

Middle Molecule IT-based Drug Discovery Laboratory



東京工業大学  
中分子IT創薬研究推進体

# MIDL



Tokyo Tech

## 中分子IT創薬研究推進体（MIDL）

中分子IT創薬研究推進体（MIDL）は、東京工業大学における独自の組織である「イノベーション研究推進体」の一つとして、2017年9月に設置されました。

「イノベーション研究推進体」（2019年度より名称を「研究推進体」に変更）とは、本学における国際的研究拠点の形成基盤となるように、特定の研究課題の下、部局の組織を越えて各専任教員が個別に実施している革新的特定研究分野をグループ化し、全学的横断組織として戦略的展開を推進することを目的として設置される研究組織です。

我が国は創薬産業において世界に大きく遅れをとりつつあり、とりわけ近年の医薬品売上高の上位を占める高分子医薬品（抗体医薬品）の開発では、海外企業の後塵を拝する状況にあります。しかしながら、抗体医薬品には製造コストが高額であることや細胞内部に到達できないなどの問題もあり、より安価で抗体医薬に匹敵する薬効を示す中分子医薬品（ペプチド医薬品、核酸医薬品）への期待が高まっています。今日における創薬研究開発では、情報科学・ITが欠かせない状況ですが、中分子には従来の低分子とは異なる独自の物性があり、既存の支援システムは低分子化合物用に開発されてきたため、中分子創薬には適用できません。本推進体では、これらを解決する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、計算と実験の研究者が密接に協力して、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、本学が保持するペプチドや核酸の優れた化学合成技術に対して、情報技術の支援を行い、中分子創薬における実用化を目指します。

中分子創薬では、例えば細胞内のタンパク質間相互作用（PPI）の阻害が可能になるなど、従来の低分子創薬とは異なる標的分子を狙うことも可能になります。計算と実験の協働によるPPIの網羅的予測法や、未知の標的分子の実験的な同定技術の開発なども併せて行っています。

### メンバー

2021年9月1日現在

#### 研究代表者

秋山 泰 情報理工学院 教授

#### 研究分担者

清尾 康志	生命理工学院 教授	大上 雅史	情報理工学院 助教
仙石慎太郎	環境・社会理工学院 教授	坂本 聡	生命理工学院 助教
三原 久和	生命理工学院 教授	正木 慶昭	生命理工学院 助教
山口 雄輝	生命理工学院 教授	柳澤 溪甫	情報理工学院 助教
山村 雅幸	情報理工学院 教授	倉山 文男	情報理工学院 特任助教
石田 貴士	情報理工学院 准教授	杉田 昌岳	情報理工学院 特任助教
関嶋 政和	情報理工学院 准教授		

#### 研究協力者

青山 健人	情報理工学院 研究員	藤江 拓哉	情報理工学院 研究員
秋川 元宏	情報理工学院 研究員	広川 貴次	筑波大学 医学医療系 生命医科学域 教授
伊澤 和輝	情報理工学院 研究員	吉野龍ノ介	筑波大学 医学医療系 生命医科学域 助教
高畠 和輝	情報理工学院 研究員	福西 快文	産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門 主任研究員
友利 貴人	生命理工学院 研究員		

