酸医薬の創薬研究例を中心に — 釘宮 啓 氏 塩野義製薬株式会社 創薬化学研究所中分子創薬部門 部門長 長鎖 RNA 合成が拓く新規核酸医薬の開発 大木忠明 氏 株式会社ボナック 取締役会長 オリゴ核酸・ペプチド原薬の供給課題を解決する大量製造技術；AJIPHASE® 法の開発 高橋大輔 氏 味の素株式会社 バイオ・ファイン研究所 上席研究員
第4回 研究会 2019.1.15 (火)	日本のバイオベンチャーの現状とビジネストレンド 山崎清一 氏 いちよし経済研究所 首席研究員 第3の核酸医薬、DNA/RNAヘテロ核酸の開発 横田隆徳 氏 東京医科歯科大学 脳神経病態学分野 主任教授
第5回 研究会 2019.5.24 (金)	核酸医薬 (オリゴ核酸) に由来する毒性を予測する手法と回避する手法 井上貴雄 氏 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部第2室 室長 (現 遺伝子医薬部部長) リン原子の立体化学が制御された核酸医薬の開発 和田 猛 氏 東京理科大学 薬学部 生命創薬学科 教授
第1回 基礎講座 2019.8.29 (木)	IT創薬の基礎から最先端技術まで 石田貴士 氏 東京工業大学 情報理工学院 准教授
第6回 研究会 2019.10.18 (金)	核酸医薬が示した創薬標的としての糖鎖遺伝子の可能性 米山博之 氏 株式会社TMEセラピューティクス 代表取締役 糖鎖および細胞外環境操作による中枢神経損傷治療の可能性 — AMED 発の核酸医薬モダリティーによる創薬展開 — 武内恒成 氏 愛知医科大学 医学部生物学 教授/研究創出支援センター センター長
第7回 研究会 2020.1.30 (木)	提携増加で成長期待高まる創薬ベンチャー 山崎清一 氏 いちよし経済研究所 首席研究員 中分子としてのアプタマー創薬 中村義一 氏 株式会社リポミック 代表取締役社長
第8回 研究会 2020.6.26 (金)	核酸医薬デザインの基礎 宮田健一 氏 武田薬品工業株式会社 ニューロサイエンス創薬ユニット アジアNCEプロダクション研究所 主席研究員 核酸創薬を加速させるカタチのデザイン 近藤次郎 氏 上智大学 理工学部 物質生命理工学科 准教授
第9回 研究会 2020.9.11 (金)	in silicoを用いた安全性の高い核酸医薬開発に向けて 正木慶昭 氏 東京工業大学 生命理工学院 助教 バイオ技術・創薬のための核酸研究 阿部 洋 氏 名古屋大学 大学院 理学研究科 教授 個別化医療のための次世代型 siRNA 分子設計 程久美子 氏 東京大学 大学院 理学系研究科・理学部 准教授
第2回 基礎講座 2020.11.27 (金)	医薬品開発における規制・制度について — 薬事の観点から非臨床・臨床開発を考える — 玄番岳 氏 コーヴァンス・ジャパン株式会社 エグゼクティブディレクター IT・AI創薬の発展と関連分野への波及 石田貴士 氏 東京工業大学 情報理工学院 准教授 医療AIの現状と未来：これから求められる人材とは？ 小林泰之 氏 聖マリアンナ医科大学 大学院医学研究科 医療情報処理技術応用研究分野 教授
第10回 研究会 2021.1.29 (金)	創薬ベンチャーのビジネス最新動向 山崎清一 氏 いちよし経済研究所 首席研究員 RNAテクノロジーを活用した創薬応用に向けた展望 齊藤博英 氏 京都大学 iPS細胞研究所 (CiRA) 教授
第11回 研究会 2021.5.20 (木)	新規医薬品モダリティー高中分子ジスルフィドリッチペプチド創出のためのペリプラズミックペプチドディスプレイ技術PERISS 木村忠史 氏 国立研究開発法人産業技術総合研究所 生物プロセス研究部門合成生物学研究グループ 主任研究員 特殊ペプチド・擬天然物・ネオバイオロジクス：薬剤モダリティーの全制覇を可能にするRaPIDシステム 菅 裕明 氏 東京大学 大学院 理学系研究科 化学専攻 生物有機化学教室 教授
第12回 研究会 2021.8.27 (金)	ヒトゲノム大規模改変プラットフォームの開発 相澤康則 氏 東京工業大学 生命理工学院 准教授 デザイナー染色体・細胞の軌跡と未来 押村光雄 氏 鳥取大学 名誉教授/株式会社Trans Chromosomics 代表取締役
第3回 基礎講座 2021.12.2 (木)	世界に挑戦する日本の内視鏡AI 多田智裕 氏 株式会社AIメディカルサービス 代表取締役 CEO タンパク質構造予測法 AlphaFold2の可能性 大上雅史 氏 東京工業大学 情報理工学院 テニュアトラック助教 未来の医療を創る “医療人2030” 育成プロジェクトが目指す人材開発 小林泰之 氏 聖マリアンナ医科大学 大学院医学研究科 医療情報処理技術応用研究分野 教授