# ペプチド医薬品開発向けの インテリジェント ナビゲーションシステムの開発



秋山 泰 情報理工学院 教授



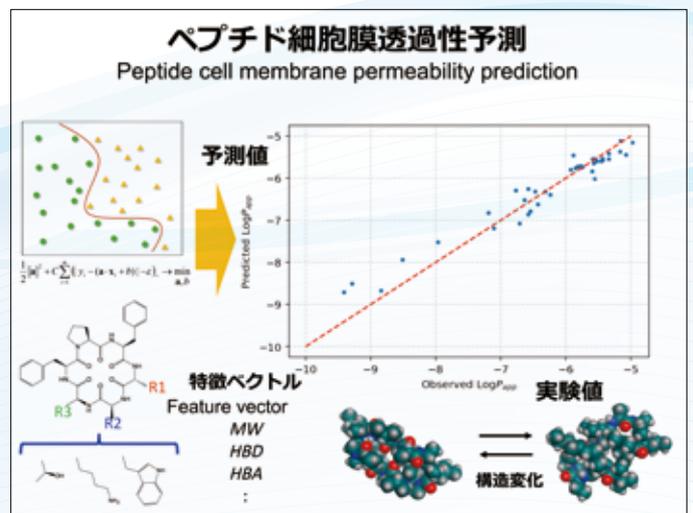
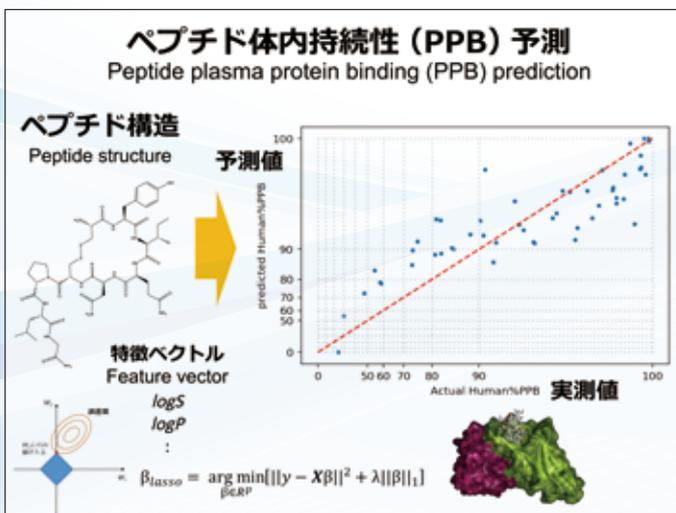
1990年 慶應義塾大学 大学院理工学研究科  
電気工学専攻 博士課程修了 工学博士  
1990年 通商産業省工業技術院  
電子技術総合研究所 研究官  
1992年 京都大学化学研究所 助教授  
1996年 技術研究組合新情報処理開発機構  
並列応用つくば研究室長  
2001年 産業技術総合研究所  
生命情報科学研究センター長  
2007年 東京工業大学 大学院情報理工学研究科 教授  
2016年 改組により現職

大上 雅史 情報理工学院 助教

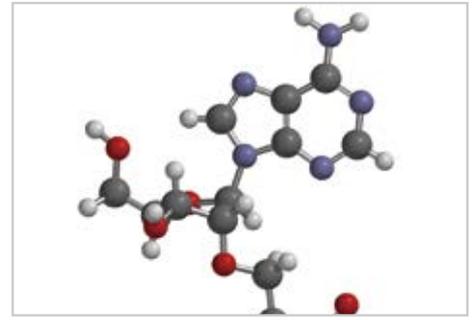


2014年 東京工業大学  
大学院情報理工学研究科  
計算工学専攻  
博士後期課程修了 博士(工学)  
2014年 日本学術振興会 特別研究員 PD  
2015年 東京工業大学  
大学院情報理工学研究科 助教  
2016年 東京工業大学  
情報理工学院 助教  
2020年 助教(テニュアトラック)任用 現職

注目を集めるペプチド医薬品の開発においては、ヒト細胞膜に対する十分な透過性を確保する事と、対象とする疾患に合わせた適切な体内持続性を確保することの2つが技術的な課題となっています。MIDLではAIスパコンTSUBAME 3.0を用いた大規模分子動力学シミュレーションおよび機械学習の組み合わせによって、実際に化合物を合成して様々なアッセイを行うことなく迅速にペプチド医薬品候補化合物のヒト細胞膜透過性および体内持続性を予測する技術の開発を行っています。予測技術に基づき、ペプチド医薬品の開発を開発初期段階からナビゲートすることで、効率的なペプチド医薬品開発に貢献します。



# 人工核酸と in silico 毒性予測を用いる核酸創薬基盤技術



清尾 康志 生命理工学院 教授



1996年 東京工業大学 大学院生命理工学研究科  
バイオサイエンス専攻  
博士後期課程修了 博士 (理学)  
1996年 吉富製薬株式会社  
1999年 東京工業大学 大学院生命理工学研究科  
助手  
2002年 東京工業大学  
フロンティア創造共同研究センター 助教授  
2007年 東京工業大学 大学院生命理工学研究科  
准教授  
2021年 東京工業大学 生命理工学院 教授就任 現職

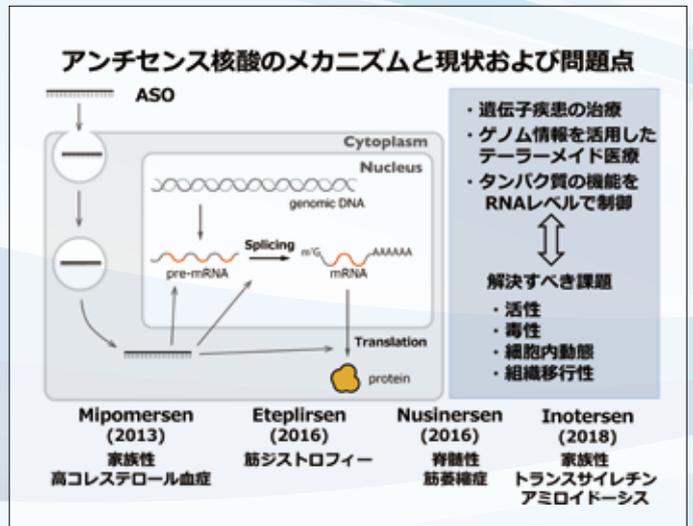
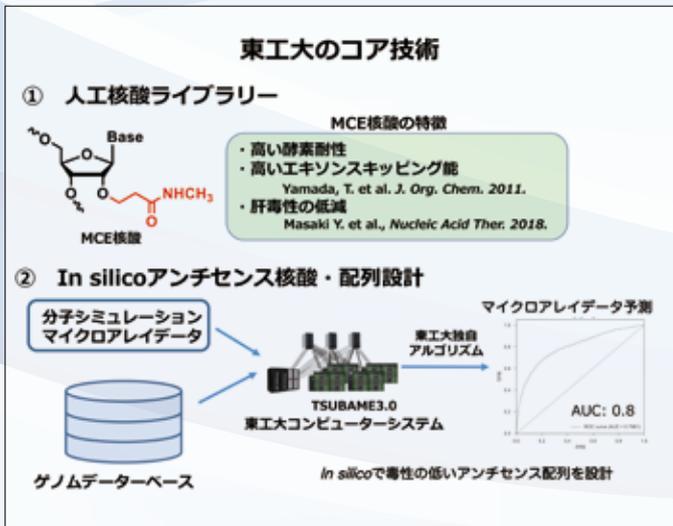
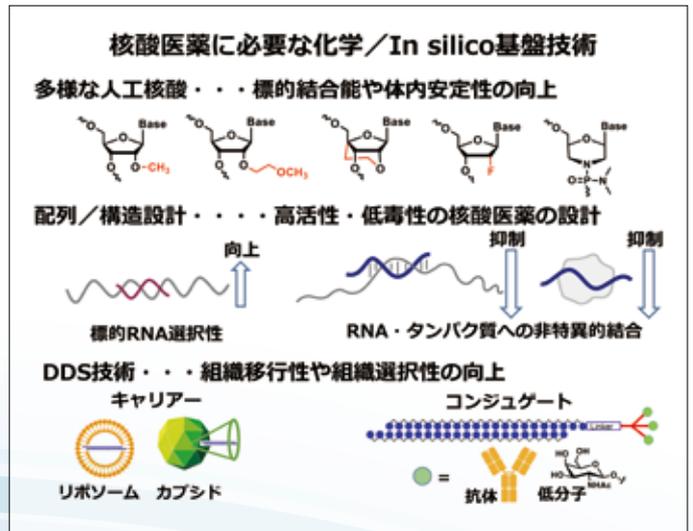
正木 慶昭 生命理工学院 助教