Norihiko Fukuda

## 川崎市域におけるエコシステム形成に向けて

福田紀彦  
川崎市長

地域イノベーション・エコシステム形成プログラム「IT創薬技術と化学合成技術の融合による革新的な中分子創薬フローの事業化」に向けてご尽力いただいた関係者の皆様に感謝申し上げます。

本プログラムは平成29年度に文部科学省より採択を受け、殿町キングスカイフロントを核とした中分子創薬の地域への波及のため、東京工業大学や川崎市産業振興財団とともに大変有意義な研究に取り組んできたものでございます。その結果、平成29年12月には東京工業大学が中分子IT創薬研究推進体(MIDL)殿町拠点を設け、そこから生まれた研究成果を社会実装するために、令和3年4月には、革新的IT創薬技術と人工核酸設計技術による迅速な薬剤開発を目指してファスタイド株式会社が川崎市に設立されたところでございます。

また、川崎市と東京工業大学は、本プログラムを契機としてイノベーション推進に関する連携協定を締結し、アントレプレナーシップ教育や研究成果の社会実装に向けた取組みなど、産・官・学が相互に連携した様々な活動を市域全体で実施しております。

今後、川崎市では国のプログラム等を活用し、有望なスタートアップやアントレプレナーが集まる仕組みづくりを通じて、キングスカイフロントを中心としたエコシステムを形成し、日本の成長戦略の一翼を担う世界最高水準の研究開発から新産業を創出するイノベーション拠点の形成に向けて取り組んでまいります。

東京工業大学と川崎市は、地域イノベーション・エコシステム形成プログラムを契機として「イノベーション推進に関する連携協定」(2018.5.21)を締結した。連携協議会を定期的に開催し、大学、自治体としてプロジェクトに取り組む環境を形成している。

### 連携・協力事項

- ・地域発のイノベーションの創出に関する事項
- ・ベンチャー・中小企業等の育成や技術指導などに関する事項
- ・研究成果の実用化に向けた取組みに関する事項
- ・次世代産業や先端研究を担う人材の育成に関する事項
- ・市民還元・地域貢献に関する事項



左：東京工業大学 益学長、右：川崎市 福田市長

### 連携協議会

相互の持つ資源やネットワークを活かして、地域発のイノベーションの創出を推進するとともに多分野での連携・協力を図る

### 連携内容

- ・市内企業や産業支援機関等のネットワーク共有
- ・大学発ベンチャーや大学出身者等の市内への誘導支援
- ・臨海部など川崎市域をフィールドとする企画・検討
- ・臨海部企業の参画による人材育成の講座等の開設
- ・市民向け講座やイベント実施における連携・協力

### 連携の成果

- ・スタートアップ・エコシステム 東京コンソーシアム  
大学から生まれる優れた技術シーズの実用化やアントレプレナーシップ育成を強力に支援しスタートアップが持続的に創出される体制を構築する。
- ・超スマート社会推進コンソーシアム
- ・Kawasaki Welfare Technology Lab  
開発事業者が福祉現場のニーズを捉えられるよう、川崎市・東工大・産業技術総合研究所が福祉現場との橋渡し等の伴走支援を実施する。  
東工大 西田教授 × 産総研 × (経)イノベーション推進室