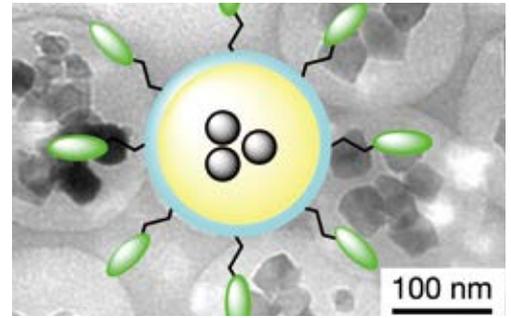
2010年 東京工業大学 大学院生命理工学研究科  
分子生命科学専攻  
博士後期課程修了 博士 (理学)  
2010年 米国スク립ス研究所 博士研究員  
2013年 東京工業大学 大学院生命理工学研究科  
助教  
2016年 改組により現職

20世紀後半から始まった核酸医薬の研究は、近年になって花開き、ここ数年で Exondys 51、Spinraza、Onpatro、Tegsediなどの大型新薬の承認が目白押しです。その一方、核酸分子のもつ体内動態や毒性など未解決の問題により、現状では核酸医薬のポテンシャルが100%発揮されているとはいえません。

本プロジェクトでは独自の人工核酸と in silico 毒性予測技術を融合した核酸創薬基盤技術を開発し、核酸医薬の新たなブレークスルーを目指します。



# 磁性ナノビーズを用いた 薬剤標的分子群の同定



山口 雄輝 生命理工学院 教授



1999年 東京工業大学 大学院生命理工学研究科  
バイオテクノロジー専攻  
博士後期課程修了 博士(工学)  
1999年 日本学術振興会 特別研究員  
2001年 科学技術振興事業団 さきがけプログラム研究者  
2002年 東京工業大学 大学院生命理工学研究科 助手  
2007年 東京工業大学 大学院生命理工学研究科 助教  
2009年 東京工業大学 大学院生命理工学研究科 准教授  
2013年 東京工業大学 大学院生命理工学研究科 教授  
2016年 改組により現職

坂本 聡 生命理工学院 助教



2003年 東北大学 大学院理学研究科 化学専攻  
博士後期課程修了 博士(理学)  
2003年 ペンシルバニア大学 化学科  
博士研究員  
2005年 東京工業大学 大学院生命理工学研究科  
助手  
2007年 東京工業大学 大学院生命理工学研究科  
助教  
2016年 改組により現職

創薬における標的分子(タンパク質)の選択は、創薬開発の成否を分ける重要なポイントです。中分子医薬品は、低分子や抗体医薬品と異なり標的タンパク質の細胞内局在や立体構造情報に依存しないため、これまで創薬標的と見なされていなかったタンパク質も創薬標的となる可能性があり、新たな発想が求められています。我々は、磁性ナノビーズを用いたバイアスなしスクリーニングにより創薬標的分子を同定する手法を開発してきました。MIDLでは、中分子創薬に向けて新規な創薬標的分子を探索・同定する一方、中分子リード化合物の安全性試験(副作用・オフターゲット効果の評価)を磁性ナノビーズを用いて行い、中分子創薬に資する予定です。

### 磁性ナノビーズを用いた薬の細胞内標的因子の探索・同定法

#### 新規アフィニティ精製用担体、FGビーズの開発

従来のビーズよりも  
1) 小さく(比表面積大)  
2) 物理的、化学的に安定で  
3) 優れた表面性状をもつため  
圧倒的に優れた効率と純度で  
標的分子を精製可能。

本字が有する特許のライセンスにより、多摩川精機(株)が製品化・販売中。

既知の薬物/薬剤標的因子を用いた性能比較評価結果

#### アフィニティ精製のスキーム

Kawaguchi et al. Nucleic Acids Res 1989; Shimizu et al. Nature Biotechnol 2000; Nishio et al. Colloids Surf B Biointerfaces 2008; 特許公開10-195099; 特許公開2000-351814; 特許公開2002-090366; 特許公開2002-131320; 特許公開2002-284772; 特許公開2005-200643; 特許公開2006-068131; 特許公開2006-131771; 特許公開2006-219353