## 川崎市におけるイノベーション・エコシステム実現に向けた取組

殿町キングスカイフロントでは、これまでに特区の指定獲得やライフサイエンス分野の企業、大学、研究機関等の誘致などによる戦略的な拠点形成を進めてまいりました。現在、創薬、医療機器、再生医療等、最先端の研究開発を行う企業やその評価・支援機関、東京工業大学をはじめとするアカデミアなど70機関が集積し、世界最先端の研究開発が行われています。

また、令和4年3月12日にはキングスカイフロントと対岸の羽田空港を結ぶ「多摩川スカイブリッジ」が開通いたします。キングスカイフロントは羽田空港と一体となったオープンイノベーション拠点として、世界トップクラスの研究者たちが集まり、活発な交流から川崎発の革新的なイノベーションが次々に生みだされるエコシステムの実現が期待されているところです。

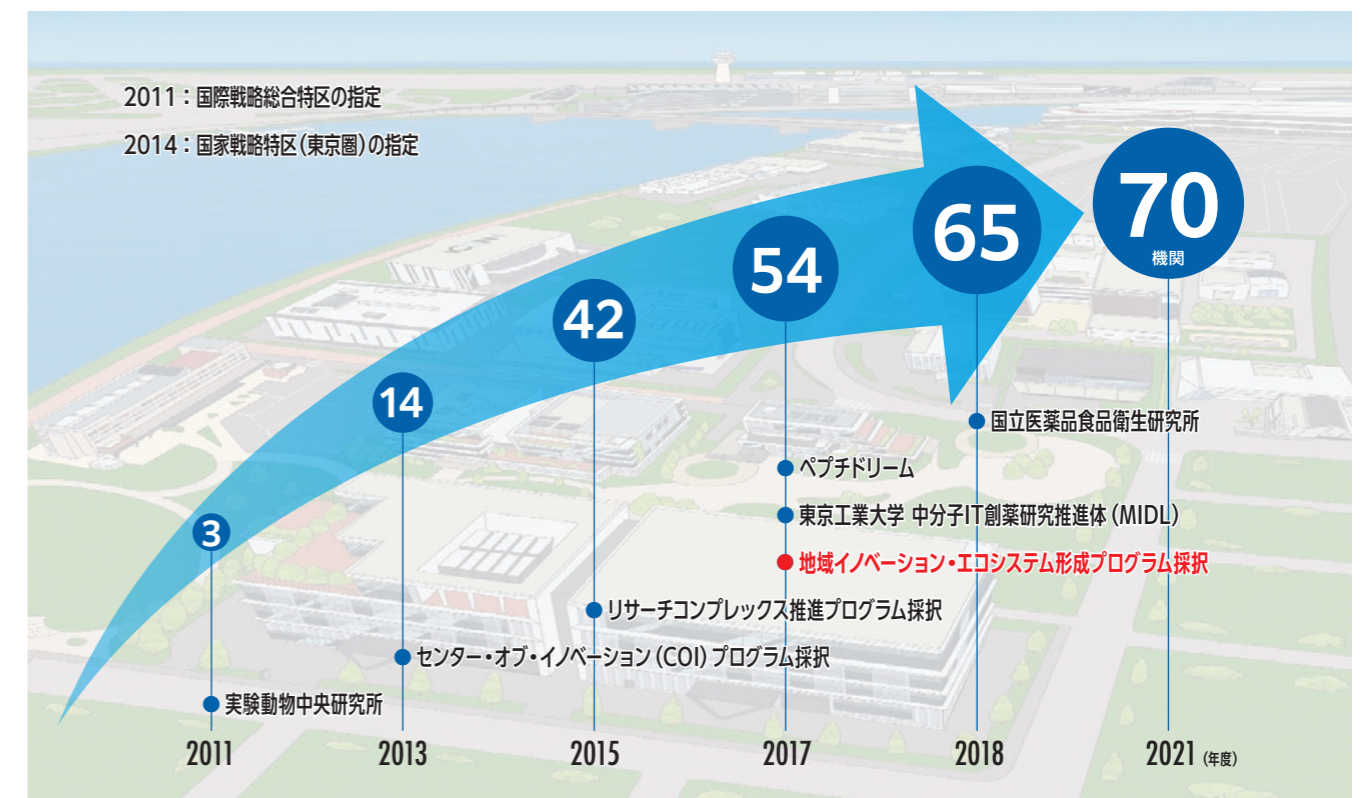
今後は、国から「スタートアップ・エコシステム グローバル拠点都市」に選定された「東京コンソーシアム」のプラットフォームや、国の「バイオ戦略」の取組なども活用し、域内外のプレイヤーと連携しながら、キングスカイフロントならではの最先端の取組を進めてまいります。

さらに、本プログラムの研究成果を事業化したファスタイド株式会社のIT創薬技術や、「中分子創薬に関わる次

世代産業研究会(IMD<sup>2</sup>)」で構築された企業間ネットワークの成果などを活用し、川崎市を舞台に研究成果が早期に社会実装できる環境づくりに取り組んでまいります。

また、高度なシーズを持つ世界で活躍できる有望なスタートアップやアントレプレナーが集まる仕組みづくりを通じて、キングスカイフロントを中心としたエコシステムの形成に取り組んでまいります。

### ● キングスカイフロント Web サイト







Kazuya Masu

## 革新的研究が拓く未来

益 一哉  
東京工業大学 学長

東京工業大学は、指定国立大学法人としての矜持をもち、教職員一同が「Team 東工大」として科学技術の新たな可能性と研究成果の社会還元による新たな未来の創造に弛まぬ努力を続けております。

川崎市と共同で実施しております本事業は、本学のAI創薬および化学合成技術と様々な産業が集約している川崎市の地域特性が結びついた本学を代表する産学官連携による事業化プロジェクトです。皆様のご支援により、研究成果を事業化するためのベンチャーが設立されるなどの成果をあげることができました。事業終了後もこれらの成果を継承しつつ、川崎市殿町における先端的なライフサイエンス研究や事業化で世界をリードするプロジェクトが創出されるよう新たな活動にも取り組んでまいります。

今後とも皆様にはご指導、ご協力を賜りますようお願い申し上げます。文部科学省をはじめ関係者の皆様に深く感謝申し上げますとともに、本事業にご協力いただきました皆様のますますのご健勝、ご活躍を心よりお祈り申し上げます。



Osamu Watanabe

## イノベーション創出を実現する産学官連携体制の構築

渡辺 治  
東京工業大学 理事・副学長(研究担当) / 研究・産学連携本部長

東京工業大学 研究・産学連携本部は、技術移転や共同研究の促進、スタートアップ支援を通じて研究成果の社会実装による社会的課題の解決に取り組み、企業や自治体の皆様から高い評価をいただいております。ニューノーマル時代、目指すべき未来社会を実現するためのイノベーション創出の場として大学が果たすべき役割はますます重要になってきます。東京工業大学は、社会的期待に応えるべく、新たに企業との組織的連携をコーディネートする「オープンイノベーション機構」、研究機器の共用利用のマネジメントを担う「オープンファシリティセンター」を新たに設置するなど産学官連携の新しいあり方についても改革を進めております。

ベンチャー設立による研究成果の事業化及び自治体との組織的連携は、重点的に取り組んでいる活動の一つです。本事業におきましてはベンチャー育成・地域連携部門が中核となり川崎市、川崎市産業振興財団のご協力のもと、大学、国研、企業が参画した連携プロジェクトの企画・推進を支援する体制を構築してまいりました。東工大認定ベンチャーであるファスタイド株式会社の設立はその象徴です。

川崎市とは新産業の創出にとどまらず、人材育成などもふくめた産学官公金連携による地域産業の振興及び地域社会の発展に取り組んでいます。皆様におかれましては引き続きご支援、ご協力のほどよろしくお願いたします。

## 東工大と川崎市の連携と展開

東京工業大学(以下、東工大)は本プログラムをきっかけとして、2018年5月に川崎市との連携協定を締結し、以下の事項での連携・協力を行っています。

1. 地域発のイノベーションの創出に関する事項
2. ベンチャー育成や技術指導などに関する事項
3. 研究成果の実用化に向けた取組みに関する事項
4. 次世代産業や先端研究を担う人材の育成に関する事項
5. 市民還元・地域貢献に関する事項

東工大は理工系総合大学として千人以上の教員、一万人以上の学生を有し、田町、大岡山、すずかけ台(横浜)の3キャンパスに加え、本プログラムにより川崎市殿町地区のキングスカイフロントに中分子IT創薬研究推進体(MIDL)を設け、新たな中分子シミュレーション技術や設計手法を開拓し、中分子創薬の開発現場における実証評価を進めています。