### 薬標的因子同定の成功事例

#### 多様な薬理作用を示す薬、サリドマイド

ハンセン病の治療効果 主作用  
多発性骨髄腫の治療効果  
催吐作用  
奇形性 副作用

1950年代後半に開発され、強眠・鎮静剤として上市されたが、数年後、胎児への奇形性が発覚し、販売中止。1980年代、ハンセン病への治療効果が報告。2000年代に入り、ハンセン病や多発性骨髄腫などの治療薬として再び認可された。しかし、いずれの薬効についても作用メカニズムは長年不明だった。

#### サリドマイド結合因子の同定

サリドマイド固定化ビーズ

細胞内のE3ユビキチンリガーゼをサリドマイド結合因子として同定。

#### ターゲットバリデーション

E3ユビキチンリガーゼCR14<sup>CRBN</sup>がサリドマイドの薬効に関わっており、サリドマイドの細胞内標的であることを、モデル動物等を用いて検証。

Ito et al. Science 2010

### 創薬標的分子の同定に優れた磁性ナノビーズ「FGビーズ」：他の競合技術との比較

#### コア特許

発明の名前	特許番号
ポリマー-磁気微粒子の製造方法およびポリマー-磁気微粒子	特許4669951
ポリマー-磁気強磁性粒子の製造方法及びポリマー-磁気強磁性粒子	特許5152884

比較群	操作の簡便さ	純度の高さ	回収効率	創薬への応用
従来 アコロースビーズ製品群(数社より製造販売)	× 前処理に多くのステップと時間が必要であり、実験に長時間を要する。	× 非特異的な吸着が多く、目的以外の物質が多く不純物として得られる確率リスクが高い。	× 固定のために多量のリガンドが必要。固定化リガンドの濃度が低いと、回収率は低い。	× 不純物が多いため、創薬での使用はリスクが大きい。また、実績も見当たらない。
Dynabeads(磁気ビーズ、Thermo Fisher社製)	○ 前処理のステップが少なく、磁気利用で回収ステップを簡略化できる。	○ 素材の工夫、表面積が大きい。高純度で精製可能。	○ ビーズ径が大きい(1000-450nm)ため、比表面積が小さく回収率が低い。	× 磁気ビーズの先駆的存在だが、基礎研究での利用が主であり、創薬研究での実績は見当たらない。
本 コ ア 技 術 FG Beads(磁気ビーズ、多摩川精機社)	○ 前処理のステップが少なく、磁気利用で回収ステップを簡略化できる。	○ 素材・表面・内部の工夫により、創薬レベルに到達できるまでの精製純度を達成。	○ 磁気ビーズのメリットを活かし、かつビーズ径が極めて小さく(200nm)・単位体積当たりの回収率が最も高い。	○ 上市されている医薬品について、不明だった作用機序を解明し、その成果が医薬品の新規薬理作用の発見や創薬化合物の探索・同定に活かされた実績をもつ。

# 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

(東京工業大学・川崎市提案)

平成29年度拠点採択 (実施期間: 2017年9月~2022年3月)

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2017年7月に支援拠点として採択されました。

地域イノベーション・エコシステムの形成では、地域の成長に貢献しようとする地域大学に、事業プロデュースチームを創設し、地域内外の人材や技術を取り込みながら、地域中核企業等を巻き込んだビジネスモデルを構築していきます。国と地域が一体となって、地域が持つ強みを生かした科学技術イノベーションを推進し、グローバルな展開も視野にいたした地方創生に資する新産業・新事業の創出を目指します。

このプログラムでは、東京工業大学の情報理工学および生命理

工学の学問的蓄積とスパコン技術を活かして、IT創薬技術、人工ペプチド・人工核酸合成技術等のコア技術の融合による革新的な中分子創薬事業フローの構築を目指します。同プログラムは、東京工業大学のキャンパス内で実施されるだけでなく、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 TONOMACHI 2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ます。

中分子創薬分野にIT創薬の手法を導入する試みは独自性が高く、専門施設としては世界初となる見込みです。また川崎市内の企業等との産官学連携により、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で、中分子創薬の開発効率の大幅な向上を川崎市と協同で目指します。



# 世界に誇る社会システムと技術の革新で新産業を創る Wellbeing Research Campus “Tonomachi”

平成27年度FS事業採択、平成28年度本採択 (実施期間: 2015年12月~2020年3月)

科学技術振興機構 (JST) の平成27年度新規事業である「世界に誇る地域発研究開発・実証拠点 (リサーチコンプレックス) 推進プログラム」に東京工業大学が提案機関の1つとして、慶應義塾大学と共同で提案した「世界に誇る社会システムと技術の革新で新産業を創る Wellbeing Research Campus “Tonomachi”」が2015年11月にFS (feasibility study) 事業として採択され、2016年9月に本採択されました。

リサーチコンプレックスとは、地域において集積している研究機関、企業、大学等がそれぞれの活動を融合させ、世界の注目を集めるべく異分野融合による最先端の研究開発、成果の事業化、人材育成を一体的・統合的に展開するための複合イノベーション推進基盤です。同時にその拠点から誕生するシーズを新しいビジネスアイデアとし、速やかに実現に向かわせるための仕組みづくり、事業家の育成システムの構築も行い、「より

魅力的な生き方 (Wellbeing)」の実現に向けての国際的拠点となるべく一丸となって取り組みます。

東京工業大学は、Tonomachiリサーチコンプレックスが世界を先導する4つの中核技術領域のうちの「分子設計・ナノファブリケーション」領域を担当し、スーパーコンピューティングと実験を融合した分子設計技術の開発を行っています。ナノ医療イノベーションセンター (iCONM) が保有する機能性高分子スクリーニングシステムとインシリコ分子設計技術を融合させた改良型機能性高分子スクリーニングシステムの開発や、参画企業と協力した薬剤候補分子の計算設計技術の開発に、東工大が誇るスパコンSUBAME 3.0を用いて取り組んでいます。人材育成に係る活動として、IT創薬やデータサイエンスに関するセミナー等も殿町地域で開催しています。