また、2021年8月からKawasaki Welfare Technology Lab(ウェルテック、福祉施設を想定した「模擬環境ラボ」を備えた福祉製品・サービスの開発支援施設)にて、東工大・産業技術総合研究所・川崎市の3者が連携し、企業への伴走支援を実施しています。

教育面での連携については卓越大学院プログラム「最先端量子科学に基づく超スマート社会エンジニアリング教育プログラム(超スマート社会推進コンソーシアム)」及び「マルチスコープ・エネルギー卓越人材養成プログラム(インフォシナジー研究教育コンソーシアム)」にて、川崎市を含めた自治体や民間企業と連携し、世界最高水準の教育力・研究力を結集したプログラムを実施しています。

他にも川崎市臨海部での研究成果の実用化に向けた取組みを数件実施、計画しており、今後の発展が期待されます。

東工大と川崎市はスタートアップ・エコシステム東京コンソーシアムに参画しております。同コンソーシアム内の取組みとして、大学発スタートアップ創出に向けたエコシステム形成のため、東工大を主幹機関とした他大学との連携プラットフォーム「イノベーションデザイン・プラットフォーム(IdP)」(JST SCORE 事業)を形成し、ディープテック・医工連携等を対象領域とした起業支援や、起業環境の整備等を実施しています。

さらに、今後はIdPの枠を拡充したプラットフォーム「Greater Tokyo Innovation Ecosystem(GTIE)」(JST START 事業)を構築し、地方自治体と連携した起業家教育や起業支援の充実を図り、世界を変える大学発スタートアップを育てるエコシステムの構築を目指します。

**製品のユーザビリティ調査**  
姿勢データ、力のデータなどを用いた製品評価を行います。  
▲歩行を記録する際の身体保持特性にかかわる姿勢・力データを取得

**製品の使い方の科学**  
実際の現場での短期から長期の使用実態の解析を行います。  
▲RGBDカメラを用いて、介護施設での長期行動データから典型的な製品の使い方を定量的に分析

**模擬環境ラボ**

**データに基づくニーズ調査**  
事故や不具合のビッグデータを用いたニーズ調査を行います。  
▲データベースに対し、テキストマイニング技術を用いて、類似した事故状況へ分類し、実際に起こっている生活空間内の事故を分析

**大型液晶モニターとディスカッションスペース**  
評価・ディスカッションのほか、各種会議やセミナー、面接、研修等にご利用いただけます。

## ビジョン「世界を変える大学発スタートアップを育てる」

- スタートアップ・エコシステム 東京コンソーシアムとの共創と貢献
- 東京コンソ KPI(2024 年目標) : 大学発ベンチャー数(コンソーシアム加盟大学)倍増(1066 社)  
ユニコーン級創出数(累計)20 社

**GOAL**

**シード出資獲得支援①**  
大企業等との連携支援①④  
・テクノロジー・ショーケースとしての機会創出  
・企業・自治体との連携によるカスタマーデベロップメント

**グローバル連携支援④**  
・海外投資家/アクセラレータ

**マッチング・チーム形成支援①**  
・GTIE内複数機関から構成されるチーム  
・留学生中心チーム

**トレーニングプログラム①②**  
・GTIE School  
・海外アクセラレータのプログラム参加

**GAPファンドの提供①**  
・民間資金活用  
・伴走支援、Demo Day

**アントレプレナーシップ教育②** : 実践的教育/学部向け/中高生向け

**GTIE コミュニティの形成①④**  
**GTIE の活動拠点・場の共有③**

① 起業活動支援プログラムの運営  
② アントレプレナーシップ人材育成プログラムの開発・運営等  
③ 起業環境の整備  
④ 拠点都市のエコシステムの形成・発展

THE BABSON COLLABORATIVE  
JICA/JETRO/Stanford/UCSD/UCB



## 2017 年度

- 10.24 第1回運営・開発会議
- 12.1 第2回運営・開発会議
- 12.1 MIDL殿町拠点契約開始
- 2.5 第1回中分子×IT×創業ビジネス研究会
- 2.23 第3回運営・開発会議
- 3.1 MIDL殿町拠点オープニング
- 3.22 第1回総会



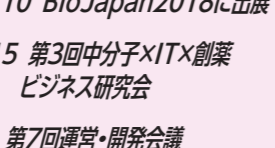
## 3.22 本事業 キックオフシンポジウム



※第4回より「中分子×IT×創業ビジネス研究会」から「中分子創業に関わる次世代産業研究会」に改称

## 2018 年度

- 4.16 第4回運営・開発会議
- 5.21 東工大と川崎市 連携協定を締結
- 5.30 キングスカイフロントA地区まちびらき
- 5.31 第2回中分子×IT×創業ビジネス研究会
- 6.15 第5回運営・開発会議
- 8.1 キングスカイフロント夏の科学イベント2018
- 8.10 県内工業・理数系高校生と研究者との交流会
- 8.31 第6回運営・開発会議
- 10.10 BioJapan2018に出展
- 10.15 第3回中分子×IT×創業ビジネス研究会
- 10.29 第7回運営・開発会議
- 12.21 第8回運営・開発会議
- 1.15 第4回中分子創業に関わる次世代産業研究会\*
- 2.22 第9回運営・開発会議
- 3.27 第2回総会



## 2019 年度

- 5.24 第5回中分子創業に関わる次世代産業研究会
- 5.28 第10回運営・開発会議
- 8.1 キングスカイフロント夏の科学イベント2019
- 8.29 IMD<sup>2</sup>第1回基礎講座
- 9.24 第11回運営・開発会議
- 10.9 BioJapan2019に出展
- 10.18 第6回中分子創業に関わる次世代産業研究会
- 11.27 AHeDD2019 国際Symposium (殿町) を共催
- 12.17 第12回運営・開発会議
- 1.30 第7回中分子創業に関わる次世代産業研究会
- 2.20 第13回運営・開発会議
- 3.16 第3回総会(書面開催)



## 2020 年度

- 5.22 第14回運営・開発会議(書面開催)
- 6.26 第8回中分子創業に関わる次世代産業研究会
- 9.11 第9回中分子創業に関わる次世代産業研究会
- 10.8 第15回運営・開発会議
- 10.14 BioJapan2020に出展
- 11.27 IMD<sup>2</sup>第2回基礎講座
- 12.22 第16回運営・開発会議
- 1.28 地域イノベーション・エコシステム形成プログラムシンポジウム(外屋事業プロデューサー講演)
- 1.29 第10回中分子創業に関わる次世代産業研究会
- 2.9 第17回運営・開発会議
- 3.3 1st Tokyo Tech Venture Festival 2021
- 3.18 第4回総会



## 2021 年度

- 4.1 ファस्टライド株式会社設立
- 5.20 第11回中分子創業に関わる次世代産業研究会
- 7.21 第18回運営・開発会議
- 8.27 第12回中分子創業に関わる次世代産業研究会
- 10.8 第19回運営・開発会議
- 10.13 BioJapan2021に出展
- 11.26 2nd Tokyo Tech Venture Festival 2021
- 12.2 IMD<sup>2</sup>第3回基礎講座
- 12.16 第20回運営・開発会議
- 1.18 本事業 成果報告会
- 2.1 第13回中分子創業に関わる次世代産業研究会
- 3.3 第21回運営・開発会議
- 3.15 第5回総会





## 中分子創薬産業の拠点を川崎に

### 新創薬研究拠点を設立

#### 東工大・川崎市 開発を効率化

東京工業大学は311や機械学習を活用し、産業を中心とする中分子創薬産業の発展を促す。2017年度中に、中分子創薬産業の発展を促す。2017年度中に、中分子創薬産業の発展を促す。2017年度中に、中分子創薬産業の発展を促す。



● MIDL 殿町拠点が入居するRGBT2棟

● 日刊工業新聞 (2017.8.1, 3面)

### 中分子×IT×創薬ビジネス研究会発足

## 川崎を中分子創薬ハブに

### 「産学官金」連携を促進

東工大と川崎市の共同事業プログラムでは、東工大が持つスパコンや機械学習を駆使したIT技術を活用し、中分子創薬産業の発展を促す。2017年度中に、中分子創薬産業の発展を促す。2017年度中に、中分子創薬産業の発展を促す。