## ◆ 殿町におけるリサーチコンプレックス推進事業

Tonomachi  
Wellbeing Research Campus

### 世界に誇る社会システムと技術の革新で新産業を創る Wellbeing Research Campus

2020年の殿町

#### 融合研究

機関・拠点連携の促進による  
異分野融合と新領域創造

#### 事業化支援

ニーズ・シーズマッチングや  
シードインキュベーションによる  
早期からの支援

#### 人材育成

ヘルスケア領域の  
アントレプレナーシップ、  
データサイエンティスト教育

#### 設備共同利用

最先端機器および情報基盤の  
共同利用の仕組み

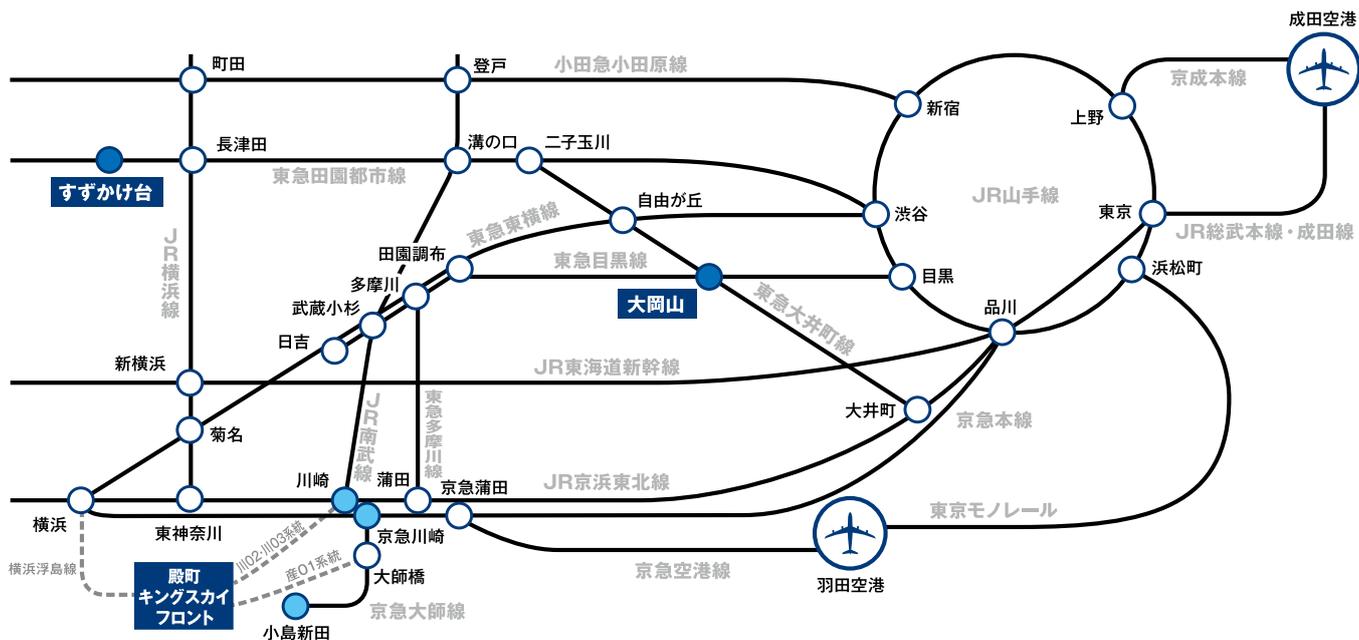
#### 〔提案機関〕

慶應義塾大学 (中核機関)  
川崎市 神奈川県 横浜市 大田区  
東京大学 東京工業大学 横浜市立大学  
神奈川県立産業技術総合研究所  
富士フイルム CYBERDYNE

#### 〔参画機関〕

東邦大学 横浜国立大学 理化学研究所  
国立医薬品食品衛生研究所 実験動物中央研究所  
ヤマトロジスティクス 味の素  
ジョンソン・エンド・ジョンソン ケイエスピー  
ペプチドリーム 横浜銀行 イーピーエス  
川崎市産業振興財団 大田区産業振興協会

推進体制  
まちづくり



**殿町拠点**

〒210-0821  
 神奈川県川崎市川崎区殿町3-25-10  
 Research Gate Building  
 TONOMACHI 2-A棟 1階1C  
 TEL: 044-589-8691  
 FAX: 044-589-8692



- 京浜急行大師線 小島新田駅下車 徒歩15分
- JR川崎駅東口 臨港バス  
 20番のりば「浮島橋」行 (急行・快速) 「キングスカイフロント入口」下車 徒歩4分  
 16番のりば「浮島バスターミナル」行 (川03系統) 「キングスカイフロント入口」下車 徒歩4分  
 20番のりば「キングスカイフロント東」行 (川02系統) 「殿町」下車 徒歩3分

**すずかけ台拠点**

〒226-8501 神奈川県横浜市緑区長津田町4259  
 (メールBox : J2-11)  
 <オフィス> J2棟16階1603号室  
 TEL/FAX: 045-924-5624  
 <実験室> J3棟4階408号室  
 ○東急田園都市線 すずかけ台駅下車 徒歩10分



**大岡山拠点**

〒152-8550 東京都目黒区大岡山2-12-1  
 (メールBox : W8-76)  
 <研究室> 本館地階B03号室  
 TEL: 03-5734-3645  
 FAX: 03-5734-3646  
 <サーバー室> 本館地階B02号室  
 ○東急大井町線・目黒線 大岡山駅下車 徒歩5分