● 化学工業日報 (2018.2.7, 4面)

## IT活用で中分子創薬の事業化支援

### アカデミアの成果を橋渡し

#### 産官学連携へキックオフシンポ開く

東京工業大学中分子創薬研究推進体(MIDL)と川崎市産業振興財団が主催する「中分子創薬産業の発展を促す」シンポジウムが開かれた。同シンポジウムは、東工大と川崎市が共同提案した「産学官金」連携を促進する事業プログラムの一環として、川崎市の殿町にあるRGBT2棟で開催された。同シンポジウムは、東工大と川崎市が共同提案した「産学官金」連携を促進する事業プログラムの一環として、川崎市の殿町にあるRGBT2棟で開催された。

● 科学新聞 (2018.4.6, 2面)

## 技術革新へ東工大と市連携

## 東工大と川崎市 連携協定を締結

(2018.5)

### 企業との交流支援

#### 創業研究に弾み

川崎市と東京工業大は21日、技術革新の推進を目的とした連携協定を結んだ。東工大は、同市川崎区殿町の国際戦略拠点「キングスカイフロント」に創業技術の研究施設を置いており、これを軸に、生命科学分野の研究や新産業創出に向けて連携していくという。東工大が地方自治体と技術革新を目的に協定を結ぶのは初めて。(大平樹)



協定を結んだ東工大の益学長と福田市長＝市役所で

● 東京新聞 (2018.5.22, 18面)

## キックオフシンポジウムの開催

(2018.3)

### 中分子創薬

#### でシンポ

東工大と川崎市の共同事業プログラムでは、東工大が持つスパコンや機械学習を駆使したIT技術を活用し、中分子創薬産業の発展を促す。2017年度中に、中分子創薬産業の発展を促す。2017年度中に、中分子創薬産業の発展を促す。

● 日刊工業新聞 (2018.3.23, 35面)

## イノベーションで連携

### 川崎市東工大、創業分野など

川崎市と東京工業大は21日、技術革新の推進を目的とした連携協定を結んだ。東工大は、同市川崎区殿町の国際戦略拠点「キングスカイフロント」に創業技術の研究施設を置いており、これを軸に、生命科学分野の研究や新産業創出に向けて連携していくという。東工大が地方自治体と技術革新を目的に協定を結ぶのは初めて。(大平樹)



協定を結んだ東工大の益学長と福田市長＝市役所で

● 化学工業日報 (2018.5.29, 11面)

● 日本経済新聞 (2018.5.22, 朝刊, 神奈川版, 35面)

記事の掲載にあたり各新聞社の許諾を取得しています。



研究開発の進展・エコシステムの形成へ

日本の創薬産業発展へ



注目浴びる中分子IT創薬プロジェクト
東工大の研究推進体MIDLが推進
MIDLは、創薬プロセスの効率化と新薬の発見を目的として、中分子創薬に関する研究を推進する研究推進体として設立された。

大きな研究テーマはペプチドと核酸
細胞膜透過性や毒性など課題克服へ
GPUスパコンやAI技術を駆使
MIDLは、創薬プロセスの効率化と新薬の発見を目的として、中分子創薬に関する研究を推進する研究推進体として設立された。

中分子創薬のエコシステム実現に注力
川崎の殿町拠点で企業との連携を展開



MIDLは、創薬プロセスの効率化と新薬の発見を目的として、中分子創薬に関する研究を推進する研究推進体として設立された。川崎の殿町拠点で企業との連携を展開し、中分子創薬のエコシステム実現に注力している。

●科学新聞 (2018.9.21, 5面)



●創薬計算サーバー (殿町RGBT2棟)



●GPUスパコン「TSUBAME3.0」(大岡山)



●MIDLすずかけ台実験室

ファスタイド株式会社

中分子創薬に関する研究成果の社会還元を目指して、令和3年4月、ファスタイド株式会社(代表:藤家新一郎、川崎市)を設立しました。東工大およびファスタイド株式会社は、「地域イノベーション・エコシステム形成プログラム」を契機とした川崎市との連携のもと、AI創薬と化学合成技術の融合研究を促進し、革新的な技術の創出と実用化に注力していきます。

ベンチャー企業などとの戦略的なパートナーシップ、事業展開を通じて革新的な研究開発および成果の社会実装を推進し、我が国の科学技術の振興と国際競争力の強化に貢献していきます。

●コーポレートサイト



ベンチャー設立 (2021.4)

東工大、創薬支援VB
ペプチド・核酸を応用

東京工業大学の研究員を生かして提案する者が共同でベンチド。国内外の製薬企業(たんばく質の短い断片)や核酸を応用した新薬開発に協力し、画期的な医薬品の創出に創業支援ベンチャーのつなげたい意向だ。ファスタイド(川崎市川崎区、藤家新一郎社長)を設立した。ベンチドや核酸といった中分子を、医薬品として活用する際の課題を解決する方策を大学の知

●日刊工業新聞 (2021.4.6, 23面)

●科学新聞 (2021.4.9, 2面)

ベンチドは次世代創薬として期待されるペプチド医薬や核酸医薬などの中分子創薬の革新的な技術創出を目指した研究を展開。2017年に、中分子IT創薬研究推進体(MIDL)を設立し、川崎市と共同で文部科学省「イノベーションシステム整備事業 地域イノ

AI技術及び人工核酸合成技術を活用した中分子創薬研究を事業化
東工大発ベンチャー「ファスタイド」設立
東京工業大学情報理工学は、中分子創薬に関する研究として「ファスタイド株式会社」の秋山泰教授と同生命理工学部の清尾康志教授らにより、東工大発ベンチャーとして設立した。

ペプチド・核酸を応用
「地域イノベーション・エコシステム形成プログラム」を進めてきた活動「IT創薬技術と化学合成技術の融合による革新的な中分子創薬」の成果として新会社を設けた。ベンチド医薬では東工大の秋山泰教授らの研究グループが、人工核酸(AI)の技術な

内動態予測システムを活用。拡散医療では同じく東工大の清尾康志教授らが開発した核酸化合物の合成法を生かす。ベンチド医薬の弱みとされる細胞膜透過性の低さ、核酸医薬で懸念される毒性の発現や活性の低さといった課題への対策を提案し、新薬設計の最適化に貢献する。従来の低分子薬では治療が難しかった疾患に適用できる革新的な新薬の実用化を狙う。

●科学新聞 (2021.4.9, 2面)



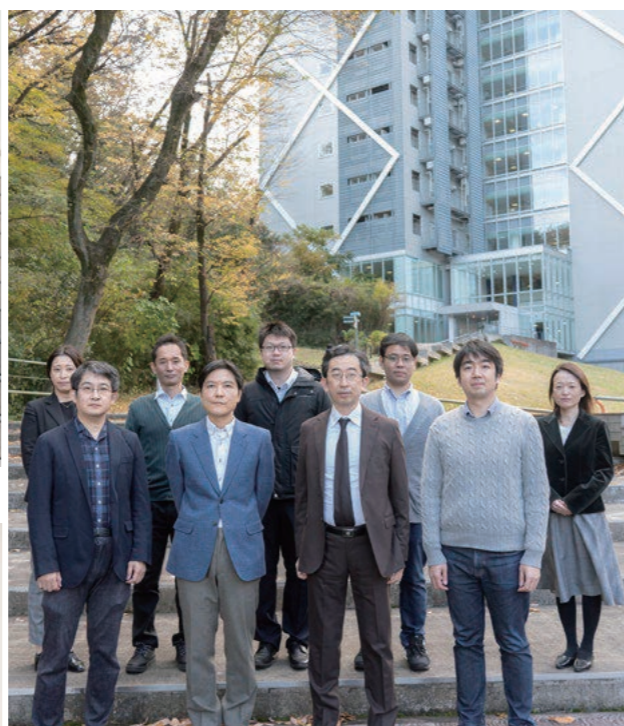
ファスタイド社HP QRコード

記事の掲載にあたり各新聞社の許諾を取得しています。





●東京工業大学 MIDL 大岡山拠点・MIDL 殿町拠点スタッフ



●東京工業大学 MIDL すすかけ台拠点スタッフ



●川崎市、川崎市産業振興財団 スタッフ

**成果報告会** 2022.1.18 (火) 13:30～16:45 Zoomによるオンライン開催 (東京工業大学 大岡山キャンパスより配信)

